



**HAL**  
open science

# Relations entre les lésions cutanées hypo et hyperpigmentées et les troubles neurologiques chez l'enfant

Sandra Vanotti

► **To cite this version:**

Sandra Vanotti. Relations entre les lésions cutanées hypo et hyperpigmentées et les troubles neurologiques chez l'enfant. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00990663

**HAL Id: dumas-00990663**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00990663>**

Submitted on 13 May 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS  
Faculté de Médecine**

**THESE**

**Présentée pour obtenir le titre de Docteur en Médecine**

**RELATIONS ENTRE LES LESIONS CUTANEEES HYPO ET  
HYPERPIGMENTEES ET LES TROUBLES NEUROLOGIQUES CHEZ  
L'ENFANT**

**Soutenue le Vendredi 25 octobre 2013 par**

**Sandra VANOTTI  
Interne des hôpitaux de Nice**

**Devant le Jury composé des membres suivants :**

**Professeur Jean Philippe LACOUR Président**

**Professeur Marc ALBERTINI Examineur**

**Professeur Etienne BERARD Examineur**

**Docteur Catherine FOSSOUD Examineur**

**Docteur Christine CHIAVERINI Directrice de thèse**

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTÉ DE MÉDECINE**

---

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

<b>Doyen</b>	M. BAQUÉ Patrick
<b>Assesseurs</b>	M. BOILEAU Pascal M. HÉBUTERNE Xavier M. LEVRAUT Jacques
<b>Conservateur de la bibliothèque</b>	M. SCALABRE Grégory
<b>Chef des services administratifs</b>	Mme CALLEA Isabelle
<b>Doyens Honoraires</b>	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

**Professeurs Honoraires**

M. BALAS Daniel	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BLAIVE Bruno	M. LAPALUS Philippe
M. BOQUET Patrice	M. LAZDUNSKI Michel
M. BOURGEON André	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. BOUTTÉ Patrick	M. LE BAS Pierre
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LE FICHOUX Yves
Mme BUSSIERE Françoise	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
M. DAR COURT Guy	M. MATTEI Mathieu
M. DELMONT Jean	M. MOUIEL Jean
M. DEMARD François	Mme MYQUEL Martine
M. DOLISI Claude	M. OLLIER Amédée
M. FREYCHET Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. GÉRARD Jean-Pierre	M. SCHNEIDER Maurice
M. GILLET Jean-Yves	M. SERRES Jean-Jacques
M. GRELLIER Patrick	M. TOUBOL Jacques
M. HARTER Michel	M. TRAN Dinh Khiem
M. INGLES AKIS Jean-André	M. ZIEGLER Gérard
M. LALANNE Claude-Michel	

**M.C.A. Honoraire**

Mlle ALLINE Madeleine

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques

M. BASTERIS Bernard  
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie  
 M. EMILIOZZI Roméo  
 M. GASTAUD Marcel  
 M. GIRARD-PIPAU Fernand  
 M. GIUDICELLI Jean  
 M. MAGNÉ Jacques  
 Mme MEMRAN Nadine  
 M. MENGUAL Raymond  
 M. POIRÉE Jean-Claude  
 Mme ROURE Marie-Claire

### PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

### PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)

M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

### PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

## PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste Médecine Générale

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)  
M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)  
M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)  
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. DELOTTE Jérôme Gynécologie-Obstétrique (54.03)  
M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)  
Mme DONZEAU Michèle Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)  
M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)  
M. FRANKEN Philippe Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)  
M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)  
Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)  
Mlle LANDRAUD Luce Bactériologie-Virologie (45.01)  
Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)  
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)  
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)  
M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)  
M. PHILIP Patrick Cytologie et Histologie (42.02)  
Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)  
Mlle PULCINI Céline Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)  
M. ROUX Christian Rhumatologie (50.01)  
M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)  
M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

## PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. DIOMANDE Mohenou Isidore Anatomie et Cytologie Pathologiques  
M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale  
M. MAKRIS Démosthènes Pneumologie  
M. PITTET Jean-François Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale  
Mme POURRAT Isabelle Médecine Générale

## MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar Biophysique et Médecine Nucléaire  
M. GARDON Gilles Médecine Générale  
Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale  
M. PAPA Michel Médecine Générale

## PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M. BERTRAND François Médecine Interne  
M. BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie  
M. CHEVALLIER Daniel Urologie  
Mme FOURNIER-MEHOUS Manuella Médecine Physique et Réadaptation  
M. MAGNÉ Jacques Biophysique  
M. QUARANTA Jean-François Santé Publique

# **Remerciements**

*A mes parents,*

*Je vous remercie pour les valeurs humaines que vous m'avez transmises et qui sont pour moi une grande richesse... je suis très fière d'être votre fille...*

*A ma famille et proches,*

*Merci à tous pour votre soutien tout au long de ces années, vos conseils et bien d'autres choses qui me sont très précieuses...*

***Aux membres du jury,***

**A Mme le Docteur Christine CHIAVERINI,**

Merci d'avoir dirigé ce travail. Je vous suis reconnaissante pour le temps, l'aide, les conseils et le soutien que vous m'avez apporté pour la réalisation de cette thèse. Votre regard critique m'a été très précieux. Je vous remercie également pour m'avoir fait partager votre savoir en dermatologie pédiatrique.

**A M. le Professeur Jean Philippe LACOUR**

Merci d'avoir accepté de présider ce jury. Je vous suis reconnaissante de m'avoir permis de découvrir la dermatologie pédiatrique. J'ai beaucoup appris en assistant à vos consultations. Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

**M. Le Professeur Marc ALBERTINI**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Vos connaissances scientifiques et votre présence m'ont beaucoup apportées au cours de ces années d'internat.

**A M. Le Professeur Etienne BERARD**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. J'ai sincèrement apprécié l'enseignement que vous m'avez apporté tout au long de ces années d'internat et la gentillesse avec laquelle vous m'avez toujours accueillie.

**A Mme. Le Docteur Catherine FOUSSOUD**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. C'est avec grand plaisir que j'ai pris part à vos consultations dans le cadre du CERTA entourée d'une équipe accueillante.

A mes Maîtres d'internat qui tour à tour m'avez transmis votre savoir. Ces années d'internat furent très instructives. Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Au Pr BOUTTE qui nous a accompagnés tout au long de ces années. Merci pour votre investissement dans l'enseignement que vous nous avez transmis.

Et je tiens également à remercier Dr Fossoud, Dr Pitelet, Dr Richelme, Dr Perelman de m'avoir permis de recruter leurs patients pour cette étude. Merci également à l'équipe des urgences pédiatriques qui ne me verront plus venir avec mon petit matériel pour recueillir mes données. Merci aussi à l'équipe des consultations pour m'avoir laissé disposer d'un bureau pour voir les patients.



Merci à F. Gastaud et son équipe pour les 6 mois bien agréables passés à leur côté.

A Mr Fontas et A. Tran pour leur aide « statistique ». Au Pr Passeron pour m'avoir transmis aussi rapidement les documents dont j'ai eu besoin.

J'en oublie certainement encore et je m'en excuse. Encore un grand merci à tous ceux qui m'ont permis d'avancer au cours de ces années et ainsi à concrétiser mon projet professionnel.

# ***Sommaire***

Liste des Abréviations

**INTRODUCTION ..... 11**

**I. Relation entre peau et système nerveux au cours de l'embryogénèse .....12**

**A. Formation du système nerveux central et périphérique**

**B. Les cellules de la crête neurale**

**C. De la crête neurale aux mélanocytes**

**II. La mélanogénèse .....21**

**A. Les mélanocytes**

**B. Le mélanosome**

1. Usine de production de la mélanine

2. Transport des mélanosomes

**C. Régulation de la mélanogénèse**

**III. Maladies neuro-pigmentaires chez l'enfant.....26**

**A. Anomalie de la différenciation et de la migration**

*Sclérose Tubéreuse de Bourneville*

*Syndrome de Waardenburg*

**B. Voie métabolique commune**

**1. Hypopigmentation**

**-Atteinte de la voie des lysosomes**

*Syndrome de Chediak-Higashi*

*Syndrome de Griscelli*

**-Maladies métaboliques donnant lieu à une intoxication**

**Par accumulation d'acides aminés**

*Phénylcétonurie*

*Homocystinurie*

**Par déficit d'oligoélément**

*Maladie de Menkès*

**2. Hyperpigmentation**

**Maladies de la voie de signalisation RAS ou « rasopathies »**

*Neurofibromatose de type 1*

*Syndrome de Légius*

*Syndrome Léopard*

*Autres rasopathies*

**C. Mosaïcisme génétique**

**1. Hypopigmentation**

*Hypomélanose de Ito*

**2. Hyperpigmentation**

*Hypermélanose naevoïde linéaire et convolutive*

**D. Autres génodermatoses**

*Ataxie télangectasique*

*Syndromes des chromosomes en anneaux*

**ETUDE CLINIQUE .....56**

<b>I. Justification de l'étude .....</b>	<b>56</b>
<b>II. Objectifs .....</b>	<b>56</b>
<b>A. Objectif principal</b>	
<b>B. Objectifs secondaires</b>	
<b>III. Critères de jugement .....</b>	<b>57</b>
<b>A. Critère de jugement principal</b>	
<b>B. Critères de jugement secondaires</b>	
<b>IV. Type d'étude .....</b>	<b>59</b>
<b>V. Ethique .....</b>	<b>60</b>
<b>VI. Sélection des patients .....</b>	<b>60</b>
<b>A. Critères d'inclusion</b>	
<b>B. Critères de non inclusion</b>	
<b>C. Critères d'exclusion</b>	
<b>VII. Nombre de sujets nécessaires .....</b>	<b>62</b>
<b>VIII. Déroulement de l'étude .....</b>	<b>62</b>
<b>IX. Outils d'analyses statistiques .....</b>	<b>63</b>
<b>RESULTATS ET DISCUSSION .....</b>	<b>63</b>
<b>I. Généralités .....</b>	<b>63</b>

<b>II. Analyses du critère de jugement principal.....</b>	<b>65</b>
<b>III. Analyse des critères de jugement secondaires.....</b>	<b>65</b>
<b>A. Prévalence</b>	
<b>B. Caractéristiques des patients</b>	
1. Phototype	
2. Age	
<b>C. Caractéristiques des taches</b>	
1. Teinte	
2. Taille	
3. Forme	
4. Localisation	
5. Distribution	
6. Bordures	
<b>D. Patients épileptiques et avec troubles des apprentissages</b>	
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>73</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>80</b>
<b>PERSPECTIVES.....</b>	<b>80</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>82</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>92</b>
<b>Annexe 1 : Fiches recueil de données taches hyper et hypopigmentées</b>	
<b>Annexe 2 : Questionnaires patients des urgences et avec troubles neurologiques</b>	

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACTH : Adrenocorticotropie hormone

AMPc : Acide adénosine monophosphorique cyclique

ASP : Agouti signaling protein

BLOC3 : Biogenesis of lysosome-related organelle complex

BMPs : Bone morphogenetic proteins

BRAF : v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CamKII : Ca<sup>2+</sup> /Calmodulin-dependent protein kinase II

CAMs : Cell adhesion molecules

CBS : Cystathionine-β-synthase

Cdk-2 : Cyclin-dependent kinase 2

CHS, Chediak-higashi syndrome

c-Kit : Cytokine receptor

c-Met : MNNG HOS transforming gene

Dct : Dopachrome tautomérase

DCT : DopachromeTautomerase

DHI: 5,6-Dihydroxyindole

DHICA: 5,6-Dihydroxyindole-2-carboxylique

DOPA: Dihydroxyphénylalanine

EDN3 : Endothelin 3

EDNRB : Endothelin receptor type B

ET : Endothéline

FGF : Fibroblast growth factor

GDF : Growth and differentiation factor

GFAP : Glial fibrillary acidic protein

HGF : Hepatocyte growth factor

HMG : High mobility group

HPS : Hermansky-pudlak syndrome

Kitl : Cytokine receptor ligand

LWNH : Linear and whorled nevoid hypermelanosis

MAP Kinases : Mitogen-activated protein kinases

Mart-1 : Melanoma-associated antigen recognized

MITF : Microphthalmia-associated transcription factor

mTOR : mammalian Target of rapamycin

MYO5A : Myosin 5A

NK : Natural Killer

NO : Monoxyde d'Azote

NRAS : Neuroblastome rAS viral

PAX3 : Paired box 3

PI3K : Phosphatidylinositol-3-kinase

PK : Protéine kinase

PKC : Protéine kinase C

Pmel17 : Melanocyte-specific glycoprotein 17

POMC : Pro-opiomelanocortine

Rab27a : Ras related protein 27a

RAS : Rat sarcoma

SCF : Stem cell factor

SHH : Sonic hedgeHog

SNAI2 : Snail homolog 2

SNCFC : Neuro-cardio-facio-cutané

SOS1 : Son of sevenless drosophile

SOX10 : Sex determining region Y-box 10

SRY : Sex determining factor

TGF-b : Transforming growth factors

TRP : Tyrosinase related protein

TRP : Tyrosinase-related protein

TYR : Tyrosinase

Wnts : Wingless related

$\alpha$ MSH :  $\alpha$  Melanocyte stimulating hormone ou mélanocortine



## INTRODUCTION

La peau (du latin *pellis*) est à la fois l'organe le plus lourd (3 à 3.5 kg, c'est à dire 2 fois le poids du cerveau) et le plus étendu du corps humain (1.5 à 2 m<sup>2</sup> chez un adulte jeune, de taille moyenne). Frontière de l'organisme, la peau est notre première ligne de défense contre les agressions climatiques, physiques, chimiques et biologiques de notre environnement. Elle est aussi le vecteur du sens du toucher et la première image de nous que nous offrons au monde extérieur. La peau et ses anomalies peuvent parfois donner de précieuses informations sur la santé de notre corps, parfois véritable « marqueur » d'une maladie plus générale. La pigmentation cutanée fait partie intégrante de cette architecture complexe, avec une relation étroite entre les mélanocytes et les cellules de la crête neurale dont ils sont issus. Pendant la période embryonnaire en effet, se déroule une séquence d'évènements cellulaires complexes tout d'abord au sein de la crête neurale permettant la différenciation des mélanoblastes, précurseurs des mélanocytes, puis leur migration jusqu'à l'épiderme où ils vont multiplier et se différencier en mélanocytes, cellules productrices de mélanine (pigment définissant la couleur de la peau et des cheveux). Bien sûr, tout cet enchaînement parfaitement orchestré est finement régulé par des cascades moléculaires toutes aussi complexes et pour certaines encore non élucidées.

Les lésions pigmentées (hypo ou hyperpigmentées) sont courantes chez l'enfant. Elles peuvent être source d'inquiétude pour les parents et/ou les médecins suivant leur nombre, leur taille ou encore leur aspect. En effet certaines d'entre elles sont associées et parfois très évocatrices de tableaux génétiques complexes, avec atteinte neurologique parfois sévère tel que la Sclérose Tubéreuse de Bourneville (hypopigmentation en feuille de Sorbier) ou la Neurofibromatose de type 1 (tache café au lait). Cependant, malgré leur fréquence, aucune étude prospective comparative n'est disponible sur la valeur sémiologique et prédictive de troubles neurologiques des lésions pigmentées chez l'enfant en dehors de tableaux syndromiques typiques.

L'objectif principal de cette étude était de rechercher si les enfants suivis pour des troubles neurologiques (troubles des apprentissages épilepsie, autre) avaient plus de taches cutanées pigmentées (hypo ou hyper) que les enfants sans troubles neurologiques vus en pédiatrie générale.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence des lésions pigmentées chez les enfants qui consultent en neurologie et aux urgences. Les caractéristiques sémiologiques des lésions cutanées ont été analysées à la recherche de facteurs prédictifs éventuels d'atteinte neurologique.

Dans un premier chapitre, nous décrivons la relation entre la peau et le système nerveux au cours de l'embryogénèse puis dans un second chapitre les syndromes génétiques associant des troubles neurologiques et des lésions pigmentées.

Les résultats de cette étude seront ensuite présentés puis discutés dans la troisième et dernière partie.

### **I.Relation entre peau et système nerveux au cours de l'embryogénèse**

Tous les vertébrés passent par des stades de développement comparables après la fécondation. On assiste en premier lieu à la segmentation de l'œuf au cours de laquelle l'augmentation du nombre de cellules aboutit à une structure de type blastula. Vient ensuite la phase de gastrulation pendant laquelle se mettent progressivement en place les trois feuilletts embryonnaires:

- L'ectoderme : feuillet le plus externe qui recouvre l'embryon d'où dérivent le système nerveux et l'épiderme (kératinocytes et mélanocytes) ainsi que les annexes cutanées ;
- Le mésoderme : feuillet intermédiaire à l'origine du derme, des vaisseaux et des muscles pilo-moteurs, de la corde et des somites ;
- L'endoderme : feuillet le plus interne qui délimite le tube digestif.

Jusqu'au 60ème jour, l'embryon est recouvert d'un épithélium simple, formé d'une couche de cellules germinatives à forte activité mitotique et d'une couche de cellules plus âgées qui forment une couche superficielle, le périderme.

Après 60 jours, l'épiderme prend progressivement son aspect définitif en plusieurs couches correspondant aux différents stades de la kératinisation. Les mélanocytes, qui arrivent des crêtes neurales, s'intercalent alors entre les cellules germinatives. La couche cornée est présente dès la 24ème semaine.

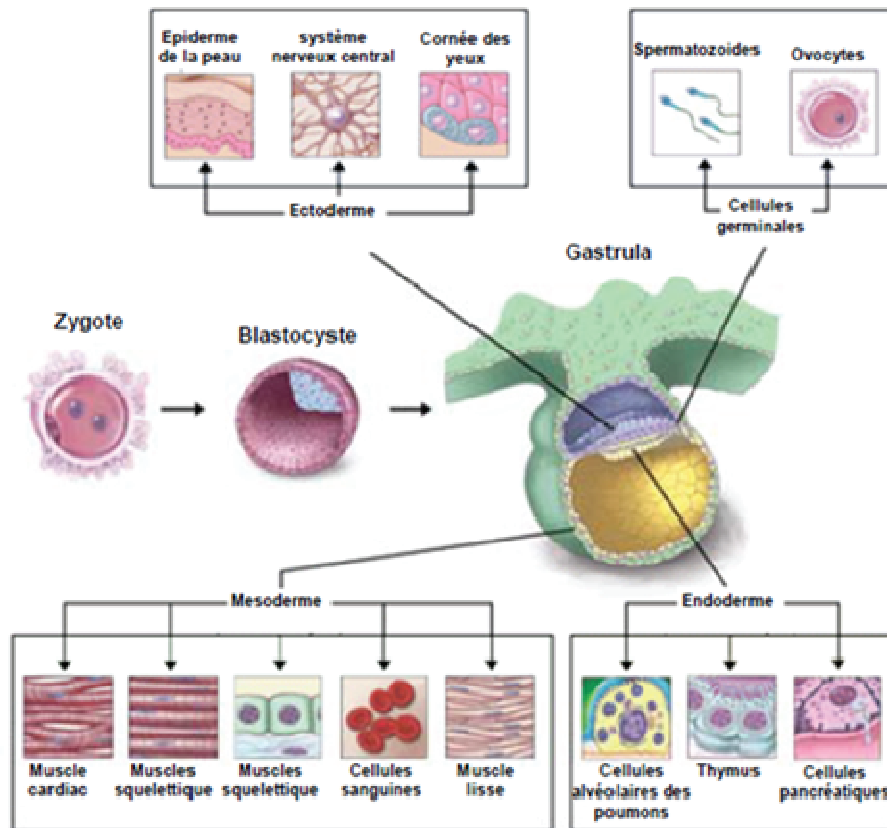


Figure 1 : Différenciation des cellules dans les différents tissus de l'organisme. Adapté de : What is a Cell? by the National Center for Biotechnology Information (modifié).

Les anomalies du développement du tissu ectodermique conduisent à un groupe d'affections appelées phacomatoses (du grec « Phakos » forme de lentille et « Oma » tumeur). Il s'agit d'un groupe d'affections neuro-cutanées le plus souvent génétiques aboutissant à des malformations diverses du névraxe et des tumeurs de petite taille (les phacomies) cutanées, nerveuses et oculaires. (Touraine, CHU St Etienne). Parmi celles associant des troubles pigmentaires et neurologiques on retrouve la neurofibromatose type 1 (NF-1) ou maladie de Recklinghausen, la neurofibromatose type 2 (NF-2), la sclérose tubéreuse de Bourneville ou encore l'ataxie télangiectasie.

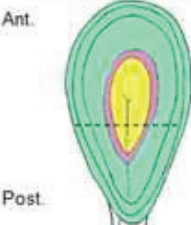

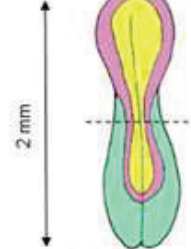
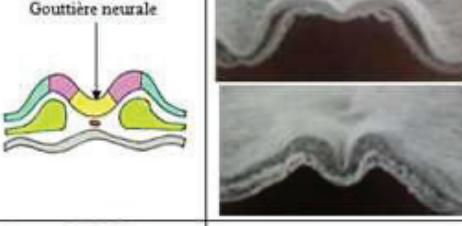
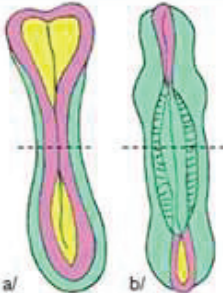
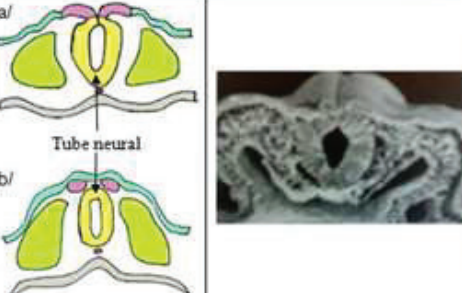
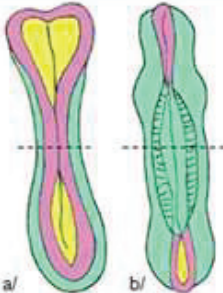
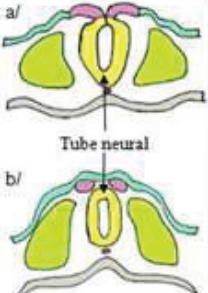

### A. Formation du système nerveux central et périphérique

D'un point de vue anatomique le système nerveux se divise en système moteur, système sensitif/sensoriel et système végétatif (ou autonome), chacun ayant une

partie périphérique, les ganglions et les nerfs, et une partie centrale, le cerveau et la moelle épinière.

La morphogénèse du système nerveux est un phénomène très précoce qui se déroule au cours de la neurulation. Elle débute dès le 19<sup>e</sup> jour avec la formation de la plaque neurale et toutes les divisions principales du système nerveux central sont formées à partir de la 12<sup>e</sup> semaine. La maturation en revanche, se poursuit au-delà de la naissance.

Le tableau ci-après illustre les principales étapes de la formation du tube neural, à l'origine du système nerveux central, et des crêtes neurales responsables de l'essentiel du système nerveux périphérique chez l'Homme (Figure 2).

Stades	Vue dorsale de l'embryon	Coupe transversale	Commentaires
Plaque neurale			 <p>Dès la troisième semaine après la fécondation dans l'espèce humaine, l'ectoderme, feuillet le plus externe s'épaissit le long de l'axe médian et dorsal de l'embryon. L'ectoderme situé au dessus de la corde forme la plaque neurale. Il est à l'origine du tissu nerveux.</p>
Gouttière neurale			 <p>L'invagination de la plaque neurale conduit à l'apparition du sillon neural, de la partie rostrale de cette dernière. La plaque neurale, est alors flanquée par deux replis neurales. Les parois du sillon neural forment alors la gouttière neurale.</p>
Tube neural			 <p>Les parois de la gouttière neurale vont se rapprocher puis se réunir pour former le tube neural. Dans un même temps, on assiste à la fusion des replis neurales. Les replis neurales migrent latéralement entre l'ectoderme superficiel et le tube neural. Ils forment alors les crêtes neurales à partir desquelles tous les neurones du système nerveux périphérique sont issus. Puis le tube neural se détache de l'ectoderme et s'enfonce.</p>

Légende :

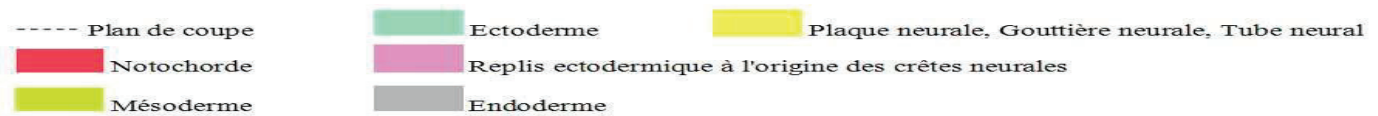


Figure 2 : Formation du tube neural chez les vertébrés d'après Purves, Bear et Wolpert (modifié).

L'induction du tissu nerveux à partir de l'ectoderme est sous la dépendance de signaux inhibiteurs. Il existe en effet chez l'embryon une voie de signalisation mettant en jeu les facteurs BMP/GDF, qui induisent la différenciation de l'ectoderme en épiderme. La neutralisation de ces facteurs est à l'origine de la différenciation de l'ectoderme non pas en épiderme mais en tissu neural. La formation du système nerveux chez les vertébrés est donc qualifiée de voie de différenciation par défaut (Figure 3).

