

LE DOSSIER

Dermatologie infectieuse pédiatrique

Génodermatoses et infections cutanées

RÉSUMÉ : Les génodermatoses sont des affections génétiques de la peau. Certaines génodermatoses sont associées à un risque accru d'infections cutanées. On peut distinguer deux types de mécanismes conduisant à la susceptibilité infectieuse : les anomalies de la barrière cutanée et les anomalies du système immunitaire. Les génodermatoses associées à une anomalie de la barrière cutanée comportent les affections avec anomalie de la kératinisation, les affections associées à une fragilité cutanée comme les épidermolyses bulleuses et certaines dysplasies ectodermiques.

Les génodermatoses associées à un déficit immunitaire sont très hétérogènes, et les mécanismes physiopathologiques associés sont variés. Ces infections cutanées peuvent constituer le signe révélateur de l'affection comme dans le syndrome hyper-IgE et en permettre le diagnostic.



→ F. MORICE-PICARD

CHU de Bordeaux – GH Pellegrin,
BORDEAUX.

Les génodermatoses comportent un grand nombre d'affections cutanées d'origine génétique dont certaines peuvent être associées à des infections cutanées.

L'identification des bases génétiques de ces maladies a permis une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques.

Les infections cutanées peuvent être secondaires dans les génodermatoses avec anomalies de la barrière cutanée ou bien être associées à un mécanisme perturbant à la fois la physiologie cutanée et immunitaire. Les affections associées à des anomalies de la barrière cutanée regroupent principalement les anomalies de la kératinisation, les épidermolyses bulleuses et certaines formes de dysplasie ectodermique.

Les déficits primaires du système immunitaire peuvent se rencontrer dans des anomalies constitutionnelles de la pigmentation, dans le syndrome hyper-IgE et dans des dysplasies ectodermiques avec déficit immunitaire.

Les anomalies de la barrière cutanée

1. Les ichtyoses

Les ichtyoses constituent un groupe hétérogène de maladies ayant en commun l'accumulation de squames épidermiques. Le défaut moléculaire sous-jacent affecte de nombreuses protéines : kératines, enzymes kératinocytaires. Ces défauts protéiques sont responsables d'une anomalie de la barrière cutanée. Cette anomalie de la barrière cutanée constitue une porte d'entrée aux infections, et des infections cutanées avec sepsis peuvent être observées dans ces pathologies.

L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse, de transmission autosomique dominante et liée à des mutations dans les gènes des kératines K1 et K10, se manifeste par des lésions bulleuses sur fond érythrodermique qui évolue vers une hyperkératose localisée à généralisée. Des lésions bulleuses peuvent être observées secondaires à une infection (*Staphylococcus aureus*, bactéries à Gram négatif). Des lésions squameuses

épaisses au niveau des plis peuvent être le siège de macération avec surinfections bactériennes.

>>> Le syndrome KID (*keratitis-ichthyosis-deafness syndrome*) est une affection rare associée à des mutations dans la connexine 26. À côté de cette triade caractéristique, le syndrome KID prédispose à d'autres manifestations incluant principalement des complications tumorales mais également infectieuses [1]. Les candidoses cutanéomuqueuses chroniques et les surinfections de lésions cutanées sont les plus fréquemment observées. La physiopathologie du syndrome KID peut être en partie expliquée par le rôle de la connexine 26 dans la communication intercellulaire. Les stratégies thérapeutiques incluent les antifongiques et les antibiotiques.

>>> Le syndrome de Papillon-Lefèvre est une affection rare de transmission autosomique récessive lié à des mutations dans le gène CTSC codant la cathepsine C, une protéase lysosomale [2]. Les signes cliniques principaux comportent une périodontite avec gingivite sévère, une kératodermie palmoplantaire bien délimitée, transgrediente et, sur le plan neurologique, des calcifications de la dure-mère au niveau de la tente du cervelet et des plexus choroïdes. Ces patients sont à risque élevé de surinfections cutanées bactériennes à pyogènes et de surinfections fongiques. Cette susceptibilité aux infections pourrait être liée au rôle de la cathepsine C dans l'immunité innée et la fonction des neutrophiles.

