

L'importance de l'atteinte générale est confirmée par l'accélération de la vitesse de sédimentation (120-138) alors qu'il n'existe ni leucocytose ni polynucléose.

Une ponction lombaire ne montre pas de réaction chimique ou cellulaire.

Dès le jour de son admission est commencé un traitement par 3 g de spiromycine pendant 3 jours, puis 15 millions de pénicilline à doses progressivement croissantes.

Les croûtes rupioïdes tombent en quelques jours laissant place à des ulcérations tracées au compas, à bord à pic, à fond jaunâtre qui vont se refermer assez rapidement en laissant des cicatrices persistantes.

L'ulcération préputiale cicatrise plus lentement; après disparition de l'œdème, on constate qu'il existe une perte de substance circulaire, taillée à l'emporte-pièce laissant subsister l'orifice du prépuce : une sonde introduite dans cet orifice ressort par la perte de substance.

La sérologie se négative rapidement : dès le 9 juillet (B.-W. + + +, Kline quantitatif \pm , I. F. 1/200 seulement). La régularisation chirurgicale est réalisée avant la sortie du malade.

Si cette observation ne présente pas la totalité des caractères classiquement reconnus aux syphilis malignes, elle nous paraît néanmoins intéressante par l'importance de la mutilation préputiale associée au caractère nécrotique des éléments cutanés secondaires.

L'aspect évolutif surtout semble particulier, tant sur le plan clinique avec le passage en une semaine de la lésion génitale apparemment initiale à l'apparition généralisée d'éléments cutanés, que sur le plan sérologique le très faible taux initial des réagines apprécié par la réaction de Kline quantitatif : surtout leur diminution très rapide et le très faible taux des anticorps d'immunofluorescence contrastent avec l'aspect clinique de syphilis secondaire sévère et doivent être rapprochés de la classique absence de réaction sérologique initiale dans les syphilis malignes. Peut-être un défaut individuel de réaction immunologique expliquerait-il l'évolution particulière de ces cas.

**A propos de 28 cas d'épidermolyse bulleuse
dans 11 familles dont une famille étudiée du point de vue génétique,
sans mise en évidence de linkage,**

par MM. Cl. HURIEZ, DEMINATTI, P. AGACHE et M. FAUSTIN.

A. CLASSIFICATION DES CAS OBSERVÉS.

Depuis 1945, 28 malades atteints d'épidermolyse bulleuse (E. B.) congénitale, ont été examinés à la Clinique Dermatologique Universitaire de Lille.

Ces 28 cas font partie de 11 familles différentes où purent être dénombrés 37 sujets atteints. Après étude clinique, paraclinique et enquête familiale, nous pouvons les répartir selon les 3 grands types composant la classification habituelle des épidermolyse bulleuses congénitales (fig. 1).

	Cas totaux	Examinés
I. — <i>E. B. simple</i> :		
Famille Fav...	11	8
Famille Pruv...	8	8
	19	16
II. — <i>E. B. dystrophique dominante</i> :		
Famille Gov...	2	2
Famille Bauw...	4	1
Famille Cach...	4	1
	10	4
III. — <i>E. B. dystrophique récessive</i> :		
Famille Ghaz...	3	3
Famille Chem...	1	1
Famille Cov...	1	1
Famille Bout...	1	1
Famille Gem...	1	1
Famille Mel...	1	1
	8	8
Total	37	28

FIG. 1. — Épidermolyses bulleuses, 1945-1968.

La fréquence relative des trois formes cliniques correspond aux données classiques. La fréquence de la forme simple est certainement sous-estimée, car sa relative bénignité n'amène pas nécessairement tous les malades à l'Hôpital.

1° Les *E. B. simples* étaient toujours caractérisées par le début de la maladie au cours de la première année, le fait que les bulles soient l'unique symptôme, et apparaissent seulement après traumatisme.

2° Dans le groupe des *E. B. dystrophiques dominantes*, les bulles survenaient dans certains cas spontanément et laissaient parfois des cicatrices. Elles étaient souvent associées à des kystes épidermiques et des atrophies en « pelure d'oignon ». On trouvait constamment des hypoplasies unguéales. Chez un seul malade, furent notées des altérations de l'E. C. G. (dysrythmie de type théta) chez un autre une association à une aplasie cutanée congénitale du membre inférieur gauche, avec raccourcissement de ce membre.

