**Spectre phéntoypique et mutationnel des naevus épidermiques syndromiques avec mutation RAS en mosaïque.**

Annika Fournier1, Virginie Carmignac2, Alice Phan3, Christine Chiaverini4, Emmanuelle Bourat5, Juliette Mazereeuw-Hautier6, Didier Bessis7, Christine Coubes7, Fanny Morice- Picard8, Olivia Boccara9, Ludovic Martin10, Pierre Vabres1,2.

1Service de Dermatologie, CHU François Mitterand, Dijon 2 Génétique des Anomalies du Développement, Université Bourgogne Franche-Comté, Dijon 3 Service de Dermatologie, HFME, Lyon 4 Service de Dermatologie, Archet II, Nice 5 Service de Dermatologie, Hôpital R Debré, Paris 6 Service de Dermatologie, Larrey, Toulouse 7 Service de Dermatologie, Saint Eloi, Montpellier 8 Service de Dermatologie, CHU de Bordeaux 9Service de Dermatologie, Hôpital Necker, Paris 10Service de Dermatologie, CHU Angers

Avant l’identification de mutations post-zygotiques, les syndromes du naevus épidermiques étaient définis cliniquement comme l’association d’un naevus épidermique, kératinocytaire ou sébacé et d’autres manifestations cutanées ou systémiques extracutanées. Des mutations des gènes de la voie de signalisation RAS-MAPK, jouant un rôle essentiel dans le développement cellulaire, ont notamment été identifiées et regroupés sous le terme de Rasopathies en mosaïque (Hafner 2012). Nombre d'entre eux comprennent des naevi épidermiques, qui sont parmi les signes cutanés de mosaïcisme les plus aisément reconnaissables en raison de leur disposition Blaschkolinéaire. L’objectif de notre étude était de décrire le spectre clinique et mutationnel d’une cohorte de 16 patients présentant des naevus épidermiques syndromiques avec mutation RAS en mosaïque. Un phénotypage a été effectué a posteriori après identification de mutations des gènes RAS. Deux syndromes précédemment connus ont été diagnostiqué. Quatre patients avec un syndrome oculo-ectodermique, défini par l’association de lésions du scalp et d’anomalies ophtalmologiques. Des mutations exclusivement du gène KRAS et notamment, la substitution p.Ala146Thr, ont été identifiées de manière récurrente dans ce syndrome. Quatre patients avec une phacomatose pigmento-kératosique associant un naevus épidermique et une lésion pigmentaire mélanocytaire. Une nouvelle mutation par duplication a été identifiée dans le cadre d’un phénotype très étendu, avec présence de 1% d’allèles sanguins mutés pouvant correspondre à l’expression d’un mosaïcisme hypophysaire responsable de la puberté précoce centrale. Nous avons défini un nouveau syndrome pour cinq de nos patients, sous l’appellation de phacomatose vasculo-kératosique correspondant à l’association d’un naevus épidermique et de malformations vasculaires cutanées et parfois extra-cutanée. Bien que le mosaïcisme n’ait pu être confirmé dans ces lésions, l’identification d’une majorité de mutation KRAS et en particulier p.Gly12Asp avec des malformations artério-veineuses complexes n’est sans doute pas fortuite. D’avantage de patients doivent être rapportés afin de pouvoir confirmer cette spécificité géntoype-phénotype, de proposer des critères diagnostiques et une classification clinico-génétique de ces syndromes.