2. Les épidermolyses bulleuses

Les épidermolyses bulleuses forment un groupe d'affections caractérisées par une fragilité cutanée. La classification de ces affections est basée sur le niveau de clivage des lésions bulleuses : ainsi, on distingue les épidermolyses bulleuses simplex, les plus superficielles, les épidermolyses bulleuses jonctionnelles, les

épidermolyses bulleuses dystrophiques. Les gènes impliqués sont les kératines basales (K5, K14), les protéines de jonction comme les laminines ou intégrine et le collagène VII, protéine d'ancrage.

Dans toutes les formes, la fragilité cutanée peut entraîner colonisation bactérienne ou infection, en particulier dans les formes les plus sévères où les lésions peuvent être multiples et persistantes. Il existe un risque de surinfection cutanée dans ce groupe de pathologie en rapport avec l'atteinte de la barrière [3]. D'autre part, une lésion surinfectée chronique peut faire suspecter une épidermolyse bulleuse. Les progrès dans la prise en charge avec des soins locaux ont permis une diminution des complications infectieuses.

Les mutations dans les protéines des desmosomes, protéine de jonction impliquée dans la cohésion intercellulaire, peuvent également être à l'origine d'un tableau clinique avec fragilité cutanée provoquant des infections répétées qui peuvent être au premier plan [4].

3. Les dysplasies ectodermiques

Dans ce groupe d'affection caractérisée par une atteinte de l'ectoderme et des annexes, une fragilité cutanée peut être observée.

Dans le syndrome AEC (*ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate*), les signes observés sont une alopecie, une atteinte ectodermique et une fente palatine. Cette affection est liée à des mutations particulières hétérozygotes de p63. L'atteinte ectodermique est responsable d'érosions cutanées associées à des modifications pigmentaires. Ces lésions cutanées érosives, en particulier les érosions du scalp, sont fréquemment le siège d'infections récurrentes (**fig. 1**) [5].

Les anomalies du système immunitaire

1. Hyper-IgE et voie JAK/STAT3

Le syndrome d'hyper-IgE est une affection héréditaire [6]. Les patients porteurs de ce syndrome présentent une dermatose ressemblant à la dermatite atopique et des infections cutanées bactériennes et fongiques récurrentes qui constituent une des complications majeures du syndrome [7]. Les taux d'IgE sont très élevés (> 100N). Les lésions cutanées peuvent être présentes dès les premiers mois de vie sous forme d'un rash papulopustuleux atteignant la face, le cuir chevelu et les extrémités. Ce rash peut faire évoquer un érythème toxique ou une pustulose céphalique néonatale, mais il est généralement plus diffus et prolongé. Les



FIG. 1 : Lésions érosives surinfectées du scalp au cours d'un syndrome AEC.

LE DOSSIER

Dermatologie infectieuse pédiatrique



Fig. 2 : Abscès chez un patient présentant un syndrome hyper-IgE.

lésions de dermatite atopique-like sont très papuleuses et prurigineuses. La distribution des lésions est assez différente de celle de la dermatite atopique.

Dans le syndrome d'hyper-IgE, elles sont plutôt localisées au niveau des faces d'extension et sur le visage. Les lésions eczématiformes sont très généralement impétiginisées (*S. aureus*). Tous les patients présentant un déficit en STAT3 développent des infections bactériennes de la peau même s'ils ne présentent pas de lésions de dermatite atopique. Ces lésions apparaissent en moyenne vers l'âge d'un an, parfois dès la naissance. Les candidoses cutanéomuqueuses chroniques sont retrouvées chez plus de 50 % des patients.

Les abcès froids et profonds font également partie de la description clinique originale du syndrome hyper-IgE (fig. 2). Ces abcès froids sont caractérisés par la présence d'un abcès avec très peu de signes inflammatoires, de siège variable, sous forme d'une masse fluctuante, peu tendue et peu érythémateuse, qui peut être prise pour une lésion tumorale ou kystique bénigne. Ces abcès peuvent être volumineux.