3° Dans les *E. B. dystrophiques récessives*, nous avons observé les mêmes symptômes cutanés et les mêmes altérations des phanères que dans les formes dystrophiques dominantes, mais avec une plus grande sévérité, se traduisant par une plus grande fréquence des bulles spontanées, leur caractère parfois hémorragique, et la quasi constance des cicatrices post-bulleuses, des kystes épidermiques et des atrophies cutanées.

A l'exception de la première famille, tous les autres malades présentaient des retards staturo-pondéraux et intellectuels.

B. ÉTUDE GÉNÉTIQUE DE L'E. B. SIMPLE DANS UNE FAMILLE.

L'étude génétique d'une famille n'était réalisable qu'à la condition que :

- 1° L'arbre généalogique fût connu avec précision sur plusieurs générations.
- 2° La famille comportât un nombre élevé de malades encore vivants.
- 3° Il fut possible de les examiner tous, malades ou non.

Parmi les 11 familles examinées, une seule satisfait à ces exigences (*). Ses membres

(*) Nous rendons hommage à leur compréhension: tous, malades ou non, ainsi que plusieurs conjoints, acceptèrent volontiers les prélèvements nécessaires.

présentaient une E. B. simple, facilement classée d'après les critères cliniques cités plus haut, et confirmée histologiquement dans 4 cas par la situation sus-basale, intra-épidermique, de la bulle, conformément aux constatations récentes (Lowe, Pearson).

Quelques caryotypes effectués sur les leucocytes des sujets malades ne montrèrent aucune aberration chromosomique. Il en serait de même pour les formes dystrophiques d'après les travaux de Solanki.

Enfin, l'étude des groupes sanguins des membres de cette famille et des conjoints ne nous a conduits à aucune exclusion de paternité, si bien que l'arbre généalogique présenté (fig. 2) a toutes les chances de correspondre à la réalité.

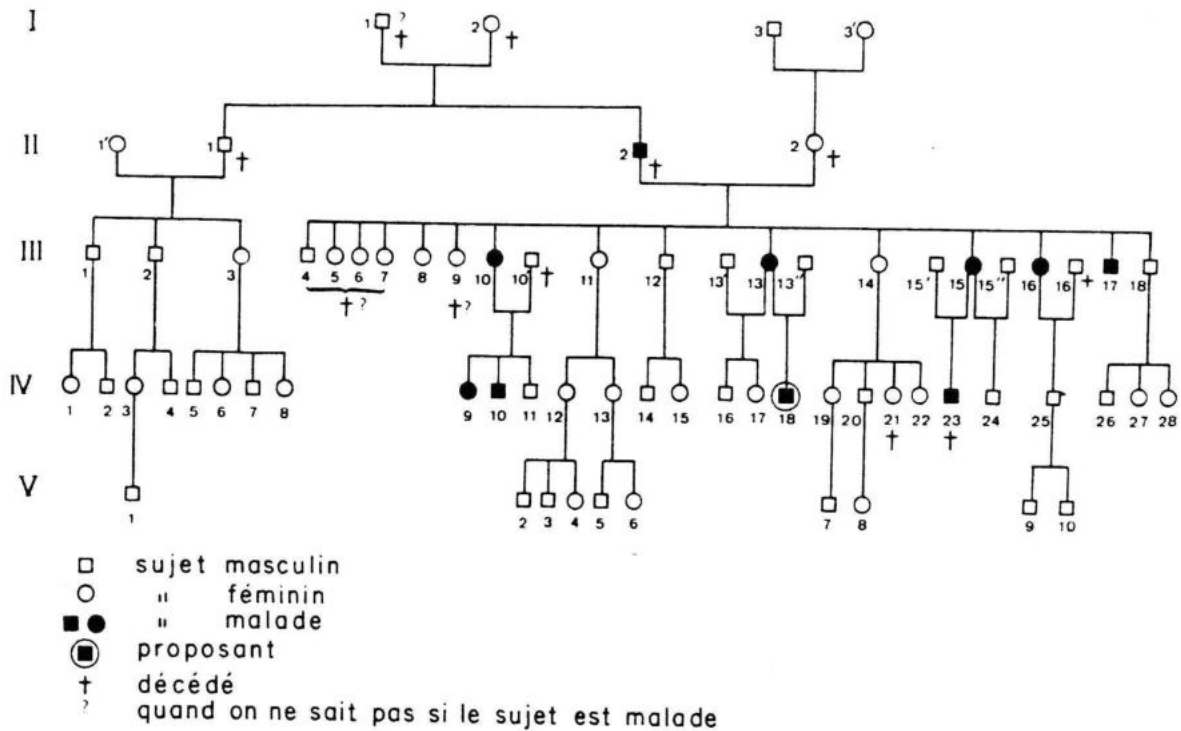


FIG. 2. — Épidermolyse bulleuse simple. *Famille P...* : 60 membres, 10 malades (dont 8 vivants) (octobre 1967).

