



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Dysplasie Ectodermique Anhidrotique

Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD)

Centre de référence promoteur
Hôpital Necker Enfants -Malades
Responsable : Pr Christine Bodemer

Coordonnateur du PNDS :
Pr Smail HADJ RABIA
Hôpital Necker Enfants Malades,
149 rue de Sèvres, 75015 PARIS
Téléphone : 01 44 49 46 62
Courriel : smail.hadj@inserm.

Centre(s) de référence associé(s)² :

- **Vincent Couloigner**
ORL, Centre de Référence des Malformations ORL rares, Hôpital Necker Enfants Malades
- **Muriel Le Bourgeois**
Pneumo pédiatre, Centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant, Hôpital Necker Enfants Malades
- **Serge Doan**
Ophtalmologue, Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes, Hôpital Bichat
- **Marie-Cécile Manière & François Clauss**
Département de Pédiodontie, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, Centre National de Référence pour les Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares
- **Muriel de la Dure Molla**
& l'équipe du centre de référence des malformations rares de la face et de la cavité buccale (MAFACE)
- **Arnaud Picard**
Chirurgien plasticien Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique pédiatrique - Hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP
- **L'AFDE**
Association française des dysplasies ectodermiques

Table des matières

I.	AVANT-PROPOS - MÉTHODOLOGIE	4
II.	RESUME	6
III.	INTRODUCTION.....	7
	Présentations cliniques et anomalies morphologiques.....	7
IV.	ATTEINTE DERMATOLOGIQUE.....	8
	Anomalies de la sudation.....	8
	Conséquences et complications de l'anhidrose.....	9
	L'atteinte de la pilosité	10
	Prise en charge de l'atteinte de la pilosité.....	10
	L'atteinte unguéale.....	11
	Xérose, eczéma et dermatite atopique.	11
	Autres atteintes	11
	Proposition de suivi	12
V.	ATTEINTES BUCCO-DENTAIRES.....	13
	Présentation clinique des anomalies dentaires.....	13
	Principes de prise en charge	14
	Modalités de prise en charge.....	15
	Considérations techniques	16
	Proposition de suivi	17
VI.	ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE.....	17
	Présentation clinique.....	18
	Examens paracliniques.....	18
	Proposition de suivi	19
VII.	ATTEINTE HGE ET DIETETIQUE.....	19
VIII.	ATTEINTE ORL ET MAXILLO-FACIALE.....	19
	Atteinte nasale.....	19
	Atteinte buccale et pharyngo-laryngée	20
	Atteinte de l'oreille	20
	Prise en charge	20
IX.	ATTEINTE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE	22
	Clinique	22
	Evaluation fonctionnelle respiratoire	23
	Evaluation fonctionnelle respiratoire	23
	Prise en charge	23
	Proposition de suivi	23
X.	DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET SOCIAL	25
XI.	MODE DE TRANSMISSION ET CONSEIL GENETIQUE	25
XII.	PRISE EN CHARGE SOCIALE	26

XIII.	ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE ET ASSOCIATION.....	26
XIV.	ASSOCIATION.....	26
XV.	DIFFICULTES ANESTHESIQUES.....	26
2.	RÉFÉRENCES	27

I. AVANT-PROPOS - MÉTHODOLOGIE

1. Bases de données

Les articles ont été sélectionnés sur la base de données Pubmed. L'utilisation d'autres sources de données aurait pu être envisagée pour élargir la recherche. Cependant, un nombre suffisant d'articles a pu être sélectionné grâce aux titres et aux abstracts.

Les recherches ont été effectuées principalement grâce à l'utilisation de la terminologie de « Medical Subject Heading » (MeSH Terms), termes proposés par les auteurs, et recherche des termes en rapport avec chaque affection ou organe étudié (anatomie, tests fonctionnels, imagerie...). Ces termes ont été introduits dans les différentes équations de recherche (cf. annexes).

2. Types d'études

Les types d'études/publications retenus Consensus Development Conference, Guidelines, Meta-Analysis, Practice Guideline, systematic, Clinical Study, Clinical Trial, Controlled Clinical Trial, Multicenter, Pragmatic Clinical Trials, Randomized Controlled Trial, Validation Studies, Technical Report, Patient Education Handout, Observational Study Letter, Lectures, Journal Article, Evaluation Studies, Congresses, Comments et Case Reports.

3. Date de publication

Des études publiées au cours de la dernière décennie ont été retenues, soit des articles publiés entre Janvier 2006 et décembre 2019. Cette limite se justifie par le nombre d'articles identifiés.

4. Population des études

Seuls ont été retenus les articles portant sur des patients atteints de DEA, hommes et femmes sans limite d'âge. Les études portant sur les modèles animaux, les données de sciences fondamentales n'ont pas été inclus.

5. Contenu des études.

Les articles portant sur la DEA dans tous ses aspects ont été analysés attentivement. L'accent a été mis sur la prise en charge globale et pluridisciplinaire.

6. Langue de rédaction des articles

Nous avons analysé les articles rédigés en anglais et en français.

7. Sélection des articles

La sélection initiale a permis de sélectionner 294 articles dont seuls 55 ont été retenus après lecture.

8. Extraction et synthèse des données

Les articles sélectionnés ont été analysés et une synthèse rédigée.

9. Analyse de la qualité

La DEA est une maladie rare, la majorité des études sont des descriptions d'observations. La qualité méthodologique de ces études n'a pas été évaluée.

II. RESUME

- Les dysplasies ectodermiques forment un groupe hétérogène de maladies ou syndromes rares orphelins, d'origine génétique, caractérisés par une anomalie du développement ou de l'homéostasie d'au moins deux des structures suivantes : dents, ongles, follicule pileux et certaines glandes. La dysplasie ectodermique anhidrotique (DEA) est la forme la plus fréquente.
- Les manifestations cliniques et morphologiques de la DEA peuvent être discrètes ou s'accompagner de complications engageant le pronostic vital.
- Les atteintes cutanées et dentaires sont au premier plan. Elles font partie intégrante de la prise en charge tant sur le plan esthétique que dans l'objectif de promouvoir l'estime de soi et favoriser l'intégration sociale du patient.
- La consultation de conseil génétique pour la personne atteinte et les membres de son entourage qui le souhaitent est essentielle. Elle aura pour but d'informer sur le risque de survenue ou de récurrence de la maladie.
- Sont régulièrement sollicités : dermatologue, dentiste, ORL, ophtalmologue, pneumologue, psychologue.
- L'objectif est de mettre à disposition un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) destiné aux professionnels de santé pour une prise en charge optimale et d'un parcours de soins adapté pour un patient atteint de DEA

III. INTRODUCTION

Les dysplasies ectodermiques forment un groupe hétérogène de maladies ou syndromes rares orphelins, d'origine génétique, caractérisés par une anomalie du développement ou de l'homéostasie d'au moins deux des structures suivantes, toutes dérivées du feuillet ectodermique embryonnaire : dents, ongles, follicule pileux et certaines glandes (Wright et coll., 2019). L'atteinte de ces seuls dérivés correspond au groupe des dysplasies ectodermiques dites pures. L'atteinte supplémentaire d'un autre organe (œil, oreille...) rend compte des dysplasies ectodermiques syndromiques. Plus de 180 dysplasies ectodermiques différentes sont connues (Visinoni AF et coll., 2019).

La dysplasie ectodermique hypohidrotique ou anhidrotique (DEH/DEA, MIM 305100) est la forme la plus fréquente. Elle est caractérisée par une diminution (hypohidrose) ou une absence (anhidrose) de la sudation. La prise en charge de cette forme constituera l'ossature de ce PNDS. Nous développerons les particularités des autres formes au fil du texte.

Génétique et épidémiologie

La DEA concerne les deux sexes et l'ensemble de la population mondiale sans prédominance d'origine géographique ou ethnique. La DEA est une maladie rare. Son incidence mondiale est estimée à 1 sur 100 000 (Bashyam, Chaudhary et coll. 2012). C'est une maladie d'origine génétique. Tous les modes de transmission sont décrits. Quatre gènes rendent compte de plus de 90% des cas (Cluzeau et coll, 2011, Nguyen-Nielsen et coll 2013) : *EDAI*, *EDAR*, *EDARADD* et *WNT10A*. Le gène *EDAI* rend compte de plus de la moitié des cas et explique la prédominance masculine.