Les autres types de lésions bactériennes observées incluent l'impétigo, les pustuloses, les pyodermites des folliculites ou furunculoses. Les germes retrouvés sont presque toujours des *S. aureus*, mais également des streptocoques. L'absence

apparente de manifestations inflammatoires chez ces patients pourrait être liée au défaut de signalisation de la voie de l'IL6 [7].

Sur le plan thérapeutique, l'administration d'un traitement antibiotique précoce dès les premières manifestations inflammatoires et d'antibioprophylaxie antistaphylococcique a permis de diminuer la fréquence de ce type de complications. Par ailleurs, l'administration d'IFN gamma et de gammaglobulines permet d'augmenter le chimiotactisme et de diminuer les taux d'IgE respectivement.

L'identification des bases génétiques du syndrome hyper-IgE a permis une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires conduisant aux manifestations cutanées, et ainsi révélé le rôle clé de STAT3 dans la transduction du signal de multiples cytokines impliquées dans l'immunité épithéliale. Les lésions dermatite atopique-like et la susceptibilité aux infections candidosiques et staphylococciques associées au déficit de STAT3 mettent en avant ses fonctions régulatrices *in vivo*.

2. La maladie granulomateuse chronique

C'est une affection rare caractérisée par des pyodermites récidivantes, le plus souvent à *S. aureus*, une dermite péri-orificielle avec écoulement purulent, des abcès et des granulomes. Sur le plan muqueux, sont décrites des stomatites ulcérées et des gingivites chroniques [8]. Par ailleurs, ces patients présentent des complications infectieuses digestives, pulmonaires et osseuses. Cette affection est liée à des mutations dans une des sous-unités du complexe NADH oxydase. Ce complexe enzymatique est impliqué dans la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) via l'oxydation du NADPH à la surface cytoplasmique. Les superoxydes et les ROS ont une activité bactéricide et jouent un

rôle essentiel dans la défense contre les agents microbiens.

3. Les anomalies de la pigmentation

Certains albinismes syndromiques peuvent s'associer à un déficit immunitaire. Ils comprennent le syndrome de Chediak-Higashi, le syndrome de Hermansky-Pudlak et le syndrome de Griscelli-Prunieras.

>>> **Le syndrome de Chediak-Higashi** est une affection rare de transmission autosomique récessive caractérisée par un albinisme avec une dépigmentation variable de la peau et des phanères et un dysfonctionnement du système immunitaire [9]. La plupart des patients évoluent vers une phase d'accélération liée à une infiltration lymphohistiocytaire multiviscérale, dans les premières années de vie. Les infections cutanées bactériennes sévères font parties de l'histoire clinique de ces patients. Les germes les plus fréquemment isolés sont *Staphylococcus* et *Streptococcus*. Des périodontites sévères peuvent également constituer une manifestation précoce et évocatrice de l'affection. Sur le plan moléculaire, le gène en cause identifié dans le CHS est le gène *LYST* (*lysosomal trafficking regulator*) qui code une protéine cytosolique impliquée dans la régulation de la taille des lysosomes et a un rôle dans l'adressage des protéines lysosomales. Un des signes pathognomoniques du CHS est la présence de lysosomes géants et d'organelles cytoplasmiques apparentés aux lysosomes géants dans tous les types cellulaires. Le déficit d'activité antimicrobienne peut être lié au défaut de libération des enzymes cytotoxiques des lymphocytes NK.

>>> **Le syndrome d'Hermansky-Pudlak** (HPS) est hétérogène sur le plan génétique [9]. Il existe neuf formes, toutes de transmission autosomique récessive. Le tableau clinique caractéristique du syndrome associe une dépigmentation cutanéophanéarienne avec atteinte visuelle,



FIG. 3 : Hypopigmentation des cheveux chez un patient présentant un syndrome d'Hermansky-Pudlak.

des anomalies de la fonction plaquettaire (**fig. 3**). Une neutropénie est classiquement présente dans les très rares types 2 et 9. Dans le type 9, les infections cutanées sont décrites. Sur le plan physiopathologique, des mutations dans le gène *PLD* sont responsables du type 9. Ce gène code une protéine, la pallidine, impliquée dans la biogenèse des organelles associées aux lysosomes (BLOC-1) et le transport des protéines lysosomales [10]. L'absence de pallidine est responsable d'un défaut de dégranulation et de cytotoxicité des cellules NK.

>>> Le syndrome de Griscelli est une autre affection rare de transmission autosomique récessive caractérisée par un albinisme partiel et un déficit immunitaire [11]. Il existe trois types de syndrome de Griscelli. Le type 1 est caractérisé par la présence d'une atteinte neurologique et est lié à des mutations

dans le gène *MYO5A* codant la protéine moteur myosine Va; le type 2, caractérisé par le risque de lymphohistiocytose hémophagocytaire, est lié à des mutations dans le gène *RAB27A* et le type 3, comportant essentiellement une atteinte pigmentaire, est lié à des mutations dans le gène *MLPH*, codant la mélanophiline. L'atteinte pigmentaire comporte un aspect caractéristique gris argenté des cheveux. L'examen microscopique des cheveux permet de mettre en évidence l'aspect typique de dépôts mélaniques en mottes. Les infections cutanées peuvent être au premier plan dans le type 3 avec la présence de lésions d'impétigo récidivantes. Sur le plan physiopathologique, le syndrome de Griscelli est caractérisé par un défaut de fonction des lymphocytes *natural killer* associé à une absence d'hypersensibilité retardée [12].

Bibliographie

1. COGGSHALL K, FARSANI T, RUBEN B *et al.* Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of infectious and neoplastic complications. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:127-134.
2. HART TC, HART PS, BOWDEN DW *et al.* Mutations of the cathepsin C gene are responsible for Papillon-Lefèvre syndrome. *J Med Genet*, 1999;36:881-887.
3. MELLERIO JE. Infection and colonization in epidermolysis bullosa. *Dermatol Clin*, 2010;28:267-269, ix.
4. VAHLQUIST A, VIRTANEN M, HELLSTRÖM-PIGG M *et al.* A Scandinavian case of skin fragility, alopecia and cardiomyopathy caused by DSP mutations. *Clin Exp Dermatol*, 2014;39:30-34.
5. SHECKTER C, ROMMER E, FRANCIS C *et al.* Scalp erosion in ankyloblepharon-ectodermal defect-cleft lip and/or palate (AEC syndrome): treatment with acellular dermal matrix. *J Craniofac Surg*, 2013; 24:e28-e30.
6. BUCKLEY RH, WRAY BB, BELMAKER EZ. Extreme hyperimmunoglobulinemia E and undue susceptibility to infection. *Pediatrics*, 1972;49:59-70.
7. CHANDESIS MO, MELKI I, NATIVIDAD A *et al.* Autosomal dominant STAT3 deficiency and hyper-IgE syndrome: molecular, cellular, and clinical features from a French national survey. *Medicine* (Baltimore), 2012;91:e1-e19.
8. LEIDING JW, HOLLAND SM. Chronic Granulomatous Disease. In: Pagon RA, Adam MP, Bird TD, Dolan CR, Fong CT, Stephens K, éditeurs. GeneReviewsTM [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 31 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK99496/>
9. DOTA L, PAROLINI S, PRANDINI A *et al.* Clinical, laboratory and molecular signs of immunodeficiency in patients with partial oculo-cutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*, 2013;8:168.
10. CULLINANE AR, CURRY JA, CARMONA-RIVERA C *et al.* A BLOC-1 mutation screen reveals that *PLDN* is mutated in Hermansky-Pudlak Syndrome type 9. *Am J Hum Genet*, 2011;88:778-787.
11. MANCINI AJ, CHAN LS, PALLER AS. Partial albinism with immunodeficiency: Griscelli syndrome: report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*, 1998;38:295-300.
12. MÉNASCHÉ G, HO CH, SANAL O *et al.* Griscelli syndrome restricted to hypopigmentation results from a melanophilin defect (GS3) or a *MYO5A* F-exon deletion (GS1). *J Clin Invest*, 2003;112:450-456.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.