1^o Mode de transmission génétique.

L'arbre généalogique évoque immédiatement la dominance autosomale simple et régulière. Le calcul statistique (test χ_2) montre que cette éventualité est, de fait, extrêmement probable ($\chi_2 = 0,22$ pour un risque d'erreur de 5 p. 100).

On peut aussi conclure que la pénétrance du gène est complète (puisqu'il n'y a pas de génération « sautée ») et que son expression est invariable (monomorphisme clinique des lésions chez tous les malades).

2^o Recherche d'un éventuel linkage.

En présence d'une maladie héréditaire dominante, il est toujours intéressant de rechercher un éventuel linkage avec des caractères héréditaires fixes connus. De telles

études sont indispensables pour pouvoir progresser dans la connaissance de la localisation des gènes sur les chromosomes, et parvenir un jour à l'élaboration d'une carte chromosomique. A l'heure actuelle, ce sont les groupes sanguins qui répondent le mieux à une telle recherche (*).

A notre connaissance, la seule étude de recherche de linkage réalisée à ce jour à propos des E. B. congénitales est celle de Davison en Angleterre, en 1965. Comme cet auteur, nous avons adopté la « Sib pair method » de Penrose.

Cette méthode consiste à comparer successivement dans une fratrie tous les frères et sœurs (germains) 2 à 2, en constituant ainsi toute une série de paires. En cas de liaison entre le groupe sanguin et la dermatose (linkage), les paires où il y a concordance (soit positive, c'est-à-dire présence des deux caractères, soit négative, c'est-à-dire absence des deux caractères) seront beaucoup plus nombreuses que celles où il y a discordance.

D'après L. S. Penrose, 100 confrontations sont suffisantes pour déterminer la présence ou l'absence d'un fait de linkage.

La famille Pruv... nous en fournit 48. Pour approcher le chiffre 100, nous avons associé nos résultats à l'étude de B. B. C. Davison qui concerne trois familles atteintes d'E. B. simple et totalise également 48 paires de germains (fig. 3).

1. Systèmes ABO, Rhésus, P, Lewis, Duffy, Kell (fig. 4).

Le tableau montre que λ_{12} est toujours inférieur au chiffre 3,84 nécessité pour pouvoir parler de linkage, avec une probabilité d'erreur inférieure à 5 p. 100.

2. Systèmes Kidd, MN et Ss (fig. 5).

Le résultat est également négatif, mais ne peut être considéré comme définitif, en raison du nombre de paires trop faible.

3. Le système Luthéran ne fut recherché que trois fois (toujours Lua-).

4. Le système sécréteur fut recherché dans la famille Pruv... (tous sont sécréteurs) mais n'a pas été étudié par Davison.

(*) Nos essais avec le « curling » et la perception gustative de la PTC (phénylthio-carbamide) se sont révélés d'interprétation trop difficile pour être utilisables.

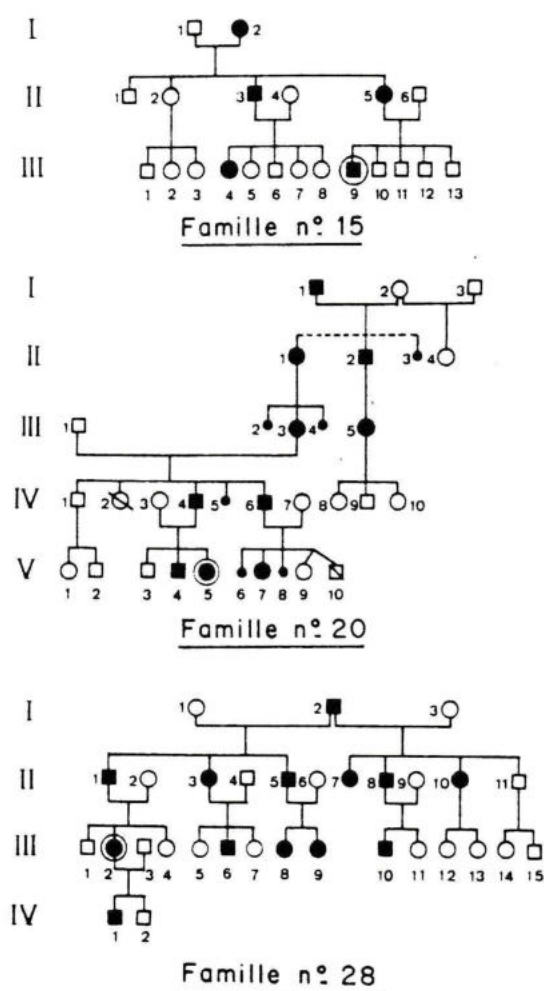


FIG. 3. — Familles d'épidermolyse bulleuse simple étudiées par B. C. G. Davison, et associées à la famille P... pour la recherche d'un éventuel linkage.