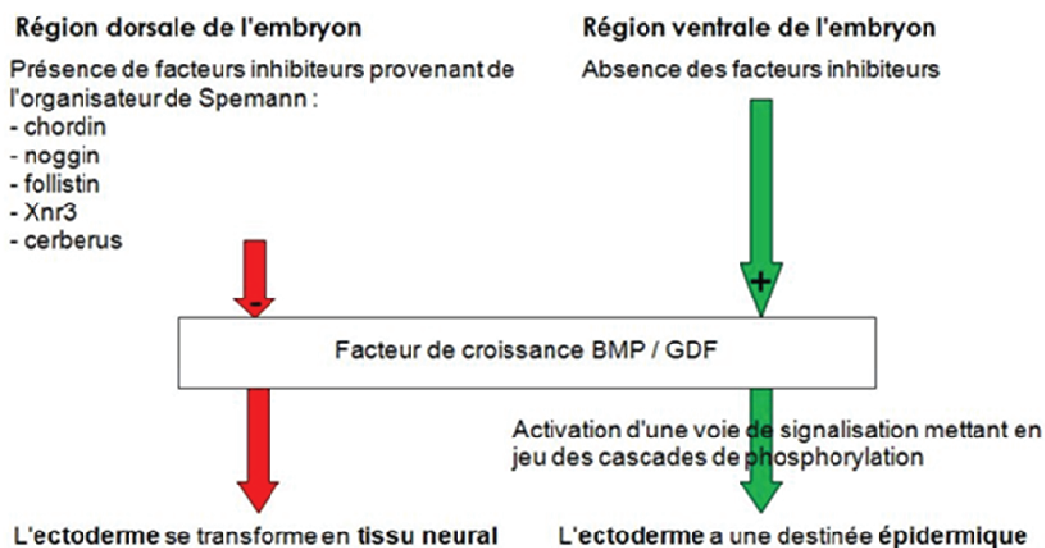


Figure 3 : Différenciation de l'ectoderme au cours de la gastrulation chez le xénope d'après Wolpert et Médecine Science (modifié).

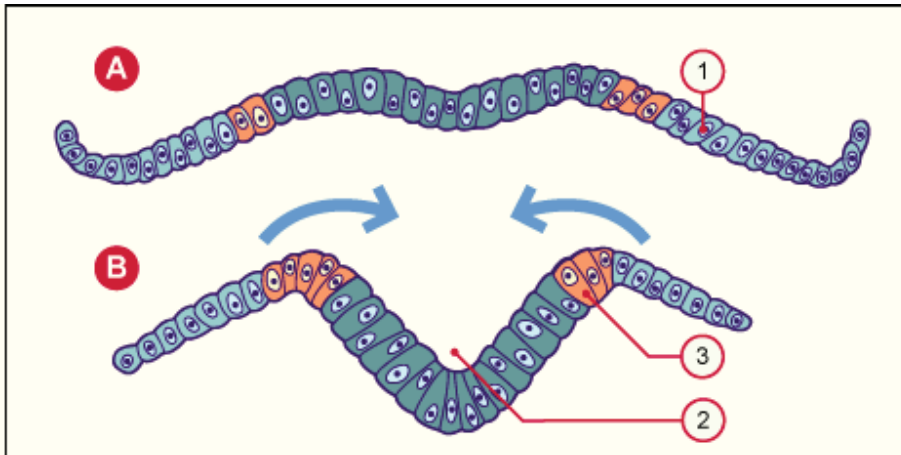
Au cours des dernières années, le développement embryonnaire du système nerveux central a pu être attribué à l'interaction complexe entre différentes molécules sécrétées telles que celles de la superfamille des TGF- $\beta$  et leurs membres, les BMPs, les FGFs et les Wnts, ainsi que les CAMs et certains gènes, en

particulier les gènes homéotiques. Ces facteurs agissent en association et selon une séquence spatio-temporelle spécifique. L'activation de certains de ces gènes déterminera notamment la différenciation des cellules neuroectoblastiques en neurones ou en cellules gliales. En outre, des facteurs exogènes tels que l'acide folique et le cholestérol sont également indispensables au développement harmonieux du tube neural.

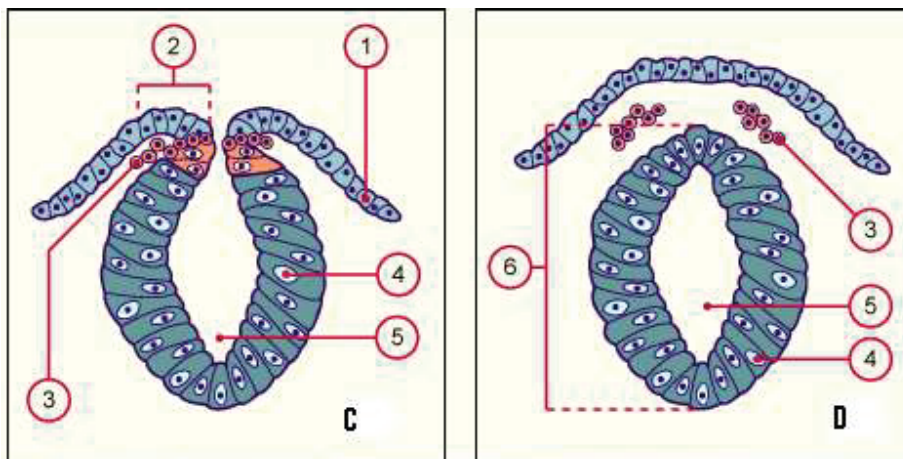
### **B. Les cellules de la crête neurale**

Les cellules de la crête neurale se forment chez l'embryon entre la troisième et la cinquième semaine de grossesse, à partir du tube neural, au sommet des bourrelets latéraux de la gouttière neurale qui proviennent du tube neural (Figure 4). Elles ont la particularité de migrer lors de la fermeture du tube neural, de coloniser divers tissus embryonnaires et de se différencier en de multiples types cellulaires : neurones, cellules gliales des systèmes nerveux sympathique parasympathique et sensoriel, cellules ganglionnaires digestives et cellules endocrines médullaires surrénaliennes, ou mélanoblastes puis mélanocytes (Figure 5).

Au niveau céphalique, la crête neurale donne naissance à des cellules mésenchymateuses qui se différencieront en divers tissus tel que parois aortique, région cono-troncale du cœur, vaisseaux des arcs branchiaux, squelette, cartilage et peau de la face, voûte crânienne, méninges, cellules endocrines médullaires thyroïdiennes, certaines cellules thymiques et arcs branchiaux.



Crête neurale en formation (stade plaque neurale) 1. Epiblaste 2. Gouttière neurale 3. Crête neurale. En orange figurent les cellules de la future crête neurale au début de la neurulation dans la région cervicale avec ébauche de formation de la gouttière neurale à 19 jours (A) et 23 jours (B).



(C) Crête neurale en migration (stade gouttière neurale). (D) Crête neurale après migration (Stade tube neural) 1. Epiblaste 2. Bourrelets neuraux 3. Cellules des crêtes neurales en migration 4. Neuroépithélium 5. Canal épendymaire 6. Tube neural.

Lors de la formation de la gouttière neurale puis du tube neural, des amas de cellules (orange) se détachent des lèvres latérales de la plaque neurale, constituant les crêtes neurales (D). En quittant le neuro-épithélium les cellules de la crête neurale perdent leur caractère cohésif.

Figure 4 : Formation des cellules de la crête neurale. Adapté de [www.embryology.ch](http://www.embryology.ch). Copyright: Dr. A. Senn et al, CHUV Lausanne.

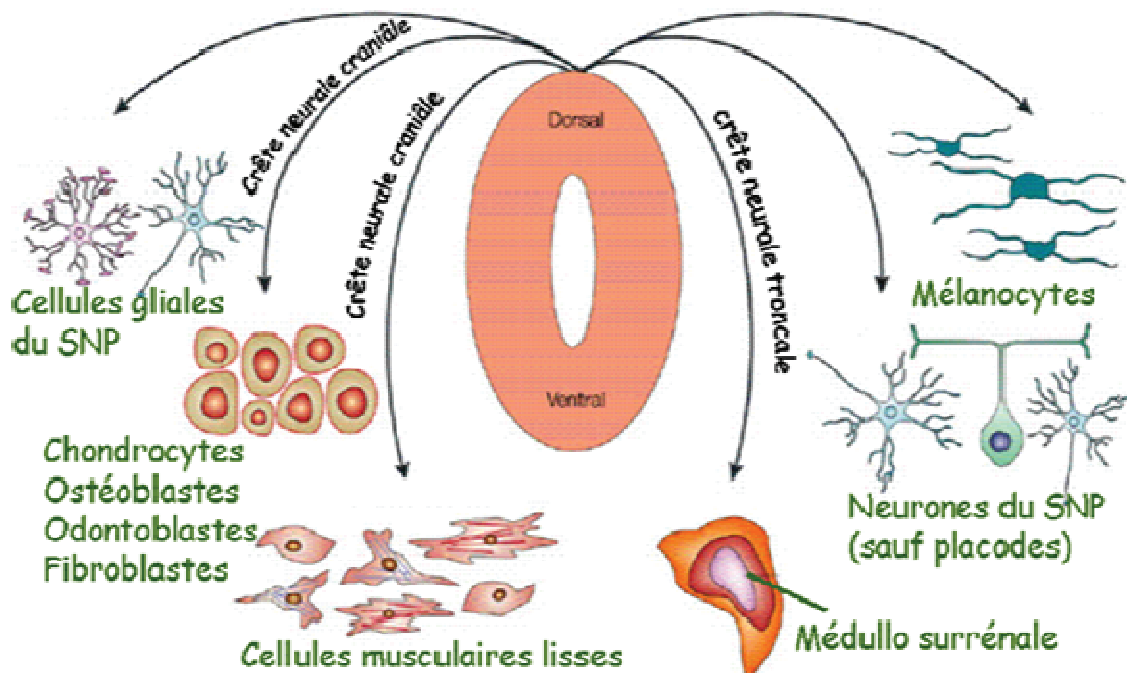


Figure 5 : Les cellules dérivées de la crête neurale. Adapté de : Aaron J. et al 2008. The making of a melanocyte: the specification of melanoblasts from the neural crest. SNP : Système Nerveux Périphérique.

La migration des cellules des crêtes neurales est liée notamment à la disparition des N-CAM (Cell Adhesion Molecules) et des cadhérines, exprimées par les cellules du tube neural, alors que des intégrines membranaires apparaissent. Les molécules de la famille des TGF- $\beta$  semblent stimuler le départ en migration des cellules de crêtes neurales en modifiant leurs propriétés d'adhérence au niveau des composants de la matrice extracellulaire (fibronectine, laminine, collagène) (Garamszegi N et al., 2010). En effet, pour se déplacer, ces cellules se lient par des récepteurs membranaires spécifiques (intégrines) aux molécules de la matrice extracellulaire (fibronectine et laminine). La fin de la migration cellulaire est associée à une ré-expression des cadhérines et des N-CAM, molécules favorables à l'adhésion des cellules.

Des études ont montré le rôle des molécules de la famille des BMPs, FGFs, Wnt, ainsi que de l'acide rétinoïque dans l'induction des crêtes neurales. Le SHH serait



quant à lui capable d'empêcher la dispersion des cellules de crêtes neurales en inactivant les intégrines  $\beta 1$ .

Les maladies liées à des anomalies de la migration ou de la prolifération des crêtes neurales sont regroupées sous le terme de neurocristopathies. Elles touchent de multiples organes avec une prédilection particulière pour la peau et le système nerveux. Les atteintes cutanées sont principalement à type de troubles de la pigmentation, témoignant d'une anomalie de la lignée mélanocytaire, mais aussi à type d'anomalies vasculaires. Les atteintes extra-cutanées évoquant une origine embryologique commune touchent le développement crânio-facial ou neurosensoriel.

Les neurocristopathies peuvent relever soit d'un défaut de migration ou de la morphogénèse tel que le syndrome de Waardenburg qui associe des défauts de pigmentation, à une surdité et un hypertélorisme ou encore la maladie de Hirschsprung, la maladie de DiGeorge... ; ou d'une prolifération tumorale tel que la neurofibromatose de type 1 (la plus fréquente des neurocristopathies), la sclérose tubéreuse de Bourneville, le phéochromocytome...

### **C. De la crête neurale aux mélanocytes**

La différenciation des mélanoblastes en mélanocytes se produit entre la 8<sup>ème</sup> et la 14<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire. Après une migration qui s'effectue selon un axe dorso-ventral et crânio-caudal, les mélanoblastes issus de la crête neurale, atteignent la couche basale de l'épiderme et les follicules pileux pour y terminer leur différenciation (Lin and Fisher, 2007 ; Boissy and Nordlund, 1997). Ils colonisent le derme et l'épiderme avant la différenciation des poils puis se répartissent au hasard sans localisation privilégiée dans l'ébauche pileuse. Ce n'est qu'après le sixième mois de la vie intra-utérine, que les mélanocytes se localiseront dans l'infundibulum et au sommet de la papille dermique dans le bulbe pileux. Le nombre des mélanocytes dermiques diminue durant la gestation et ils ont virtuellement disparu à la naissance, alors que les mélanocytes épidermiques établis à la jonction dermo-épidermique continuent de proliférer et commencent à produire des mélanosomes dans lesquels est synthétisée la mélanine (Démarchez. M, le mélanocyte et la pigmentation).

Les principaux facteurs impliqués dans la migration et la différenciation des mélanoblastes ont été identifiés initialement à partir de modèles murins. L'étude des hypomélanoses humaines a par la suite confirmé que certains gènes essentiels régulaient les différentes étapes du développement des mélanocytes (Figure 6) tel que MITF mais également PAX3, SOX10, c-Kit, Kitl ou SCF, EDN3 et EDNRB (Schallreuter, 2007 ; Giebel et al. 1991 ; thèse de Nissan X).

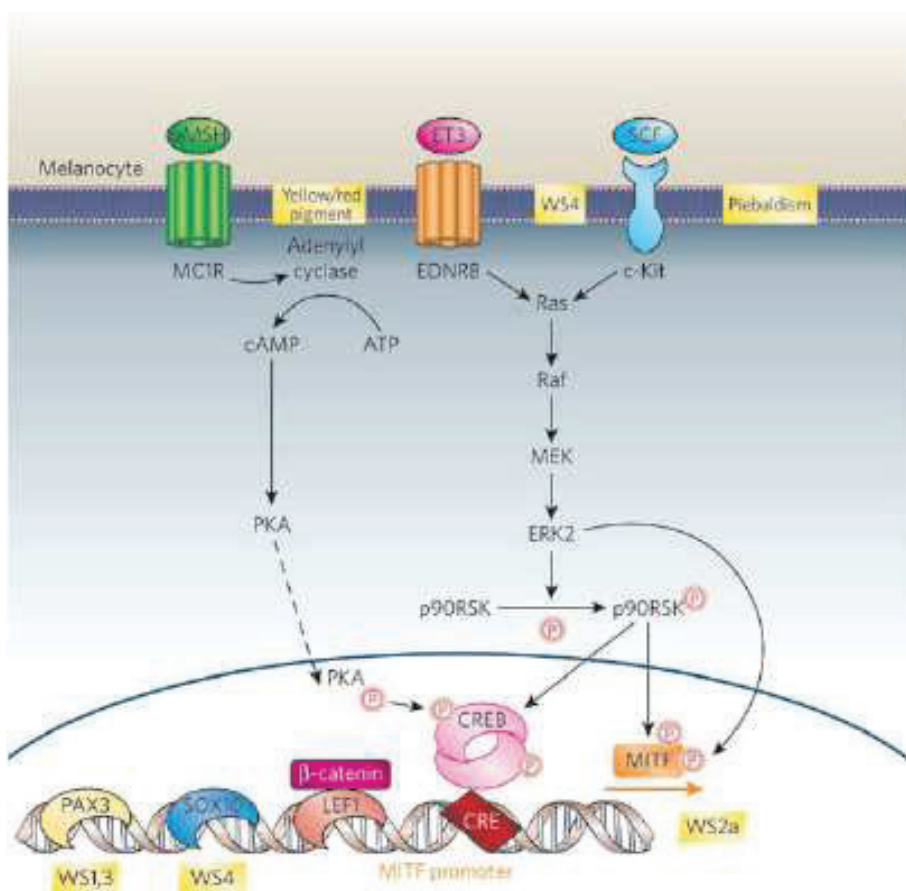


Figure 6 : Schéma représentant les principaux gènes impliqués dans la différenciation des mélanocytes au cours du développement embryonnaire. Source : Lin JY et al., 2007. Melanocyte biology and skin pigmentation.

## II. La mélanogénèse

La mélanogénèse est le processus de fabrication et de distribution de la mélanine dans l'épiderme et les poils (Figure 7). Il existe deux types de mélanines, l'eumélanine de couleur brune ou noire, protectrice et la phaéomélanine de couleur jaune ou rouge-orangé, peu protectrice. Les proportions respectives d'eumélanine et phaéomélanine assurent la diversité pigmentaire de la peau chez l'Homme.

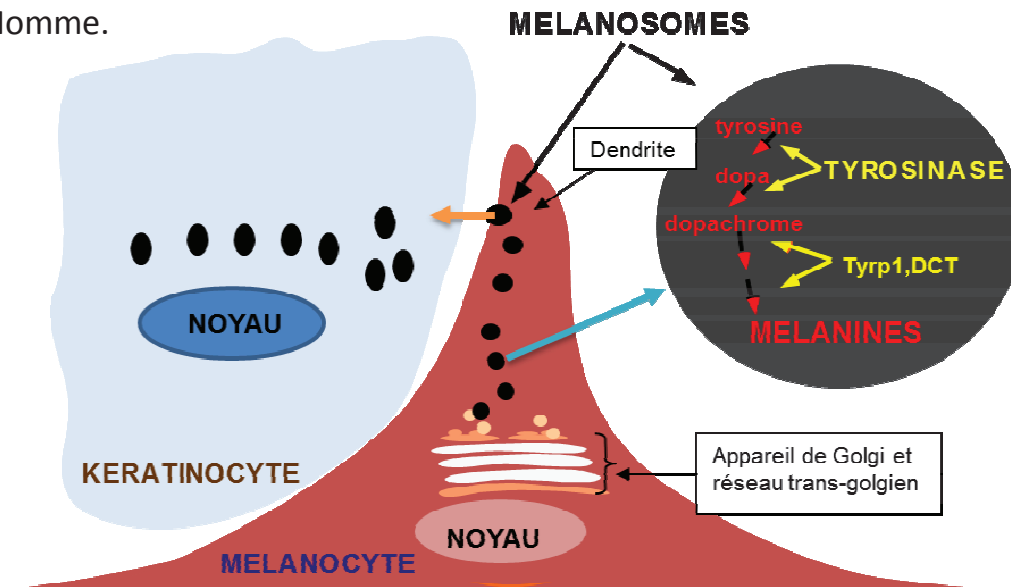


Figure 7 : Du mélanocyte au kératinocyte. Les pigments mélaniques sont synthétisés et transportés dans des organelles spécifiques appelés mélanosomes. Une fois à l'extrémité des dendrites, ils sont finalement transférés aux kératinocytes adjacents pour jouer leur rôle physiologique. (Melanogenesis, T. Passeron, R. Ballotti, J.-P. Ortonne, 2005).

### A. Les mélanocytes

Les mélanocytes (du grec melas, noir) ont la fonction de protéger le noyau des kératinocytes des effets mutagènes provoqués par les rayons UV du spectre solaire par la synthèse de mélanine. Celle-ci se déroule à l'intérieur d'organelles spécifiques, les mélanosomes. La mélanine ainsi produite est ensuite transférée aux kératinocytes environnant puis stockée en une sorte de « parasol » au dessus du noyau.

## B. Le mélanosome

Le mélanosome est un organite apparenté aux lysosomes sécrétoires où se déroule la mélanogénèse (Orlow SJ, 1995).

### 1. Usine de production de la mélanine

La maturation des mélanosomes se déroule en quatre étapes. Au stade I, les mélanosomes sont ronds et localisés à la périphérie du noyau. Après un processus de maturation, ils développent une structure fibrillaire et prennent une forme ovoïde au stade II (Yasumoto et al., 2004). A ce stade les différentes enzymes et protéines nécessaires à la mélanogénèse sont progressivement intégrées aux mélanosomes ce qui permet la mélanogénèse. Une fois la mélanine produite, elle s'accumule sur ces fibres constituant les mélanosomes de type III puis les mélanosomes de types IV qui sont entièrement mélanisés.

La synthèse de mélanine se fait à partir d'un acide aminé, la tyrosine suite à une cascade de réactions catalysées par trois enzymes : la tyrosinase, dont la mutation chez la souris *Albino* empêche toute synthèse de pigments ; TRP1, dont la mutation provoque l'absence de pigments noirs chez les souris brown (Jackson et al., 1990) ; et Dct/TRP2 qui lorsqu'il est muté entraîne la formation d'un pelage dilué chez la souris *Slaty* (Jackson et al., 1992).

La tyrosinase est l'enzyme clé de la mélanogénèse, elle catalyse les premières réactions de la voie de synthèse des mélanines qui sont l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA (3,4-dihydroxyphénylalanine) puis l'oxydation de la DOPA en DOPAquinone (Hearing et al., 1987). A partir de la dopaquinone, les voies de synthèse diffèrent pour l'eumélanine et la phéomélanine (Figure 8).

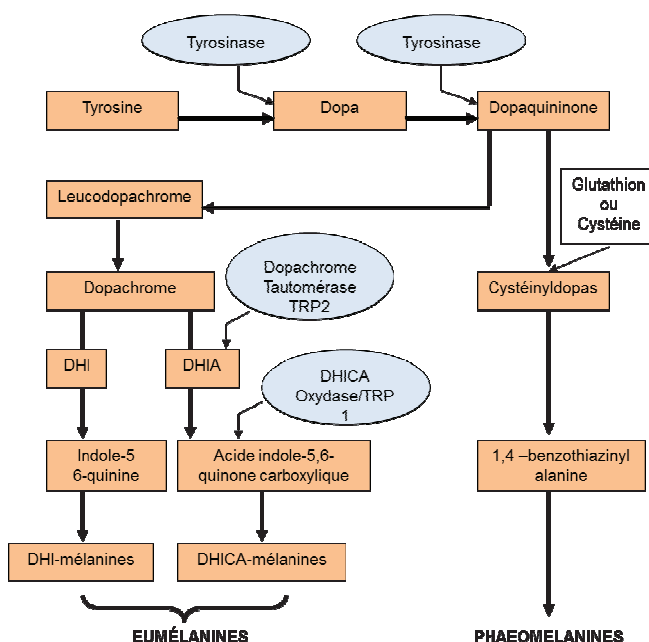


Figure 8 : Synthèse des mélanines.  
DOPA: dihydroxyphénylalanine; DHI: 5,6-dihydroxyindole; DHICA: 5,6-dihydroxyindole-2-carboxylique; TRP: tyrosinase-related-protein.  
(Melanogenesis, T. Passeron, R. Ballotti, J.-P. Ortonne, 2005).

## 2. Transport des mélanosomes

La migration des mélanosomes se fait de la région périnucléaire, où ils sont produits, vers l'extrémité des dendrites pour y être transférés aux kératinocytes avoisinants (unité pigmentaire). Les mélanosomes circulent dans les dendrites sur les microtubules grâce à 2 moteurs cellulaires : la dynéine et la kinésine. A l'extrémité des dendrites, ils passent sur le réseau d'actine grâce à leur accrochage par la protéine Rab27a et la mélanophiline, à un autre moteur cellulaire la myosine Va. Arrivé en sous membranaire, Rab27a se lie à la protéine Slp2-a qui lui permet de s'arrêter à ce niveau et d'être transférés aux kératinocytes en contact (Hume et al., 2002). Ils sont alors transférés aux kératinocytes avoisinants soit, par phagocytose des extrémités dendritiques du mélanocyte par les kératinocytes soit, par exocytose des mélanines suivi d'endocytose par les kératinocytes (Aspengren et al., 2009).

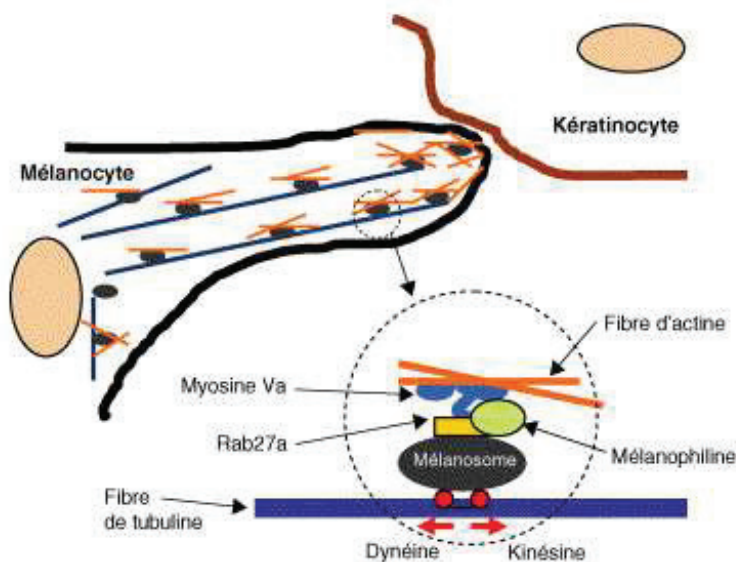


Figure 9 : Transport des mélanosomes. Le transport des mélanosomes se fait conjointement sur les fibres d'actine par un complexe comprenant au moins Rab27a, myosine Va et mélanophiline et sur le réseau de microtubules avec la kinésine comme moteur antérograde et la dynéine comme moteur rétrograde. (Melanogenesis, T. Passeron, R. Ballotti, J.-P. Ortonne, 2005).

### C. Régulation de la mélanogénèse

La pigmentation cutanée est un mécanisme complexe régulé par plus de 130 gènes, dont les fonctions ne sont pas encore toutes identifiées. Ces gènes peuvent aussi bien contrôler l'embryogénèse des mélanocytes via le contrôle de la survie et de la différenciation des progéniteurs mélanoblastes, comme on a vu précédemment, que la synthèse des différentes mélanines ou encore la maturation et le transfert des mélanosomes (Figure 10).

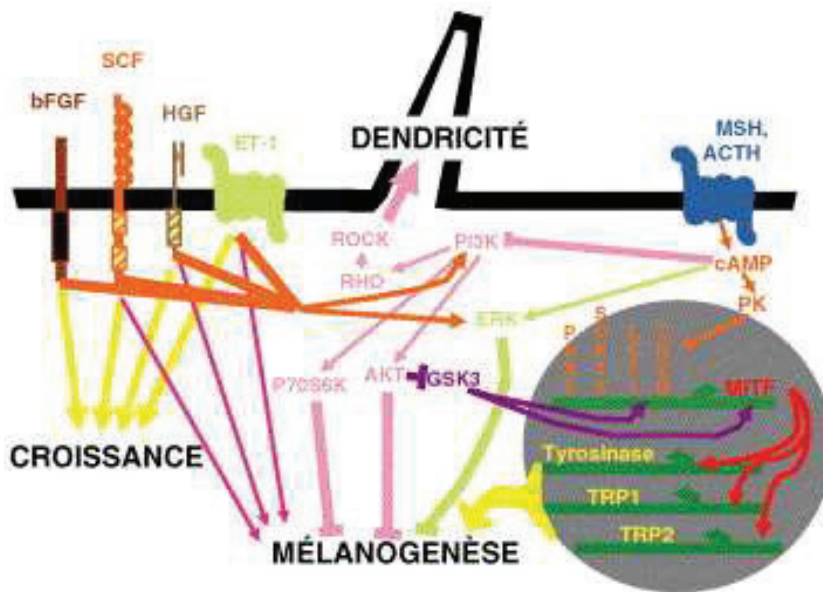


Figure 10: Signalisation intracellulaire. La mélanogénèse mais aussi la croissance cellulaire et la dendricité sont contrôlées de façon très fine par un réseau complexe de régulations positives et négatives. Le schéma ci-dessus représente de façon simplifiée les principales interactions connues. M1TF : Microphthalmia-associated transcription factor ; TRP : tyrosinase-related protein ; FGF : fibroblast growth factor ; SCF : stem cell factor ; HGF : hepatocyte growth factor ; ET : endothéline ; PI3K : phosphatidylinositol-3-kinase ;  $\alpha$ MSH :  $\alpha$ -melanocyte stimulating hormone ; ACTH : adrenocorticotrop hormone ; PK : protéine kinase ; AMPc : acide adénosine monophosphorique cyclique. (Melanogenesis, T. Passeron, R. Ballotti, J.-P. Ortonne, 2005).

Le gène M1TF est le principal gène régulant le processus de mélanogénèse. Il intervient dans l'expression des principaux acteurs de la mélanogénèse tels que TYR, TRP1, TRP2, Mart-1 (Goding et al., 2000) et Pmel17 (Du J et al., 2003). D'autres gènes sont également impliqués à différents niveaux (Figure 11).

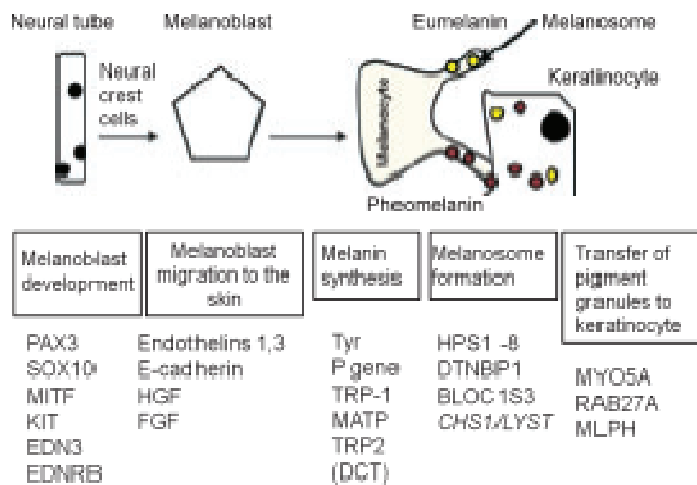


Figure 11 : Principaux gènes contrôlant la pigmentation. MATP, membrane-associated transporter protein ; MITF, microphthalmia transcription factor; TRP, tyrosinase related protein; BLOC3, biogenesis of lysosome-related organelle complex; HPS, Hermansky-Pudlak syndrome; CHS, Chediak-Higashi syndrome; MYO5A, myosin 5A; MLPH, melanophilin; DCT, dopachrome tautomerase; EDN3, endothelin 3; EDNRB, endothelin receptor B. (Dessinioti et al, 2009).

La mélanogénèse est également stimulée par les rayons UVA (ultraviolet A) et UVB (ultraviolet B) du spectre solaire. Les mélanocytes répondent au stress cellulaire engendré par les rayons UVs en augmentant leur prolifération mais également en stimulant le transfert de mélanine aux kératinocytes avoisinants pour les protéger. Les rayons UVs peuvent agir sur les mélanocytes de manière directe ou indirecte en induisant la sécrétion de facteurs paracrines et autocrines soit par les kératinocytes soit par les mélanocytes eux-mêmes. On peut citer parmi eux l' $\alpha$ MSH, l'ACTH, le NO ou encore l'ASP qui sont des hormones polypeptiques dérivant d'un précurseur commun la POMC secrété par la glande surrénale. Ces hormones sont de puissants activateurs de la mélanogénèse dont la sécrétion est augmentée par les rayons UVs.

### III. MALADIES NEURO-PIGMENTAIRES CHEZ L'ENFANT

#### A. Anomalie de la différenciation et de la migration

##### *Sclérose Tubéreuse de Bourneville*

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) a été décrite pour la première fois en 1880 par Désiré-Magloire Bourneville. Il s'agit d'une maladie rare dont la prévalence est estimée à 1/10000. Cette maladie génétique à transmission autosomique dominante est due à des mutations des gènes TSC1 et 2 avec dans deux tiers des cas des mutations de novo. Sa pénétrance est de l'ordre de 95 % avec une grande variabilité dans l'expression de la maladie, au sein même d'une même famille (Napolioni et al, 2008). Les principaux symptômes sont les anomalies pigmentaires et les troubles neurologiques.

Les gènes impliqués TSC1, situé au niveau du locus q34 du chromosome 9, et TSC2, situé au niveau du locus p13.3 du chromosome 16, codent respectivement pour deux protéines « suppresseurs de tumeurs » : l'hamartine et la tubérine. Ces 2 protéines, présentes dans toutes les cellules, forment un dimère qui régule la croissance et la prolifération cellulaire en inhibant le complexe mTOR (Curatolo et al, 2008). Ce complexe correspond à une enzyme de la famille des sérine/thréonine kinase qui régule la prolifération cellulaire, la croissance cellulaire, la mobilité cellulaire, la survie cellulaire, la synthèse protéique et la transcription (Hay et al, 2004). Les mutations de TSC1 ou TSC2 induisent une activation de mTOR et par conséquent une perte d'inhibition de la prolifération et de la migration cellulaire expliquant une partie des symptômes (Huang et al, 2008). Les troubles de la maturation et de la migration porteraient vraisemblablement sur les cellules souches du tube neural primitif ce qui aboutirait à la prolifération de cellules hybrides immatures (Hassoun et al, 1991).

La maladie se manifeste cliniquement par l'apparition de nombreuses tumeurs ou hamartomes pouvant toucher divers organes de manière imprévisible, les plus fréquemment atteints étant la peau, le système nerveux central, les yeux, le cœur, et les reins (Orlova et al, 2010).



Critères Majeurs	Critères Mineurs
Angiofibrome de la face ou plaque du front ( $\geq 2$ )	Multiples "puits" de l'émail dentaire
Fibrome peri-ungéal (tumeur de Koenen) ( $\geq 1$ )	Polypes rectaux hamartomateux
Macules hypomélaniques ( $\geq 3$ )	Kystes osseux
Plaque chagrin ( $\geq 1$ )	Lignes de migration dans la substance blanche cérébrale
Hamartomes rétinien ( $\geq 2$ )	Fibromes gingivaux
Tuber cortical ( $\geq 1$ )	Hamartomes non rénaux (foie, pancréas ...)
Nodule sous épendymaire ( $\geq 1$ )	Macules achromiques rétiniennes
Astrocytome à cellules géantes ( $\geq 1$ )	Lésions achromiques cutanées en "confetti"
Rhabdomyome cardiaque ( $\geq 1$ )	Kystes rénaux multiples
Angiomyolipomes rénaux ( $\geq 1$ ) et/ou lymphangioliomyomatose pulmonaire	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Diagnostic certain</b> : 2 critères majeurs ou 1 majeur et 2 mineurs</li> <li>- <b>Diagnostic probable</b> : 1 critère majeur et 1 mineur</li> <li>- <b>Diagnostic possible</b> : soit 1 seul critère majeur soit <math>\geq 2</math> critères mineurs</li> </ul>	

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville.

**Les taches hypochromiques** sont présentes dans 90 à 98 % des cas, en général dès la naissance ou avant la puberté et peuvent être la seule manifestation chez l'enfant. Elles ont tendance à augmenter en nombre et en taille au cours de la vie, et à devenir plus pigmentées voir disparaître chez l'adulte. Lorsqu'elles touchent le cuir chevelu, il peut y avoir une poliose (Yates et al, 2006). Il s'agit de macules achromiques de 1 à 10cm de grand axe dont l'aspect le plus caractéristique est lancéolé, dit « en feuille de Sorbier », arrondie à une extrémité et effilée à l'autre (Figure 12) (Webb et al, 1996). Elles siègent principalement sur le tronc et la racine des membres et sont habituellement multiples : le chiffre d'au moins 3 lésions hypopigmentées est retenu comme critère diagnostique majeur de STB. Une lésion unique peut également s'observer dans 10% des cas et l'absence de lésion hypochromique est possible (J.P Lacour, DIU Dermatologie).



Figure 12 : Macules en « feuille de sorbier ».



Figure 13 : Macules en forme de confettis au cours d'une STB. JP. Lacour, CHU Nice.

Dans 28% des cas il peut s'agir de macules arrondies, en forme de "confetti"; parfois multiples de 1 à 2 mm de diamètre, elles sont alors réparties de façon symétrique sur la partie distale des membres, sur toute leur circonférence. Ces formes confetti sont souvent sous diagnostiquées car mieux visualisées avec la lampe de Wood (Figure 13).

L'étude anatomopathologique de ces lésions achromiques montre un nombre normal de mélanocytes mais des mélanosomes moins nombreux, de plus petite taille et pauvres en mélanine.

Les autres manifestations cutanées décrites ci après peuvent manquer initialement car l'âge d'apparition est variable (Figure 14).

**Les angiofibromes** correspondent à des petites tuméfactions arrondies de couleur rouge brunâtre voire violacée. Ils apparaissent surtout après l'âge de deux ans. Ils sont présents chez 80% des enfants de plus de 5 ans et touchent principalement les ailes du nez, les joues, le menton, de manière bilatérale et symétrique, épargnant la lèvre supérieure (Webb et al, 1996).

**La plaque « peau de chagrin »** est une plaque fibreuse de couleur brune qui apparaît autour de l'âge de 3 ans, parfois déjà présente à la naissance (Yates et al, 2006). Elle est retrouvée chez 54% des enfants de plus de 5 ans, généralement avant la puberté. Elle correspond à une région de peau un peu épaissie et décolorée presque toujours située dans le bas du dos, avec de multiples papules satellites (Curatolo et al, 2008). Des papules colorées en ce même site peuvent être considérées comme équivalentes de peau de chagrin.

**La plaque fibreuse** du front bien que peu fréquente peut être considérée comme pathognomonique. Il s'agit d'une plaque unilatérale ayant un aspect fibrotique de couleur chair ou brune située dans la région frontale. Elle est présente chez 25% des personnes atteintes et peut apparaître tôt dans la vie.

**Les angiofibromes unguéaux**, ou tumeur de koenen, sont les dernières lésions à apparaître, leur incidence tend à augmenter avec l'âge. Il est donc rarement présent chez l'enfant.

Les manifestations neurologiques les plus fréquentes sont l'épilepsie, le déficit cognitif et des troubles du comportement.

**L'épilepsie précoce** atteint 60 à 80 % des patients, dans 2/3 cas avant un an. Elle peut être de tout type ( focale, généralisée...) et se traduit généralement par des spasmes infantiles ou syndrome de West (non spécifique de la STB). Les crises sont déclenchées par les masses tubéreuses intracorticales agissant comme des foyers épileptogènes.

**Des difficultés d'apprentissage** ont été décrites chez les sujets ayant une STB, même chez les sujets ayant une intelligence normale et parfois même en l'absence d'épilepsie. Les tests psychomoteurs permettent de mettre en évidence des faiblesses de mémorisation, un retard de langage, une dyscalculie, des difficultés visuospatiales, une apraxie.

**Le retard mental**, de gravité variable, est constaté chez 50 à 60% des patients. Il est plus fréquemment observé chez les enfants ayant une épilepsie précoce ou des spasmes infantiles persistants (Samir et al, 2011). La survenue d'un retard mental semble associé au nombre de tubers corticaux (plus de 5) et à leur localisation (dans les régions frontales et occipitales) (Hosoya et al, 1999).

**Les troubles du comportement** sont également fréquents. Ils surviennent préférentiellement chez les enfants ayant une déficience intellectuelle. Ces troubles sont variés et d'intensité variable : de type autistique, hyperactivité avec déficit de l'attention, comportement agressif, troubles du sommeil...

L'IRM et le scanner cérébral peuvent être normaux pendant l'enfance et les lésions peuvent apparaître secondairement. 3 types de lésions cérébrales sont décrits dans la STB : les tubers, les nodules gliaux et les astrocytomes. La sévérité de l'atteinte neurologique est corrélée avec la présence d'un nombre élevé de tubers, leur bilatéralité et leur localisation dans le lobe temporal (Chou et al, 2008 ; Zaroff et al, 2006). Les astrocytomes se développent préférentiellement dans les ventricules latéraux. Ils peuvent obstruer le trou de Monroe et aboutir à une HTIC. L'origine neuronale ou astrocytaire des lésions est encore incertaine et les études immunochimiques se poursuivent. Les cellules des astrocytomes ont des critères de différenciation astrocytaire et neuronal. Les cellules tubers ont aussi des caractéristiques propres aux cellules gliales et d'autres caractéristiques plus spécifiques des neurones.

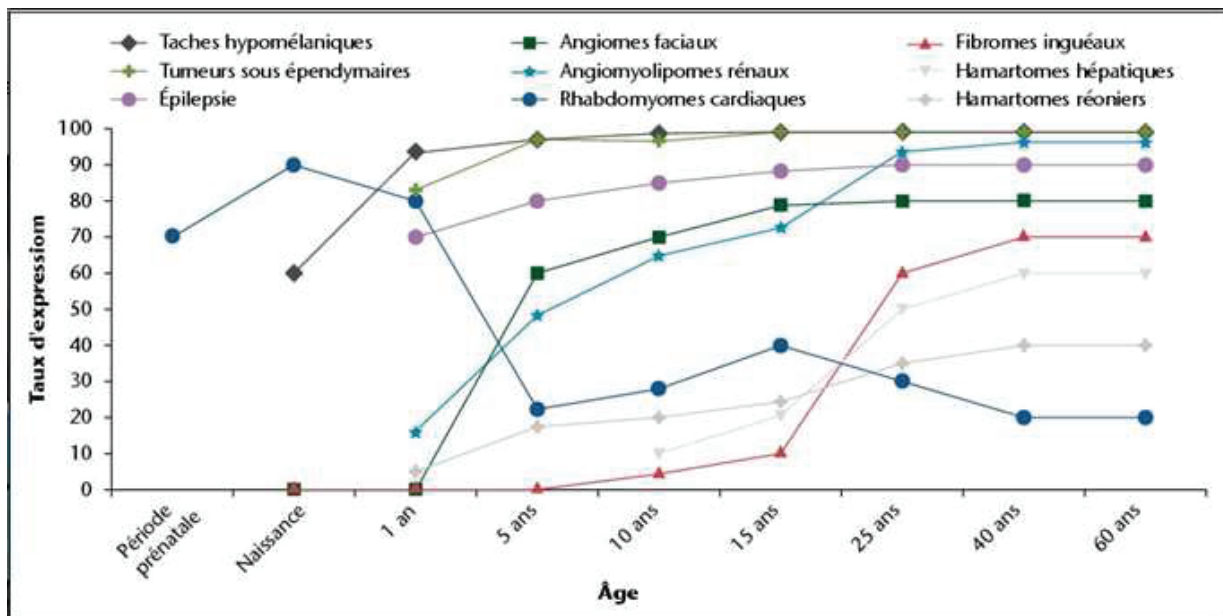


Figure 14 : Taux d'expression des manifestations de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville en fonction de l'âge.

### Syndrome de Waardenburg (SW)

Le syndrome de Waardenburg est une maladie génétique de transmission autosomique dominante associant une hypomélanose cutanéophanéarienne localisée et une hétérochromie partielle ou totale des iris à une surdité de perception congénitale. Les patients atteints de ce syndrome présentent également une dystopie des canthus, un élargissement de la base du nez et une hypertrichose sourcilière avec fusion sur la ligne médiane.

Il existe 4 sous-types cliniques sous tendu par des bases moléculaires différentes :

- 1-SW de type 1 qui correspond à la forme classique,
- 2-SW de type 2 où la dystopie des canthus est absente,
- 3-SW de type 3 qui correspond à un type 1 avec anomalies des membres associées,
- 4-SW de type 4 (SW-Shah) qui associe un SW et une maladie de Hirschsprung.

Six gènes sont impliqués dans ce syndrome de façon variable selon le sous type : PAX3 (codant pour le facteur de transcription paired box 3), MITF (microphthalmia-associated transcription factor), EDN3 (endothelin 3), EDNRB (endothelin receptor type B), SOX10 (codant pour le facteur de transcription Sry bOX10), et SNAI2 (snail homolog 2) (Pingault et al, 2010). Le SW1 et 3 sont liés à des mutations du gène PAX3 (Holth et al., 1993). Le SW2 est en partie lié à des mutations dans le gène codant pour MITF (SW2a), des mutations codant pour le facteur de transcription SLUG ont également été décrites. Cependant certains patients SW2 n'ont de mutation dans aucun de ces gènes (Sanchez-Martin et al., 2002). Le SW4 peut être lié à des mutations touchant soit l'ET-3 ou son récepteur EDNRB, soit un facteur de transcription SOX10 (Attié et al., 1995 ; Edery et al. 1996 ; Pingault et al., 1998).

Les SW de type 1 et 2 sont responsables de 0,5 à 3 % des surdités congénitales. L'anomalie de la pigmentation la plus typique, présente dans près de la moitié des malades, est une houppette de cheveux blancs ou gris apparaissant avant l'âge de 30 ans. Elle est similaire à celle décrite au cours du piébaldisme et s'accompagne d'une hypopigmentation quasi-constante du tégument sous-jacent. Une canitie précoce touchant les cheveux, les sourcils, les cils et la pilosité corporelle est rapportée dans 38%. L'hypopigmentation cutanée correspond à des macules congénitales semblables à celle du piébaldisme, qui peuvent siéger sur le visage, le cou, la partie antérieure du thorax, l'abdomen, et les faces antérieures ou postérieures des membres. Des macules hyperpigmentées siégeant en peau saine ou achromique sont possibles. Une dépigmentation des iris, partielle ou totale, unie ou bilatérale est présente dans 15 à 31 % des cas.

Les études en microscopie montrent une absence complète ou quasi complète de mélanocytes au niveau des macules achromiques. Au niveau des zones hyperpigmentées, les mélanocytes sont en nombre normal mais régulièrement distribués. En peau saine, les mélanocytes peuvent être normaux ou présenter des dendrites courts avec présence de mélanosomes anormaux de petite taille, arrondis à structure granulaire.

La surdité neurosensorielle est présente dans 36 à 58 % des cas. Elle est uni ou bilatérale, symétrique ou asymétrique et plus ou moins profonde.

## **B. Voie métabolique commune**

### **1. Hypopigmentation**

#### **- Atteinte de la voie des lysosomes**

L'ensemble de ces pathologies s'exprime le plus souvent sur un mode progressif, entraînant alors sur le plan neurologique des encéphalopathies métaboliques dégénératives responsables d'un polyhandicap souvent sévère avec perte d'autonomie et décès pendant l'enfance ou chez l'adulte jeune.

#### ***Syndrome de Chediak-Higashi***

La maladie de Chediak-Higashi, décrite pour la première fois en 1943, est une affection très rare, transmise selon un mode autosomique récessif (Beguez-Cesar et al, 1943).

Elle est liée à une mutation dans le gène CHS1/LYST qui est ubiquitaire et contrôle l'exocytose des lysosomes sécrétoires.

Le syndrome de Chediak-Higashi associe un albinisme oculo-cutané partiel à un déficit immunitaire sévère, une tendance hémorragique et un déficit neurologique progressif. Les patients ont une dilution pigmentaire apparente le plus souvent en comparant les individus atteints avec les membres sains de leur famille. Les cheveux, dont la coloration de base peut varier du blond au brun clair, présentent très souvent un reflet gris-métal très particulier « argenté » ou « ardoisé ». La peau est claire et peut également présenter une teinte gris-ardoisée. La photophobie et le nystagmus sont constants, l'acuité visuelle est normale.

Le déficit immunitaire résulte d'anomalies fonctionnelles des polynucléaires contenant de grosses inclusions lysosomales caractéristiques et d'un déficit des lymphocytes NK (Natural Killer). Il se manifeste, dès les premiers mois de vie, par

des infections récidivantes cutané-respiratoires à pyogènes sévères (Certain et al, 2000). L'évolution est marquée par des phases aiguës dites « syndrome hémophagocytaire » ou « syndrome d'activation du macrophage » qui, en l'absence de traitement, aboutissent au décès par infections ou hémorragies.

Les troubles neurologiques évoluent lentement du fait de l'atteinte lysosomale. Ainsi ils peuvent survenir secondairement à une phase aiguë d'activation du macrophage, ou être liés à la pathologie du lysosome pour les patients greffés. Les signes associent une atteinte spino-cérébelleuse, un syndrome parkinsonien, un retard mental et une neuropathie périphérique (Tardieu et al, 2005).

### ***Syndrome de Griscelli***

Le syndrome de Griscelli (SG) est une maladie héréditaire, rare également, décrite pour la première fois par Griscelli et Prunieras en 1987 (Griscelli et al, 1978). Il est caractérisé par une dilution pigmentaire associée à une atteinte neurologique (type 1), une immunodéficiences (type 2) ou être isolée (type 3) en fonction du gène atteint. Plus de 60 cas ont été décrits jusqu'à présent.

Il se transmet selon un mode autosomique récessif. Le type 1 résulte de mutations du gène de la myosine Va (MYO5A), situé sur le chromosome 15q21 (Klein et al, 1994). Il correspond probablement au syndrome d'Elejalde décrit en 1977 chez 3 familles en Colombie (Elejalde et al, 1977 ; Lambert et al, 2000). Le gène MYO5A code pour la myosine 5a, une protéine motrice se liant à l'actine et jouant un rôle dans le transport intracellulaire des mélanosomes dans les dendrites des mélanocytes. La mutation de ce gène empêche le transport des mélanosomes.

Les 3 types de SG se rejoignent dans l'hypopigmentation de la peau et la présence de cheveux argentés. L'examen de la peau et des cheveux montre une répartition irrégulière en motte du pigment dans la gaine des cheveux et des mélanocytes surchargés de mélanosomes avec des dendrites courts et épais, suggérant une anomalie de transfert des mélanosomes aux kératinocytes.

Les patients atteints du SG1 présentent un retard psychomoteur précoce et sévère et des atteintes neurologiques à type de convulsions, paralysie et spasticité. Ce retard est peu expliqué, il pourrait être dû à un problème de transport du réticulum endoplasmique dans les dendrites des neurones. Les patients atteints de SG2 peuvent présenter des symptômes neurologiques dus à l'infiltration de cellules hématopoïétiques activées (syndrome hémophagocytaire).

Le syndrome de Griscelli (SG) se distingue du syndrome de Chediak-Higashi par l'absence de granules géants dans les granulocytes SG.

### **- Maladies métaboliques donnant lieu à une intoxication**

Il s'agit de maladies du métabolisme intermédiaire qui vont entraîner une intoxication aiguë ou progressive du fait de l'accumulation de composés toxiques en amont du bloc métabolique. La plupart de ces maladies se révèle à la naissance, après un intervalle libre plus ou moins bref.

#### **Par accumulation d'acides aminés (aminoacidopathies)**

**La phénylcétonurie** est une maladie autosomique récessive non rare (prévalence 1/10000) associant une hypomélanose avec cheveux blonds, yeux bleus, peau claire et une atteinte du système nerveux central. Les patients présentent une odeur caractéristique dite « de souris ».

La phénylcétonurie est liée à des mutations du gène codant pour la phénylalanine hydroxylase, une enzyme qui convertit la phénylalanine en tyrosine. Le déficit de cet enzyme entraîne essentiellement une augmentation de la phénylalanine responsable de la symptomatologie. Le diagnostic précoce de PKU est essentiel car un régime pauvre en phénylalanine permet de prévenir les manifestations



neurologiques qui, une fois installées, sont irréversibles. Le dépistage néonatal de phénylcétonurie par le test de Guthrie est systématique dans les pays développés.

Chez les patients non dépistés et donc non traités, des troubles neurologiques tels qu'un retard mental associés à des troubles du comportement, une psychose, des spasmes en flexion et une épilepsie sont décrits. L'atteinte neurologique est corrélée à la concentration de phénylalanine. L'élévation de la concentration plasmatique de phénylalanine entraîne une augmentation du passage intracérébral de la phénylalanine ce qui, associé à un déficit de passage de certains acides aminés essentiels, perturberait la synthèse protéique intracérébrale. D'autre part l'augmentation de phénylalanine intracérébrale aurait aussi un rôle démyélinisant via les oligodendrocytes qui adopteraient en présence de phénylalanine un phénotype « non myélinisant » en sur-exprimant GFAP (Esliger et al., 1989 ; Dyer et al., 1996).

**L'homocystinurie** est une maladie autosomique récessive plus rare (prévalence 1/100000). Elle regroupe des manifestations cutanées et neurologiques semblables à la phénylcétonurie associées à des anomalies squelettiques, une luxation du cristallin et des complications thrombotiques. La maladie est une anomalie du métabolisme de la méthionine due à des mutations du gène CBS (21q22.3). Le défaut génétique concerne la cystathionine bêta-synthétase, enzyme qui convertit l'homocystéine en cystathionine. Environ 50 % des patients sont vitamino-sensibles et bénéficient d'un traitement efficace par l'apport de vitamine B6. Les patients vitamino-résistants ont un phénotype clinique plus sévère et évoluent moins favorablement.

### **Par déficit d'oligoélément**

**La maladie de Menkès** est une maladie autosomique récessive liée à l'X, rare, due à une anomalie du système transporteur du cuivre aboutissant à un déficit généralisé du cuivre dans l'organisme.

Elle est liée à une mutation d'un gène localisé en Xq13.3 : l'ATP7A, codant pour une protéine de transport intracellulaire du cuivre de type ATPase. Il est responsable d'un défaut d'absorption intestinal du cuivre et d'une accumulation du cuivre sous sa forme non toxique dans tous les tissus de l'organisme. Les lésions neuronales sont dues à une nécrose ischémique et à un déficit des activités du cytochrome c-oxydase et de la dopamine bêta-hydroxylase.

La maladie commence dans les deux à trois premiers mois de vie, par une hypotonie axiale, une perte de contact, des crises d'épilepsie quasi constantes, réfractaires, conduisant à une dégradation psychomotrice rapide de ces enfants dans les 3 premières années de vie. Les signes dermatologiques sont évocateurs : les cheveux sont rares, cassants, décolorés voire grisâtres, avec des zones d'alopecie au niveau des tempes et de l'occiput, avec un aspect enroulé en spirale « pili torti » en microscopie optique. La peau est hypopigmentée et hyperlaxe. Le décès survient souvent dans les trois premières années. Le traitement à base d'histidine-cuivre, par voie parentérale, permet de retarder l'apparition des signes neurologiques et de prolonger la survie.

## **2. Hyperpigmentation :**

### **Maladies de la voie de signalisation RAS ou « rasopathies »**

Les rasopathies sont des affections secondaires à une dérégulation de la voie de signalisation cellulaire RAS/MAPKinase, un des éléments majeurs de la signalisation cellulaire, régulant la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire (Figure 15). Les protéines Ras sont les membres fondateurs de la superfamille Ras des petites protéines G monomériques à activité guanosine triphosphate hydrolase (GTPase). Cette superfamille est constituée de 150 membres chez l'homme répartis dans 5 branches principales en fonction de leur similarité de séquence et de fonction (Wennerberg, Rossman et al. 2005). Des mutations de RAS sont retrouvées dans de nombreuses tumeurs chez l'homme

(Malumbres et Barbacid, 2003). Un autre aspect important de ces protéines est leur implication dans les processus neuronaux comme les apprentissages, la mémoire et la plasticité synaptique (Atkins, Selcher et al., 1999).

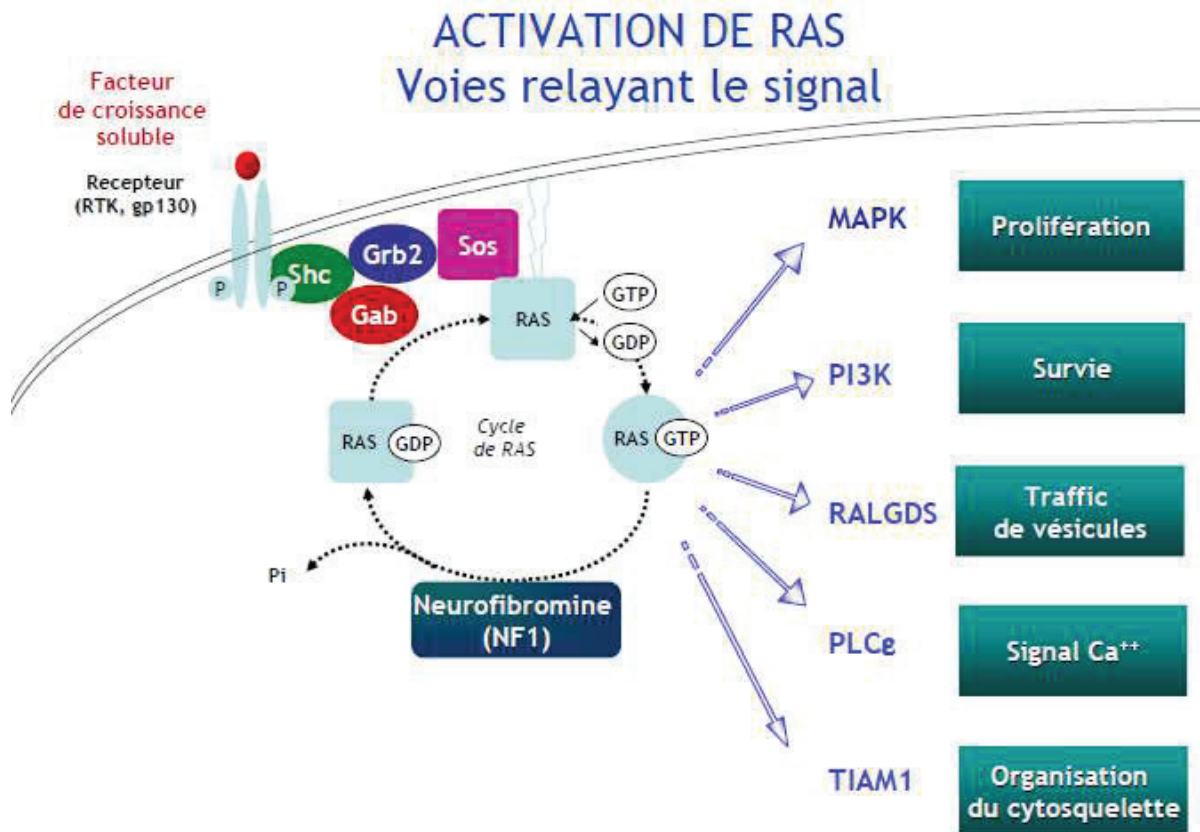


Figure 15 : Voie de signalisation cellulaire RAS/MAPKinase.

Les rasopathies englobent plusieurs entités : le Syndrome Neuro-Cardio-Facio-Cutané (SNCFC), la fibromatose gingivale héréditaire de type 1 (gène *SOS1*), les malformations capillaires-malformations artérioveineuses (gène *RASA1*) et le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (gène *NRAS*).

Le concept de Syndrome Neuro-Cardio-facio-Cutané (SNCFC) a été individualisé en 2006. Il réunit des affections génétiques présentant des caractères phénotypiques communs, à des degrés variables : dysmorphie cranio-faciale, retard staturo-pondéral et psychomoteur, anomalies cardiaques, anomalies cutanées et pour

certaines, prédisposition aux cancers et hémopathies. Le SNCFC regroupe le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello, le syndrome Cardio-Facio-Cutané (CFC), le syndrome LEOPARD, la neurofibromatose de type 1 (NF1), le syndrome de Legius (ou syndrome « NF1-like ») et depuis peu, un syndrome lié à la mutation du gène CBL (Figure 16).

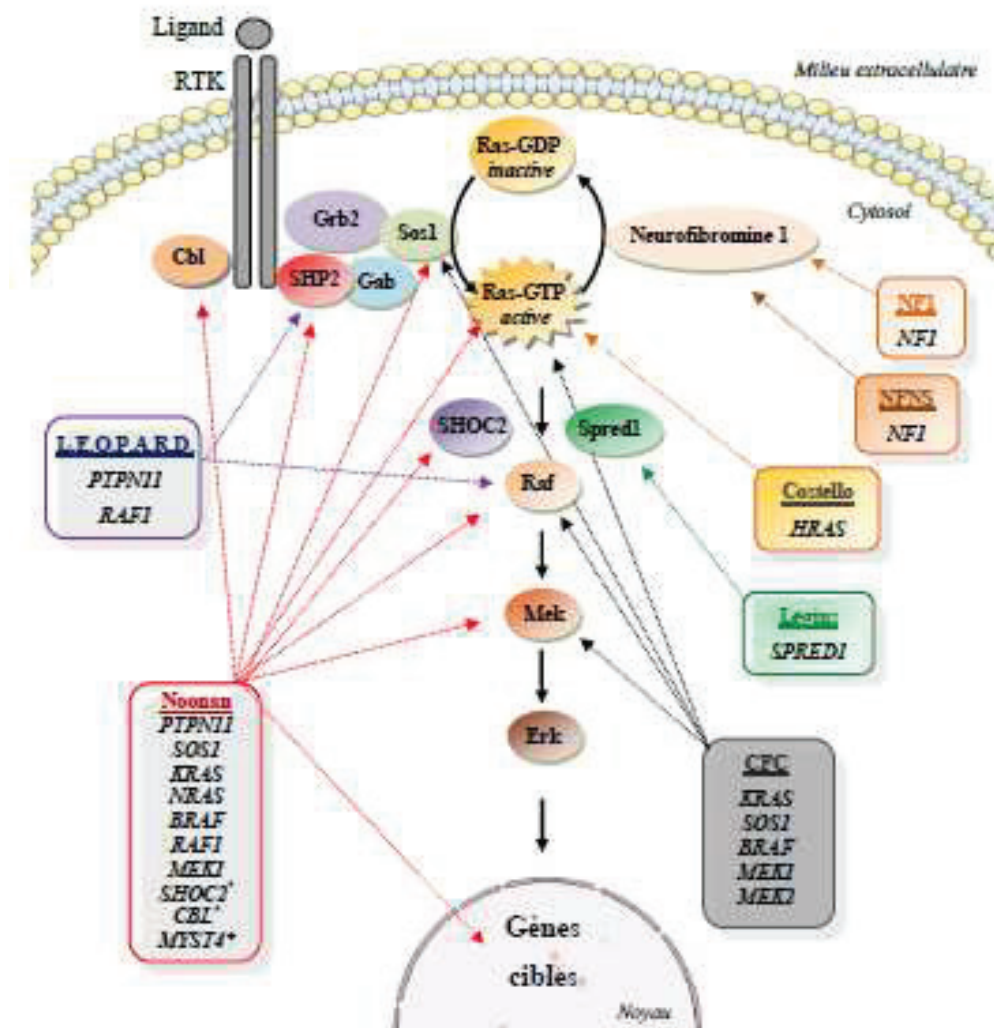


Figure 16 : Les « RASopathies » : anomalies de la voie de signalisation Ras/MAPK (Ekvall et al., 2011). Les « Syndromes Noonan - like » sont symbolisés par un astérisque.

Sur le plan dermatologique, ces affections associent de façon variable des taches café-au-lait, des lentigines, des anomalies des phanères, des troubles de la kératinisation et des tumeurs bénignes ou malignes (Figure 17). L'examen dermatologique peut apporter une aide précieuse dans le diagnostic de ces géodermatoses et orienter l'analyse génétique. Cependant, si les signes dermatologiques sont bien connus et font partie des critères diagnostiques dans la neurofibromatose de type 1 et le syndrome LEOPARD, ils sont moins bien caractérisés dans les syndromes de Noonan, CFC et Costello, et décrits de façon hétérogène dans la littérature.

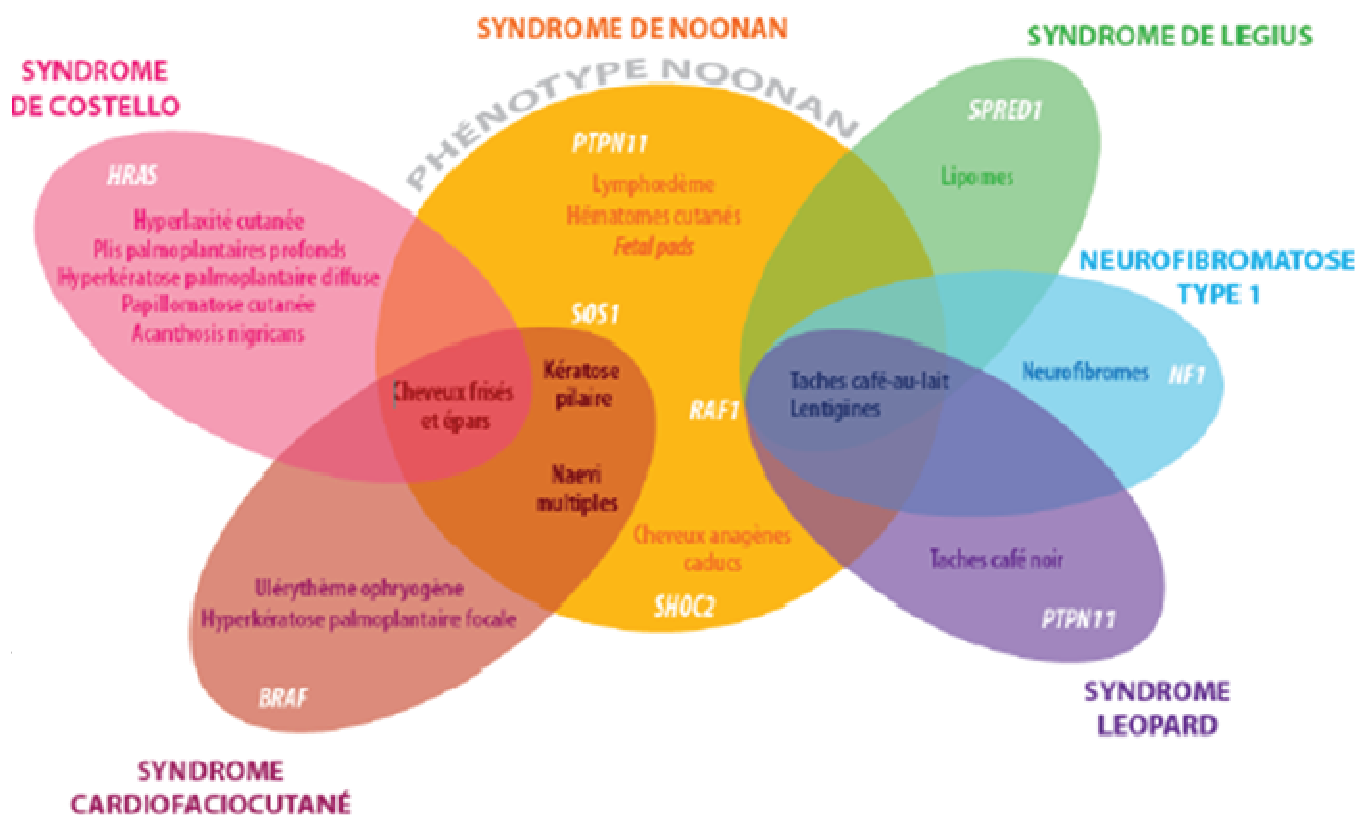


Figure 17 : Représentation schématique du spectre phénotypique cutané des et corrélation génotypique/phénotypique.

### ***Neurofibromatose de type 1 (NF1)***

La NF1 ou maladie de Recklinghausen, décrite par Tiselius en 1793 puis par Friedrich Daniel von Recklinghausen 1881, est une des plus fréquentes maladies génétiques à transmission autosomique dominante. Sa prévalence est estimée à 1/4000-1/5000. Elle est considérée comme une neurocristopathie puisqu'elle touche, entre autres, les tissus dérivés de la crête neurale.

La pénétrance de la maladie est complète. Le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur qui se situe sur le chromosome 17. L'inactivation fonctionnelle des deux allèles du gène conduit à une dérégulation de la multiplication cellulaire. La mutation germinale de NF1 entraîne ainsi une prédisposition aux tumeurs bénignes et malignes. Le gène NF1 code pour une protéine cytoplasmique, la neurofibromine, appartenant à la famille des protéines GAP (à activité GTPasique). Cette dernière active le passage de la forme active de RAS (RAS-GTP) à sa forme inactive (RAS-GDP). La perte d'expression de la neurofibromine entraîne une dérégulation de l'activité de RAS et une augmentation de la croissance cellulaire.

L'expression clinique est très variable, y compris au sein d'une même famille. Les lésions de la NF1 peuvent, en effet, impliquer de multiples organes mais les signes cardinaux sont les taches café au lait ainsi que les tumeurs du système nerveux central et périphérique. Le diagnostic est clinique (Tableau 2).

Deux ou plus des critères suivants doivent être réunis chez un même individu :	Age de survenu	Fréquence
. Au moins six taches café au lait > 5 mm dans leur plus grand diamètre avant la puberté ou plus de 15 mm après la puberté	naissance à 1 an	> 99%
. Deux neurofibromes ou plus, de n'importe quel type ou au moins un neurofibrome plexiforme	plexiforme :naissance	30%
	cutané : > 7 ans	> 99%
	sous cutané : > 7 ans	20%
. Lentignes axillaires ou inguinales	> 3 ans	85%
. Gliome optique	Naissance à 7 ans	15-25%
. Deux ou plus nodules de Lisch (hamartomes iriens)	> 3 ans	> 95%
. Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose	Petite enfance	1 à 5 %
. Un apparenté du premier degré (parent, fratrie ou enfant) atteint de NF1 suivant les critères précédents		

Tableau 2 : Critères diagnostiques de NF1 (National Institutes of Health, 1988), modifiés avec âge de survenu et fréquence.

**Les taches café au lait** sont souvent présentes dès la naissance et leur nombre est significatif ( $\geq 6$ ) dans 99% des cas à l'âge de 1 an (Riccardi, 2009). Elles augmentent en nombre jusqu'à l'âge de 2 à 4 ans ou peuvent rester isolées durant plusieurs années. Elles touchent plus particulièrement le tronc et les membres, plus rarement les extrémités des membres et le visage ; elles épargnent le scalp et les surfaces palmoplantaires (Nunley, 2009). Elles sont typiquement de couleur brune homogène et uniforme, de forme arrondie ou ovalaire avec une bordure régulière et une taille comprise entre 5 mm à 15 mm (Figure 18) (Boyd et al, 2010). L'histologie montre un excès de mélanine dans des phagolysosomes ou macromélanosomes qui se voient aussi dans les kératinocytes, macrophages et cellules de Langerhans.



*Figure 18 : Taches café au lait au cours d'une NF1. Les macules pigmentées sont de forme circulaire ou ovale, de bordure régulière, tranchées par rapport à la peau saine et de couleur brune et homogène. Bessis D., CHU Montpellier.*

**Les lentigines** (diamètre inférieur à 3 mm) également appelées pseudo éphélides, sont présentes chez 80% des patients. Elles ressemblent à des taches de rousseur mais leur localisation est caractéristique : au niveau des plis axillaires et inguinaux et du cou (Figure 19). Elles apparaissent plus tardivement que les taches café au lait avec une fréquence de 90 % vers 7 ans (DeBella et al, 2000).



*Figure 19 : Taches café-au-lait et lentigines du pli axillaire (signe de Crowe) et du pli du cou homolatéral au cours d'une NF1. Bessis D., CHU Montpellier.*



**Les nodules iriens de Lisch** sont des hamartomes iriens, parfois visibles à l'œil nu sur les iris clairs, et doivent être recherchés à la lampe à fente. Ils n'entraînent aucun trouble de la vision de l'œil. Ils sont rares avant 6 ans (10 % avant 3 ans et 90 % vers 10 ans).

La présence également de "petits signes" très évocateurs de NF1, comme l'hamartome anémique, le plus souvent thoracique, ou un xanthogranulome juvénile est à rechercher soigneusement mais leur sensibilité et leur spécificité restent encore mal évaluées.

**Les neurofibromes** sont des tumeurs bénignes. Ils peuvent être nodulaires, sous-cutané ou pédiculés (appelés alors molluscum pendulum). Ils présentent habituellement une consistance molle et gélatineuse, leur taille pouvant varier de celle d'un grain de mil à une orange. Ils sont surtout rencontrés au niveau du thorax, de l'abdomen et des fesses. Le neurofibrome plexiforme représente un cas particulier. Bien que pouvant atteindre tous les nerfs périphériques, il est plus fréquent au niveau de la tête, du cou et des extrémités supérieures. Les neurofibromes réalisent une tuméfaction mal limitée avec à la palpation l'impression d'un « sac de fils » ou « sacs de vers ». Il existe 4 types de neurofibromes : cutanés, intranerveux, plexiformes ou massif des tissus mous, les 2 premiers types quand ils sont isolés ou peu nombreux peuvent être sporadiques. Les neurofibromes apparaissent après les taches café au lait, mais peuvent survenir à n'importe quel âge, voire à la naissance (le plus souvent après la puberté). Ils peuvent survenir n'importe où, dans n'importe quel organe, mais peuvent rester localisés à un territoire (neurofibromatose segmentaire).

**Les manifestations neurologiques** sont inconstantes et ne sont pas présentes chez tous les malades. Le retard mental est rare (4 à 8 %) parfois accompagné de troubles psychotiques et d'une dysmorphie. La fréquence des troubles des apprentissages est en revanche élevée, touchant 65 à 81 % des enfants (Hyman et al, 2006). Il s'agit le plus souvent de troubles perceptifs (visuospatiaux et visuoperceptifs), de troubles des fonctions exécutives et de troubles de

l'attention. Le langage est souvent également altéré alors que la mémoire verbale et visuelle est respectée. Les troubles de l'attention soutenue sont présents chez 63 % des enfants, mais seuls 38 % répondent aux critères de déficit de l'attention avec hyperactivité (Chabrol et al, Neurologie pédiatrique, Médecine-Sciences Flammarion, 3<sup>ème</sup> édition).

L'IRM cérébrale des enfants atteints de NF1 montre des zones en hypersignal en séquence pondérée T2 et FLAIR, sans effet de masse ni œdème. Ces zones, appelées OBNI (Objets Brillants Non Identifiés), sont situées dans les noyaux gris, les thalami, le tronc cérébral et la substance blanche cérébelleuse. Les OBNI sont présents chez 60 à 70 % des enfants et ont tendance à disparaître chez l'adulte. Le lien entre OBNI et troubles cognitifs est discuté. Il y aurait une relation entre des hypersignaux thalamiques et une atteinte cognitive sévère et généralisée (Hyman et al, 2007).

D'autres signes neurologiques sont retrouvés plus fréquemment que dans la population générale tels que des céphalées (40%), l'épilepsie (5 %), la macrocéphalie (50 %).

A noter qu'il existe des formes de NF1 comportant une dysmorphie faciale de type Noonan et des anomalies cardiaques, principalement à type de sténose valvulaire pulmonaire (syndrome neurofibromatose-Noonan et syndrome NF1 avec microdélétion). Le syndrome NF1 avec microdélétion concerne 5 à 10% des NF1. Il est associé à un phénotype plus sévère (Pasmant et al, 2010) avec également un nombre plus élevé de neurofibromes, des troubles de l'apprentissage et/ou un retard mental.

### ***Syndrome de Légius***

Le syndrome de Légius a été décrit en 2007 initialement sous le terme de syndrome NF1-like. Il se transmet sur le mode autosomique dominant.

Il est lié à des mutations germinales du gène SPRED1 (Brems et al, 2007) qui code pour la protéine SPRED1 de la famille des SPROUTY/SPRED. Les mutations de SPRED associées au syndrome de Legius sont responsables du clivage de cette protéine entraînant une perte de fonction de SPRED1 et par conséquent, une activation de signal d'aval de la voie Ras/MAPK.



*Figure 20 : Taches café au lait multiples au cours d'un syndrome de Légus. Les TCL sont plus souvent irrégulières, à bords déchiquetés et à contours flous qu'au cours de la NF1. Bessis D. CHU Montpellier.*

Le syndrome de Légus a été identifié à partir de 5 familles atteintes d'un syndrome proche de la NF1 associant des taches café au lait (Figure 20), des lentigines axillaires, une macrocéphalie et, chez certains individus, une dysmorphie évoquant celle du syndrome de Noonan et/ou des difficultés d'apprentissage. Ces patients se distinguaient cependant de la NF1 par l'absence de nodules de Lisch, de neurofibromes ou de tumeurs du système nerveux central, en particulier le gliome des voies optiques (Brems et al, 2007 ; Pasmant et al, 2009; Stevenson et al, 2011).

	Brems, 2007 n=44	Pasmant, 2009 n=18	Spurlock, 2009 n=12	Messiaen, 2009 n=40	Legius, 2010 n=30
Taches café-au-lait	43/44 (98%)	18/18 (100%)	12/12 (100%)	39/40 (97,5%)	28/30 (93%)
Lentigines axillaire et/ou inguinales	13/42 (31%)	13/18 (72%)	7/12 (58%)	14/40 (35%)	10/27 (37%)
Lipomes	14/37 (38%)	2/18	nr	2/40	nr
Cutis laxa	2	nr	nr	nr	nr
Taches achromiques	3	nr	nr	nr	nr
Tumeur à cellule géante	nr	nr	nr	1	nr

nr : non rapporté

Tableau 3 : Principales manifestations cutanées du syndrome de Légius (thèse de Pernet C.)

### Syndrome Léopard

Le syndrome LEOPARD ou syndrome des lentigines multiples est une affection génétique autosomique dominante à forte pénétrance et d'expressivité variable (Pernet et al, 2011). Il a été individualisé en 1969 par Gorlin et al, et associe de multiples anomalies congénitales, principalement cutanées, faciales et cardiaques.

Dans 85% des cas il est lié à des mutations du gène PTPN11 qui code pour la tyrosine phosphatase SHP2 (Digilio et al, 2002) et, plus rarement, à des mutations des gènes BRAF (Sarkozi et al, 2009) et RAF1 (Pandit et al, 2007).

LEOPARD est un acronyme désignant les principaux signes de la maladie : L pour «multiple Lentigines» ; E pour «Electrocardiographic conduction abnormalities»; O pour «Ocular hypertelorism»; P pour «Pulmonary stenosis»; A pour «Abnormalities of genitalia » ; R pour «Retardation of growth» et D pour «sensorineural Deafness» (surdité). La définition du syndrome LEOPARD a été élargie par la suite dans une large revue clinique par Voron au syndrome des lentigines multiples (Voron et al., 1976) (Tableau 4).

<b>Lentigines (près de 100%)</b>
<b>Anomalies cardiaques (80-90%)</b>
- Cardiomyopathie hypertrophique (80%)
- Sténose valvulaire pulmonaire (40%)
- Anomalies électrocardiographiques :
. Déviation de l'axe gauche (30%)
. Troubles de conduction ventriculaire
. Hypertrophie ventriculaire droite ou gauche
- Prolapsus valvulaire mitral, sténose aortique, arythmie, fibrose de l'endocarde, myxome de l'oreillette
<b>Anomalies génito-urinaires (26%)</b>
- Cryptorchidie bilatérale (50%)
- Autres : hypospadias, absence ou hypoplasie ovarienne, malformations urétérales, agénésie rénale
<b>Retard de croissance (30%)</b>
<b>Retard psychomoteur (30%)</b>
- Difficultés minimales d'apprentissage
- Retard mental rare
<b>Surdité neurosensorielle, baisse de l'audition (25%)</b>
<b>Hypertélorisme (quasi-constant)</b>
<b>Anomalies électro-encéphalographiques (15%)</b>
<b>Autres anomalies</b>
- Musculo-squelettiques : pectus excavatum ou carinatum, cyphoscoliose (10%), hyperlaxité articulaire, syndactylie, anomalies costales
- Endocriniennes : retard pubertaire, hypothyroïdie
- Cranio-faciales : de type Noonan, prognatisme, ptosis, dents surnuméraires
- Cérébrales : malformation de Budd-Chiari, agénésie du corps calleux, nystagmus

*Tableau 4 : Principales manifestations cliniques du syndrome LEOPARD*

Les manifestations dermatologiques comprennent principalement les lentigines, les taches café au lait et les taches « café noires ».

Les lentigines sont rarement cong nitaless, elles se manifestent plus fréquemment autour de l'âge de 4-5 ans et augmentent au cours de la puberté. Elles sont quasi-constantes. De couleur brune à noire, elles sont généralement de petite taille (inférieure à 5 mm), parfois plus grandes (jusqu'à 5 cm) et décrites comme des taches « café noir ». Leur localisation se fait constamment à l'extrémité céphalique et préférentiellement à la partie supérieure du tronc, du cou et des membres supérieurs. Les paumes, les plantes et les organes génitaux externes sont fréquemment touchés, tandis que les muqueuses et le fundus de l'oeil sont le plus souvent épargnés. A noter que les anomalies cardiaques pr c dent le plus souvent les lentigines.

Les taches café-au-lait sont fréquentes (jusqu'à 75% des cas) et précoces. Elles prennent l'aspect de lentigines de grande taille et apparaissent plus foncées que les taches café-au-lait observées dans la NF1 (Figure 21).



Figure 21 : Taches café au lait et lentigines dans le syndrome Léopard. Chiavérini C., CHU Nice.

Les taches « café noir », se présentent comme des lentigines hyperpigmentées de grande taille. Leur fréquence n'est pas connue et leur nature demeure incertaine. Il pourrait s'agir de lentigo ou de nævus.

	Keren <i>et al.</i> , 2004 n=32	Sarkozy <i>et al.</i> , 2004 n=30	Digilio <i>et al.</i> , 2006 n=8	Limongelli <i>et al.</i> , 2007 n=26
Lentigines multiples	30/32 (94%)	25/30 (83%)	1/8 (12%)	25/26 (96%)
Taches café-au-lait	17/30 (57%)	14/30 (47%)	5/8 (75%)	13/26 (50%)

Tableau 5 : Principales manifestations cutanées du syndrome LEOPARD (thèse de Pernet C.)

Des difficultés d'apprentissage peu sévères sont rapportées dans 30% des cas, mais le retard mental est rare (Sarkozy *et al.*, 2008). Une surdité neurosensorielle survient chez 15 à 25% des patients. Elle est souvent détectée à la naissance ou dans l'enfance, mais peut se développer plus tardivement. Une hypotonie est fréquente à la naissance, pouvant entraîner un retard psychomoteur.

Le syndrome LEOPARD présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan et, en particulier durant l'enfance, avec la neurofibromatose de type 1- syndrome de Noonan. Les indices pour le diagnostic du Syndrome Leopard sont la présence de lentigines multiples et de taches café au lait, une cardiomyopathie et une surdité. Pour les patients présentant des manifestations cliniques peu spécifiques, le diagnostic différentiel est basé sur la détection des mutations génétiques.

Il existe des syndromes « Noonan-léopard like» par atteinte du gène RAF1 qui est un gène ubiquitaire codant pour une MAP Kinase qui active MEK1 et MEK2. Des mutations faux-sens de RAF1 ont été mises en évidence dans 3 à 10% des syndromes de Noonan. Des mutations de RAF1 ont également été notées chez 2 sujets atteints de syndrome LEOPARD PTPN11-négatif. Ces mutations sont activatrices et augmentent l'activation de RAS. Les patients porteurs d'une mutation de RAF1 ont une fréquence plus élevée de cardiomyopathie hypertrophique, à la fois dans le syndrome de Noonan et dans le syndrome LEOPARD. Par ailleurs, un tiers des patients porteurs d'un syndrome de Noonan avec mutation du gène RAF1 présentent des nævus multiples, des lentigines et/ou des taches café-au-lait, suggérant une prédisposition aux lésions cutanées hyperpigmentées en cas de mutation RAF1.

### ***Autres rasopathies***

Il existe d'autres rasopathies associant de façon variable et inconstante, des taches pigmentées à des troubles neurologiques. Elles sont regroupées dans le tableau ci après.

	Gène muté	Locus	Protéine	Retard mental	Visage	Anomalies cutanées	Anomalies cardiaques	Risque oncologique	Autres anomalies
Syndrome de Noonan	PTPN11 (50%)	12q24.1	SHP2	Absent à léger	Visage triangulaire, hypertélorisme, épicanthus, fentes palpébrales antimongoloïdes, prosis, nez court et large à racine déprimée, pterygium colli, oreilles basses en rotation postérieure, iris bleu clair	Lymphoedème Cheveux frisés Névi multiples Focal pods Tendance aux hématomas Cheveux anagène caduques (mutation SHOC2)	SVP (40-50%) CIA (15%) CMH (10%) CAV	Predisposition aux hémopathies (LMMJ, LAM, LAL) Rares cas de rhabdomyosarcomes, neuroblastomes, tumeurs à cellules géantes de la mâchoire	Petite taille Retard pubertaire Troubles de la coagulation Anomalies squelettiques Cryptorchidie Surdité de perception Anomalies ophtalmologiques
	SOS1 (10-15%)	2p22-p21	SOS1						
	KRAS (2%)	12p12.1	KRAS						
	NRAS (1%)	1p13.2	NRAS						
	SHOC2 (2%)	10q25	SHOC2						
Syndrome cardio-facio-cutané	MEK1 (1%)	15q21	MEK1						
	BRAF (rare)	7q34	BRAF						
	RAF1 (rare)	3p25	RAF1						
	BRAF (50%-75%)	7q34	BRAF	Moderé à sévère	De type Noonan mais visage plus large, non triangulaire, avec constriction bitemporale	Kératose pileaire Ulérythème ophrygène Cheveux frisés et épars Sourcils épars ou absents Hyperkératose palmo-plantaire Névi multiples	SVP (45%) CMH (40%) CIA (23%) CV CAV	Inconnu (rares cas de LAL, hépatoblastome)	Petite taille Macrocéphalie Anomalies ophtalmologiques Difficultés alimentaires néonatales Anomalies squelettiques
Syndrome de Costello	HRAS (100%)	11p15.5	HRAS	Moderé à sévère	Traits grossiers, oreilles basses en rotation postérieure avec des lobes charnus, nez large avec racine déprimée, fentes palpébrales antimongoloïdes, épicanthus, strabisme, macroglossie et lèvres charnues	Papillomatose Hyperlaxité cutanée Hyperkératose palmo-plantaire Cheveux frisés et épars Hyperpigmentation	CMH (34%) Troubles du rythme (33%) SVP (15%) CIA CV	Risque de malignité (15 à 20%) (rhabdomyosarcome, neuroblastome, carcinome vésical)	Petite taille Macrocéphalie Hydranmios Difficultés alimentaires néonatales Anomalies squelettiques
	PTPN11 (95%)	12q24.1	SHP2	Absent à léger (difficultés d'apprentissage)	De type Noonan	Lentilles multiples Taches café-au-lait Taches café noir	SVP (40%) CMH (80%) Anomalies ECG (74%)	Inconnu (rares cas de LAL, LAM, neuroblastome, tumeurs à cellules géantes)	Petite taille Surdité neurosensorielle Anomalies génito-urinaires Anomalies squelettiques
	BRAF (rare)	7q34	BRAF						
Syndrome LEOPARD	RAF1 (rare)	3p25	RAF1						
	Neurofibromatose type 1	17q11.2	Neurofibromine	Absent à léger (difficultés d'apprentissage)	Parfois de type Noonan (syndrome neurofibromatose-Noonan et syndrome NF1 avec microdélétion)	Taches café-au-lait Lentilles axillaires et inguinales Neurofibromes hamartomes anémiques Xanthogranulomes juveniles	SVP (syndrome de Watson et 12%) syndrome NF1 avec microdélétion	Risque de TMGN (6-12%) Tumeurs du système nerveux central LMMJ	Nodules iriens de Lisch Macrocéphalie
Syndrome de Legius	SPRED1	15q13.2	SPRED1	Absent à léger	Parfois de type Noonan Macrocéphalie (inconstante)	Lentilles des plis axillaires et inguinaux Taches café-au-lait Lipomes	Inconnu SVP dans 1 cas	Inconnu (rares cas de cancer isolés)	Macrocéphalie
Syndrome lié à la mutation du gène CBL	CBL	11q23.3	CBL	Absent à léger	De type Noonan	Inconnu (taches café-au-lait ? cheveux épars ? hyperpigmentation ?)	Inconnu	Predisposition aux LMMJ	

SVP : sténose valvulaire pulmonaire ; CIA : communication interauriculaire ; CMH : cardiomyopathie hypertrophique ; CAV : canal atrioventriculaire ; CV : communication interventriculaire ; LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL : leucémie aiguë lymphoïde ; TMGN : tumeur maligne des gaines nerveuses

Tableau 6 : Principales caractéristiques des syndromes neuro-cardio-facio-cutanés. (thèse de Pernet C.)



## C. Mosaïcisme génétique

Dans une mosaïque, toutes les cellules proviennent du même organisme, contrairement aux chimères dont les cellules, également génétiquement distinctes, proviennent d'organismes différents. Ces différences sont la conséquence d'une anomalie génétique apparue après la fécondation, aux stades précoces de l'embryogenèse, appelée de ce fait mutation post-zygotique. Il peut s'agir d'une mutation d'un gène (mosaïcisme génique) ou une anomalie chromosomique (aneusomie, aneuploïdie). L'anomalie génétique ne se transmettra au cours du développement qu'aux cellules filles (du même clone cellulaire), et ne concernera pas les autres cellules de l'organisme. Si le caractère correspondant au gène muté s'exprime dans les cellules cutanées, il sera visible sous forme d'une topographie particulière (Figure 22) (Vabres P., CHU Dijon).

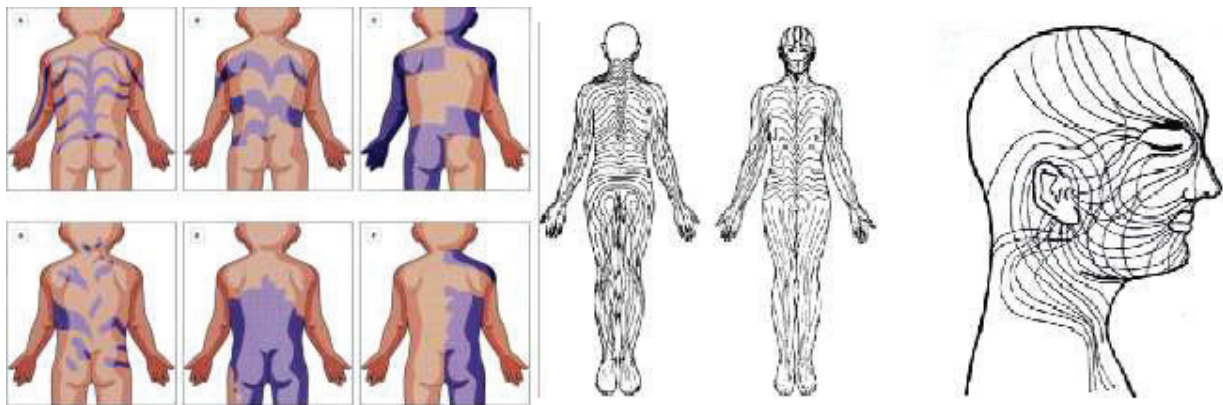


Figure 22 : Exemples de topographie cutanée évocateurs d'un mosaïcisme cutané et lignes virtuelles embryologiques de Blaschko.

### 1. Hypopigmentation

#### *Hypomélanose de Ito*

L'hypomélanose de Ito (HI) est un syndrome neuro-cutané multisystémique caractérisé par des lésions cutanées hypopigmentées le long des lignes de Blaschko, associées à des atteintes extracutanées diverses au premier rang desquelles des anomalies neurologiques. Son incidence est estimée entre 1/10000 et 1/8500, mais son individualisation en tant que syndrome est débattue.

Le phénotype cutané est caractérisé par des alternances de bandes hypo et normopigmentées uni ou bilatérales suivant les lignes de Blaschko (Figure 23).

Elles se développent en général dans les deux premières années de la vie et peuvent être suivies d'une régression partielle. D'autres répartitions (en damier, en drapeau ou encore phylloïde...) sont également possibles. Il existe parfois également des lésions associées plus pigmentées que la peau normale ce qui rend difficile de déterminer les zones de peau saines. (JP. Lacour, Thérapeutiques en dermato-vénérologie, 2012).



Figure 23 : Mosaïcisme pigmentaire à type d'hypomélanose de Ito. JP Lacour, CHU Nice.

Ces anomalies cutanées s'associent à des anomalies neurologiques (épilepsie, retard mental...), oculaires (ptosis, symblépharon, strabisme...), osseuses ou dentaires. Les anomalies neurologiques sont les plus fréquentes et les plus sévères (Montagna et al, 1991). Elles peuvent inclure un déficit intellectuel, un retard moteur, une épilepsie, une microcéphalie, une macrocéphalie et une hypotonie.

L'HI est en général sporadique, mais les modes de transmission autosomique dominant, récessif et lié à l'X ont parfois été rapportés. Dans une minorité de cas, le mosaïsme peut être détecté dans les fibroblastes en culture qui présentent des cellules de différents caryotypes ; la répartition des lignées cellulaires est corrélée avec la quantité de plaques hypopigmentées, mais en général deux sortes de lignées cellulaires sont trouvées dans la peau normale et hypopigmentée.

Les anomalies neurologiques seraient en rapport avec des anomalies de la migration neuronale embryonnaire. Sur le plan cutané, il existerait deux clones cellulaires cutanés, en particulier mélanocytaires, l'un à caryotype normal, l'autre avec anomalies cytogénétiques, secondaires à une mutation somatique survenant

à un stade embryonnaire précoce, dans la crête neurale, avant la migration des mélanoblastes. La migration de ces deux clones s'effectue ensuite selon les voies bien définies de la migration embryonnaire mélanocytaire, trajets relativement linéaires chez l'embryon, mais secondairement distordus par la croissance inégale des segments embryonnaires expliquant la topographie des lignes de Blaschko (JP Lacour, 2012; Bologna et al., 1994)

## 2. Hyperpigmentation

### ***Hypermélanose naevoïde linéaire et convolutive (HNLC)***

Le terme hypermélanose naevoïde linéaire et convolutive (Linear and Whorled Nevoid Hypermelanosis (LWNH) en anglais) a été inventé par Kalter et al en 1988 (Kalter et al, 1988) pour définir un trouble pigmentaire sporadique, rare, survenant dans les premières semaines de la vie. L'HNLC se caractérise cliniquement par une hyperpigmentation maculeuse suivant les lignes de Blaschko, sans atteinte cutanée inflammatoire, bulleuse ou verruqueuse préalable (diagnostic différentiel avec l'incontinentia pigmenti).

Des anomalies chromosomiques en mosaïque (trisomie 7, 14, 18 et X) ont pu être mises en évidence après examen de caryotype et de lymphocytes et de fibroblastes (cultivés à partir de biopsie cutanée sur peau hyperpigmentée) (Thomas et al, 1989).



*Figure 24 : Pigmentation linéaire suivant les lignes de Blaschko au cours de l'hypermélanose naevoïde linéaire et convolutive. Bessis D., CHU Montpellier.*

Les lésions maculeuses ont une disposition linéaire, segmentaire ou convolutive, et une démarcation nette par rapport à la ligne médiane avec une hypermélanose épidermique sans incontinence pigmentaire dermique à l'examen histologique. Elles peuvent s'associer ou s'intriquer à des lésions hypopigmentées blaschkoïdes

particulièrement dans les formes linéaires. Elles épargnent les muqueuses, les yeux, les paumes et la plante des pieds (Figure 24).

L'HNLC est considérée comme un mosaïcisme pigmentaire (comme le mosaïcisme pigmentaire à type d'hypomélanose de Ito) et peut s'associer à des anomalies extra-cutanées impliquant principalement le système nerveux central, musculo-squelettique et cardiaque. Les troubles neurologiques sont à type de retard du développement, épilepsie, hydrocéphalie (Alrobaee et al, 2004). Peu de cas ont été décrits et la prévalence de ces anomalies extra-cutanées serait estimée entre 16 et 31 % (Lernia, 2007).

#### **D. Autres génodermatoses**

##### ***Ataxie télangectasique***

L'Ataxie télangectasique ou syndrome de Louis-Bar, est une maladie récessive autosomique qui associe un déficit immunitaire mixte sévère - portant surtout sur l'immunité humorale - à une ataxie cérébelleuse progressive. Elle est caractérisée par des signes neurologiques, des télangiectasies, une sensibilité accrue aux infections et un risque augmenté de cancers. La prévalence moyenne est d'environ 1/100 000 enfants.

Elle est due à l'inactivation par mutation du gène ATM (11q22.3). Ce gène code pour une protéine kinase jouant un rôle clé dans le contrôle de la réparation des cassures double-brin de l'ADN, notamment dans les cellules de Purkinje cérébelleuses et dans les cellules endothéliales (cérébrales, cutanées et conjonctivales). L'augmentation quasi systématique de l'alpha-fœtoprotéine et la cytogénétique sont caractéristiques de cette maladie avec deux tiers des remaniements n'impliquant que les chromosomes 7 et/ou 14 (Swift, 1990).

La maladie débute habituellement vers l'âge de 1 à 2 ans par des mouvements anormaux de la tête et des troubles de l'équilibre, puis de la prononciation et des mouvements oculaires. La sévérité des atteintes neurologique, immunitaire et pulmonaire est très variable d'un sujet à l'autre. La mauvaise coordination et le tremblement des extrémités peuvent apparaître vers 9-10 ans et s'aggravent progressivement. Une choréoathétose est assez fréquente. Dans la plupart des

cas, l'intelligence est normale ; environ 30 % des patients ont des difficultés d'apprentissage ou un déficit intellectuel modéré. Les télangiectasies cutanéomuqueuses apparaissent entre 3 et 6 ans, voire à l'adolescence. Le déficit immunitaire est à l'origine d'infections à répétition des sinus et des poumons, ces dernières pouvant provoquer des bronchectasies. Un retard de croissance est assez fréquent.

Des taches café au lait solitaires ou multiples sont présentes chez environ la moitié des patients. Elles apparaissent dans la petite enfance et peuvent être associées à des taches hypopigmentées (Cohen et al, 1884 ; McFarlin et al, 1972).

### ***Syndromes des chromosomes en anneau***

Il existe plusieurs syndromes dénommés selon le gène atteint qui forme des anneaux à la place d'une structure normale en bâtonnets.

Les syndromes des chromosomes en anneau portant sur les gènes 7, 11, 12 et 15 associent une microcéphalie, un retard mental à une petite taille, et des anomalies squelettiques. Sur le plan cutané il est décrit une hyperpigmentation et des taches café au lait, qui sont également retrouvées pour le syndrome du chromosome 15, chez une partie des membres de la famille sans autre trouble associé (Morava et al, 2003 ; Park JP et al., 1988 ; Faghan et al, 1988 ; Vollenweider et al., 1983).

## **ETUDE CLINIQUE**

### **I. Justification de l'étude**

Les lésions pigmentées sont fréquentes chez les enfants. Cependant, de par leur nombre, taille ou encore aspect, elles peuvent être source d'inquiétude pour les parents et/ou médecins car elles sont parfois associées à des maladies génétiques, parfois sévères. De façon surprenant, malgré leur fréquence il existe peu d'étude prospective comparative chez l'enfant sur la valeur sémiologique et prédictive des lésions pigmentées concernant les troubles neurologiques en dehors de tableaux syndromiques typiques.

### **II. Objectifs**

#### **A. Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude est de rechercher si les enfants suivis pour troubles neurologiques (troubles des apprentissages, épilepsie, autre) ont plus de taches cutanées pigmentées (hypo ou hyperpigmentées) que les enfants sans troubles neurologiques vus en pédiatrie générale (Témoins).

#### **B. Objectifs secondaires**

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- La prévalence des lésions pigmentées chez les enfants qui consultent en neurologie et aux urgences.
- Les caractéristiques des patients présentant des taches :
  - Phototype,
  - Age.

-Les caractéristiques sémiologiques des lésions cutanées à la recherche de facteurs prédictifs éventuels d'atteinte neurologique, autrement dit est ce que les caractéristiques des taches sont différentes entre les patients vus en neurologie et aux urgences.

- Teinte,
- Taille,
- Forme,
- Localisation,
- Distribution (arrangement des lésions),
- Bordures.

-Enfants dans la population neurologique présentant des troubles des apprentissages et de l'épilepsie.

### **III. Critères de jugement**

#### **A. Critère de jugement principal**

Le critère principal correspond au nombre d'enfants présentant  $\geq 3$  taches hyperpigmentées, et/ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées, et/ou  $\geq 3$  taches pigmentées (hypo et/ou hyper) telles que définies ci-dessous. Nous avons choisi de répertorier les taches chez des enfants de plus de 3 ans car elles peuvent être plus difficiles à repérer avant 3 ans.

Les enfants ont tous été examinés dévêtus avec et sans lumière de Wood (sauf si luminosité trop importante ou conditions d'examen ne s'y prêtant pas). L'ensemble du tégument a été examiné à l'œil nu et les taches ont été étudiées également au dermatoscope. Le nombre de taches hyper ou hypopigmentées a été comptabilisé et leurs caractéristiques sémiologiques décrites dans un tableau (Annexe 1). Un questionnaire a été également soumis aux parents pour caractériser la population et exclure les patients ne correspondant pas aux critères de sélection (Annexe 2). L'ensemble des lésions pigmentées a été photographié.

Les taches hyperpigmentées retenues correspondaient à des taches café-au-lait d'une couleur variant du brun clair au brun noir, constituées de macules de plus de 6 mm, uniformément pigmentées, parfois discrètes. La lumière de Wood permettait d'améliorer leur détection en majorant leur contraste par rapport à la peau saine. Les lésions présentant des globules ou un réseau ont été éliminées (naevus).

Les taches hypopigmentées correspondaient à des macules de plus de 6 mm, hypochromes ou achromiques, rehaussées en lumière de Wood à bords nets.

Les lésions post inflammatoires (survenue récente, lésion pré-existante, bords flous) ont été éliminées.

En cas de doute sur une lésion pigmentée, les photographies ont été revues par le Dr Chiavérini.

## B. Critères de jugement secondaires

- Prévalence : Nombre d'enfant témoins et avec troubles neurologiques avec des taches
- Les caractéristiques des patients présentant des taches :
  - Phototype : Répartition des enfants avec taches suivant le phototype défini selon la classification de Fitzpatrick.

<sup>1</sup> On distingue 7 phototypes d'après la classification de Fitzpatrick :

Classification de Fitzpatrick				
Phototype	Couleur de peau non photoexposée	Dose minimum provoquant un érythème en MJ/cm <sup>2</sup>	Sensibilité aux UV	Coups de soleil / Bronzage
I	Blanche	15-30	Très sensible	Toujours brûlé, jamais bronzé
II	Blanche	25-40	Très sensible	Toujours brûlé, un peu bronzé
III	Blanche	30-50	Sensible	Peu de coups de soleil, bronzage léger et uniforme (marron clair)
IV	Légèrement marron	40-60	Modérément sensible	Peu de coups de soleil, bronzage (marron)
V	Marron	60-90	Très légèrement sensible	Coups de soleil rares (marron foncé)
VI	Marron foncée/Noire	90-150	Insensible ou peu sensible	Aucun coup de soleil (noir)

Tableau 7 : Classification de Fitzpatrick.



- Age : Répartition des enfants avec selon les sous-groupes : 3 à 6 ans et plus de 6 ans.

-Caractéristiques des taches :

- Teinte : les taches hyperpigmentées étaient répertoriées en tache café au lait ou marron, les taches hypopigmentées en tache hypochrome ou achromique.
- Taille : la taille devait être supérieure à 6 mm (vu avec l'échelle millimétrique du dermatoscope), les taches ont été classées de 6 à 15 mm et plus de 15 mm.
- Localisation : les taches ont été réparties selon leur localisation sur le tronc antérieur ou postérieur, les membres, les fesses, visage, cuir chevelu.
- Distribution : l'arrangement des lésions était spécifié s'il revêtait un caractère particulier tel que linéaire ou blaschkolinéaire.
- Forme : non spécifique ou arrondie.
- Limites bordures : régulières ou émiettées.

- Répartition des enfants avec taches présentant des troubles des apprentissages et de l'épilepsie.

#### **IV. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude transversale comparative relevant de l'article 23 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. La durée d'inclusion prévue était de 6 mois, elle a été interrompue pendant les mois de grande affluence aux urgences pour ne pas perturber les consultations des urgences en prenant compte du paramètre temps. L'étude a donc débutée en septembre 2012 pour se terminer en juin 2013.

## **V. Ethique**

L'étude n'était pas interventionnelle et n'a donc pas nécessité d'autorisation spéciale auprès du comité d'éthique.

Une note d'information sur le déroulement de l'étude a été donnée et expliquée aux parents ou titulaires de l'autorité parentale qui, s'ils en acceptaient les clauses, étaient tenus de signer une note de non opposition à l'utilisation des données concernant leur enfant. La participation à l'étude pouvait être arrêtée à tout moment quelles qu'en soient les raisons sans que la prise en charge ne change.

Toutes les données concernant l'enfant sont confidentielles. Celles-ci ont été identifiées par un numéro de code et les deux premières lettres du nom ainsi que les deux premières lettres du prénom de l'enfant.

Conformément aux dispositions de la loi relatives à l'informatique aux fichiers et aux libertés les parents disposent d'un droit d'accès et de rectification ainsi qu'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de l'étude.

Ils peuvent également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de leur choix à l'ensemble des données médicales de leur enfant en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique.

Les représentants légaux peuvent également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de leur choix à l'ensemble des données médicales concernant leur enfant en application des dispositions de l'article L.1111-7 du code de la santé publique.

L'étude a été déclarée à la CNIL selon l'article 23 de la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

## **VI. Sélection des patients**

### **A. Critères d'inclusion**

- Patients des deux sexes,
- Consultant auprès de neurologues ou aux urgences (Témoins),

- Age 3 à 17 ans,
- Obtention systématique du consentement éclairé des parents de l'enfant, après information sur les objectifs et les modalités de l'étude.
- Accord de l'enfant mineur.
- Témoins : les enfants qui consultaient aux urgences accompagnés par le représentant légal. Les enfants ne devaient pas consulter ou avoir un antécédent de suivi neurologique, trouble neurologique, épilepsie, convulsion (autre qu'hyperthermique) ; ils ne devaient pas également avoir de suivi par un orthophoniste (prescrit sur avis médical), ergothérapeute, psychomotricien ou orthoptiste.
- Enfants consultant en neurologie sauf pour des troubles secondaires à un traumatisme (traumatisme crânien, accidents de la voie publique), à une infection (méningo-encéphalite, cystisarcose), un accident vasculaire cérébral, ou une atteinte périphérique (myopathie).

#### **B. Critères de non inclusion**

- Témoins : antécédent ou suivi par un neurologue, troubles neurologiques, convulsion (à froid), épilepsie, suivi par un orthophoniste (autre que sur initiative des parents sans avis médical), ergothérapeute, psychomotricien, orthoptiste.
- Enfants consultant en neurologie : troubles neurologiques secondaires à des lésions organiques secondaires à un traumatisme (accident de la voie publique, traumatisme crânien), une infection (méningo-encéphalite, cystisarcose), un accident vasculaire cérébral, ou une atteinte neurologique périphérique (myopathie). Les enfants atteints de Neurofibromatose et de Sclérose Tubéreuse de Bourneville entraînent également dans les critères de non inclusion.

#### **C. Critères d'exclusion**

Refus du patient ou des représentants légaux.

Refus de signer l'autorisation ou refus de l'enfant de se laisser examiner.

Décision des investigateurs.

## **VII. Nombre de sujets nécessaires**

Le nombre de sujet retenu a été de 200 patients témoins versus 80 patients vus en consultation neurologique. Au vu du peu de données dans la littérature il a été difficile d'établir une hypothèse chiffrée raisonnablement précise sur le taux de patients et de calculer un nombre de sujets nécessaire. Le nombre de sujets nécessaire a donc été retenu en fonction du temps nécessaire pour avoir un échantillon représentatif de la population ainsi que des délais d'inclusion à respecter.

## **VIII. Déroulement de l'étude**

Les patients du groupe neurologique ont été vus sur le site de l'hôpital pédiatrique CHU Lénval Nice :

- aux urgences ;
- au CERTA (Centre de Référence des Troubles des Apprentissages) : Dr C. Fossoud ;
- aux consultations neurologiques des Dr G. Pitelet, Dr C. Richelme, Dr S. Perelman ;

Les patients témoins ont été vus sur le site de l'hôpital pédiatrique CHU Lénval Nice : aux urgences pédiatriques.

Après information des parents et des patients et signature du formulaire de non opposition, chaque patient a été examiné à l'oeil nu et avec lumière de Wood. En cas de lésion pigmentée, un examen au dermatoscope a été réalisé ainsi que des photos à l'œil nu et au dermatoscope.

L'ensemble des informations sur les taches a été reporté sur la fiche standardisée correspondante (Annexe 1).

Le questionnaire standardisé sur l'âge, le motif de consultation, le début des troubles, les antécédents, les traitements éventuels, le travail et niveau d'étude

des parents, la scolarité de l'enfant (scolarité standard ou établissement spécialisé, maintien dans une classe, soutien scolaire) a été rempli (Annexe 2).

Les photos ont ensuite été revues avec le Dr Chiavérini.

## **IX. Outils d'analyses statistiques**

L'ensemble des données a été répertoriées et étudiées sur Excel à l'aide de la formule SOMMEPROD pour réaliser un dénombrement suivant des critères situés dans une ou plusieurs colonnes. Le principe étant de réaliser la somme des produits des matrices obtenues à partir des conditions retenues. La fonction teste alors une à une les valeurs contenues dans chaque colonne en renvoyant VRAI ou FAUX. Les matrices VRAI/FAUX obtenues sont alors converties en matrice 1/0 (VRAI=1; FAUX =0) puis les produits de chaque élément de matrice sont alors répertoriés horizontalement (le premier avec chaque premier, le second avec chaque second, ...) puis additionnés.

Les tests statistiques ont été réalisés selon le test de Chi-deux, et Fisher pour les petits échantillons, afin de déterminer si la configuration observée dans le tableau de contingence est une situation extrême par rapport aux situations possibles compte tenu des distributions marginales. Le seuil significatif retenu a été  $p = 0,05\%$ . Le test des rangs signés de Wilcoxon a été utilisé pour tester si les deux groupes étaient comparables selon la distribution de la variable quantitative « âge » avec l'hypothèse nulle que la différence moyenne entre les deux mesures était nulle.

## **RESULTATS ET DISCUSSION**

### **I. Généralités**

200 enfants relevant de consultation générale aux urgences ont finalement été inclus et 80 enfants aux consultations neurologiques.

L'étude a été bien perçue, seulement 3 parents ont refusé l'examen car ils étaient pressés et 2 enfants ont refusé de se déshabiller. Elle a suscité de l'intérêt « c'est important de faire avancer la science » et beaucoup de questionnement de la part de certains parents sur le but de l'étude et les taches pigmentées de leurs enfants. Certains patients avaient d'ailleurs déjà consulté un médecin pour ce motif.

L'examen à la lampe de Wood était bien apprécié « comme dans les experts disaient les plus grands » « trop bien le fluo (des shortis) » pour d'autres... et difficile d'arrêter la séance pour un enfant, en attente de consultation en neurologie, subjugué par les couleurs fluo que prenait l'environnement.

Patients exclus de l'étude :

- 5 enfants consultant en neurologie car ne ils ne correspondaient pas aux critères de sélection (consultation pour migraines, troubles neurologiques séquellaires de méningo-encéphalite, de traumatisme crânien ou de kystes de cystisarcose). Ils ont alors été intégrés dans le groupe témoins ;
- 2 enfants atteints de Neurofibromatose ainsi que 2 enfants atteints de Sclérose Tubéreuse de Bourneville ;
- 2 enfants car il y avait un doute entre naevus et tache pigmentée. Ils n'ont pas pu venir pour un examen dermatologique plus approfondi au microscope confocal car pour l'un la maman était enceinte et pour l'autre l'enfant était parti vivre dans le Var.

Les enfants avaient de 3 à 17 ans. L'âge moyen des enfants inclus aux urgences était de 9.0 ans (3 à 17 ans) et en neurologie de 9.9 ans (3 à 16 ans). Les deux populations étaient comparables d'après le test de Wilcoxon (p : 1).

Parmi les enfants consultant en neurologie : 46 (57,5%) venaient pour des troubles des apprentissages, 18 (22,5%) pour des Troubles Déficitaires de l'Attention et/ou Hyperactivité (TDAH), 13 (16,2%) pour de l'épilepsie et 3 pour autres motifs tel que retard du développement. 11 enfants étaient suivi à la fois pour des troubles des apprentissages et TDAH.

Les témoins venaient pour des consultations variées aux urgences, les motifs de consultation des enfants inclus sont représentatifs de l'activité des urgences.

## II. Analyse du critère de jugement principal

Il y a une différence significative entre les témoins et les enfants avec troubles neurologiques qui présentent :

$\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper ( $p : 0.011$ , test exact de Fisher) ou  $\geq 4$  taches hyperpigmentées ( $p : 0.006$ ).

Par contre cette différence n'est pas significative avec  $\geq 3$  taches hyperpigmentées ( $p : 0.082$ ), et/ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées ( $p : 0.490$ ).

Nbre de taches/Nbre patients	Témoins	%	Neuro	%	P value
<b><math>\geq 3</math> hypo et/ou hyper</b>	<b>5</b>	<b>2,5</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>0,011</b>
$\geq 3$ hyper	5	2,5	6	7,5	0,082
<b><math>\geq 4</math> hyper</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>0,006</b>
$\geq 2$ hypo	1	0,5	1	1,25	0,490
Total patients inclus	200	100	80	100	

Tableau 8 : Nombre de patients avec  $\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper,  $\geq 4$  taches hyperpigmentées,  $\geq 3$  taches hyperpigmentées,  $\geq 2$  taches hypopigmentées.

## III. Analyse des critères de jugement secondaires

### A. Prévalence

29,5% des patients témoins avaient 1 ou 2 taches hyperpigmentées, seuls 2,5%  $\geq 3$  taches hyperpigmentées, 3,5 % une seule tache hypopigmentée et 0,5%  $\geq 2$  taches hypopigmentées.

35% des patients avec troubles neurologiques avaient 1 ou 2 taches hyperpigmentées, 7,5%  $\geq 3$  trois taches hyperpigmentées, 13,8 % avaient une tache hypopigmentée et 1,25%  $\geq 2$  taches hypopigmentées.

Taches hyperpigmentées					Taches hypopigmentées				
Nbre taches	Témoins	%	Neuro	%	Nbre taches	Témoins	%	Neuro	%
0	136	68,0	46	57,5	0	192	96	68	85
1	46	23,0	17	21,3	1	7	3,5	11	13,8
2	13	6,5	11	13,8	2	1	0,5	1	1,25
3	5	2,5	2	2,5	3	0	0	0	0
4	0	0,0	3	3,8	4	0	0	0	0
5+	0	0,0	1	1,3	5+	0	0	0	0
<= 2	59	29,5	28	35,0	<= 1	7	3,5	11	13,8
>=3	5	2,5	6	7,5	>=2	1	0,5	1	1,25
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>	<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>100</b>	<b>80</b>	<b>100</b>

Tableau 9 : Répartition générale du nombre de patients en fonction du nombre de taches.

## B. Les caractéristiques des patients présentant des taches :

### 1. Phototype

Les enfants avec un phototype 3 présentent plus de taches. Ces résultats sont cependant à interpréter en fonction de la population étudiée mais nous n'avons malheureusement pas répertorié le phototype des patients témoins.

Phototypes	Patients avec taches hyperpigmentées				Patients avec taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
1	0	0	0	0	0	0	0	0
2	5	7,8	6	17,6	0	0,0	2	16,7
3	42	65,6	26	76,5	6	75,0	10	83,3
4	13	20,3	1	2,9	2	25,0	0	0,0
5	4	6,3	1	2,9	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>34</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	<b>12</b>	<b>100</b>

Tableau 10 : Répartition des patients par phototype et par taches.



## 2. Age

Les enfants de plus de 6 ans ont plus fréquemment des taches sans relation significative entre témoins et enfants avec troubles neurologiques pour les taches hyperpigmentées et hypopigmentées ( $p : 0.33$  et  $p : 0.38$ , test exact de Fisher).

Age/Nbre de patients	Sans taches	%	hyper	%	hypo	%
3 à 6 ans	53	29,1	21	21,4	4	20
> 6 ans	129	70,9	77	78,6	16	80
Total	182	100	98	100	20	100

Tableau 11 : Répartition des patients selon les tranches d'âge 3 à 6 ans et plus de 6 ans.

Age/Nbre de patients	Tâches hyperpigmentées				Tâches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
3 à 6 ans	17	26,6	4	11,8	2	25,0	2	16,7
> 6 ans	47	73,4	30	88,2	6	75,0	10	83,3
Total	64	100	34	100	8	100	12	100

Tableau 12 : Nombre de patients témoins et avec troubles neurologiques selon les tranches d'âge 3 à 6 ans et plus de 6 ans.

## C. Caractéristiques des taches

### 1. Teinte

Les taches hyperpigmentées correspondaient toutes à des taches café au lait (TCL) plus ou moins foncées et les taches hypopigmentées à des lésions hypochromes aussi bien chez les témoins que chez les enfants avec troubles neurologiques. Il n'y avait pas de taches achromiques.

### 2. Taille

Les 2/3 des patients avaient des taches hyperchromiques de taille comprise entre 6 et 15mm. Les taches hypochromiques étaient le plus souvent de taille > 15mm.

Si on comparait la taille des TCL entre la population témoin et neurologique, il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p : 0.43$ , test Chi 2).

La comparaison de la taille des taches hypochromiques entre population témoin et neurologique ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes ( $p : 1$ , test exact de Fischer).

Le même résultat était obtenu dans les sous populations avec 1 tache hypochromique ou 2 taches hypochromiques ou plus.

Taille/Nbre de taches	Taches hyperpigmentées				Taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
6 à 15mm	61	71,1	41	64,1	3	33,3	5	38,5
>15mm	26	29,9	23	35,9	6	66,7	8	61,5
Total	87	100	64	100	9	100	13	100

Tableau 13 : Répartition des taches en fonction de la taille dans la population témoin et neurologique.

Taille/Nbre de taches	Taches hyperpigmentées								Taches hypopigmentées							
	1 - 2 taches				≥3 taches				1 tache				≥2 taches			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
6 à 15mm	49	68,1	24	61,5	12	80,0	17	68,0	2	28,6	4	36,4	1	50,0	1	50,0
>15mm	23	31,9	15	38,5	3	20,0	8	32,0	5	71,4	7	63,6	1	50,0	1	50,0
Total	72	100	39	100	15	100	25	100	7	100	11	100	2	100	2	100

Tableau 14 : Répartition des taches en fonction de la taille selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou ≥ 3 taches hyperpigmentées et 1 tache ou ≥ 2 taches hypopigmentées. En gris les données correspondant au critère de jugement principal.

### 3. La forme était non spécifique dans les deux groupes.

La plupart des TCL et des taches hyper ou hypochromiques recensées dans cette étude n'avait pas de forme spécifique c'est-à-dire n'étaient ni rondes ni ovalaires.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes témoins et neurologiques ( $p : 0.73$  et  $0.68$ , respectivement tests du Chi 2, et exact de Fischer). Ces résultats étaient retrouvés au sein des sous-groupes précédemment décrits.

Forme/Nbre taches	Taches hyperpigmentées				Taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
non spécifique	73	83,9	55	85,9	8	88,9	12	92,3
arrondie	14	16,1	9	14,1	1	11,1	1	7,7
Total	87	100	64	100	9	100	13	100

Tableau 15 : Répartition des taches en fonction de la forme dans la population témoin et neurologique.

Forme/Nbre de taches	Taches hyperpigmentées								Taches hypopigmentées							
	1 - 2 taches				>=3 taches				1 tache				>=2 taches			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
non spécifique	58	80,6	30	76,9	15	100,0	25	100,0	6	85,7	10	90,9	2	100,0	2	100,0
arrondie	14	19,4	9	23,1	0	0,0	0	0,0	1	14,3	1	9,1	0	0,0	0	0,0
Total	72	100	39	100	15	100	25	100	7	100	11	100	2	100	2	100

Tableau 16 : Répartition des taches en fonction de la forme selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou  $\geq 3$  taches hyperpigmentées et 1 tache ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées. En gris les données correspondant au critère de jugement principal.

#### 4. Localisation

La plupart des taches hyperchromiques se trouvaient sur le tronc ou les membres (pas d'atteinte du segment céphalique) et à un moindre niveau sur les fesses. Dans ce contexte les patients avec troubles neurologiques avaient plus souvent une atteinte localisée au tronc que les témoins ( $p : 0.012$ , test de Chi 2). Ces résultats étaient retrouvés chez le sous-groupe de patients avec 1 à 2 TCL mais pas chez les autres ( $p : 0.044$  et  $p = 0.13$ , respectivement test exact de Fisher).

Les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs pour les taches hypochromiques ( $p : 0.13$ , test exact de Fisher).

Localisation/ Nbre taches	Taches hyperpigmentées				Taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
membres	39	44.8	14	21.9	2	22.2	0	0
tronc	42	48.3	42	65.7	7	77.8	12	92.3
fesses	6	6.9	8	12.4	0	0	1	7.7
Total	87	100	64	100	9	100	13	100

Tableau 17 : Répartition des taches en fonction de leur localisation dans la population témoin et neurologique.

Localisation / Nbre taches	Taches hyperpigmentées								Taches hypopigmentées							
	1 - 2 taches				>=3 taches				1 tache				>=2 taches			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
membres	36	50	11	28,2	3	20	3	12	2	28,6	0	0	0	0	0	0
tronc	30	41.7	26	66,7	12	80	16	64	5	71,4	9	30	2	100	2	100
fesses	6	8,3	2	5,13	0	0	6	24	0	0	1	10	0	0	0	0
Total	72	100	39	100	15	100	25	100	7	100	10	100	2	100	2	100

Tableau 18 : Répartition des taches en fonction de leur localisation selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou  $\geq 3$  taches hyperpigmentées et 1 tache ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées. En gris les données correspondant au critère de jugement principal.

## 5. La distribution des lésions n'avait pas de spécificité dans les deux groupes.

La plupart des taches hyper et hypopigmentées n'avaient pas de distribution particulière. Il n'y avait pas de différence de répartition entre les groupes témoins et avec troubles neurologiques ( $p : 0.77$ , test Chi2, et  $p : 0.36$ , test exact de Fisher respectivement).

Par contre, de façon intéressante, les patients (témoins ou neuro) avec 3 TCL ou plus avaient une répartition plus fréquemment linéaire que ceux qui en avaient moins ( $p : 0.0009$ ).

Arrangement lésions / Nbre Taches	Taches hyperpigmentées				Taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
non spécifique	80	91.9	58	90.6	8	88.9	9	69.2
linéaire	7	8.1	6	9.4	1	11.1	4	30.8
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Tableau 19 : Distribution des taches dans la population témoin et neurologique.

Arrangement lésions / Nbre Taches	Taches hyperpigmentées								Taches hypopigmentées							
	1 - 2 taches				>=3 taches				1 tache				>=2 taches			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
non spécifique	69	95,8	38	97,4	11	73,3	20	80,0	6	85,7	7	63,6	2	100,0	2	100,0
linéaire	3	4,2	1	2,6	4	26,7	5	20,0	1	14,3	4	36,4	0	0,0	0	0,0
<b>Total</b>	<b>72</b>	<b>100</b>	<b>39</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>7</b>	<b>100</b>	<b>11</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>100</b>

Tableau 20 : Arrangement des taches selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou  $\geq 3$  taches hyperpigmentées et 1 tache ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées. En gris les données correspondant au critère de jugement principal.

## 6. Les limites des bordures sont irrégulières dans les deux groupes.

Les limites des bordures des TCL et des taches hypopigmentées étaient le plus souvent irrégulières dans les deux groupes, sans différence significative ( $p : 0.088$ , test Chi 2, et  $p : 1$ , test exact de Fisher).

Par contre, dans le sous-groupe de patients avec 3 TCL ou plus, les patients avec troubles neurologiques avaient significativement des taches plus irrégulières ( $p : 0.001$ , test exact de Fisher), ce qui n'était pas retrouvé chez les patients avec 2 TCL ou moins.

Limites des bordures/ Nbre taches	Taches hyperpigmentées				Taches hypopigmentées			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
émiétées	60	69,0	52	81,2	7	77,8	10	76.9
régulières	27	31,0	12	18,8	2	22.2	3	23.1
<b>Total</b>	<b>87</b>	<b>100</b>	<b>64</b>	<b>100</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Tableau 21 : Limites des bordures des taches dans la population témoin et neurologique.

Limites des bordures	Taches hyperpigmentées								Taches hypopigmentées							
	1 - 2 taches				>=3 taches				1 tache				>=2 taches			
	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%	Témoins	%	Neuro	%
émiettées	51	70,8	27	69,2	9	60,0	25	100,0	5	71,4	8	72,7	2	100,0	2	100,0
régulières	21	29,2	12	30,8	6	40,0	0	0,0	2	28,6	3	27,3	0	0,0	0	0,0
Total	72	100	39	100	15	100	25	100	7	100	11	100	2	100	2	100

Tableau 22 : Limites des bordures selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou  $\geq 3$  taches hyperpigmentées et 1 tache ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées. En gris les données correspondant au critère de jugement principal.

#### D. Patients épileptiques et avec troubles des apprentissages

Les enfants avec troubles des apprentissages et TDAH avaient significativement plus fréquemment des taches pigmentées que les témoins ( $p : 0.005$ , test Chi2). Ces résultats n'étaient pas retrouvés pour les sous-groupes hyper ou hypochromiques ( $p=0.15$  et  $0.24$  respectivement, test exact de Fisher).

Les résultats n'étaient pas significatifs pour les enfants avec épilepsie ( $p : 1$  et  $p : 0.09$  respectivement, test exact de Fisher).

	Patients				
	avec taches	%	sans taches	%	Total
Troubles des apprentissages	23	50,0	23	50,0	46
TDA(H)	12	66,7	6	33,3	18
TDA(H) + Tbles apprentissages	35	54,7	29	45,3	64
Epilepsie	5	38,5	8	61,5	13

Tableau 23 : Nombre d'enfants avec des taches pigmentées dans la population épileptique, TDA(H), et avec troubles des apprentissages.

	Taches hypo				Taches hyper				Total
	1 taches		>= 2 taches		1 à 2 taches		>= 3 taches		
Troubles des apprentissages	5	21,7	0	0,0	16	69,6	2	8,7	23
TDAH	2	16,7	0	0,0	7	58,3	3	25,0	12
Epilepsie	1	20,0	0	0,0	2	40,0	1	20,0	5
TDA + Tbles apprentissages	7	20,0	0	0,0	23	65,7	5	14,3	35

Tableau 24 : Nombre de patients épileptiques, TDA(H), et avec troubles des apprentissages selon les sous-groupes 1 à 2 taches ou  $\geq 3$  taches hyperpigmentées et 1 à 2 taches hypopigmentées.

#### IV. Discussion

Bien que motif fréquent d'inquiétude et de consultation, il n'y a que très peu d'études sur la relation entre la présence chez l'enfant, de taches pigmentées cutanées et de troubles neurologiques, en dehors des génodermatoses connues. Notre étude est la première étude transversale comparative cherchant à identifier un lien entre la présence de taches cutanées hypo ou hyperpigmentées et des troubles neurologiques chez l'enfant.

La prévalence des taches pigmentées chez l'enfant dans la population générale a fait l'objet de peu d'études, et n'a concerné pratiquement que les TCL. Ces études montrent que les TCL solitaires sont communes chez environ 24% à 36% dans la population générale pédiatrique alors que seulement 0.2% à 0.3% des enfants ont plus de 3 TCL (Tableaux 25-26).

McLean et Gallagher ont évalué la prévalence des lésions pigmentées isolées, chez 1592 écoliers de 6 à 18 ans à Vancouver, à 28,5% dans la population générale pédiatrique dont 27,4% pour les phototypes clairs et 29.5% pour les phototypes plus foncés. Ces résultats sont proches de ceux rapportés par Whitehouse, à Baltimore, chez 365 enfants de moins de 5 ans avec une prévalence de 24 à 27% ; et de l'étude de Burwell, James et Johnston, menée en Angleterre sur une cohorte de 732 enfants d'âge scolaire avec au moins une TLC chez 26% des enfants. Dans une population australienne de l'Est, Rivers et al., ont retrouvé une prévalence un peu plus importante de 36% de TCL chez 1123 enfants à phototype clair âgé de 6 à 15 ans ; et Sigg, Pelloni, et Schny une prévalence de TCL de 32,7% chez 939 enfants suisses de 8 à 16 ans. Cela peut s'expliquer par le fait que ces études portaient sur les lésions pigmentées en y incluant les naevus atypiques.

Par contre chez les nouveaux nés la prévalence est plus faible, de l'ordre 0.4% à 2,7% : 0,4 % pour Tsai dans une cohorte de 3345 enfants chinois âgés de moins de deux jours ; 2,7% pour Alper et Holmes chez 4641 nouveau-nés à Boston (la population se composait de 2682 Blancs, 492 Noirs, 1058 Métis, 250 Latinos) ; 0.3% pour Kahan et al., dans une population mixte de 1672 d'origine juive israélienne et arabe sur des nouveaux nés de moins de trois jours. La prévalence des TCL est donc croissante au cours de l'enfance, pour diminuer significativement à l'âge adulte (Crowe & Schull, 1953).

Source	Total No. of patients in cohort	Prevalence of CALMs in the cohort
<i>Infancy</i>		
Alper & Holmes <sup>1</sup>	4641 newborns	2.7% in general, 0.3% of white infants, 18.3% of black infants
Tsai & Tsai <sup>16</sup>	3345 newborns	0.4%
Kahana et al <sup>17</sup>	1672 newborns	0.3%
<i>Childhood</i>		
Whitehouse <sup>18</sup>	365 children (1 mo-10 y)	24.2% in general; 13% of white children, 27% of black children had one or two macules
McLean & Gallagher <sup>19</sup>	1592 children (6-18 y/o)	28.5% in general, 27.4% of light-skinned, 29.5% of medium- and dark-skinned
Rivers et al <sup>3</sup>	1123 white children (6-15 y/o)	36%
Burwell, James, Johnston <sup>20</sup>	732 schoolchildren	26%
Sigg, Pelloni, Schnyder <sup>21</sup>	939 children (8-16 y/o)	32.7%
<i>Adulthood</i>		
Crowe & Schull <sup>22</sup>	1216 male college students	8.6%
Kopf et al <sup>23</sup>	706 adults	13%

y/o, Years old.

Tableau 25 : Prévalence des TCL dans la population pédiatrique générale. (Landau M, Krafchik BR, 1999).

La prévalence des TCL multiples dans la population générale est estimée à 0.3%. Elle est là encore majorée (1.8%) chez le nouveau-né d'origine afro-américaine (Tableau 26). Nos résultats sont un peu plus élevés avec 2,5%  $\geq$  3 taches hyperpigmentées, et 0,5% pour les enfants avec  $\geq$  2 taches hypopigmentées. Notre population était pourtant de type caucasienne et majoritairement de phototype3.

Source	Characteristics of CALMs	Prevalence of multiple CALMs
Burwell, James, Johnston <sup>20</sup>	>3 macules, 1 cm in diameter in schoolchildren	0.3% of white children
Whitehouse <sup>18</sup>	>2 macules, 0.5 cm in diameter in prepubertal children	0.5% of children
Crowe & Schull <sup>22</sup>	>6 macules, 1.5 cm in diameter in adults	0.25% of adults; 0.09% of institutionalized persons with no evidence of neurocutaneous disorder
Sigg, Pelloni, Schnyder <sup>21</sup>	>3 macules in schoolchildren	0.3% of schoolchildren
Alper & Holmes <sup>1</sup>	>2 macules in newborns	None in white newborns, 1.8% of black newborns

Tableau 26 : Prévalence des TCL multiples dans la population générale. (Landau et Krafchik, 1999).

Nos résultats sont superposables à ceux de la littérature puisque dans la population générale 29,5 % des enfants avaient une ou deux taches hyperpigmentées. La prévalence des enfants présentant des taches multiples est moins importante avec seulement 2,5%  $\geq$  3 taches hyperpigmentées. De plus, le nombre de taches semblait également augmenter avec l'âge puisque 80% des



taches hypo et hyperpigmentées étaient retrouvées chez les enfants de 6 à 17 ans contre 20 % pour les 3-6 ans.

Les TCL observées chez les patients témoins dans notre étude sont plutôt de pigmentation homogène, de couleur marron plus ou moins foncées, plutôt irrégulières, de forme non spécifique, de taille comprise entre 5 mm à 1.5 cm et préférentiellement situées le tronc. Elles rejoignent la description classique des TCL, décrites sous forme de macules, parfois discrètes, rondes ou ovales, uniformément pigmentées, de couleur marron plus ou moins claires. Leurs contours sont bien délimités à bords réguliers lisses ou à bords irréguliers et déchiquetés. À la naissance, la taille des TCL varie habituellement entre 2 mm et 4 cm de diamètre, puis augmente proportionnellement avec la croissance corporelle (Alper et al., 1983 ; Shah, 2010). Les TCL se localisent préférentiellement sur les fesses chez le nouveau-né et sur le tronc chez le grand enfant (Rivers et al., 1995). L'atteinte du visage est inhabituelle à tous les âges.

Il apparaît ainsi que la présence de 1 à 2 TCL chez l'enfant est extrêmement banale. Ce nombre semble augmenter avec l'âge des patients ce qui est surprenant pour des taches souvent qualifiées « de naissance ». L'apparition progressive de la pigmentation au cours de l'enfance permet peut-être de révéler certaines TCL moins bien visibles chez l'enfant petit, mais on ne peut exclure que certaines taches se développent pendant l'enfance. Il ne nous a malheureusement pas été possible de connaître l'influence du phototype sur le nombre de taches chez nos patients.

La présence de plus de 3 TCL sans pathologie sous-jacente est quant à elle rare. L'apparition de TCL après l'âge de 6 ans est inhabituelle, à l'inverse des TCL de la NF1 qui peuvent apparaître au cours de l'adolescence et chez l'adulte. Les TCL communes tendent à pâlir et à s'effacer avec l'âge. Il n'existe pas de lien évident entre la présence de TCL et le degré d'exposition solaire, ni d'augmentation de risque de mélanome par rapport à la population générale (McLean et al., 1995).

Concernant les taches hypopigmentées, leur prévalence est moindre dans notre étude que celle des TCL, puisque seuls 3.5 % des témoins avaient une tache hypopigmentée et 0,5% ≥ 2 taches hypopigmentées. Aucune n'étant achromique. Deux études rapportent une prévalence de taches hypopigmentées dans la population générale d'environ 1 % : Hurwitz and Braverman ont relevé 1 tache hypopigmentée sur 100 enfants en école maternelle et Debard et Richardet ont

trouvé 0.73 % de tache hypopigmentée dans une cohorte de 9737 enfants de 1 à 18 mois. Notre prévalence plus élevée peut s'expliquer par l'examen minutieux à la lampe de Wood, sur des enfants plus âgés et en prenant soin d'exclure les enfants présentant des antécédents neurologiques. Comme pour les TCL, la découverte de taches hypochromiques pourrait être favorisée par l'apparition de la pigmentation chez les enfants plus grands.

Du fait de l'existence de plusieurs génodermatoses associant taches cutanées pigmentées et troubles neurologiques au premier rang desquelles, la neurofibromatose 1 et la sclérose tubéreuse de Bourneville, et de l'origine embryonnaire commune des mélanocytes et de certaines cellules nerveuses, il est légitime de se demander si les enfants avec troubles neurologiques ont plus de taches que les enfants sans troubles neurologiques.

Dans cette étude, nous avons trouvé une différence significative entre les témoins et les enfants avec troubles neurologiques qui présentent  $\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper ( $p : 0.011$ ). Par contre cette différence n'est pas significative avec  $\geq 3$  taches hyperpigmentées ( $p : 0.082$ ), et  $\geq 2$  taches hypopigmentées ( $p : 0.490$ ). Notre hypothèse de départ se vérifiant seulement pour un nombre de taches hypo et/ou hyperpigmentées supérieur ou égal à 3, nous avons recherché si un nombre de taches hyperchromiques plus important était significatif avec la présence de troubles neurologiques chez les enfants ce qui se vérifie pour un nombre de taches hyperpigmentées supérieur ou égal à 4 ( $p : 0.022$ ).

Nous avons alors cherché à identifier des caractéristiques des TCL chez les patients avec troubles neurologiques qui permettraient de les distinguer de celles retrouvées chez les patients témoins. Nous n'avons pas trouvé de différence significative pour la taille, la couleur ni la forme. Par contre les TCL étaient plus fréquemment présentes sur le tronc et les bordures plus fréquemment irrégulières chez les patients avec troubles neurologiques par rapport aux témoins. Ces analyses sont à prendre avec précaution du fait du petit nombre de patients dans certains groupes.

De façon très intéressante les TCL  $\geq 4$  ( $n=19$ ) répertoriées avaient plus fréquemment une taille supérieure à 1,5 cm (4/19) et une répartition linéaire (2/19), par contre elles étaient situées également préférentiellement sur le tronc (12/19) et n'avait pas de forme spécifique. Sur les 4 enfants avec TCL  $\geq 4$  : 3 enfants étaient suivis pour troubles des apprentissages et TDA(H), chacun avait 4

taches, dont 1 enfant avec des troubles du comportement plus importants associés qui avait une répartition linéaire ; 1 enfant consultant pour épilepsie avait 7 taches correspondant aux taches décrites dans notre population neurologique.

Une autre particularité de cette étude était le motif de consultation en neurologie puisque la population recrutée était composée de 57,5% enfants présentant des troubles des apprentissages, 22.5% TDA(H), 16,2% de l'épilepsie et 3.8 % des troubles tels que des troubles du comportement. Nous avons alors essayé de travailler en sous groupes de pathologie neurologique. Nous avons trouvé que les enfants épileptiques étudiés n'avaient pas significativement plus de taches que la population générale mais que les enfants avec troubles des apprentissages et les enfants TDA(H) avaient significativement plus de taches que les témoins ( $p : 0.005$ ). Là encore les faibles effectifs notamment pour les patients épileptiques ont pu fausser les résultats.

Nous n'avons trouvé dans la littérature qu'une seule étude similaire à la notre. Il s'agissait d'une étude portant sur 210 enfants 2 à 17 ans présentant une épilepsie idiopathique versus 2754 enfants de 5 à 15 ans en école primaire (Karabiber H, Sasmaz S. et al., 2002). Nos observations diffèrent sur certains points :

- Karabiber et Sasmaz trouvent une prévalence de taches hypo et hyperpigmentées plus importante chez les enfants avec une épilepsie idiopathique avec 14.3 % de taches hypopigmentées et 30 % hyperpigmentées versus chez les témoins 1.6 % de taches hypopigmentées et 2.8 % de TCL avec une différence nettement significative ( $p : 0.001$ ).
- Les taches hypo et hyperpigmentées étaient également réparties principalement sur le tronc, avec cependant un nombre de TCL plus important sur les membres chez les enfants épileptiques.
- La taille des taches était comprise entre 6 à 15 et moins de 6mm pour les taches hypopigmentées alors que dans notre étude les taches hypopigmentées étaient supérieures à 15 mm.
- Les limites des bordures des TCL étaient également différentes avec des bords plutôt réguliers alors que nous avons mis en évidence des bordures irrégulières avec une différence significative entre témoins et enfants avec troubles neurologiques.

-Les taches hypopigmentées décrites dans l'étude avaient une forme de feuille polygonale évoquant celle de la STB. Les TCL étaient rondes ou ovales avec une bordure plutôt régulière et de couleur uniforme plus ou moins claire. Alors que dans notre étude elles avaient des bordures irrégulières.

Les différences observées entre ces deux études peuvent s'expliquer par la population neurologique étudiée qui n'est pas la même avec seulement 16,2% de patients épileptiques dans notre étude et un petit effectif. D'autre part, la prévalence des taches hypopigmentées plus élevées s'explique par le fait que les taches inférieures à 6 mm étaient également répertoriées.

Quelques études se sont intéressées à l'aspect des TCL au cours des génodermatoses associées à des troubles neurologiques : elles montrent qu'en dehors des syndromes connus, les TCL n'ont pas vraiment de caractère spécifique mais qu'elles font partie d'un grand nombre de ces syndromes (Landau et Krafchik, 1999).

A notre connaissance aucune étude ne s'est intéressée aux patients avec troubles des apprentissages. Cette population est importante car elle représente 10 à 20 % de la population générale pédiatrique (8 à 10% pour les enfants dyslexiques ou dyspraxiques). De plus il est estimé que les enfants TDA(H) ont 3 fois plus de risque d'être en échec scolaire. C'est pourquoi, le dépistage précoce est important. Le TDA(H) affecte entre 3 à 5% des enfants en âge scolaire avec une prépondérance chez les garçons (3 fois plus). La majorité (plus de 70%) des enfants TDAH garderont ce syndrome à l'âge adulte. L'hyperactivité, elle peut diminuer avec l'âge, voir s'estomper. Le déficit attentionnel, lui restera présent avec l'âge.

Ces résultats sont donc importants car ils suggèrent la présence de nombreuses TCL ou taches pigmentées pourrait être un signe devant faire surveiller le développement neurologique de ces enfants.

Le lien physiopathologique entre troubles neurologiques/troubles des apprentissages n'est pas connu. On peut toutefois noter que c'est un symptôme fréquemment retrouvé au cours de certaines rasopathies au premier rang desquelles la NF1, le syndrome LEOPARD et le syndrome de Légius. Pour ces 3 pathologies l'aspect des TCL est différent : irrégulier et dentelé avec une bordure bien limitée pour la NF1, un aspect de lentigines de grande taille et plus foncées

pour le LEOPARD, et des TCL plus irrégulières avec des bordures moins nettes pour le Légius. Dans notre étude, les patients n'avaient pas les critères pour une génodermatose connue associant TCL et troubles neurologiques. On peut donc se demander si chez nos 4 patients avec TCL il s'agit d'un syndrome particulier non encore individualisé ou juste une association de cause variable. Chez certains d'entre eux, la présence de TCL linéaires pourrait suggérer une mosaïque pigmentaire. Chez les autres un tel aspect n'est pas retrouvé. Le faible taux de patients avec troubles neurologiques ayant de nombreuses TCL ne nous a pas permis d'avancer plus loin dans la recherche de syndrome individualisable. Il montre également que ces mécanismes semblent être très marginaux. .

Cette étude est limitée par le petit nombre de patients inclus qui ne permet pas d'avoir des sous-groupes suffisamment importants pour étudier certains critères secondaires de jugement et mettre ainsi en évidence une différence qui n'est pas due au hasard. Les premiers résultats ainsi obtenus devront être vérifiées par des études multicentriques portant sur des populations plus importantes.

Il apparaît cependant que certaines recommandations peuvent être proposées :

- La découverte de 1 à 2 TCL isolées quel que soit leur taille, notamment après l'âge de 1 an et/ou sur une peau de phototype foncée, ne doit conduire à aucun examen particulier. En cas de doute diagnostique, avec une NF1 sporadique notamment, un suivi clinique peut-être proposé.
- La découverte de  $\geq 4$  TCL ou  $\geq 3$  TCL et/ou hypopigmentées, de taille  $> 5$ mm, notamment avec des bordures irrégulières et localisées sur le tronc, doit conduire à un suivi clinique régulier (semestriel par exemple) à la recherche de troubles neurologiques et notamment des apprentissages. Il conviendra également de rechercher l'apparition de signes évocateurs de génodermatose.
- En présence de 6 ou plus TCL cliniquement typiques de NF1 et isolées, le diagnostic de NF1 doit être évoqué et le suivi classique recommandé : un examen ophtalmologique est indiqué pour dépister des nodules de Lisch

(rares avant 3 ans) et des signes ophtalmologiques de gliome optique annuel. Un suivi neuropédiatrique est conseillé pour dépister des troubles discrets du développement psychomoteur.

Dans tous les cas il faut systématiquement s'enquérir d'antécédents familiaux et examiner les parents à la recherche de signes cutanés parfois discrets pouvant évoquer un syndrome neurocutané. Et l'examen clinique de l'enfant doit comporter un examen cutané complet avec examen des muqueuses et des phanères, avec lorsque que c'est possible un examen en lumière de Wood et dermatoscopie (en pratique toujours pour le dermatologue) qui permet de dépister des lésions peu visibles à l'oeil nu et d'en préciser l'aspect, les limites et le nombre.

## **CONCLUSION**

Dans la population étudiée, âgée de 3 à 17 ans, la prévalence de lésions pigmentées hypo ou hyperpigmentées est plus importante chez les enfants présentant des troubles neurologiques que dans la population témoin.

Il y a une relation significative entre les troubles neurologiques chez les enfants et un nombre de taches pigmentées hypo et/ou hyper  $\geq 3$ , ou hyper  $\geq 4$ , localisées sur le tronc et avec des bordures irrégulières.

## **PERSPECTIVES**

Les relations significatives mises en évidence entre nombre de tache, localisation, limites des bordures montre l'intérêt de l'étude des relations entre les taches pigmentées et les troubles neurologiques chez les enfants comme facteur prédictifs de troubles neurologiques. Un travail sur un plus grand nombre de patients avec un groupe de patients plus homogènes présentant par exemple des troubles des apprentissages ou une épilepsie permettrait d'avoir un plus grand échantillon pour étudier les caractéristiques des taches dans ces groupes.

Pour compléter cette étude, il serait intéressant de suivre une cohorte d'enfant à partir de 3 ans, avec  $\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper ou  $\geq 4$  taches hyperpigmentées avec des taches localisées notamment sur le tronc et présentant des bordures irrégulières pour voir combien d'entre eux auront des troubles neurologiques. Cependant de telles études seront très difficile à mener car seul un faible pourcentage de patients avec troubles neurologiques avait  $>3$  TCL ou  $\geq 3$  TCL et/ou hypopigmentées.

Enfin il serait sans doute intéressant de regrouper les cas de patients avec troubles des apprentissages et  $>3$  TCL du tronc aux bords émiettés afin de définir s'il existe un phénotype particulier ou non et essayer dans le cas où il existe d'en comprendre les mécanismes moléculaires et physiopathologiques tant sur le plan pigmentaire que neurologique.

## **Références**

1. Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983;1:58-68.
2. Alrobaee AA, Alsaif F. Linear and whorled nevoid hypermelanosis associated with developmental delay and generalized convulsions. *Int J Dermatol* 2004;43:145–147.
3. Aspengren S, Hedberg D, Sköld HN, Wallin M. New insights into melanosome transport in vertebrate pigment cells. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2009;272:245-302. doi: 10.1016/S1937-6448(08)01606-7.
4. Attié T, Till M, Pelet A, Amiel J, Edery P, Boutrand L, Munnich A, Lyonnet S. Mutation of the endothelin-receptor B gene in Waardenburg-Hirschsprung disease. *Hum Mol Genet.* 1995 Dec;4(12):2407-9.
5. Bolognia JL, Orlow SJ, Glick SA. Lines of Blaschko. *J Am Acad Dermatol.* 1994 Aug;31(2 Pt 1):157-90.
6. Boyd KP, Gao L, Feng R, Beasley M, Messiaen L, Korf BR, Theos A. Phenotypic variability among café-au-lait macules in neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:440-7.
7. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, Denayer E, Taniguchi K, Kato R, Somers R, Messiaen L, De Schepper S, Fryns JP, Cools J, Marynen P, Thomas G, Yoshimura A, Legius E. Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype. *Nat Genet* 2007;39:1120-6.
8. Burwell RG, James NJ, Johnston DI. Cafe-au-lait spots in schoolchildren. *Arch Dis Child* 1982;57:631-2.
9. Certain S, Barrat F, Pastural E, Le Deist F, Goyo-Rivas J, Jabado N, Benkerrou M, Seger R, Vilmer E, Beullier G, Schwarz K, Fischer A, de Saint Basile G. Protein truncation test of LYST reveals heterogenous mutations in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Blood.* 2000;95:979-83.



10. Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G, Arthuis M, Neurologie pédiatrique, Médecine-Sciences Flammarion, 3ème édition.
11. Chiavérini C. Syndrome de griscelli-prunieras par mutation du gène de Rab27a (Type 2). Etude des mécanismes moléculaires chez trois patients. Thèse : doctorat médecine, Nice 2002.
12. Cohen LE, Tanner DJ, Schaefer HG, Levis WR. Common and uncommon cutaneous findings in patients with ataxia-telangiectasia. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10:431-8.
13. Crowe FW, Schull WJ. Diagnostic importance of café-au-lait spot in neurofibromatosis. *Arch Intern Med* 1953;91:758-66.
14. Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous Sclerosis. *Lancet*. 2008;372:657-68.
15. Debard A, Richardet JM. Letter: Significance of achromic spots in the infant]. *Nouv Presse Med*. 1975 Oct 11;4(33):2405.
16. Dessinioti C, Stratigos AJ, Rigopoulos D, Katsambas AD. A review of genetic disorders of hypopigmentation: lessons learned from the biology of melanocytes. *Exp Dermatol*. 2009 Sep;18(9):741-9. doi: 10.1111/j.1600-0625.2009.00896.x. Epub 2009 Jun 23.
17. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B. Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. *Am. J. Hum. Genet*. 2002 Aug;71(2):389-394.
18. Du J, Miller AJ, Widlund HR, Horstmann MA, Ramaswamy S, Fisher DE. MLANA/MART1 and SILV/PMEL17/GP100 are transcriptionally regulated by MITF in melanocytes and melanoma. *Am J Pathol*. 2003 Jul;163(1):333-43.
19. Dyer CA, Kendler A, Philibotte T, Gardiner P, Cruz J, Levy HL. Evidence for central nervous system glial cell plasticity in phenylketonuria. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1996 Jul;55(7):795-814.
20. Edery P, Attié T, Amiel J, Pelet A, Eng C, Hofstra RM, Martelli H, Bidaud C, Munnich A, Lyonnet S. Mutation of the endothelin-3 gene in the

- Waardenburg-Hirschsprung disease (Shah-Waardenburg syndrome). *Nat Genet.* 1996 Apr;12(4):442-4.
21. Elejalde BR, Valencia A, Gilbert EF. Neuro-ectodermal melanolyosomal disease: an autosomal recessive pigment mutation in man [abstr]. *Am J Hum Genet.* 1977;29:39A).
  22. Elsliger MA, Thériault GR, Gauthier D. In vitro localization of the protein synthesis defect associated with experimental phenylketonuria. *Neurochem Res.* 1989 Jan;14(1):81-4.
  23. Fagan K, Suthers GK, Hardacre G. Ring chromosome 11 and cafe-au-lait spots. *Am J Med Genet* 1988;30:911-6.
  24. Garamszegi N, Garamszegi SP, Samavarchi-Tehrani P, Walford E, Schneiderbauer MM, Wrana JL, Scully SP. Extracellular matrix-induced transforming growth factor-beta receptor signaling dynamics. *Oncogene.* 2010 Apr 22;29(16):2368-80. doi: 10.1038/onc.2009.514. Epub 2010 Jan 25.
  25. Giebel L B, Spritz R A. Mutation of the KIT (mast / stem-cell factor receptor) proto-oncogene in human piebaldism. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8696–8699.
  26. Goding CR. Melanocyte development and malignant melanoma. *Forum (Genova).* 2000 Jul-Sep;10(3):176-87. Review.
  27. Gorlin, R. J., Anderson, R. C., Blaw, M. E. Multiple lentiginos syndrome: complex comprising multiple lentiginos, electrocardiographic conduction abnormalities, ocular hypertelorism, pulmonary stenosis, abnormalities of genitalia, retardation of growth, sensorineural deafness, and autosomal dominant hereditary pattern. *Am. J. Dis. Child.* 117: 652-662, 1969.
  28. Griscelli C, Durandy A, Guy-Grand D, Daguillard F, Herzog C, Prunieras M. « A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency » *Am J Med.* 1978;65:691-702.
  29. Hassoun J, Gambarelli D, Figaremme D, Neuropathologie de la Sclérose de Bourneville. Dans : Poirié J. Signoret JL. De Bourneville à la Sclérose tubéreuse. Paris, médecine-sciences, Flammarion, 1991 : 139-143.

30. Hay N, Sonenberg N, « Upstream and downstream of mTOR », *Genes Dev*, vol. 18, no 16, 2004, p. 1926-45.
31. Hearing VJ, Jiménez M., Mammalian tyrosinase--the critical regulatory control point in melanocyte pigmentation, *Int J Biochem*. 1987;19(12):1141-7.
32. Hosoya M, Naito H, Nihei K. Neurological prognosis correlates with variations over time in the number of subependymal nodules in tuberous sclerosis. *Brain Dev* 1999 ;21 :544-547.
33. Hoth CF, Milunsky A, Lipsky N, Sheffer R, Clarren SK, Baldwin CT. Mutations in the paired domain of the human PAX3 gene cause Klein-Waardenburg syndrome (WS-III) as well as Waardenburg syndrome type I (WS-I). *Am J Hum Genet*. 1993 Mar;52(3):455-62.
34. Hume AN, Collinson LM, Hopkins CR, Strom M, Barral DC, Bossi G, Griffiths GM, Seabra MC., The leaden gene product is required with Rab27a to recruit myosin Va to melanosomes in melanocytes. *Traffic*. 2002 Mar;3(3):193-202.
35. Hurwitz S, Braverman IM. White spots in tuberous sclerosis. *J Pediatr*. 1970 Oct;77(4):587-94.
36. Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2006 Dec;48(12):973-7.
37. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, North KN. T2 hyperintensities in children with neurofibromatosis type 1 and their relationship to cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Oct;78(10):1088-91.
38. Jackson IJ, Bennett DC., Identification of the albino mutation of mouse tyrosinase by analysis of an in vitro revertant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 Sep;87(18):7010-4.
39. Jackson IJ, Chambers D, Rinchik EM, Bennett DC. Characterization of TRP-1 mRNA levels in dominant and recessive mutations at the mouse brown (b) locus. *Genetics*. 1990 Oct;126(2):451-9.

40. JP Lacour. Conduite à tenir devant une hypopigmentation congénitale de l'enfant, *Thérapeutiques en dermato-vénérologie*, 2012.
41. Kahana M, Feldman M, Abudi Z, Yorkman S. The incidence of birthmarks in Israeli neonates. *Int J Dermatol* 1995;34:704-6.
42. Kalter DC, Griffiths WA, Atherton DJ. Linear and whorled nevoid hypermelanosis. *J Am Acad Dermatol* 1988;19:1037–1044.
43. Karabiber H, Sasmaz S, Turanli G, Yakinci C. Prevalence of hypopigmented maculae and café-au-lait spots in idiopathic epileptic and healthy children. *J Child Neurol*. 2002 Jan;17(1):57-9.
44. Keren B, Hadchouel A, Saba S, Sznajder Y, Bonneau D, Leheup B, Boute O, Gaillard D, Lacombe D, Layet V, Marlin S, Mortier G, Toutain A, Beylot C, Baumann C, Verloes A, Cavé H. PTPN11 mutations in patients with LEOPARD syndrome: a French multicentric experience. *J. Med. Genet*. 2004 Nov;41(11):e117.
45. Klein C, Philippe N, Le Deist F, Fraitag S, Prost C, Durandy A, Fischer A, Griscelli C. « Partial albinism with immunodeficiency » *J Pediatr*. 1994; 125:886-95.
46. Kopf AW, Levine JL, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Congenital-nevus-like nevi, nevi spili and cafe-au-lait spots in patients with malignant melanoma. *J Dermatol Surg Oncol* 1985;11:275-80.
47. Lambert J, Naeyaert JM, De Paepe A, Van Coster R, Ferster A, Song M, Messiaen L. arg-cys substitution at codon 1246 of the human myosin Va gene is not associated with Griscelli syndrome. *J Invest Dermatol*. 2000 Apr;114(4):731-3.
48. Landau M, Krafchik BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Jun;40(6 Pt 1):877-90; quiz 891-2.
49. Lernia DV. Linear and whorled hypermelanosis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:205-10.
50. Limongelli G, Pacileo G, Marino B, Digilio MC, Sarkozy A, Elliott P, Versacci P, Calabro P, De Zorzi A, Di Salvo G, Syrris P, Patton M, McKenna WJ,

- Dallapiccola B, Calabro R. Prevalence and clinical significance of cardiovascular abnormalities in patients with the LEOPARD syndrome. *Am. J. Cardiol.* 2007 Aug 15;100(4):736-741.
51. Lin J Y, Fisher D E. Melanocyte biology and skin pigmentation. *Nature* 2007; 445: 843–850.
  52. Malumbres M, Hunt SL, Sotillo R, Martín J, Odajima J, Martín A, Dubus P, Ortega S, Barbacid M. Driving the cell cycle to cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2003;532:1-11.
  53. McFarlin DE, Strober E, Wolff K. Ataxia-telangiectasia. *Medicine* 1972;51:281-314.
  54. McLean DI, Gallagher RP. “Sunburn” freckles, cafe-au-lait macules, and other pigmented lesions of school children: the Vancouver Mole Study. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:565-70.
  55. Messiaen L, Yao S, Brems H, Callens T, Sathienkijkanchai A, Denayer E. Clinical and mutational spectrum of neurofibromatosis type 1-like syndrome. *JAMA.* 2009 Nov 18;302(19):2111-2118.
  56. Montagna, P., Procaccianti, G., Galli, G., Ripamonti, L., Patrizi, A., Baruzzi, A. Familial hypomelanosis of Ito. *Europ. Neurol.* 31: 345-347, 1991.
  57. Morava E, Bartsch O, Czako M, Frensel A, Kárteszi J, Kosztolányi GY. A girl with cutaneous hyperpigmentation, café au lait spots and ring chromosome 15 without significant deletion. *Genet Couns.* 2003;14(3):337-42.
  58. Napolioni V, Curatolo P. Genetics and molecular biology of tuberous sclerosis complex. *Curr Genomics.* 2008;9:475-87.
  59. Neuroimaging correlation with neurological severity in tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2008;12:108-12. 51.
  60. NIH Consensus Development Conference (1988) Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 45:575-8.
  61. Nissan X., Etude des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'engagement épidermique des cellules souches pluripotentes humaines.

Thèse : doctorat université d'Evry Val D'Essonne, mention « Biologie Cellulaire et Moléculaire », 2010.

62. Nunley KS, Gao F, Albers AC et al. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol* 2009;145:883-7.
63. Olivar Roldán J, Fernández Martínez A, Díaz Guardiola P, Martínez Sancho E, Díaz Gómez J, Gómez Candela C. Clinical management of homocystinuria: case report and review of the literature. *Nutr Hosp.* 2012 Nov-Dec;27(6):2133-8. doi: 10.3305/nh.2012.27.6.6098.
64. Orlova KA, Crino PB. The tuberous sclerosis complex. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1184:87-105.
65. Orlow SJ, Melanosomes are specialized members of the lysosomal lineage of organelles, *J Invest Dermatol.* 1995 Jul;105(1):3-7.
66. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat. Genet.* 2007 Aug;39(8):1007-1012.
67. Park JP, Graham JM Jr, Andrews PA, Wurster-Hill DH. Ring chromosome 12. *Am J Med Genet* 1988;29:437-40.
68. Pasmant E, Sabbagh A, Hanna N, Masliah-Planchon J, Jolly E, Goussard P, Ballerini P, Cartault F, Barbarot S, Landman-Parker J, Soufir N, Parfait B, Vidaud M, Wolkenstein P, Vidaud D, France RN. SPRED1 germline mutations caused a neurofibromatosis type 1 overlapping phenotype. *J Med Genet.* 2009 Jul;46(7):425-30. doi: 10.1136/jmg.2008.065243.
69. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum. Mutat.* 2010 Jun;31(6):E1506-1518.
70. Pernet C, Bessis D. Syndromes neuro-cardio-facio-cutanés. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, édés, *Dermatologie et Médecine*, vol. 4 Manifestations dermatologiques des maladies d'organes. Springer-Verlag France, 2011: 88.1-88.11.

71. Pernet C, manifestations dermatologiques des syndromes neuro-cardio-facio-cutanés : étude clinique prospective bi centrique chez 33 patients. Thèse : doctorat en médecine – Université de Montpellier, 2011.
72. Pingault V, Bondurand N, Kuhlbrodt K, Goerich DE, Préhu MO, Puliti A, Herbarth B, Hermans-Borgmeyer I, Legius E, Matthijs G, Amiel J, Lyonnet S, Ceccherini I, Romeo G, Smith JC, Read AP, Wegner M, Goossens M. SOX10 mutations in patients with Waardenburg-Hirschsprung disease. *Nat Genet.* 1998 Feb;18(2):171-3.
73. Pingault V, Ente D, Dastot-Le Moal F, Goossens M, Marlin S, Bondurand N. Review and update of mutations causing Waardenburg syndrome. *Hum Mutat.* 2010;31:391-406.
74. Prasad AN, Levin S, Rupa CA, Prasad C. Menkes disease and infantile epilepsy. *Brain Dev.* 2011 Nov;33(10):866-76. doi: 10.1016/j.braindev.2011.08.002. Epub 2011 Sep 16.
75. Riccardi VM. Diagnostic and management considerations posed by multiple café au lait spots. *Arch Dermatol* 2009;145:929-30.
76. 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.
77. Rowland AS, Lesesne CA, Abramowitz AJ. The epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): a public health view. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):162-70.
78. Samir H, Ghaffar HA, Nasr M. Seizures and intellectual outcome: Clinico-radiological study of 30 Egyptian cases of tuberous sclerosis complex. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:131-7.
79. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum. Mutat.* 2009 Apr;30(4):695-702.

80. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2008;3:13.
81. Selcher JC, Atkins CM, Trzaskos JM, Paylor R, Sweatt JD. A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning. *Learn Mem.* 1999 Sep-Oct;6(5):478-90.
82. Shah KN. The diagnostic and clinical significance of café-au-lait macules. *Pediatr Clin North Am.* 2010 Oct;57(5):1131-53. doi: 10.1016/j.pcl.2010.07.002.
83. 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 930 children. *Dermatologica* 1990;180:118-23.
84. Spurlock G, Bennett E, Chuzhanova N, Thomas N, Jim HP, Side L, Davies S, Haan E, Kerr B, Huson SM, Upadhyaya M. SPRED1 mutations (Legius syndrome): another clinically useful genotype for dissecting the neurofibromatosis type 1 phenotype. *J. Med. Genet.* 2009 Jul;46(7):431-437.
85. Stevenson, MD, David Viskochil, MD, PhD, Rong Mao, MD, and Talia Muram-Zborovski, MD. Legius Syndrome. May 12, 2011. Bookshelf ID: NBK47312 PMID: 20945555.
86. Swift M. Genetic aspects of ataxia-telangiectasia. *Immunodeficiency Rev* 1990;2:67-81.
87. T. Passeron T., R. Ballotti R., J.-P. Ortonne J.P. Melanogenesis. *EMC - Dermatologie-Cosmétologie* Volume 2, Issue 4, 2005 Nov, Pages 204–216.
88. Tardieu M, Lacroix C, Neven B et al. Progressive neurologic dysfunctions 20 years after allogeneic bone marrow transplantation for Chediak-Higashi syndrome. *Blood*, 2005, 106 : 40-42.
89. Thomas IT, Frias JL, Cantu ES et al. Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet* 1989;45:193–205.
90. Tsai FJ, Tsai CH. Birthmarks and congenital skin lesions in Chinese newborns. *J Formos Med Assoc* 1993;92:838-41.



91. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, Evans DG, Howard E, Kerr B, Griffiths S, Consoli C, Side L, Adams D, Pierpont M, Hachen R, Barnicoat A, Li H, Wallace P, Van Biervliet JP, Stevenson D, Viskochil D, Baralle D, Haan E, Riccardi V, Turnpenny P, Lazaro C, Messiaen L. An absence of cutaneous neurofibromas associated with a 3-bp inframe deletion in exon 17 of the NF1 gene (c.2970-2972 delAAT): evidence of a clinically significant NF1 genotype-phenotype correlation. *Am J Hum Genet* 2007;80:140-51.
92. Vanderhooft SL, Francis JS, Pagon RA, Smith LT, Sybert VP. Prevalence of hypopigmented macules in a healthy population. *J Pediatr.* 1996 Sep;129(3):355-61.
93. Vollenweider Roten S, Masouye I, Delozier-Blanchet CD, Saurat J-H. Cutaneous findings in ring chromosome 7 syndrome. *Dermatology* 1993;186:84-7.
94. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK. Multiple lentiginos syndrome. Case report and review of the literature. *Am. J. Med.* 1976 Mar;60(3):447-456.
95. Webb DW, Clarke A, Fryer A, Osborne JP. The cutaneous features of tuberous sclerosis: a population study. *Br J Dermatol.* 1996;135:1-5.
96. Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ. The Ras superfamily at a glance. *J Cell Sci.* 2005 Mar 1;118(Pt 5):843-6.
97. Whitehouse D. Diagnostic value of the cafe-au-lait spot in children. *Arch Dis Child* 1966;41:316-9.
98. Yasumoto K, Yokoyama K, Takahashi K, Tomita Y, Shibahara S. Functional analysis of microphthalmia-associated transcription factor in pigment cell-specific transcription of the human tyrosinase family genes. *J Biol Chem.* 1997 Jan 3;272(1):503-9.
99. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:1065-73.
100. Zaroff CM, Barr WB, Carlson C, LaJoie J, Madhavan D, Miles DK. Mental retardation and relation to seizure and tuber burden in tuberous sclerosis complex. *Seizure.* 2006;15:558-62.

**Annexe 1 EXAMEN CLINIQUE (+ schéma corporel) Patient N°**

**TACHES HYPERPIGMENTEES** Nombre |    | Phototype 1 2 3 4 5 6

Lésions		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Date de découverte (Age)</b>											
<b>Evolution (&lt; = &gt;)</b>											
<b>Taille</b>	6mm-15mm										
	> 15 mm										
<b>Teinte</b>	Noir										
	Marron										
	TCL										
<b>Polychrome</b>											
<b>Localisation</b>	Tronc / Face										
	Antérieure										
	Postérieure										
	Visage										
	Membres										
	Cuir chevelu										
	Fesses										
<b>Caractère</b>	Diffus										
	Circonscrit										
<b>Distribution</b>	Unilatérale										
	Métamérique										
	Segmentaire										
	Zones photo-exposées										
<b>Arrangement des lésions</b>	Linéaire										
	Réticulé										
	Spiralé										
	Blascho-linéaire										
<b>Forme</b>	Lancéolée										
	En gouttes										
	Arrondie										
	Spiculée										
	non spécifique										
<b>Limites des bordures</b>	Régulières										
	Emiettées										
<b>Dermatoscope</b>	Poils										
	Globules										
<b>Relief</b>											
<b>Anomalie de surface</b>	Poils										
	Nodules										
<b>Wood</b>	Accentuée										
	Diminuée										

**Annexe 1 EXAMEN CLINIQUE (+ schéma corporel) Patient N°**

**TACHES HYPOPIGMENTEES** Nombre      Phototype 1 2 3 4 5 6

<b>Lésions</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>Age de découverte (Age)</b>											
<b>Evolution (&lt; = &gt;)</b>											
	6mm-15mm										
	>15mm										
<b>Teinte</b>	Achromique										
	Hypochrome										
<b>Localisation</b>	Tronc / Face										
	Antérieure										
	Postérieure										
	Visage										
	Membres										
	Cuir chevelu										
	Fesses										
<b>Caractère</b>	Diffus										
	Circonscrit										
<b>Distribution</b>	Unilatérale										
	Métamérique										
	Segmentaire										
	Zones photo-exposées										
<b>Arrangement des lésions</b>	Linéaire										
	Réticulé										
	Spiralé										
	Blascho-linéaire										
<b>Forme</b>	Lancéolée										
	En gouttes										
	Arrondie										
	Spiculée										
	non spécifique										
<b>Limites des bordures</b>	Régulières										
	Emiettées										
<b>Wood</b>	Disparition										
	Accentuation										
<b>Mèche blanche</b>											
<b>Zones pigmentées en surimpression</b>											

## Annexe 2 Questionnaire patients des urgences



Département de la Recherche  
Clinique et de l'Innovation

**ETUDE DES RELATIONS ENTRE LES LESIONS CUTANÉES HYPO ET  
HYPERPIGMENTÉES ET LES TROUBLES NEUROLOGIQUES CHEZ L'ENFANT**

### QUESTIONNAIRE

Initiales du patient : |\_| |\_|  
(la 1ère lettre du nom et la 1ère lettre du prénom)

N° du patient : |\_|\_|

**Promoteur :**

CHU de Nice

DRCI – Hôpital de Cimiez

4 avenue Reine Victoria Service de Dermatologie

Grand Hôtel - BP 1179 - 06003 Nice

Tel : 04 92 03 40 11

Fax : 04 92 03 40 75

**Investigateur coordonnateur :**

Dr Christine CHIAVERINI

Hôpital ARCHET 2

151 route Saint Antoine de Ginestière

06200 Nice

Tel : 04 92 03 08 49

**RECUEIL DU CONSENTEMENT**

---

Je certifie avoir recueilli le consentement libre et éclairé du patient ou de son représentant légal le |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_| avant toute procédure.

Nom de l'investigateur : \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur :

**DEMOGRAPHIE**

---

Age : |\_\_| |\_\_| ans

Sexe :  féminin  masculin

**MOTIF DE CONSULTATION**

---

.....

**DIAGNOSTIC**

---

.....

**ANTECEDENTS MEDICAUX NOTABLES**

---

.....

**TRAITEMENT EN COURS**

---

Oui  Non Si oui, préciser lesquels : .....

.....

**ANTECEDENTS FAMILIAUX**

---

Profession des parents ?

Père      Mère    Beaux Parents

Agriculteur exploitant

Artisan, commerçant  
Ou chef d'entreprise

Cadre     
Profession intermédiaire     
Employé     
Ouvrier     
Sans emploi     
Autre, préciser : .....

**Niveau d'étude des parents ?**

Père      Mère      Beaux Parents

CAP, BEP     
Bac, BT ou BP     
BTS, IUT     
Licence maîtrise     
Troisième cycle, ingénieur     
Autre, préciser : .....

**SCOLARITE DE L'ENFANT (si enfant scolarisé)**

---

Scolarité ? Cours classique  Préciser le niveau.....  
Autre  Préciser.....

Redoublement ou maintien dans une classe ? Oui  Non

Soutien Scolaire ? Oui  Non  RASED  AVSi

Difficultés scolaires ? Oui  Non

**ANTECEDENTS NEUROLOGIQUES**

---

**Votre enfant est-il suivi par un : (si oui, préciser pourquoi)**

Neurologue ? Oui  Non  .....  
Orthophoniste ? Oui  Non  .....  
Psychomotricien ? Oui  Non  .....  
Ergothérapeute ? Oui  Non  .....  
Psychothérapeute ? Oui  Non  .....

**Votre enfant a-t-il eu ou a-t-il ? des :**

Migraines ? Oui  Non  Début |\_\_|\_\_| ans  
Convulsions ? Oui  Non  Avec fièvre  Sans fièvre  Début |\_\_|\_\_| ans  
Troubles du comportement ? Oui  Non  Début |\_\_|\_\_| ans  
Troubles du développement psychomoteur ? Oui  Non  Début |\_\_|\_\_| ans

## Annexe 2 Questionnaire patients avec troubles neurologiques

### RECUEIL DU CONSENTEMENT

---

Je certifie avoir recueilli le consentement libre et éclairé du patient ou de son représentant légal le       avant toute procédure.

Nom de l'investigateur : \_\_\_\_\_

Signature de l'investigateur :

### DEMOGRAPHIE

---

Age :   ans

Sexe :  féminin  masculin

### MOTIF DE CONSULTATION/SUIVI (préciser si besoin le diagnostic)

---

Trouble langage-acquisition  écrit  oral

Retard psycho moteur

Epilepsie

Autres... ..

.....

Début de la symptomatologie   ans

### TRAITEMENT EN COURS

---

Oui  Non Si oui, préciser lesquels : .....

### EXAMENS COMPLEMENTAIRES

---

IRM cérébrale Oui  Non  Résultat .....

Autres .....

### AUTRES ANTECEDENTS MEDICAUX NOTABLES

#### ANTECEDENTS FAMILIAUX

---

Profession des parents ?

Père Mère Beaux Parents

Agriculteur exploitant

Artisan, commerçant  
Ou chef d'entreprise

Cadre     
Profession intermédiaire     
Employé     
Ouvrier     
Sans emploi     
Autre, préciser : .....

### Niveau d'étude des parents ?

Père      Mère      Beaux Parents

CAP, BEP     
Bac, BT ou BP     
BTS, IUT     
Licence maîtrise     
Troisième cycle, ingénieur     
Autre, préciser : .....

### SCOLARITE DE L'ENFANT (si enfant scolarisé)

---

Scolarité ? Cursus classique  Niveau.....  
CLISS  SEGPA  Autre  Préciser .....

Redoublement ou Maintien dans une classe ? Oui  Non

Soutien Scolaire ? Oui  Non  RASED  AVSi  PAI  PPS

Difficultés scolaires ? Oui  Non

Etablissement spécialisé ? IME  EEAP  SESSAD

### L'ENFANT EST IL SUIVI PAR UN ?

---

Orthophoniste Oui  Non   
Ergothérapeute Oui  Non   
Psychomotricien Oui  Non   
Orthoptiste Oui  Non   
Psychothérapeute Oui  Non



# *Serment d'Hippocrate*

*En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## **Résumé**

Les lésions pigmentées sont fréquentes chez les enfants mais peuvent être source d'inquiétude pour les parents et/ou médecins car elles sont parfois associées à des maladies génétiques avec atteinte neurologique.

L'objectif principal était de rechercher si les enfants suivis pour des troubles neurologiques avaient plus de taches cutanées pigmentées que les enfants sans troubles neurologiques. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la prévalence des lésions pigmentées chez les enfants qui consultent en neurologie et aux urgences et d'analyser leurs caractéristiques sémiologiques.

280 enfants de 3 à 17 ans ont été inclus dont 80 présentant des troubles neurologiques (57,5% troubles des apprentissages, 22,5% Troubles Déficitaires de l'Attention et/ou Hyperactivité, 16,2% épilepsie), et 200 consultant aux urgences.

Les enfants avec troubles neurologiques avaient significativement  $\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper (p: 0.011) et  $\geq 4$  taches hyperpigmentées (p: 0.006). Ils avaient une atteinte localisée au tronc (p: 0.012) et des bordures irrégulières pour les enfants avec  $\geq 3$  taches hyperpigmentées (p: 0.001). Par contre il n'y avait pas de différence significative pour un nombre de taches  $\geq 3$  taches hyperpigmentées (p: 0.082), et/ou  $\geq 2$  taches hypopigmentées (p: 0.490). La taille, la couleur et la forme étaient non significatives. Les enfants avec troubles des apprentissages et TDA(H) avaient significativement plus de taches que les témoins (p: 0.005).

Nos résultats sont originaux car ils comparent une population témoin pédiatrique à une population neurologique en excluant les patients atteints de génodermatoses et incluent des patients suivis pour troubles des apprentissages. Ils sont comparables avec les rares études menées sur les enfants épileptiques.

Il apparaît donc prudent, chez des enfants avec  $\geq 3$  taches pigmentées hypo et/ou hyper ou  $\geq 4$  taches hyperpigmentées d'être particulièrement vigilant sur le développement neurologique et la scolarité.