

SYNDROME DE NETHERTON

- Le syndrome de Netherton (SN) est une maladie génétique rare dont l'incidence est d'environ 1/200 000 naissances. De transmission autosomique récessive, il est dû à des mutations dans le gène **SPINK5** codant pour la protéine **LEKTI** (lympho-epithelial kazal type inhibitor), une **anti-sérine protéase**. Il est caractérisé par une **atteinte cutanée** inflammatoire variable (érythrodermie ichtyosiforme, ichtyose linéaire circonflexe, lésions érythémato-squameuses eczématiformes, prurit important voire majeur), des **anomalies pilaires** de type trichorrhéxis invaginata occasionnant alopecie partielle par fragilité capillaire, une **prédisposition à l'atopie** avec sensibilisations IgE-médiées, des **allergies alimentaires** et un **retard de croissance** fréquents. **Les mutations sont responsables d'une altération de la barrière cutanéomuqueuse**, à l'origine de **perturbations majeures du microbiote** et très probablement de l'inflammation observée dans ce syndrome. Il existe une **grande variabilité phénotypique**.
- Le diagnostic peut être fait dès la période néonatale, devant une atteinte cutanée évocatrice. A cet âge, l'atteinte est variable : **lésions d'ichtyose linéaire circonflexe, décollements superficiels notamment des extrémités, inflammation cutanée non spécifique pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie, desquamation fine, macération des plis**. D'autres signes peuvent orienter : un retard de croissance, une diarrhée chronique, des anomalies biologiques comme l'hypernatrémie. Les **anomalies pilaires** (cheveux, poils) sont fréquents mais non systématiques et d'intensité variable et peuvent apparaître plusieurs mois après la naissance. Cependant, il n'est pas exceptionnel que le diagnostic soit évoqué plus tard dans l'enfance ou à l'âge adulte, après diagnostic initial de dermatite atopique ou de psoriasis, devant les similitudes de l'atteinte cutanée du SN avec l'une et l'autre de ces pathologies, et notamment dans les formes paucisymptomatiques. Toutefois, les lésions dermatologiques sont visibles dès la naissance ou dans les premiers jours de vie, contrairement à ce que l'on observe dans ces deux autres pathologies.
- Ainsi, le diagnostic de SN repose sur un tableau clinique évocateur et une confirmation par :
 - **L'absence ou nette diminution d'expression de LEKTI en immunohistochimie sur une biopsie cutanée**
 - Et/ou la **confirmation moléculaire** (gène SPINK5) sur prélèvement sanguin.
- La présence d'anomalies pilaires de type **trichorrhéxis invaginata** (TI) en microscopie optique à lumière polarisée est également un argument diagnostique pathognomonique (les lésions sont visibles également à l'aide d'un simple dermatoscope qui montre des « cheveux bambous »). Sur le plan biologique, le SN prédispose aux manifestations atopiques, avec souvent IgE totales et spécifiques augmentées et une hyperéosinophilie. **Un certain nombre de patients développent des allergies alimentaires IgE-médiées (ex : œuf, arachide...)**. Certains patients ont des **allergies alimentaires retardées** (survenue retardée par rapport à l'ingestion, à type d'eczéma par exemple).
- La potentielle sévérité du SN, en particulier dans la première année de vie, peut mettre en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'une véritable maladie systémique. Ainsi, une des complications classiques des formes sévères de SN en période néonatale est la **déshydratation hypernatrémique**. Celle-ci doit être recherchée régulièrement dans les premières semaines de vie, a fortiori en cas d'atteinte cutanée sévère, et **doit être suspectée en cas de perte de poids**. D'origine multi-factorielle, le **retard de croissance staturo-pondéral** est fréquent. Plusieurs cas de **déficit en hormone de croissance** (GH), de **rachitisme** et **d'insuffisance corticotrope** ont été rapportés.

SYNDROME DE NETHERTON

- En période néonatale, les troubles de l'oralité, **l'inconfort** cutané et digestif, des **douleurs abdominales**, des **diarrhées** profuses sont possibles, ce qui peut rendre nécessaire un **support nutritionnel** par sonde naso-gastrique, gastrostomie et/ou nutrition parentérale, pour une durée variable. **Les déperditions hydriques, caloriques et protidiques** peuvent être majeures, témoignant de la grande perméabilité des barrières épithéliales et de leur dysfonctionnement. Les complications infectieuses sont fréquentes. Les colonisations précoces pathogènes bactériennes et fongiques cutanées augmentent le risque **d'infections cutanées**, de macération, et surtout de septicémies à point de départ cutané chez les patients les plus fragiles. Des **anomalies immunologiques** sont possibles (déficit en immunoglobulines sanguines, déficit de certains globules blancs circulants).
- La prise en charge est multidisciplinaire, et pour les formes sévères doit se faire dans un centre de référence ou de compétence. Les **émollients** sont prescrits systématiquement, afin de diminuer la xérose et améliorer le confort cutané. Le traitement des lésions inflammatoires cutanées, difficile, repose sur l'usage de **corticoïdes locaux**, purs ou dilués dans une préparation émollissante, et/ou de **tacrolimus topique** chez des enfants plus grands, sur des zones limitées. Les altérations de la barrière cutanée entraînant un **risque important d'absorption percutanée** des traitements, tout topique doit donc être prescrit et utilisé de façon mesurée, de préférence sur de courtes périodes, et quantifiée. Les stratégies de **décontamination microbienne** et de désinfection cutanée sont utiles : antibiotiques locaux et/ou oraux adaptés à la flore cutanée et à l'antibiogramme, éventuellement par cures séquentielles, toilette antiseptique, antifongiques, etc. Les traitements systémiques sont en général d'efficacité limitée ou mal tolérés (rétinoïdes oraux, immunoglobulines).
- Des traitements spécifiques ciblés sont à l'étude (étude in vitro testant un traitement de remplacement enzymatique, ou essais thérapeutiques utilisant des biothérapies).
- Les autres prises en charge sont nutritionnelle, allergologique, gastro-entérologique et endocrinienne et rééducative en cas de retard des acquisitions. La prise en charge psychosociale est importante. Des séances d'éducation thérapeutique peuvent être proposées dans les centres experts. Un conseil génético doit être apporté aux familles.
- L'association de patients AIF (Association Ichtyose France) informe et soutient les malades et leur famille dans la prise en charge de la maladie.