Groupe sanguin	χ^2	Conclusion
ABO	0,0043	absence de linkage
Rhésus	0,0002	»
P	0,25	»
Lewis	0,98	»
Duffy	2,4	»
Kell	0,23	»

Famille Pruv... 48 paires (Huriez et coll.)
 3 familles anglaises 48 paires (Davidson)

96 paires

Pour 1 ddl et $p = 5$ p. 100 possibilité de linkage si $\chi^2 > 3,84$

FIG. 4. — Épidermolyse bulleuse simple. Recherche de linkage par la « Sib pair method » (Penrose).

Groupes sanguins	χ^2	Conclusion
Kidd	0,0008	Résultat non définitif car nombre de paires trop faible
MN	0,19	
Ss	0,0073	
Luthéran	recherché seulement trois fois (toujours <i>Lua-</i>)	
Système sécréteur	tous les membres de la famille P... sont sécréteurs (non étudié par Davison)	

FIG. 5. — Épidermolyse bulleuse simple. Recherche de linkage par la « Sib pair method » (Penrose).

CONCLUSION

Cette étude confirme les données classiques (Touraine) sur le mode de transmission en dominance autosomale simple de l'E. B. simple. Dans la famille étudiée, le gène a une pénétrance complète et une expression invariable.

Aucune aberration chromosomique n'a été retrouvée sur le caryotype.

Aucun linkage n'a été mis en évidence avec les groupes sanguins ABO, Rhésus, P. Lewis, Duffy, Kell. Les résultats négatifs, avec les systèmes Kidd et MN Ss méritent d'être recherchés sur un plus grand nombre de cas. Il en est de même de la corrélation trouvée toujours positive avec le système sécréteur.

Il semble utile, en terminant, d'insister sur 2 points :

— L'utilité des recherches systématiques de linkage dans les affections dominantes. C'est le seul moyen de les situer génétiquement les unes par rapport aux autres et de progresser vers la construction d'une carte chromosomique.

— La nécessité de déclarer tous les cas observés ou seulement connus, d'affections héréditaires, en signalant leurs critères de diagnostic ou de classement. La publication systématique des séries rencontrées permettrait de déterminer la fréquence des gènes anormaux. La fixation précise de ce taux constituerait un progrès important dans la connaissance de ces maladies et dans l'établissement d'un conseil génétique valable.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

(pour une bibliographie plus complète, se référer à la *Thèse* de J.-M. FAUSTIN).

- DAVIDSON (B. C. C.). — Epidermolysis bullosa. *J. Med. Genet.*, décembre 1965, **2**, 233-242.
 FAUSTIN (J.-M.). — L'épidermolyse bulleuse simple dominante. Étude clinique et génétique. Absence de linkage avec 6 groupes sanguins. *Thèse Lille*, 1968.
 HURON (R.) et RUFFIÉ (J.). — *Les méthodes en génétique générale et génétique humaine*. Masson, Éd., Paris, 1959.
 LOWE (L. B.) Jr. — Hereditary epidermolysis bullosa. *Arch. Derm.*, 1967, **95**, 587-595.
 PEARSON (R. W.). — In ZELICKSON (A. S.). *Ultrastructure of normal and abnormal skin*. Lea and Febiger, Philadelphia, 1967, 321-327.
 PENROSE (L. S.). — The general purpose sib-pair linkage test. *Ann. Eugen. (Lond.)*, 1953, **18**, 120.
 SOLANKI (B. R.), GROVER (S.), JAISVAL (R. B.) et KHANDELVAL (M. K.). — Cytogenetic studies in epidermolysis bullosa. *Indian J. Derm. Venereol.*, 1967, **33**, 1-3.
 TOURAINE (A.). — Classification des épidermolyses bulleuses. *Ann. Derm. et Syph.*, 1942, **2**, 309-312.

Le Secrétaire de Séance :

R. PRINGUET.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

L'Assemblée Générale approuve à l'unanimité la nomination du Professeur H. Thiers comme Président d'Honneur de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie.