

La consultation génétique en dermatologie : une approche pratique

Les **génodermatoses** sont nombreuses et leurs modes de transmission sont multiples. Le développement des techniques de génétique moléculaire permet dans un nombre croissant de situations de confirmer et/ou de préciser le diagnostic clinique et d'estimer un risque de récurrence. La collaboration entre dermatologues et généticiens s'est développée depuis plusieurs années au CHUV. Nous illustrons par quelques exemples l'organisation d'une consultation pluridisciplinaire, dont le but est d'assurer une prise en charge optimale des patients, sur le plan du diagnostic et du conseil génétique de ces maladies rares.

Rev Med Suisse 2008; 4: 1084-8

D. Hohl
F. Fellmann

Pr Daniel Hohl
Service de dermatologie
et vénéréologie
Hôpital de Beaumont, CHUV
Dr Florence Fellmann
Service de génétique médicale
CHUV, 1011 Lausanne
daniel.hohl@chuv.ch

Genetic dermatology clinics: a practical approach

There are numerous genodermatoses and different types of transmission. Recent technological progress of molecular genetics allows to confirm or specify increasingly the clinical diagnosis and to better define the risk of recurrence. A close collaboration of dermatologists and geneticists has been established at CHUV since several years. By means of clinical examples we illustrate the organisation and procedures of this pluridisciplinary consultation which aims to optimize the clinical management of rare genetic diseases.

LES GÉNODERMATOSES, DES PATHOLOGIES FRÉQUENTES

Les problèmes génétiques en dermatologie sont plus fréquemment diagnostiqués que dans d'autres systèmes d'organes sans doute en raison de leur simple visibilité à la surface de la peau. Cela concerne particulièrement les lésions sectorielles qui dans d'autres organes passent souvent inaperçues à défaut de retentissement fonctionnel. Avec les progrès récents de la génétique moléculaire, l'anamnèse familiale et la connaissance des bases génétiques sont devenues encore plus importantes pour une prise en charge adéquate des patients.

De plus, la loi suisse sur l'analyse génétique humaine (LAGH) impose, dès qu'une analyse de génétique moléculaire ou chromosomique est nécessaire pour confirmer un diagnostic clinique, de revoir le patient pour l'informer du résultat de l'analyse et de ses conséquences. En pratique clinique de la dermatologie pédiatrique, une bonne notion des génodermatoses et des principes génétiques est alors nécessaire. Pour cette raison, nous avons établi depuis cinq ans une consultation en dermatologie génétique commune entre dermatologues et généticiens au CHUV.

PRINCIPES DE BASE DE LA CONSULTATION GÉNÉTIQUE

La consultation génétique est principalement un processus de communication dont le but est d'aider les patients à comprendre les données médicales, l'hérédité, les risques de récurrence et les options disponibles. Il faut essayer de transmettre un message au patient. Le patient doit se souvenir de l'examen génétique et du diagnostic. L'interrogation des patients montre que 30% ne se souviennent pas, dix ans plus tard, qu'ils ont eu un diagnostic génétique et 90% ne se souviennent pas du risque de transmission. Un plan de travail structuré peut combler cette lacune. A partir de la sélection initiale des patients, en collaboration avec les collègues pédiatres et généralistes, il est important de prévoir plusieurs consultations permettant : la recherche approfondie d'information, de poser le diagnostic, d'estimer le risque de récurrence, d'organiser la prise en charge du patient et son suivi à long terme. Il est souvent aussi utile de remettre une copie des rapports médicaux aux patients ou à leurs parents.



Au cours de la première consultation, nous établissons un arbre généalogique avec les noms et les origines des apparentés. Dans ce contexte, il est utile de rappeler que «mater semper certa est», mais le père un petit peu moins puisque 10 à 20% des pères de famille ne le sont pas génétiquement. Pour l'examen clinique qui suit, il est conseillé d'établir une documentation photographique. Cela est particulièrement utile en cas de particularités cliniques ou de difficultés diagnostiques. La documentation sert d'aide-mémoire visuelle, appuie la comparaison avec les livres, publications et archives, est utile pour les études longitudinales ou permet encore de demander conseil aux collègues spécialistes. Au cours des consultations, différents aspects sont présentés concernant le diagnostic évoqué, les traitements, le pronostic, le risque éventuel d'invalidité, le risque de transmission aux enfants. Un consentement éclairé est demandé lorsque des analyses génétiques sont prescrites et un nouveau rendez-vous est fixé lorsque les résultats sont disponibles.

MODES DE TRANSMISSION

Transmission autosomique récessive (figure 1)

Les allèles hérités de chaque parent sont touchés. Les deux mutations peuvent être identiques (on dira alors que le patient est homozygote) ou différentes (on parle alors d'hétérozygote composite). Les parents sont des porteurs obligatoires et chaque enfant a un risque de 25% d'être atteint par la maladie. Des exemples de ce mode de transmission sont représentés par les troubles de la kératinisation pour lesquels notre clinique est un centre d'excellence : les bébés collodions sont rares, mais constituent une urgence néonatale. Même avec le soutien de la néonatalogie intensive environ 10% décèdent pendant la phase périnatale. La majorité des cas va développer une ichtyose lamellaire de type 1 par déficit de la transglutaminase 1 (figure 2), l'enzyme responsable de la synthèse de l'enveloppe cornée, mais il existe une grande hétérogénéité génétique et à ce jour au moins six gènes différents ont été identifiés comme pouvant conduire à cette pathologie. Le plus souvent, l'ichtyose lamellaire de type 1 est sévère et généralisée, avec une activité enzymatique effondrée. Plus rarement, on observe une forme mitigée avec une activité

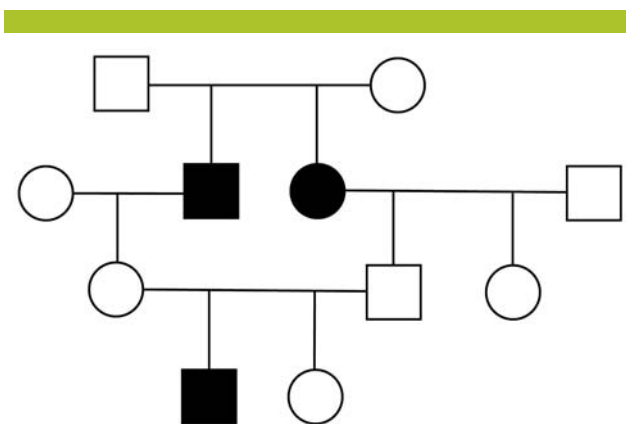


Figure 1. Transmission autosomique récessive



Figure 2. Bébé collodion, ichtyose lamellaire type 1 et ichtyose lamellaire en maillot de bain

enzymatique résiduelle et un aspect d'ichtyose lamellaire «en maillot de bain» (sans atteinte des membres, figure 2). Cela dit, il existe non seulement une hétérogénéité pathogénique mais encore une variabilité du phénotype au plan clinique qui rend la dermatologie génétique complexe. Elle se réalise volontiers sur la base d'une atteinte variable de la fonction de la protéine mutée. Un autre exemple encore plus grave est le déficit en ABCA12, une protéine transmembranaire importante pour le transport des lipides dans l'épiderme. Cette enzyme peut être défectueuse à un degré variable. Si sa fonction est nulle, le phénotype est celui d'un bébé arlequin. Des mutations plus légères causent une érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche sévère.

Transmission récessive liée au sexe (figure 3)

La maladie se manifeste principalement chez les hommes. L'allèle muté est transmis par les femmes. L'ichtyose récessive liée à l'X touche environ un homme sur 5000. Les femmes hétérozygotes n'ont pas de manifestation cutanée, mais souffrent d'un accouchement prolongé. La maladie est liée à un déficit en stéroïde sulfatase qui entraîne une accumulation du sulfate de cholestérol dans l'épiderme. Chez la femme conductrice, le sulfate d'œstriol prolonge l'accouchement. Au plan clinique, la maladie est moins sévère que les exemples qui précèdent (figure 4). Les mutations identifiées correspondent souvent à des délétions complètes du gène *STS* (codant pour la stéroïde sulfatase) qui peuvent aussi emporter des gènes voisins. Ces situa-

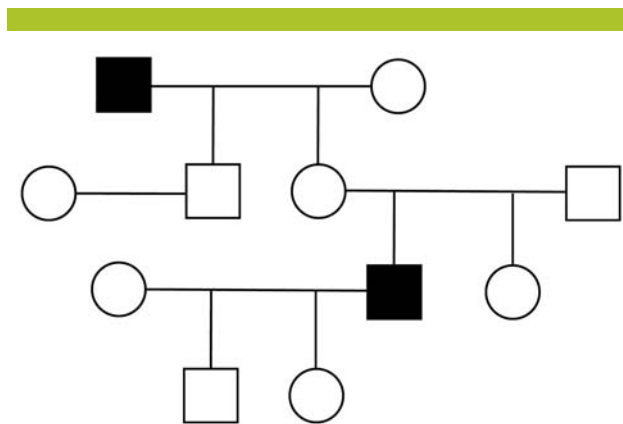


Figure 3. Transmission récessive liée au sexe



Figure 4. Ichtyose récessive liée au sexe

tions constituent alors un syndrome de gènes contigus, l'ichtyose étant associée à un retard mental (syndrome de Rud), un hypogonadisme avec anosmie (syndrome de Kallmann), ou encore un albinisme oculaire.

Transmission autosomique dominante (figure 5)

L'allèle muté est typiquement hérité d'un parent atteint. Les enfants ont un risque de 50% d'être atteint par la maladie. Cependant dans le cas de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, les mutations de la kératine 1 ou 10 sont souvent sporadiques et identifiées *de novo* (figure 6). Cette maladie bulleuse se présente sous l'aspect d'un «enfant brûlé» à la naissance, dont la peau ensuite devient hyperkératosique. La maladie est rare et sévère: la kératodermie est très importante et sa mauvaise odeur limite la vie sociale des patients et leur procréation. Un diagnostic prénatal est possible pour les mutations des kératines 1 et 10.

Transmission dominante liée au sexe (figure 7)

L'allèle muté chez les femmes se trouve sur le chromosome X. L'image clinique montre une disposition blasch-

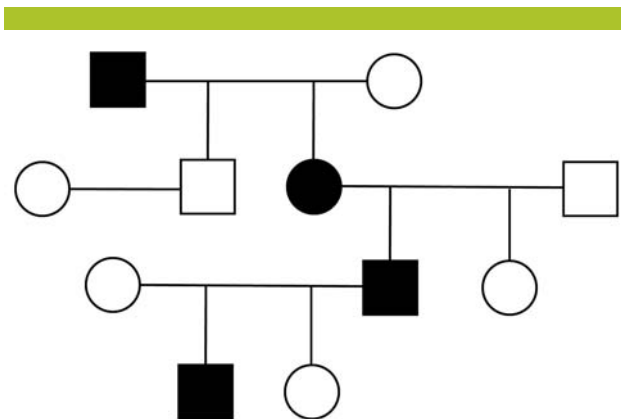


Figure 5. Transmission autosomique dominante



Figure 6. Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse

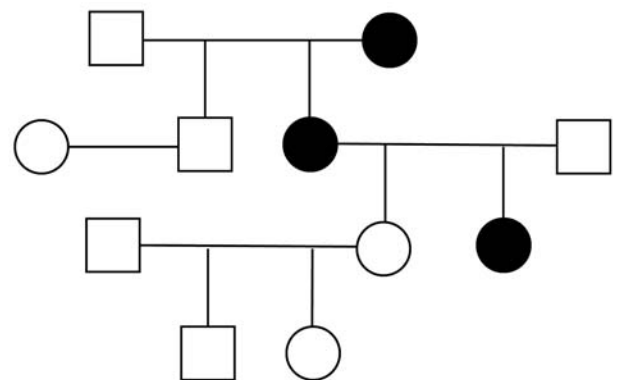


Figure 7. Transmission dominante liée au sexe

koïde sectorielle avec une atteinte correspondant aux zones où l'allèle normal de l'X est inactivé. En conséquence, les mères touchées ont une chance de 50% de transmettre l'allèle normal et 50% des filles sont atteintes. Notre exemple rarissime est celui de l'ichtyose dominante liée à l'X associée à une chondrodysplasie ponctuée et parfois des cataractes (figure 8). La maladie est létale chez les garçons et est due à un défaut de la biosynthèse du cholestérol. La clinique est très typique avec une érythrodermie congénitale ichtyosiforme sèche et de fines hyperkératoses folliculaires en lignes, qui se développeront plus tard en atrophodermie folliculaire. Les anomalies osseuses asymétriques sont souvent majeures. Le diagnostic est confirmé par la radiographie et la biopsie cutanée qui révèlent des calcifications osseuses et épidermiques folliculaires. Un dosage biochimique des précurseurs du cholestérol et l'analyse moléculaire de confirmation (gène EBP) sont également disponibles.

Transmission autosomique semi-dominante (figure 9)

Un ou deux allèles mutés sont hérités d'un ou des deux parents touché(s). Chaque allèle muté contribue en proportion à la manifestation clinique. En cas de deux parents hétérozygotes, les enfants portent un risque de 25% de souffrir d'une maladie sévère et de 50% de souffrir d'une forme plus légère (causée par l'hétérozygotie). Il s'agit du



Figure 8. Chondrodysplasie dominante liée au sexe

mode de transmission très longtemps ignoré de l'ichtyose vulgaire. Celle-ci est fréquente et se présente sous deux formes majeures : la forme classique d'une fréquence de 1/400 est causée par l'atteinte des deux allèles de la profilaggrine, codant pour la protéine constituant les granules de kératohyaline. La forme légère et commune est due à l'atteinte d'un seul allèle (à l'état hétérozygote) et touche 10% environ de la population européenne. Cette forme se présente souvent comme une «xérose» cutanée et se manifeste particulièrement en hiver et en climat sec. Il existe une grande variabilité clinique et morphologique qui s'explique probablement par des mutations pas encore identifiées situées à l'intérieur des dix à douze unités de filaggrine contenues dans le gène de la profilaggrine.

L'association fréquente – estimée à 35-50% – de l'ichtyose vulgaire avec différentes formes d'atopie (eczéma atopique ; asthme bronchique ; rhinite allergique) fait de la profilaggrine un facteur prédisposant majeur aux maladies atopiques. Cette donnée est actuellement de pre-

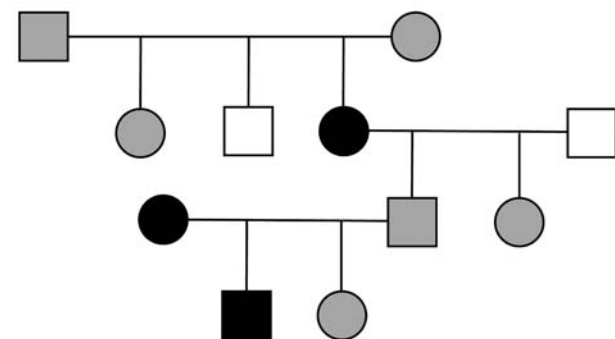


Figure 9. Transmission autosomique semi-dominante

mière importance pour le pédiatre et le médecin généraliste. Cliniquement, l'ichtyose vulgaire se manifeste dans la première ou deuxième année et persiste ensuite toute la vie. Son expression varie des formes minimales (hétérozygotes), surtout localisées à la face d'extension des jambes, à des formes complètes (homozygotes ou hétérozygotes composites). L'ichtyose vulgaire atteint surtout les faces d'extension des membres de façon symétrique (figure 10). Dans la plupart des cas, il n'existe qu'une légère xérodémie sur le visage avec les lignes des lèvres de Parrot accentuées. Le cuir chevelu est légèrement pityriasique. Les grands plis sont respectés : ce signe est un critère clinique important de diagnostic différentiel avec les érythrodermies congénitales ichtyosiformes et l'ichtyose lamellaire. Les paumes sont sèches avec exagération des plis palmaires contrairement à l'ichtyose récessive liée à l'X où elles sont normales. L'importance de l'atteinte palmaire est un excellent signe clinique pour discriminer les deux formes d'ichtyose vulgaire causées par la mutation des deux ou d'un seul allèle du gène de la profilaggrine. L'ichtyose vulgaire s'aggrave en hiver et s'améliore spontanément en été et dans les climats humides. Une kératose pileaire est souvent associée sur les faces d'extension des bras et des cuisses et sur les fesses.



Figure 10. Ichtyose vulgaire

CONSEIL GÉNÉTIQUE

Quand le diagnostic est posé, on explique au patient exactement la nature, les conséquences et le mode de transmission de la maladie. Nous incitons toujours les patients à communiquer ces éléments à leurs apparentés et restons à disposition pour un conseil génétique. Par exemple, un couple dont le frère de la femme est atteint d'ichtyose lamellaire de type 1 veut connaître le risque pour son futur enfant. Il est d'abord important de s'assurer du diagnostic posé, qu'il n'existe pas de consanguinité entre les deux membres du couple et encore de vérifier l'absence d'antécédent d'affection similaire dans la famille du conjoint. La fréquence de la maladie est d'une personnes



sur 250 000 dans la région d'origine. En conséquence, la fréquence de(s) l'allèle(s) muté(s) est de 1 sur 500 et la fréquence des hétérozygotes dans la population générale peut être estimée à 1 sur 250. En fonction de l'anamnèse familiale, la mère du fœtus a un risque de 2 sur 3 d'être hétérozygote et le risque pour son enfant est de 1 sur 1500.

Pour cette raison, il faut résister à négliger, voire à exclure tout risque de récurrence, particulièrement pour les maladies récessives rares. Dans tous les cas, nous vous proposons une consultation spécialisée en dermatologie génétique. ■

Bibliographie

- * Hohl D. Les ichtyoses héréditaires. In: Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J. Dermatologie et vénéréologie. Paris: Masson, 2008 (sous presse).
- * Hohl D. Physiopathologie de la kératinisation. In: Saurat J, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle J. Dermatologie et vénéréologie. Paris: Masson, 2008 (sous presse).
- * McLean WH, Irvine AD. Disorders of keratinisation: From rare to common genetic diseases of skin and other epithelial tissues. Ulster Med J 2007;76:72-82. Review.
- * Oji V, Traupe H. Ichthyoses: Differential diagnosis and molecular genetics. Eur J Dermatol 2006;16:349-59. Review.
- * Sandilands A, Smith FJ, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin's fuller figure: A glimpse into the genetic architecture of atopic dermatitis. J Invest Dermatol 2007;127:1282-4. Review.
- ** Sandilands A, Terron-Kwiatkowski A, Hull PR, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. Nat Genet 2007;39:650-4. Epub 2007 Apr 8.

* à lire
** à lire absolument