10. Présentations cliniques et anomalies morphologiques

Le diagnostic de DEA est clinique. Il repose sur un ensemble d'arguments. Les examens dermatologique et dentaire sont régulièrement au premier plan. La forme et l'aspect du visage sont caractéristiques. Ils correspondent essentiellement à une hypoplasie de l'étage moyen du visage (Hadj-Rabia et coll, Am J Mec Genet 2017).

IV. ATTEINTE DERMATOLOGIQUE

Les manifestations cliniques sont comparables dans les deux sexes pour les formes transmises selon les modes autosomique dominant ou récessif (gènes *EDAR* ou *EDARADD*). Dans la forme transmise selon le mode lié au chromosome X, le diagnostic et la prise en charge semblent évidents chez l'homme. La discrétion clinique de cette forme chez la femme, surtout vectrice, conduit à minimiser à tort le retentissement de la maladie chez elle. D'authentiques formes sévères de DEA liée au chromosome X, bien que rares, sont rapportées chez la femme. Une attention particulière sera donc accordée aux manifestations mineures. L'impact de la maladie sur la qualité de vie ne doit pas être négligé. Pour le gène *WNT10A* (forme autosomique récessive), les signes cutanés sont plus discrets. La pilosité est normale.

11. Anomalies de la sudation

L'atteinte des glandes sudorales eccrines, localisées sur l'ensemble du tégument, est responsable d'une diminution (hypohidrose), ou d'une absence (anhidrose), de sudation. Ainsi, la température corporelle n'est pas régulée. Les patients sont intolérants à des températures au-delà de 23-24°C, se fatiguent et ressentent un mal-être dans les atmosphères chaudes et confinées. Ils décrivent une sensation de malaise lors de certains efforts et en fin de journée. Cette difficulté de régulation de la température retentit sur le quotidien y compris professionnel et scolaire. L'augmentation de la température corporelle conduit souvent l'enfant aux urgences pour syndrome infectieux. Les glandes sudorales apocrines (axillaires) sont également atteintes.

Certains patients, dont la maladie est liée à des mutations du gène *WNT10A*, présentent une hypersudation palmo-plantaire. Rappelons que la sudation décrite comme normale n'élimine pas le diagnostic y compris chez le garçon.

L'examen clinique montre une sécheresse cutanée diffuse (xérose). Une kératodermie palmo-plantaire régulièrement fissuraire est rapportée à la fin de la deuxième décennie.

Les tests de détection (test à la pilocarpine) et/ou de quantification des glandes sudorales (nombre de points sudoraux/cm² sur la plante ou l'éminence Thénar) relèvent de la recherche (Jones, Goodwin et coll. 2013).

12. Conséquences et complications de l'anhidrose

Pour la majorité des patients, l'intolérance à la chaleur est un signe d'appel. Cette intolérance se manifeste sous la forme de malaises, mal-être ou sensation d'inconfort, de fatigabilité, voire de possible perte de connaissance lorsque la température extérieure dépasse 26°C. Néanmoins, la température maximale tolérée est variable d'un patient à l'autre. L'hygrométrie, l'effort physique et différentes conditions extérieures peuvent moduler le seuil personnel de tolérance thermique. Hammersen et coll. ont, en 2011, évalué l'hyperthermie de l'effort et l'impact de l'exercice physique chez 13 garçons atteints de DEA (mutation du gène *EDAI*). Pour un même effort, leur température corporelle est significativement plus élevée que celle de témoins appariés pour l'âge. La fréquence cardiaque maximale et les valeurs de lactates restaient comparables.

L'absence de régulation de la température corporelle a été associée à un risque accru d'hyperthermie maligne. Dans les zones tempérées ce risque reste faible mais justifie une surveillance attentive lors des épisodes de fièvre (Bluschke, et coll. 2010). Ainsi, une enquête menée auprès des membres de l'association allemande des DEA, rapporte au moins un épisode de fièvre inexplicée au cours de la première année de vie chez 94% des patients.

13. *Prise en charge de l'hyperthermie de la DEA*

L'absence de régulation thermique justifie une attention régulière pour l'environnement du patient, enfant et adulte, dans ses différents cadres scolaire, professionnel et privé et son adaptation pour maintenir une température environnementale idéalement autour de 23-24°C. Plusieurs dispositifs et accessoires sont disponibles. Citons, sans être exhaustif, la climatisation des lieux de vie et des moyens de transport personnels, les vêtements légers, et différents accessoires refroidissants : gilets, casquettes, matelas, foulard... L'hydratation et l'utilisation d'un brumisateur doivent être favorisées. Les différentes activités ne sont pas contre-indiquées mais seront adaptées, dans la mesure du possible, à la situation et à la tolérance du patient (Hammersen et coll. 2011). Dans certaines régions de Métropole, les départements et les territoires d'outre-mer, situés dans des zones tropicale et intertropicale, cette adaptation environnementale sera particulièrement attentive. On ne négligera pas l'adaptation dans les régions à température très basse.

Pour l'enfant d'âge scolaire, le projet d'accueil individualisé (PAI) apportera les précisions nécessaires à une bonne intégration scolaire en termes de confort thermique, d'activités physiques et d'alimentation. Le patient, même enfant, connaît généralement ses limites. Il est important de lui faire confiance.

La salle d'examen, surtout pour les examens nationaux, doit être fraîche et/ou climatisée. Un tiers temps peut être proposé.

14. L'atteinte de la pilosité

L'atteinte de la pilosité est quasi constante ; elle retentit sur la qualité des relations sociales. Elle concerne les cheveux, les cils, les sourcils mais aussi la pilosité axillaire, pubienne et du reste du tégument où elle contribue à cette texture excessivement douce de la peau. La barbe est régulièrement respectée. Le recours à des prothèses capillaires peut être proposé. Une hypopigmentation des cheveux a été mentionnée par certains auteurs. Elle n'est pas constante et ne fait pas l'unanimité. La pilosité est normale chez les patients porteurs d'une mutation dans le gène *WNT10A*.

Les sourcils sont souvent peu fournis surtout à leur tiers externe. Les cils, diminués en nombre et en taille, favorisent des atteintes cornéennes.

Les cheveux sont souvent courts, cassants, secs, fragiles, clairsemés. Ils poussent mal chez la plupart des patients porteurs de mutations dans les gènes *EDA1*, *EDAR* et *EDARADD*. Des zones alopéciques du cuir chevelu sont fréquentes. Une pousse paradoxale rapide et excessive est également signalée par certains.

L'analyse de trichogrammes permet de caractériser les poils, leurs dimensions et vitesse de croissance (Jones et coll.. 2013) et pourrait donc aider à adapter la stratégie de prise en charge.

15. Prise en charge de l'atteinte de la pilosité

Les différentes approches chirurgicales (composite libre, greffes en bande, transplantation d'unités folliculaires, expansion tissulaire) donnent des résultats variables (Mitsukawa et coll. 2016). La combinaison topique du minoxidil et de la trétinoïne, malgré son effet suspensif, peut être utilisée temporairement (Lee et coll. 2013). Le recours aux volets coiffants et l'utilisation d'une prothèse capillaire doivent être rendus possibles si le patient le souhaite. Le soutien psychologique est essentiel.

16. L'atteinte unguéale

Les ongles sont le plus souvent normaux au cours de la DEA liée au chromosome X. Ils sont fragiles cassants fins et déformés chez les patients porteurs d'une mutation dans le gène *WNT10A*. Cependant, dans une étude portant sur 45 patients présentant une mutation du gène *EDA1*, une atteinte unguéale modérée (ongles minces et fragiles) a été observée chez 70% des patients et une atteinte sévère (micronychie et croissance réduite) chez 7% (Guazzarotti et coll. 2015). Le recours à la manucure, ou à la pédicurie, doit être favorisé.

17. Xérose, eczéma et dermatite atopique.

La sécheresse cutanée, ou xérose, est fréquente. Elle justifie l'utilisation pluriquotidienne d'émollient. Cette sécheresse peut se majorer dans certaines situations, l'hiver par exemple, ou sur certaines topographies comme les plantes.

La dermatite atopique est plus fréquente (environ 30%) chez les patients atteints de DEA liée au chromosome X. Sa prise en charge est comparable à celle de la population générale. L'allergie n'est pas systématiquement en cause.

Sur 45 patients atteints de DEA liée au chromosome X, 71 % présentaient des manifestations atopiques : dermatite atopique (66,6%), rhino-conjonctivite (26,6%) et asthme (17,7%). Un seul patient présentait une allergie alimentaire. Dix-sept patients (37,7%) avaient plus d'une manifestation d'atopie. (Guazzarotti et coll. 2015).

18. Autres atteintes

- Une pigmentation médio-faciale, périoculaire et péribuccale, est fréquente (Al Marzouqi, et coll. 2014). Son mécanisme n'est pas connu. Le maquillage thérapeutique peut être proposé.
- Des difficultés de cicatrisation ont été signalées par certains patients. En cas de blessure, ou de nécessité de points de suture, elles justifient une attention particulière de la part du médecin.
- Des anomalies mammaires ont été observées chez les femmes atteintes ou vectrices de forme liée au chromosome X : hypoplasie ou aplasie du mamelon et/ou difficultés d'allaiter du fait de la diminution de la production de lait. L'absence bilatérale de tissu mammaire (amastie) a été rapportée chez une patiente avec duplication de l'exon 2 du gène *EDA1*. Cette

hypoplasie est également décrite chez le garçon et pour des mutations du gène *EDAR*. Un traitement correcteur sera discuté avec, en particulier, les équipes chirurgicales compétentes. L'hypertrophie des glandes sébacées (HSG), en particulier nasales, est décrite. Chez un patient atteint de DEA liée au chromosome X, elle a été traitée par plusieurs séances de peeling à l'acide salicylique (Sgontzou et coll . 2014).

19. Proposition de suivi

Une consultation annuelle auprès du dermatologue est indispensable. Elle permet le diagnostic et le contrôle de l'atteinte cutanée. La fréquence des consultations pour la dermatite atopique sera adaptée à chaque situation. Des séances d'éducation thérapeutique apparaissent essentielles afin de permettre à l'enfant et sa famille de s'autonomiser, d'anticiper et de prévenir les situations à risque et les complications en lien avec l'intolérance à la chaleur, se familiariser avec les soins d'hygiène dentaire et les manifestations atopiques (asthme, dermatite atopique). Une évaluation et un suivi psychologique sont également indispensables.

En France, le dermatologue est souvent le médecin référent et coordonnateur de la prise en charge des patients atteints de DEA.

V. ATTEINTES BUCCO-DENTAIRES

La voie de signalisation de la DEA est impliquée dans les interactions épithélio-mésenchymateuses durant l'odontogenèse précoce. Les mutations dans les gènes *EDA*, *EDAR*, *EDARADD* et *WNT10A* provoquent des anomalies dans les phases précoces de ce processus morphogénétique, conduisant à des agénésies dentaires et/ou des morphologies dentaires anormales. Elle entraîne des anomalies fonctionnelles et esthétiques (Dellavia et coll. 2010). Les odontologistes peuvent être les premiers à diagnostiquer une DEA. Ils sont au cœur de la prise en charge thérapeutique des symptômes dentaires et oro-faciaux. Cette prise en charge contribue au bon développement psychologique de ces patients.

20. Présentation clinique des anomalies dentaires

Le phénotype dentaire de la DEA inclut une anomalie du nombre de dents par défaut et des anomalies de forme (Clauss et coll. 2008). La DEA est associée à des agénésies dentaires en nombre variable : hypodontie (moins de 6 dents), oligodontie (agénésie de plus de 6 dents), voire une anodontie en denture temporaire et permanente.

Les agénésies les plus fréquentes en denture temporaire par ordre décroissant de prévalence sont incisives mandibulaires, incisives latérales maxillaires, molaires mandibulaires et maxillaires. Les agénésies les plus fréquentes en denture permanente par ordre décroissant de prévalence sont les incisives latérales maxillaires, les incisives mandibulaires, les prémolaires et les secondes molaires. Concernant l'anomalie de la morphologie dentaire, les incisives et canines temporaires et permanentes sont souvent conoïdes et une organisation cuspidienne anormale ou simplifiée des molaires est régulière. Les anomalies de taille, comme une microdontie, sont fréquentes. La présence d'une denture temporaire presque normale (concernant le nombre), mais avec des anomalies morphologiques, devrait conduire à soupçonner l'exacerbation des anomalies dentaires de nombre en dentition permanente (Barberia et coll. 2006).

Un allongement de la chambre pulpaire, un déplacement apical de la zone de furcation radiculaire (taurodontisme) des molaires temporaires et permanentes sont également observés sur les radiographies. D'autres signes tels que des crêtes osseuses alvéolaires hypotrophiques sont également décrits.

Le défaut de croissance faciale, même s'il tend à diminuer avec l'âge, a été confirmé dans une étude longitudinale, portant sur 11 patients atteints de DEA liée au chromosome X (Dellavia et coll., 2010).

L'hyperdensité osseuse médullaire et une forte densité corticale, y compris dans la zone de symphyse mandibulaire ont été montrées sur la tomodensitométrie cranio-faciale. Ces éventuelles modifications osseuses des mâchoires doivent faire l'objet d'explorations pré-implantaires par scanner ou imagerie volumétrique par faisceau conique (Cone Beam Computed Tomography, CBCT) et être discutées lors du traitement implantaire (Lesot, Clauss et al. 2009).

Chez les femmes hétérozygotes pour une mutation d'*EDAI*, une hypodontie, des incisives de forme conique et une éruption dentaire retardée sont mentionnées. L'oligo-anodontie appartient aux atteintes les plus sévères, elle peut s'accompagner de xérostomie, de dysfonctions masticatoires, phonatoires et de troubles de la déglutition. Un diagnostic et une prise en charge précoce des anomalies dentaires tenteront d'en limiter l'impact esthétique et le retentissement psycho-social.

Les patients porteurs de mutations *WNT10A* ont un nombre d'agénésies dentaires moins élevé. L'anodontie est plus rare surtout en denture temporaire. Aucune corrélation n'a à ce jour été établie entre le génotype et le phénotype (Clauss et coll. 2010). Les anomalies de formes sont également différentes avec des incisives en forme de « baril » plus que conoïde et des microdonties sont fréquentes.

21. Principes de prise en charge

Les données préliminaires confirment que la réhabilitation prothétique précoce est primordiale pour améliorer le potentiel de croissance des tissus mous et des structures squelettiques. Les traits du visage, les fonctions orales (mastication, déglutition, phonation) s'en trouveraient améliorés. Les appareils fonctionnels et prothétiques peuvent améliorer la croissance faciale. Ils suivent la croissance de l'enfant tout en corrigeant les dysmorphoses cranio-faciales (Dellavia, et coll2010). Les plans de traitement seront adaptés en fonction de la sévérité de l'atteinte c'est-à-dire du nombre de dents absentes. Le déroulement du soin et ses suites seront abordés avec le patient, enfant ou adulte, et ses parents le cas échéant. Une approche conservatrice des dents présentes est préférée. La fluoruration topique prophylactique ne doit pas être oubliée.

Les examens radiographiques permettront d'évaluer le nombre de dents manquantes. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'absence de dent temporaire pourra être évaluée sur des clichés intra-oraux rétro-alvéolaires. Les agénésies des dents temporaires seront évaluées vers 5-6 ans sur une radiographie panoramique (hormis pour les dents de sagesse). Le retard de développement dentaire lié à la DEA peut retarder la visualisation des germes des deuxième prémolaires et des deuxième molaires à cet âge.

Les téléradiographies de profil et de face sont utiles pour le suivi de la croissance faciale dès l'âge de 6 ans. En cas de traitement implantaire précoce, le scanner mandibulaire associé à des reconstructions 3D en phase pré-chirurgicale sera nécessaire à la prise de décision thérapeutique. L'utilisation d'implants standards ou de mini-implants (MDI, Mini-Dental Implants) sera discutée en fonction de l'hypotrophie osseuse et du contexte anatomique symphysaire.

Le traitement, nécessairement multidisciplinaire, est long et repose sur une participation active du patient et de son entourage. Certaines situations ont justifié 59 rendez-vous. Certains parents ont eux-mêmes reçu un traitement dentaire prolongé (Lexner and Almer 2009). Mais cela n'est pas la norme. Un chirurgien-dentiste, un chirurgien maxillo-facial, un spécialiste en prothèse, en odontologie pédiatrique et en implantologie, et un orthophoniste composent l'équipe pluridisciplinaire qui dispensera cette réhabilitation particulièrement difficile.

22. Modalités de prise en charge

Sur le plan dentaire, la prise en charge des patients atteints de DEA s'articule autour de trois axes : prophylactique, prothétique et orthopédique.

De nombreux traitements prothétiques ont été décrits. Ils sont adaptés à l'âge du patient et au stade de croissance. Les prothèses amovibles (complètes ou partielles) sont utilisées pour les enfants dès l'âge de 3 ans. Elles peuvent être portées jour et nuit. Ces prothèses seront régulièrement adaptées aux modifications dimensionnelles fonctions du rythme de croissance des bases osseuses et de changement de denture. La reconstitution des incisives et canines conoïdes temporaires et permanentes par coronoplastie (soustractive et additive), avec un matériau composite, et les scellements des molaires sont indiqués. En phase de denture mixte, la prothèse adjointe mandibulaire implanto-stabilisée pourra être proposée après échec de rétention de la prothèse conventionnelle. Les implants intra-oraux, la mise en place de 2 à 4 implants symphysaires mandibulaires est possible dès la phase de denture mixte, à partir de l'âge de 6 ans, et avant la fin de la croissance squelettique (Avis favorable de la HAS, 2006).

Les implants précoces standards ou les MDI sont indiqués lors d'une hypotrophie osseuse sévère. Les diamètres de MDI utilisés sont systématiquement inférieurs à 3 mm : 1.8, 2.2 et 2.4 mm (Sosulski and Hayes 2013). Leur avantage principal est la pose en un seul temps chirurgical chez des patients avec hypotrophie osseuse. Ils nécessitent en théorie une dépose en fin de croissance et un remplacement par des implants standards. La pose d'implants est cependant difficile du fait de l'hypotrophie des crêtes alvéolaires et de l'ouverture buccale réduite à 30-40 mm chez l'enfant (D'Ambrosio, Cioffi et coll. 2011). Les mini-implants et leur ostéointégration comme alternative à la réhabilitation orale d'enfants atteints de dysplasie ectodermique doit être évaluée (Mello, Silva et coll. 2015). Les implants maxillaires posés pendant la croissance s'accompagnent d'un risque accru de submergence implantaire ou de modifications de l'axe implantaire résultats des processus de croissance et de remodelage osseux. Ces implants maxillaires précoces ne sont donc pas indiqués et la temporisation prothétique est préférable jusqu'en fin de croissance squelettique. En se comportant comme une dent ankylosée, la mise en place d'implants adjacents à des dents naturelles présente un risque d'inhibition de la croissance osseuse et de submergence implantaire (Kearns et *al.*, 1999).

Les soins orthodontiques, comprennent la fermeture orthodontique des diastèmes (notamment du diastème médian lors d'agénésie des incisives latérales maxillaires), l'aménagement des espaces implantaires et l'optimisation des rapports dentaires. En cas de dysmorphose cranio-faciale une chirurgie orthognatique sera réalisée en fin de croissance avant les réhabilitations définitives.

A l'âge adulte, la restauration définitive s'oriente vers des implants ostéointégrés et des prothèses fixées supra-implantaires constituent le traitement de choix (Khazaie, Berroeta et coll. 2010). Le placement des implants définitifs ne devra se faire qu'en fin de croissance squelettique. L'aménagement des sites implantaires en fin de croissance (greffe osseuse, distraction osseuse, chirurgie muco-gingivale, surélévation de plancher sinusien) est souvent nécessaire pour la réhabilitation des secteurs postérieurs.

23. Considérations techniques

Notons que la prise en charge des traitements pré-implantaires et des implants en cours de croissance et chez l'adulte est prévue dans le protocole d'affection longue durée hors liste « agénésies dentaires multiples » de la Caisse Primaire d'Assurances Maladies.

24. Proposition de suivi

Un suivi bucco-dentaire bi ou trisannuel est recommandé chez les patients atteints de DEA liée au chromosome X (prophylaxie, adaptation de l'intrados prothétique à la croissance et à l'éruption dentaire).

Le suivi bucco-dentaire comprend :

- Un examen bucco-dentaire dès l'éruption des premières dents temporaires
- Une réhabilitation prothétique par prothèses adjointes partielles ou complètes pédiatriques à partir de l'âge de 3 ans. La réévaluation régulière se poursuit jusqu'à l'âge adulte.
- Une radiographie panoramique dentaire à 5-6 ans (en denture temporaire)
- Une radiographie rétro-alvéolaire des dents temporaires présentes et cliché occlusal maxillaire (si besoin)
- Un bilan orthodontique tous les ans à partir de l'âge de 8 ans suivra la croissance crânio-faciale (interception des malocclusions, traitements précoces des malpositions dentaires puis traitement multi-bagues définitif).
- Implants associés ou non à une chirurgie implantaire de type greffe osseuse (surélévation de plancher sinusien, greffe osseuse en onlay, distraction alvéolaire) et réhabilitation prothétique fixe supra-implantaire en fin de croissance.
- +/- Un examen tomодensitométrique mandibulaire pré-implantaire (à partir de l'âge de 6 ans dans le cadre d'un traitement implantaire précoce) ou de préférence une tomographie volumique à faisceau conique (CBCT) avec reconstructions 3D et simulation implantaire assistée par ordinateur en cas d'indication d'implants symphysaires à partir de 6 ans (2 implants standards ou MDI sous-prothétiques). Le suivi de l'ostéointégration des implants se fera à 3 mois, 6 mois, 1 an post-implantaire puis suivi radiographique annuel.

VI. ATTEINTE OPHTALMOLOGIQUE

Les manifestations ophtalmologiques, bien que fréquentes au cours de la DEA, sont peu mentionnées. La fréquence des symptômes, et le retentissement oculaire régulier justifient la surveillance (Allali, Roche et coll. 2007). Lorsque l'ophtalmologiste suspectera une DEA, il orientera le patient vers l'équipe pluridisciplinaire à la recherche d'autres signes (Sosulski et Hayes 2013).

25. Présentation clinique

La glande sébacée palpébrale ou glande de Meibomius, synthétise du meibum qui limite naturellement l'évaporation lacrymale. La diminution du nombre de ces glandes, par atrophie, ou leur dysfonction qualitative entraîne une augmentation de l'évaporation lacrymale. Le meibum, souvent épais et visqueux, obstrue la glande. Sensation de sécheresse, brûlure, picotements, poussières ou sable dans les yeux sont classiques. L'examen palpébral montre une réduction du nombre de glandes de Meibomius fonctionnelles et la présence d'un meibum pathologique. Le temps de rupture des larmes (Break-up time) est réduit, signant la sécheresse évaporative. Kératite ponctuée superficielle (fréquente, révélée par une photophobie), insuffisance en cellules souches limbiques, néo-vascularisation, opacités sont des complications source de baisse transitoire ou définitive de l'acuité visuelle.

Sont également classiquement rapportés une diminution du nombre des cils et sourcils. La peau périorbitaire est hyperpigmentée, amincie et sèche. Des manifestations atopiques ophtalmologiques ne sont pas rares (Tyagi, Tyagi et coll. 2011). Le kératocône semble plus fréquent dans la DEA liée au chromosome X que dans la population générale. L'hypoplasie des méats lacrymaux, la cataracte congénitale, le glaucome ou l'atrophie chorio-rétinienne sont beaucoup plus exceptionnels. Les cils peuvent pousser vers l'œil (trichiasis) et frotter la surface oculaire. Ces cils peuvent être épilés ou détruits par laser ou électrolyse. L'écoulement lacrymal excessif (épiphora) résulte de la sécheresse évaporative (par réflexe lacrymal) ou par sténose lacrymale. Le traitement de la sténose est discuté pour chacune des situations individuelles. L'ensemble de ces manifestations feront l'objet d'une surveillance attentive et d'une prise en charge adaptée.

26. Examens paracliniques

La meibographie est une technique d'imagerie infrarouge permettant de visualiser les glandes de Meibomius et leur éventuelle atrophie. L'image obtenue permet un diagnostic de DEA liée au chromosome X avec une spécificité et une sensibilité de 100% (Kaercher, Dietz et coll. 2015). Chez l'enfant, la mesure non invasive du temps de rupture du film lacrymal NIBUT reste le test de routine le plus convaincant (sensibilité de 91%). La technique NIBUT n'est disponible que dans très peu de centres.

27. Proposition de suivi

Une surveillance ophtalmologique annuelle est nécessaire. La qualité de la surface oculaire doit être contrôlée lors de cette consultation. Une meibographie pourrait être proposée lors de l'examen initial.

Le traitement repose sur la lubrification oculaire régulière par des larmes artificielles sans conservateur. Elles seront adaptées à la sécheresse, la photophobie ou l'éventuelle kératite. Pour améliorer le fonctionnement des glandes de Meibomius, des soins quotidiens associeront réchauffement oculo-palpébral par cataplasme ou masque tiède pendant 5 minutes puis massage appuyé des paupières. Le traitement de l'atteinte cornéenne sera adapté à la situation.

VII. ATTEINTE HGE ET DIETETIQUE

Au cours de la DEA, les difficultés alimentaires sont attribuées à un dysfonctionnement des glandes salivaires, aux difficultés masticatoires ou de déglutition (par atteinte dentaire), à un reflux gastro-œsophagien plus fréquent. La consultation auprès d'un nutritionniste, d'un gastro-entérologue et un diététicien est justifiée dans le cadre des explorations initiales. Notons que les patients atteints de DEA avec déficit immunitaire (mutation du gène *IKBKG*) ont une propension à l'inflammation digestive chronique source de possible malabsorption. La fréquence du suivi digestif sera adaptée à chaque situation individuelle.

VIII. ATTEINTE ORL ET MAXILLO-FACIALE

Les manifestations ORL sont rarement mentionnées. Certaines fréquentes ont pourtant un retentissement fonctionnel parfois qui peut être invalidant.

28. Atteinte nasale

Au cours de la DEA, la muqueuse nasale est fragilisée par la diminution de sa lubrification. Les sécrétions nasales épaisses, sèches, croûteuses, entraînent une obstruction nasale majorée par l'étranglement de la racine du nez ; elles sont source d'épistaxis répétées lors du mouchage ou spontanées. L'accumulation de croûtes conduit à une odeur chronique nauséabonde, la cacosmie, qui peut retentir sur la qualité des relations sociales.

29. Atteinte buccale et pharyngo-laryngée

La diminution de la lubrification muqueuse avec inflammation et présence de croûtes touche aussi les muqueuses de la bouche, du pharynx et des cordes vocales. L'atteinte buccale et pharyngée peut entraîner une sensation de sécheresse, de corps étranger, des picotements, un prurit voire des douleurs. Des pharyngites à répétition, une gêne à la déglutition ou à l'élocution ainsi qu'une augmentation du réflexe nauséux (Bal et coll. 2008) sont également possibles. Notons que les anomalies de dimensions et de forme du crâne et de la face (anomalies crânio-faciales) s'accompagnent d'une diminution du volume des voies aériennes supérieures. Cette diminution pourrait théoriquement accroître la fréquence des apnées du sommeil. Cette augmentation n'est pas mentionnée dans les revues médicales.

L'irritation laryngée, probablement majorée par le possible reflux gastro-œsophagien, avec dépôts fréquents de croûtes sur les cordes vocales peut s'accompagner d'une dysphonie chronique : la voix est trop faible, rauque ou particulièrement fatigable.

30. Atteinte de l'oreille

Le pavillon de l'oreille peut être de forme anormale dans la DEA (Shin, Hartnick et coll. 2004). L'obstruction du conduit auditif externe par des bouchons de cérumen et de débris épidermiques, parfois difficiles à retirer, est fréquente. Ces bouchons peuvent entraîner des otites externes avec leur cortège d'otalgies intenses, d'otorrhée et de pyrexie (Callea, Teggi et coll. 2013). L'inflammation du pharynx peut se propager à l'oreille moyenne via la trompe d'Eustache et favoriser les otites moyennes aiguës (otalgies fébriles) et les otites chroniques, en particulier les otites séro-muqueuses.

Les surdités définitives par dysfonctionnement de l'oreille interne (surdités de perception) sont exceptionnelles au cours de la DEA. Elles sont plus fréquentes dans d'autres formes de dysplasie ectodermique.

31. Prise en charge

La prise en charge repose sur un suivi ORL idéalement trimestriel comportant notamment un examen des fosses nasales, de la bouche, du pharynx, des conduits auditifs externes et des tympans (otoscopie). Cet examen est parfois complété par une fibroscopie du larynx en cas de

ronflements ou de dysphonie, et par un examen de l'audition (le plus souvent une audiométrie) en cas de suspicion de surdité. Concernant le traitement, l'ORL peut être amené à :

- Ôter des bouchons de cérumen et de kératine obstruant le conduit auditif externe ; la prescription de gouttes huileuses dans le conduit auditif (exemple : huile goménolée à 2%, 5 gouttes matin et soir) durant les jours précédant la consultation peut faciliter ce geste parfois rendu fastidieux et douloureux par la forte adhérence du bouchon à la peau du conduit auditif ;
- Traiter des infections ORL, souvent par prescription d'une antibiothérapie orale ou locale (otites externes) ;
- Donner des conseils d'hygiène destinés à limiter la sécheresse, l'irritation et le dépôt de croûtes au niveau des muqueuses ORL, en particulier des fosses nasales : mouchage doux matinal, lavages de nez au sérum physiologique, humidificateur du lieu de repos nocturne. Ces conseils limiteront les épistaxis qui ne nécessitent que rarement des procédures de cautérisation de la muqueuse nasale.
- Réaliser des interventions ORL courantes chez l'enfant : ablation des végétations, des amygdales ou pose d'aérateurs trans-tympaniques dans certains cas de ronflements chroniques, d'apnées du sommeil, d'otites séro-muqueuses ou d'infections ORL récidivantes ;
- Prescrire exceptionnellement des appareils auditifs en cas de surdité invalidante ;
- Corriger chirurgicalement une déviation de la cloison nasale qui est plus fréquente au cours de la DEA liée au chromosome X.

IX. ATTEINTE DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

Les manifestations respiratoires rencontrées au cours de la DEA sont une fréquence accrue d'asthme, plus rarement des infections bronchiques récidivantes même en l'absence de déficit immunitaire associé. Les données de la littérature sur cette atteinte respiratoire sont très rares. La physiopathologie de l'atteinte respiratoire n'est probablement pas univoque. Plusieurs phénomènes peuvent concourir à la présence de symptômes respiratoires : diminution des glandes muqueuses au niveau de la trachée et des bronches, liée au défaut de production d'ectodysplasine, avec altération de la clearance mucociliaire et possibles infections bronchiques récidivantes, fréquence accrue de l'atopie avec manifestations asthmatiques possibles (Dietz, Kaercher et coll. 2013). L'administration intraveineuse d'ectodysplasine A recombinante a été testée dans des modèles animaux en périnatal avec des résultats encourageants sur l'amélioration de la clearance muco-ciliaire (Dietz, Kaercher et coll. 2013, Mauldin E A et coll, 2009).

32. Clinique

La toux, les sibilants sont les symptômes les plus fréquents, une dyspnée à l'effort est plus rarement signalée.

La prévalence de l'asthme est augmentée. Un terrain atopique fréquent avec une prévalence élevée de sibilants récurrents ou d'asthme (65%) sont signalés (Clarke et al.). Dans l'étude de Dietz et coll portant sur 26 malades (12 enfants âgés de 6 à 13 ans, 14 adultes âgés de 18 à 58 ans), 58,3 % des enfants et 50% des adultes étaient asthmatiques, 73% des malades avaient une histoire clinique d'asthme et/ou des valeurs de tests fonctionnels respiratoires compatibles avec ce diagnostic (Dietz, Kaercher et coll. 2013). Plus récemment, d'après les données rétrospectives du registre de la fondation nationale américaine de la DEA, Mark et coll ont constaté une prévalence significativement augmentée de l'asthme chez les patients atteints de DEA par rapport aux données fournies par ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood) (Mark et coll, 2012).

La prévalence de l'atopie est augmentée. Clarke et coll. ont rapporté 26% d'allergies alimentaires ou médicamenteuses chez 55 garçons atteints de dysplasie ectodermique (Clarke, Phillips et coll. 1987). La prévalence de l'allergie alimentaire est nettement plus élevée

(20.7%) que celle de la population d'enfants américains de moins de trois ans (8%) (Mark et coll., 2012).

Des infections broncho-pulmonaires peuvent survenir. Dans cette dernière étude, la prévalence de déficit immunitaire est de 6,1% contre 0,05% dans la population générale, la limite étant que la définition de déficit immunitaire n'était pas clairement précisée. Cette forte prévalence ne corrobore pas notre expérience sans doute en raison de ce biais. En cas d'épisodes infectieux récidivants, un avis pneumologique s'impose pour un bilan étiologique notamment immunitaire.

33. Evaluation fonctionnelle respiratoire

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont indispensables étant donné la forte prévalence de l'asthme. L'obstruction bronchique est mise en évidence par la mesure du VEMS (volume d'air expiré maximal en une seconde) et du VEMS rapporté à la capacité vitale. Chez les plus jeunes enfants, incapables de réaliser des manœuvres forcées, on pourra s'aider de mesures plus passives des résistances pléthysmographiques ou par interruption de débit. Le monoxyde d'azote expiré (FeNO) mesuré à un débit de 50 ml/s, marqueur de l'inflammation des voies aériennes inférieures, peut être augmenté dans l'atopie et l'asthme. En cas de toux chronique, on peut réaliser un test de provocation bronchique à la métacholine pour rechercher une hyperréactivité bronchique.

34. Prise en charge

Le traitement de l'asthme lors d'une DEA obéit aux recommandations générales de la prise en charge de l'asthme. Un protocole de crise doit être donné.

En cas d'allergie authentifiée aux pneumallergènes et/ou aux trophallergènes, des conseils d'éviction voire des traitements spécifiques peuvent être proposés.

Les infections bronchiques seront traitées par une antibiothérapie à la demande.

Des mesures préventives sont préconisées : proscrire le tabagisme, éviter les métiers à risque d'inhalations de poussières.

35. Proposition de suivi

- Une surveillance clinique pneumologique pour une détection précoce d'un asthme et une prise en charge d'éventuelles infections bronchiques qui nécessiteront, en cas d'épisodes fréquents, un bilan étiologique notamment immunitaire. La fréquence des consultations pneumologiques sera adaptée à la sévérité de l'atteinte respiratoire.
- Une surveillance fonctionnelle respiratoire en tenant compte de l'âge et des disponibilités locales. La fréquence du suivi fonctionnel sera adaptée à la sévérité de l'atteinte respiratoire.
- Un bilan allergologique, étant donné la fréquence de l'atopie, sera proposé en fonction du contexte clinique.
- Une radiographie de thorax dès qu'il existe des symptômes respiratoires persistants

X. DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR ET SOCIAL

Le développement psychomoteur des patients atteints de DEA est comparable à celui de la population générale (Hadj-Rabia et col., 2014). Les difficultés exceptionnellement rapportées relèvent de complications post convulsives.

XI. MODE DE TRANSMISSION ET CONSEIL GENETIQUE

La DEA est une maladie génétique. Une consultation de conseil génétique qui vise à répondre à la question du risque de récurrence de la maladie pour un patient et/ou un proche sera proposée dès que possible. Elle a pour objectif de déterminer le mode de transmission pour le patient et sa famille. Elle abordera le test génétique, son intérêt. L'analyse moléculaire sera réalisée en fonction de chacune des situations. Les résultats seront remis en consultation idéalement en présence des deux parents pour les enfants. La consultation permettra de discuter des possibilités de diagnostic prénatal et/ou préimplantatoire en cas de projet parental.

Pour la DEA, tous les modes de transmission sont rapportés (autosomique dominant ou récessif, lié au chromosome X). Quatre gènes rendent compte de plus de 90% des situations. Ce sont *EDA1* (chromosome Xq13), *EDAR* (chromosome 2q13), *EDARADD* (chromosome 1q42) et *WNT10A* (2q35). Le gène *TRAF6* (11p12) rend compte d'exceptionnels cas (Cluzeau, Hadj-Rabia et coll. 2011).

Le gène *EDA1* rend compte de plus de la moitié des cas. Le mode de transmission est lié au chromosome X. Il est impliqué dans des formes concernant garçons et filles. Il code pour l'ectodysplasine (MIM # 300451).

Les gènes *EDAR* et *EDARADD* expliquent à la fois des formes autosomiques dominantes et récessives. Le gène *WNT10A* explique diverses formes autosomiques récessives de dysplasies ectodermiques, y compris la dysplasie onycho-odonto-dermique (OODD) et le syndrome de Schöpf-Schulz-Passarge (Cluzeau, Hadj-Rabia et coll. 2011). Les personnes hétérozygotes peuvent présenter des manifestations dentaires (oligodontie de 1 à 6 dents). Le gène *TRAF6* est associé à une transmission autosomique dominante de DEA. Enfin, l'échographie anténatale des germes dentaires pourrait avoir un intérêt pour anticiper la prise en charge (Wunsche, Jungert et coll. 2015).

En France, deux laboratoires proposent actuellement le diagnostic moléculaire de la DEA :

- Le Pr Julie Steffann, Département de génétique, Hôpital Necker-Enfants Malades, le Dr Annie Berard Biochimie/ Plateau technique de Biologie Moléculaire CHU de Bordeaux-GH Pellegrin et le Dr Nicolas Chassaing, Département de génétique, Hôpital Purpan, Toulouse pour les gènes *EDA1*, *EDAR*, *EDARADD* et *WNT10A*.

XII. PRISE EN CHARGE SOCIALE

Le recours à un travailleur social permet d'ouvrir les droits des patients (protocoles de soins, recours à la MDPH) et d'organiser la prise en charge des soins dentaires. Le travailleur social s'attachera au quotidien du patient, en particulier la scolarisation (Protocole d'Accueil Individualisé). La consultation doit être proposée dès les premières consultations médicales, adaptée à chaque situation et répétée si besoin.

XIII. ÉDUCATION THÉRAPEUTIQUE

L'éducation thérapeutique doit être développée. Elle portera sur la prévention dentaire, l'adaptation de l'environnement et de l'activité physique...

XIV. ASSOCIATION

Dès que possible, le médecin évoquera l'existence d'une association de patients en France : L'Association française des dysplasies ectodermiques (AFDE - <http://afde.net>). Outre l'apport d'un soutien moral et matériel, l'association contribue à la diffusion de l'information sur la maladie et à la promotion de la recherche.

L'association oriente vers les centres de référence et/ou de compétence les familles avec lesquelles elle est en contact.

XV. DIFFICULTES ANESTHESIQUES

Les problèmes d'anesthésie chez une personne atteinte DEA incluent une intubation trachéale potentiellement difficile du fait de l'hypoplasie du maxillaire.

2. RÉFÉRENCES

- Acikgoz, A., O. Kademoglu, S. Elekdag-Turk and F. Karagoz (2007). "Hypohidrotic ectodermal dysplasia with true anodontia of the primary dentition." Quintessence Int38(10): 853-858.
- Ahiskalioglu, E. O., A. Ahiskalioglu, B. Firinci, A. Dostbil and M. Aksoy (2015). "Anesthetic management of a pediatric patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia undergoing emergency surgery." Braz J Anesthesiol65(6): 522-524.
- Al Marzouqi, F., C. Michot, S. Dos Santos, J. P. Bonnefont, C. Bodemer and S. Hadj-Rabia (2014). "Bilateral amastia in a female with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Br J Dermatol171(3): 671-673.
- Allali, J., O. Roche, D. Monnet, A. Brezin, G. Renard and J. L. Dufier (2007). "[Anhidrotic ectodermal dysplasia: "congenital amebomia"]." J Fr Ophtalmol30(5): 525-528.
- Anoop, T. M., S. Simi, P. N. Mini, M. Ramachandran, P. K. Jabbar, P. K. Rajakumari and P. Sujathan (2008). "Hypohidrotic ectodermal dysplasia." J Assoc Physicians India56: 268-270.
- Ayub, M., F. ur-Rehman, M. Yasinzai and W. Ahmad (2010). "A novel missense mutation in the ectodysplasin-A (EDA) gene underlies X-linked recessive nonsyndromic hypodontia." Int J Dermatol49(12): 1399-1402.
- Azeem, Z., S. K. Naqvi, M. Ansar, A. Wali, A. K. Naveed, G. Ali, M. J. Hassan, M. Tariq, S. Basit and W. Ahmad (2009). "Recurrent mutations in functionally-related EDA and EDAR genes underlie X-linked isolated hypodontia and autosomal recessive hypohidrotic ectodermal dysplasia." Arch Dermatol Res301(8): 625-629.
- Bal, C., B. T. Bal and D. Tufekcioglu (2008). "Treatment considerations for a patient with hypohidrotic ectodermal dysplasia: a case report." J Contemp Dent Pract9(3): 128-134.
- Barberia, E., D. Saavedra, M. Arenas and M. Maroto (2006). "Multiple agenesis and anhidrotic ectodermal dysplasia: a comparative longitudinal study of dental similarities and genetic differences in two groups of children." Eur J Paediatr Dent7(3): 113-121.
- Bashyam, M. D., A. K. Chaudhary, E. C. Reddy, V. Reddy, V. Acharya, H. A. Nagarajaram, A. R. Devi, L. Bashyam, A. B. Dalal, N. Gupta, M. Kabra, M. Agarwal, S. R. Phadke, R. Tainwala, R. Kumar and S. V. Hariharan (2012). "A founder ectodysplasin A receptor (EDAR) mutation results in a high frequency of the autosomal recessive form of hypohidrotic ectodermal dysplasia in India." Br J Dermatol166(4): 819-829.
- Bildik, T., B. Ozbaran, S. Kose, G. Koturoglu, B. Gokce, A. Gunaydin and I. Altintas (2012). "Hypohidrotic ectodermal dysplasia: a multidisciplinary approach." Int J Psychiatry Med44(3): 225-240.

Bluschke, G., K. D. Nusken and H. Schneider (2010). "Prevalence and prevention of severe complications of hypohidrotic ectodermal dysplasia in infancy." Early Hum Dev86(7): 397-399.

Callea M, Teggi R, Yavuz I, Tadini G, Priolo M, Crovella S, Clarich G, Grasso DL. Ear nose throat manifestations in hypohidrotic ectodermal dysplasia Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2013; 77(11): 1801-1804.

Canueto, J., M. I. Zafra-Cobo, S. Ciria, P. Unamuno and R. Gonzalez-Sarmiento (2011). "A novel EDA gene mutation in a Spanish family with X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Actas Dermosifiliogr102(9): 722-725.

Carlberg, V. M., S. M. Lofgren, J. A. Mann, J. P. Austin, D. Nolt, E. B. Shereck, B. Davila-Saldana, J. Zonana and A. L. Krol (2014). "Hypohidrotic ectodermal dysplasia, osteopetrosis, lymphedema, and immunodeficiency in an infant with multiple opportunistic infections." Pediatr Dermatol31(6): 716-721.

Clarke, A., D. I. Phillips, R. Brown and P. S. Harper (1987). "Clinical aspects of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Arch Dis Child62(10): 989-996.

Clauss, F., N. Chassaing, A. Smahi, M. C. Vincent, P. Calvas, M. Molla, H. Lesot, Y. Alembik, S. Hadj-Rabia, C. Bodemer, M. C. Maniere and M. Schmittbuhl (2010). "X-linked and autosomal recessive Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia: genotypic-dental phenotypic findings." Clin Genet78(3): 257-266.

Clauss, F., M. C. Maniere, F. Obry, E. Waltmann, S. Hadj-Rabia, C. Bodemer, Y. Alembik, H. Lesot and M. Schmittbuhl (2008). "Dento-craniofacial phenotypes and underlying molecular mechanisms in hypohidrotic ectodermal dysplasia (HED): a review." J Dent Res87(12): 1089-1099.

Clements, S. E., T. Techanukul, S. T. Holden, J. E. Mellerio, H. Dorkins, F. Escande and J. A. McGrath (2010). "Rapp-Hodgkin and Hay-Wells ectodermal dysplasia syndromes represent a variable spectrum of the same genetic disorder." Br J Dermatol163(3): 624-629.

Cluzeau, C., S. Hadj-Rabia, M. Jambou, S. Mansour, P. Guigue, S. Masmoudi, E. Bal, N. Chassaing, M. C. Vincent, G. Viot, F. Clauss, M. C. Maniere, S. Toupenay, M. Le Merrer, S. Lyonnet, V. Cormier-Daire, J. Amiel, L. Faivre, Y. de Prost, A. Munnich, J. P. Bonnefont, C. Bodemer and A. Smahi (2011). "Only four genes (EDA1, EDAR, EDARADD, and WNT10A) account for 90% of hypohidrotic/anhidrotic ectodermal dysplasia cases." Hum Mutat32(1): 70-72.

Cordier, F., E. Vinolo, M. Veron, M. Delepierre and F. Agou (2008). "Solution structure of NEMO zinc finger and impact of an anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency-related point mutation." J Mol Biol377(5): 1419-1432.

D'Ambrosio, A., A. Cioffi, A. Cirillo and G. Sammartino (2011). "Immediate loading in ectodermal dysplasia: clinical case." J Oral Maxillofac Surg69(9): 2351-2356.

Dellavia, C., F. Catti, C. Sforza, D. G. Tommasi and V. F. Ferrario (2010). "Craniofacial growth in ectodermal dysplasia. An 8 year longitudinal evaluation of Italian subjects." Angle Orthod80(4): 733-739.

Dietz, J., T. Kaercher, A. T. Schneider, T. Zimmermann, K. Huttner, R. Johnson and H. Schneider (2013). "Early respiratory and ocular involvement in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Eur J Pediatr172(8): 1023-1031.

Gaczkowska, A., E. M. Abdalla, K. M. Dowidar, G. M. Elhady, P. P. Jagodzinski and A. Mostowska (2016). "De novo EDA mutations: Variable expression in two Egyptian families." Arch Oral Biol68: 21-28.

Guazzarotti, L., G. Tadini, G. E. Mancini, S. Giglio, C. E. Willoughby, M. Callea, I. Sani, P. Nannini, C. Mameli, A. A. Tenconi, S. Mauri, A. Bottero, A. Caimi, M. Morelli and G. V. Zuccotti (2015). "Phenotypic heterogeneity and mutational spectrum in a cohort of 45 Italian males subjects with X-linked ectodermal dysplasia." Clin Genet87(4): 338-342.

Gunduz Arslan, S., J. Devecioglu Kama, T. Ozer and I. Yavuz (2007). "Craniofacial and upper airway cephalometrics in hypohidrotic ectodermal dysplasia." Dentomaxillofac Radiol36(8): 478-483.

Hammersen, J. E., V. Neukam, K. D. Nusken and H. Schneider (2011). "Systematic evaluation of exertional hyperthermia in children and adolescents with hypohidrotic ectodermal dysplasia: an observational study." Pediatr Res70(3): 297-301.

Hadj-Rabia S, Jacob S, Dufresne H, Mashiah J, Vaivre-Douret L, Bodemer C (2014). Cognitive profile of school-age children and teenagers with hypohidrotic ectodermal dysplasia Am J Med Genet A.164A(10):2461-4.

Hadj-Rabia S, Schneider H, Navarro E, Klein O, Kirby N, Huttner K, Wolf L, Orin M, Wohlfart S, Bodemer C, Grange DK Automatic recognition of the XLHED phenotype from facial images. Am J Med Genet A. 2017;173(9): 2408-2414:

Jones, K. B., A. F. Goodwin, M. Landan, K. Seidel, D. K. Tran, J. Hogue, M. Chavez, M. Fete, W. Yu, T. Hussein, R. Johnson, K. Huttner, A. H. Jheon and O. D. Klein (2013). "Characterization of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XL-HED) hair and sweat gland phenotypes using phototrichogram analysis and live confocal imaging." Am J Med Genet A161A(7): 1585-1593.

Kaercher, T., J. Dietz, C. Jacobi, R. Berz and H. Schneider (2015). "Diagnosis of X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia by Meibography and Infrared Thermography of the Eye." Curr Eye Res40(9): 884-890.

Khazaie, R., E. M. Berroeta, C. Borrero, A. Torbati and W. Chee (2010). "Five-year follow-up treatment of an ectodermal dysplasia patient with maxillary anterior composites and mandibular denture: a clinical report." J Prosthodont19(4): 294-298.

Kaercher T. Ocular symptoms and signs in patients with ectodermal dysplasia syndromes. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2004;242:495-500.

- Lee, H. E., I. K. Chang, M. Im, Y. J. Seo, J. H. Lee and Y. Lee (2013). "Topical minoxidil treatment for congenital alopecia in hypohidrotic ectodermal dysplasia." J Am Acad Dermatol68(4): e139-140.
- Lesot, H., F. Clauss, M. C. Maniere and M. Schmittbuhl (2009). "Consequences of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia for the human jaw bone." Front Oral Biol13: 93-99.
- Lexner, M. O. and L. Almer (2009). "Case series: Treatment considerations in x-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Eur Arch Paediatr Dent10 Suppl 1: 26-30.
- Lexner, M. O., A. Bardow, J. Bjorn-Jorgensen, J. M. Hertz, L. Almer and S. Kreiborg (2007). "Anthropometric and cephalometric measurements in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia." Orthod Craniofac Res10(4): 203-215.
- Mark, B J, Becker B A, Halloran D R, Bree A F, Sindwani R, Fete M D, Motil K J, Srun S W, Fete T J (2012). Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 108(6): 435–438.
- Mauldin E A, Gaide O, Schneider P, and Casal M L (2009). Neonatal Treatment with Recombinant Ectodysplasin Prevents Respiratory Disease in Dogs with X-Linked Ectodermal Dysplasia. Am J Med Genet A. 149A(9): 2045–2049)
- Mello, B. Z., T. C. Silva, D. Rios, M. A. Machado, F. P. Valarelli and T. M. Oliveira (2015). "Mini-implants: alternative for oral rehabilitation of a child with ectodermal dysplasia." Braz Dent J26(1): 75-78.
- Minakawa, S., H. Takeda, H. Nakano, C. Tono, Y. Takahashi, S. Sasaki, K. Terui, E. Ito and D. Sawamura (2009). "Successful umbilical cord blood transplantation for intractable eczematous eruption in hypohidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency." Clin Exp Dermatol34(7): e441-442.
- Mitsukawa, N., N. Omori, M. Tominaga, S. Akita, Y. Kubota, M. Kuriyama and K. Satoh (2016). "Tissue expansion for correction of alopecia in a child with hypohidrotic ectodermal dysplasia." J Dermatol43(11): 1382-1384.
- Mizukami, T., M. Obara, R. Nishikomori, T. Kawai, Y. Tahara, N. Sameshima, K. Marutsuka, H. Nakase, N. Kimura, T. Heike and H. Nuno (2012). "Successful treatment with infliximab for inflammatory colitis in a patient with X-linked anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency." J Clin Immunol32(1): 39-49.
- Montanari, M., M. Callea, F. Battelli and G. Piana (2012). "Oral rehabilitation of children with ectodermal dysplasia." BMJ Case Rep2012.
- Nguyen-Nielsen, M., S. Skovbo, D. Svaneby, L. Pedersen and J. Fryzek (2013). "The prevalence of X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia (XLHED) in Denmark, 1995-2010." Eur J Med Genet56(5): 236-242.
- Sepulveda, W., R. Sandoval, E. Carstens, J. Gutierrez and P. Vasquez (2003). "Hypohidrotic ectodermal dysplasia: prenatal diagnosis by three-dimensional ultrasonography." J Ultrasound Med22(7): 731-735.

Sgontzou, T., K. Armyra, A. Kouris, C. Bokotas and G. Kontochristopoulos (2014). "Repeated salicylic acid peels for the treatment of hyperplastic sebaceous glands in hypohidrotic ectodermal dysplasia." J Cosmet Laser Ther16(6): 293-295.

Shin JJ, Hartnick CJ. Otologic manifestations of ectodermal dysplasia. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2004; 130(9):1104-7

Sosulski, A. B. and J. D. Hayes (2013). "Cicatricial external auditory canal stenosis caused by ectodermal dysplasia: Rapp-Hodgkin syndrome." Ear Nose Throat J92(6): E24.

Tyagi, P., V. Tyagi and A. A. Hashim (2011). "Ocular and non-ocular manifestations of hypohidrotic ectodermal dysplasia." BMJ Case Rep2011.

Visinoni AF, Lisboa-Costa T, Pagnan NA, Chautard-Freire-Maia EA (2009). Ectodermal dysplasias: clinical and molecular review Am J Med Genet A.149A: 1980-2002

Wright JT, Fete M, Schneider H, Zinser M, Koster MI, Clarke AJ, Hadj-Rabia S, Tadini G, Pagnan N, Visinoni AF, Bergendal B, Abbott B, Fete T, Stanford C, Butcher C, D'Souza RN, Sybert VP, Morasso MI (2019). Ectodermal dysplasias: Classification and organization by phenotype, genotype and molecular pathway. Am J Med Genet A179(3):442-447.

Wunsche, S., J. Jungert, F. Faschingbauer, H. Mommsen, T. Goecke, K. Schwanitz, H. Stepan and H. Schneider (2015). "Noninvasive Prenatal Diagnosis of Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia by Tooth Germ Sonography." Ultraschall Med36(4): 381-385.

Zou, D., Y. Wu, X. D. Wang, W. Huang, Z. Zhang and Z. Zhang (2014). "A retrospective 3- to 5-year study of the reconstruction of oral function using implant-supported prostheses in patients with hypohidrotic ectodermal dysplasia." J Oral Implantol40(5): 571-580.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr TAIEB Charles, FIMARAD (Hôpital Necker Enfants Malades) sous la direction du Pr Christine Bodemer.

Smail HADJ-RABIA

Centre MAGEC (MALadies rares Génétiques à Expression Cutanée)

Service de dermatologie
Hôpital Necker-Enfants Malades
149 rue de Sèvres
75743 PARIS
FRANCE

Téléphone : 33 (0)1 44 49 43 37

Fax : 33 (0)1 44 49 44 71

Smail.hadj@inserm.fr

Centre(s) de référence associé(s)² :

- **Vincent Couloigner**
ORL, Centre de Référence des Malformations ORL rares, Hôpital Necker Enfants Malades
- **Muriel Le Bourgeois**
Pneumo pédiatre, Centre de référence des maladies respiratoires rares de l'enfant, Hôpital Necker Enfants Malades
- **Serge Doan**
Ophtalmologue, Centre de référence des maladies bulleuses auto-immunes, Hôpital Bichat
- **Marie-Cécile Manière & François Clauss**
Département de Pédiodontie, Faculté de Chirurgie Dentaire, Strasbourg, Centre National de Référence pour les Manifestations Bucco-Dentaires des Maladies Rares
- **Muriel de la Dure Molla**
& l'équipe du centre de référence des malformations rares de la face et de la cavité buccale (MAFACE)
- **Arnaud Picard**
Chirurgien plasticien Service de chirurgie maxillo-faciale et plastique pédiatrique - Hôpital Necker-Enfants malades – AP-HP
- **L'AFDE**
Association française des dysplasies ectodermiques

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS DEA ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Date	Type de réunion	Présents	Objectifs
octobre-16	Réunion virtuelle	Tous	Présentation par Pr Bodemer du projet du PNDS
octobre-16			Lettre d'intention HAS
novembre-16	Réunion	Tous	Aprobation du plan
janvier-17	Réunion	CT CB	Revue littérature
mars-17	Réunion	CT AP	Prendre en compte l'expression des patients
avril-17	Réunion	Tous	Première version de la RL
mai-17	Réunion	CT CB	Revue littérature
juin-17	Réunion	Tous	Version consolidée
juillet-17	Réunion	CT CB	Etata avancement
août-17	Echange Mail	Tous	Version Consolidée 2
novembre-17	Réunion Biblio	CT SHR	Consolidation
novembre-17	Réunion	CT CB	Etata Avancement
avril-18	Reunion	Ct SHR	Version Consolidée 2
avril-18	Reunion Asso Pat	Ct AP	Version Consolidée 2
mai-18	Reunion	Ct SHR	Version Consolidée 2
juin-18	Echange	Ct SHR	Consolidation
juin-18	REUNION Tel	TOUS	Version Consolidée 2
juillet-18	Echange	Ct SHR	Consolidation
avril-19	Echange	Tous	Consolidation
mai-19	Reunion	Ct SHR	Finalisation 1ere Partie
juin-19	Reunion	Ct SHR	Finalisation 2sde Partie
juillet-19	Echange	Ct AP	Etat Avancement
juillet-19	Revue	Ct SHR	Derniere lecture
juillet-19	Consolidation	CB CT	Consolidation