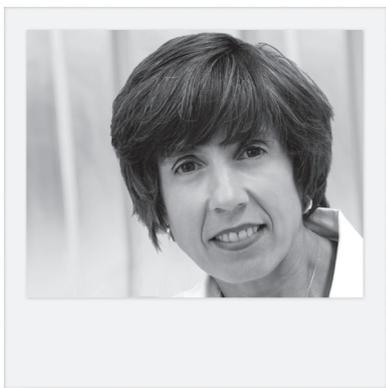


MISES AU POINT INTERACTIVES

Ichtyoses héréditaires en 2012 : comment s'y retrouver ?



→ E. BOURRAT

Centre de référence Maladies Rares
MAGEC (maladies génétiques à
expression cutanée),
Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

Les ichtyoses génétiques regroupent de nombreuses entités, hétérogènes sur le plan phénotypique et génotypiques, qui ont en commun :

- une anomalie de la cornification (différenciation et renouvellement de la couche ornée de l'épiderme) ;
- d'origine **monogénique** ;
- s'exprimant cliniquement par l'association, à des degrés variables, d'une **hyperkératose** et d'une anomalie de la **desquamation** (présence de squames). L'inflammation (érythème et prurit) et la fragilité de l'épiderme (bulles) peuvent se surajouter dans certaines formes d'ichtyose ;
- concernant **l'ensemble ou la majorité du tégument**, ce qui oppose par exemple les ichtyoses aux kératodermies palmo-plantaire.

Les avancées récentes dans le démantèlement et l'identification des mécanismes moléculaires des ichtyoses génétiques ont rendu nécessaire **une mise à jour de la nomenclature et de la classification des ichtyoses** lors d'une réunion de consensus d'experts internationaux à Sorèze en janvier 2009 [1]. Les conclusions de cette conférence gagnent à être connues de tous les dermatologues, car elles facilitent grandement la compréhension des mécanismes physiopathogéniques, l'identification des nombreux phénotypes d'ichtyose et l'arbre décisionnel diagnostique. Par ailleurs, l'utilisation de cette nouvelle nomenclature internationale facilite les recherches sur les outils informatiques (PUB MED...) devenus pour beaucoup d'entre nous un outil incontournable. Le terme d'ichtyose (du grec *ichthys* = poisson), bien que considéré comme "non politiquement correct" du fait de sa référence animale par certains experts, a été conservé, compte tenu de son ancienneté et de sa reconnaissance universelle dans le monde médical. D'autres définitions ont été supprimées ou limitées à certaines pathologies ou au contraire introduites. Cette nouvelle nomenclature est proposée dans le **tableau I**.

Physiopathogénie : pourquoi fait-on une ichtyose ?

1. L'anomalie de la barrière cutanée

Une anomalie fonctionnelle est commune à toutes les ichtyoses : celle de la **barrière cutanée** [2, 3], elle-même secondaire à une anomalie de la couche cornée, structure de l'épiderme qui a un rôle majeur dans la régulation des pertes d'eau insensibles par la peau.

L'étanchéité de la barrière cutanée repose sur l'intégrité de la couche cornée [4], schématisée par un mur dont les briques sont les cornéocytes et le ciment les lipides intercellulaires. Une régulation homéostatique de la prolifération et de la différenciation de l'épiderme permet chez le sujet sain d'entretenir une couche cornée fonctionnelle s'adaptant aux facteurs d'environnement. Toute anomalie structurale ou fonctionnelle de la barrière cutanée entraîne des mécanismes compensatoires à type d'hypermétabolisme (excrétion puis sécrétion de lipides) et de prolifération cellulaire à l'origine d'une hyperplasie épidermique avec une couche cornée anormale (squames) souvent plus épaisse (hyperkératose).

2. Quels gènes ?

Toute mutation dans un gène codant pour une molécule impliquée dans les différentes étapes de la cornification peut entraîner une ichtyose : différenciation des kératinocytes en cornéocytes, formation de l'échafaudage protidique (cytosquelette + enveloppe protidique) de la couche cornée, synthèse, excrétion, métabolisme des lipides intercornéocytaires, protéines de jonction intercornéocytaires, dégradation enzymatique des protéines à l'origine du NMF. La physiopathologie de la cornification est complexe, elle fait intervenir de nombreuses protéines et lipides, des réactions enzymatiques (protéases et anti-protéases) et métaboliques variées : **une quarantaine de gènes** sont actuellement identifiés dont les mutations (génotype) sont à l'origine d'ichtyoses plus ou moins différentes dans leur expression clinique (phénotype).

Terme recommandé	Définition et/ou ancienne nomenclature
MEDOC	Désordre mendélien de la cornification (différenciation kératinocytaire terminale)
Ichtyose héréditaire	MEDOC affectant tout ou presque tout le tégument caractérisé par une hyperkératose et/ou une desquamation
– Ichtyoses communes	Ichtyoses à forte prévalence : ichtyose vulgaire (IV) et ichtyose liée à l’X (RXLI)
– Ichtyoses acquises	Ichtyoses non héréditaires (paranéoplasique, iatrogènes, associées à des maladies infectieuses, auto-immunes, métaboliques, nutritionnelles...)
ARCI = ichtyose congénitale autosomique récessive	Englobe les ichtyoses AR non syndromiques, non bulleuses comprenant plusieurs phénotypes allant du fœtus arlequin aux ichtyoses lamellaires (LI) et aux érythrodermies ichtyosiformes congénitales (CIE)
Ichtyoses kératinopathiques (KPI)	Englobe les ichtyoses AD en rapport avec des mutations des kératines dont les ichtyoses épidermolytiques
– Ichtyose épidermolytique	Remplace ichtyose bulleuse (ou érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse)
– Ichtyose épidermique superficielle	Remplace ichtyose bulleuse de Siemens
Bébé collodion	Phénotype néonatal de certaines ichtyoses (ARCI surtout) avec fine membrane brillante enveloppant le nouveau-né, qui va “craquer” au bout de quelques jours (fissures)
Ichtyose congénitale	Ichtyose visible dès la naissance ou dans les sept premiers jours
Ichtyose non congénitale	Ichtyose qui ne devient visible qu’à partir de plusieurs semaines, mois ou années
Ichtyose “hystrix”	Hyperkératose massive avec un aspect pavimenteux ou papillomateux
Kératodermie	Hyperkératose localisée (ex. : kératodermie palmo-plantaire)
Ichtyose lamellaire	Phénotype d’ichtyose caractérisé par des squames épaisses et larges
Squames	Produit visible de la desquamation : fragments de couche cornée de taille, de couleur et d’épaisseur variables

TABLEAU I : Nouvelle nomenclature (acronymes adaptés à la traduction anglo-saxonne).

● **Hétérogénéité phénotypique et génotypique des ichtyoses**

La corrélation génotype/phénotype n’est pas toujours bonne, ce qui explique qu’une mutation dans un même gène, en fonction du type de mutation et de la région du gène concerné, peut donner des phénotypes différents, et qu’au contraire, des mutations dans des gènes différents, impliqués dans une étape différente de la cornification, peuvent s’exprimer cliniquement par un tableau très proche.

● **Caractère syndromique ou non d’une ichtyose**

Si le produit du gène muté intervient uniquement dans la cornification, l’expression clinique ne s’accompagnera pas d’autres symptômes que l’ichtyose, et il s’agit d’une **ichtyose non syndromique**. Si le produit du gène muté intervient dans d’autres tissus que l’épithélium cutané, il s’agit d’une **ichtyose syndromique** avec une expression plus large sur le plan dermatologique (exemple : ichtyose + alopecie) ou extracutané

(exemple : ichtyose + atteinte neuropathie périphérique).

● **Et les bulles ?**

La présence de bulles au cours d’une ichtyose témoigne d’une fragilité mécanique de l’épiderme surajoutée à l’hyperkératose. La bulle est un signe d’**ichtyose épidermolytique (anciennement ichtyose bulleuse ou érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse)** qui est le principal sous-groupe des ichtyoses kératinopathiques, c’est-à-dire en rapport avec une mutation des kératines. Les kératines 1 et 10 ont un rôle majeur dans la stabilité du cytosquelette des kératinocytes. Ce cytosquelette intervient à la fois dans la solidité de l’épiderme et dans la barrière épidermique (brique du mur constitué par la couche cornée). Une anomalie quantitative ou qualitative de la kératine 1 ou 10 entraîne à la fois une ichtyose et une fragilité de l’épiderme donc des bulles.

Comment décrire une ichtyose ?

>>> **Type de transmission** (arbre généalogique obligatoire)

■ Absence de cas familiaux : forme sporadique qui n’élimine pas une ichtyose héréditaire = mutation de novo ou seule/premier enfant atteint d’un couple consanguin dans une forme AR par exemple.

■ Anamnèse familiale non disponible (enfant adopté).

■ Forme familiale : permet de préciser le type de transmission :
– autosomique dominante ;
– autosomique récessive ;
– liée à l’X.

>>> **Age de début** : voir ci-dessous.

>>> **Présentation initiale** : voir ci-dessous.

MISES AU POINT INTERACTIVES

>>> **Evolution avec l'âge:** voir ci-dessous.

>>> **Topographie préférentielle:**

- Caractère diffus ou localisé (acral, proximal, blaschkoiide, plaques bilatérales et symétriques avec intervalles de peau saine, en confettis ou réticulée (présence de macules de peau non ichtyosique au sein d'une ichtyose diffuse).
- Respect ou non des grands plis.
- Atteinte palmoplantaire (kératodermie palmoplantaire).
- Présence d'un ectropion (éversion palpébrale en dehors) et/ou d'un éclabion (éversion labiale en dehors) qui témoignent de l'importance de l'hyperkératose au niveau du visage.
- Présence de rétractions des doigts, des orteils et des articulations en général (importance de l'hyperkératose au niveau des extrémités et des membres).

>>> **Caractères sémiologiques:**

- degré et aspect de l'hyperkératose;

- forme, couleur, épaisseur des squames, type de desquamation;
- présence ou non d'une inflammation (érythème, prurit);
- présence ou absence de bulles.

>>> **Atteinte cutanée autre que l'ichtyose:**

- atteinte unguéale (liée à l'ichtyose, syndromique, surinfection dermatophytique);
- atteinte phanérienne (alopécie, dysplasie pileaire);
- photosensibilité;
- atrophodermie folliculaire;
- anhidrose ou hypohidrose.

>>> **Evaluation du retentissement fonctionnel:**

- Prurit: particulièrement intense dans le syndrome de Sjögren-Larson, le syndrome de Netherton, il peut aussi traduire, surtout s'il est inhabituel, une surinfection dermatophytique diffuse...

- Douleurs cutanées (fissures).
- Retentissement ophtalmologique (ectropion avec risque de kératites +++).
- Retentissement ORL (bouchons du conduit auditif avec surdité de transmission).
- Motricité générale et fine (rétractions articulaires, douleurs secondaires aux fissures).

Une ichtyose héréditaire n'est pas toujours congénitale

Certaines ichtyoses sont toujours évidentes à la naissance, sous forme d'un phénotype:

>>> **Spécifique à la période néonatale:**

- fœtus arlequin: spécifique de l'ARCI en rapport avec certaines mutations d'*ABCA12*;
- bébé collodion (voir définition): non spécifique, se voit au cours de certaines

Maladie	Mode de transmission	Gène(s)
Ichtyoses communes		
Ichtyose vulgaire*	Autosomique semi-dominant	Filagrine
Ichtyose liée à l'X dans sa forme non syndromique*	Récessive liée à l'X	Stéroïde sulfatase
ARCI		
Ichtyose Arlequin	Autosomique récessif	ABCA12
Ichtyose lamellaire	Autosomique récessif	TGM1, Alox12B, ABCA12, Ichthyin
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme	Autosomique récessif	Alox3, Alox12B, ABCA12, Ichthyin, CYP4F22, TGM, LIPLN, NPLA
Self Healing Collodion Baby	Autosomique récessif	TGM1, Alox12B, Alox3
Ichtyose en maillot de bain	Autosomique récessif	TGM1
Ichtyoses kératinopathiques		
Ichtyose épidermolytique	Autosomique dominant	Kératine 1 et 10
Ichtyose épidermolytique superficielle	Autosomique dominant	Kératine 2
Ichtyose épidermolytique annulaire	Autosomique dominant	Kératine 1
Nævus épidermolytique	Mutation somatique (mosaïque)	Kératine 1 et 10
Ichtyose de Curth-Macklin	Autosomique dominant	Kératine 1
Autres types		
Kératodermie à Loricrine	Autosomique dominant	Loricrine
Erythrokratodermie variable	Autosomique dominant	Connexines (GJB3 et GJB4)
Peeling Skin Syndrome	Autosomique récessif	
Erythrodermie ichtyosiforme congénitale réticulée (ou en confetti)	? (cas isolés)	?
KLICK (kératose linéaire, ichtyose congénitale kératodermie palmoplantaire)	Autosomique récessif	POMP

TABLEAU II: Classification clinico-génétique des ichtyoses héréditaires non syndromiques (*début retardé le plus souvent).

Maladie	Mode de transmission	Gène(s)
Syndromes liés à l’X		
Ichtyose liée à l’X dans sa forme syndromique*	Récessif lié à l’X	STS (et autres gènes contigus dans le cadre d’un syndrome des gènes contigus)
IFAP (Ichtyose folliculaire, Atrichie, Photophobie)	Récessif lié à l’X	MBTPS2
Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle (chondroplasie ponctuée liée à l’X)	Dominant lié à l’X	EBP
Ichtyoses autosomiques syndromiques avec:		
● Dysplasie pileaire au premier plan		
Syndrome de Netherton	Autosomique récessif	SPINK5
Syndrome ichtyose hypotrichose	Autosomique récessif	ST14
Ichtyose hypotrichose cholangite sclérosante	Autosomique récessif	CLDN1
Trichothiodystrophie	Autosomique récessif	XPD/XPB/TTDA
● Atteinte neurologique au premier plan		
Syndrome de Sjögren-Larson	Autosomique récessif	ALDH3A2
Syndrome de Refsum*	Autosomique récessif	PHYH/PEX7
MEDNIK syndrome (retard mental, entéropathie, surdité, neuropathie, ichtyose, KPP)	Autosomique récessif	AP1S1
● Maladies létales en période néonatale		
Maladie de Gaucher type 2	Autosomique récessif	GBA
Déficit multiple en sulfatase	Autosomique récessif	SUMF1
CEDNIK syndrome (dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose, KPP)	Autosomique récessif	SNAP29
ARC syndrome (arthrogripose, atteinte rénale, cholestase)	Autosomique récessif	VPS33B
● Atteintes autres		
Ichtyose avec prématurité	Autosomique récessif	SLC25A4
Ichtyose avec surcharge en lipides neutres	Autosomique récessif	ABHD5
KID syndrome (kératite, ichtyose, surdité)	Autosomique dominant	JGB2

TABLEAU III: Classification clinicogénétique des ichtyoses héréditaires.

ARCI, mais également de certaines ichtyoses syndromiques.

>>> Soit non spécifique de la période néonatale:

■ érythrodermie ichtyosiforme (érythrodermie plus ou moins squameuse) bulleuse (présence de bulles ou d'érosions post-bulleuses) ou non. Le diagnostic différentiel peut alors se poser avec une érythrodermie d'origine inflammatoire (dermite séborrhéique, déficit immunitaire congénital...) ou, en cas de bulles, avec une épidermolyse héréditaire ou une épidermolyse staphylococcique;

■ peau anormalement sèche non inflammatoire ou desquamation anormalement intense et prolongée (parfois difficile à différencier d'une desquamation physiologique du nouveau-né post-terme).

Certaines ichtyoses n'apparaissent qu'après un intervalle libre après la naissance (peau normale en période néonatale et même pendant les premiers mois ou années de vie). Elles sont signalées par un * dans les **tableaux II et III**:

>>> Spécifique de 3 à 6 mois:

■ ichtyose vulgaire;

■ ichtyose liée à l’X (mais il existe souvent une sécheresse ou une desquamation anormale transitoire les premiers jours de vie retrouvés à l’interrogatoire).

>>> plus tardif:

■ syndrome de Refsum;
 ■ révélation tardive d'une ichtyose congénitale ou précoce "masquée" par les conditions de vie: exemple classique de l'IL-X qui "apparaît" à l'arrivée en métropole d'un patient ayant une peau normale tant qu'il vivait en zone intertropicale chaude et humide (Caraïbes ou Afrique).

MISES AU POINT INTERACTIVES

Une ichtyose peut changer avec l'âge

1. Le phénotype bébé collodion

Ce phénotype est néonatal, toujours transitoire : la desquamation de la membrane collodionnée se fait spontanément (on peut l'accélérer avec de l'acitrétine per os) en quelques jours ou semaines (toujours moins d'un mois) et fait place à une ichtyose qui peut être :

>>> **de type lamellaire** (squames larges, épaisses, adhérentes, pigmentées) ;

>>> **de type érythrodermie ichtyosiforme** (squames plus fines, plus petites, blanches ou grises sur peau plus ou moins érythémateuse) ;

>>> **de type intermédiaire**, en sachant que l'ichtyose lamellaire et l'ECI sont les deux extrémités de l'expression phénotypique de nombreuses ichtyoses (mais principalement les ARCI), avec tous les stades entre les deux, et que cette expression peut varier au cours du temps : soit spontanément (ou du moins sans cause identifiée), soit du fait de cofacteurs d'environnement ou thérapeutiques.

2. Les phénotypes "dynamiques" d'ichtyose

Il s'agit d'ichtyoses congénitales qui vont s'améliorer considérablement avec l'âge :

>>> **soit par régression complète au cours de la première année de vie** : c'est le *self healing collodion baby* qui est un bébé collodion qui guérit de son ichtyose spontanément en quelques mois : il s'agit de l'expression de mutations particulières du gène de la transglutaminase kératinocytaire (TGM1) qui aboutissent à une enzyme non fonctionnelle quand la pression environnementale est élevée comme pendant la vie intra-utérine (d'où naissance d'un bébé collodion), mais qui redevient

fonctionnelle quand cette pression diminue après l'accouchement (d'où disparition de l'ichtyose dès les premiers mois de vie extra-utérine) ;

>>> **soit par régression partielle avec persistance à partir des premières années de vie** : l'ichtyose est localisée au tronc et aux grands plis (cou, axillaires, inguinaux), dite "en maillot de bain" ou *bathing suit ichtyosis*. Il s'agit alors de l'expression de mutations également spécifiques de la TGM1 à l'origine d'une enzyme sensible à la température : enzyme non fonctionnelle dans les zones de température élevée (atteinte diffuse in utero, atteinte tronculaire et des grands plis où la température corporelle est plus élevée qu'au niveau des extrémités après la naissance) ;

>>> **soit par amélioration très importante de l'ichtyose avec l'âge sans régression complète** : on parle alors de *self improving collodion baby*, phénomène non rare mais de mécanisme encore mal compris concernant des gènes d'ARCI comme Alox3 et AloxB12 (facteurs épigénétiques ?).

3. Les ichtyoses épidermolytiques, anciennement ichtyoses bulleuses

Le phénotype "bulle" est présent à la naissance et lors des premiers mois de vie et peut poser un problème de diagnostic différentiel avec une épidermolyse bulleuse congénitale ou une épidermolyse staphylococcique. Avec l'âge, les bulles deviennent de plus en plus rares, puis disparaissent, et une hyperkératose particulièrement épaisse, pigmentée, nauséabonde apparaît qui va constituer le phénotype définitif particulièrement évocateur. Ce changement de phénotype s'explique par la nécessité de compenser l'anomalie de la barrière cutanée défaillante par une hyperkératose lors de l'adaptation à la vie extra-utérine qui rend l'organisme plus vulnérable vis-à-vis des échanges percutanés. Ainsi, l'hyperkératose

compensatrice vient masquer la fragilité épidermique secondaire à l'atteinte des kératines 1 et 10.

4. Le phénotype ichtyose circonflexe pathognomonique du syndrome de Netherton

Il est relativement tardif, jamais congénital : il survient au décours d'une érythrodermie ichtyosiforme congénitale très eczématiforme qui peut dominer le tableau pendant les premières années de vie.

On retiendra de façon générale qu'il est très difficile d'avoir une orientation étiologique clinique précise devant une ichtyose congénitale (sauf en cas de bulles ou dans les ichtyoses syndromiques) et donc de donner un pronostic aux parents. Il faut souvent quelques mois, voire des années, pour se faire une idée du phénotype définitif et s'orienter vers un type précis d'ichtyose.

Comment classer une ichtyose en 2012 ?

Plusieurs classifications sont disponibles et complémentaires si l'on veut un dénombrement exhaustif de toutes les ichtyoses : classification physiopathologique ou fonctionnelle, ultrastructurale (aspect en microscopie électronique), sémiologique (bulleuse ou non bulleuse...), caractère syndromique ou non syndromique et génétique (gènes impliqués).

Aucune de ces classifications n'est suffisante de façon isolée (absence d'aspect ultrastructural spécifique ou de gène identifié dans certains types d'ichtyose) et l'accès à la microscopie électronique ou au diagnostic moléculaire restant très restreints, l'arbre décisionnel reste basé sur des données cliniques et paracliniques facilement accessibles : caractère syndromique ou non, caractéristiques sémiologiques, type de transmission, âge

de début. Cet arbre décisionnel permet parfois d'arriver au diagnostic et, quand il n'est pas suffisant, il est néanmoins indispensable pour orienter le diagnostic moléculaire qui reste le gold standard mais ne peut être réalisé sans orientation préalable compte tenu du nombre de gènes impliqués [5].

La classification clinicogénétique proposée par la conférence de consensus est disponible dans les **tableaux II et III**.

Faut-il faire des examens complémentaires dans une ichtyose ?

Ces examens complémentaires ne sont pas systématiques : certaines ichtyoses ne nécessitent aucun examen complémentaire, ni pour le diagnostic ni pour le bilan (formes non syndromiques) ni pour le conseil génétique. C'est le cas de la plupart des ichtyoses vulgaires et des IL-X non syndromiques cliniquement certaines.

De façon générale, il n'existe aucun examen complémentaire systématique lors d'un diagnostic d'ichtyose : **les examens doivent toujours être orientés en fonction de l'orientation clinique**. De plus, **l'histologie standard n'a pratiquement aucun intérêt dans les ichtyoses génétiques** et ne doit donc pas être demandée, sauf cas particulier : par exemple, confirmation rapide d'une ichtyose épidermolytique (= bulleuse) chez un nouveau-né. Enfin, **la rentabilité des examens complémentaires est hautement conditionnée par l'expérience et la spécificité des laboratoires concernés en matière d'ichtyoses génétiques** : examen du cheveu en lumière polarisée, immunohistochimie pour TGM1 et LEKTI, microscopie électronique, dosages enzymatiques et métaboliques, frottis sanguins doivent être confiés à des correspondants ciblés qui sont connus et répertoriés par les centres de références/compétences en génodermatoses.

Place du diagnostic moléculaire

Le diagnostic moléculaire des ichtyoses n'est pas un examen de routine : les laboratoires agréés sont très rares ; beaucoup de ces diagnostics se font encore dans le cadre de projets de recherche, ils sont chers, longs et avec des résultats aléatoires.

Trois conditions préalables sont indispensables avant de demander un diagnostic moléculaire d'ichtyose :

>>> Signature d'un consentement éclairé par le patient et/ou les parents ;

>>> Disposer d'un faisceau d'éléments d'orientation diagnostique cliniques et paracliniques pour cibler un gène (par exemple SPINK5 pour une suspicion de Netherton) ou un groupe de gènes (par exemple kératine 1 ou 2 ou 10 pour une suspicion d'ichtyose kératinopathique) ;

>>> Justifier l'intérêt de ce diagnostic moléculaire :

■ Confirmer un diagnostic quand les éléments cliniques et paracliniques ne sont pas suffisants ;

■ Conseil génétique :

– préciser le type et donc le risque de transmission pour le sujet atteint ou les membres de sa famille ;

– pouvoir faire un diagnostic préimplantatoire ou prénatal dans les formes graves d'ichtyoses en cas d'atteinte d'un des deux parents (formes AD) ou de premier enfant atteint chez un couple porteur de mutation hétérozygote (forme AR) ;

■ Intérêt scientifique dans le cadre d'un protocole de recherche ;

Quoi de neuf en thérapeutique [6] ?

>>> Pas de projet de thérapie génique accessible aux patients à court terme.

>>> Déception dans les essais de thérapie enzymatique (antileucotriène

= Zyleuton) de certaines ichtyoses syndromiques (Sjogren-Larson...)

>>> Efficacité d'un topique au cholestérol ± statine dans quelques cas ponctuels de CHILD syndrome (ichtyose segmentaire en rapport avec l'expression en mosaïque d'une anomalie du métabolisme du cholestérol) : observations pour le moment anecdotiques mais qui ouvrent la porte aux modificateurs du métabolisme lipidique dans les ichtyoses concernées par ces anomalies.

>>> Rien de révolutionnaire du côté des nouveaux rétinoides topiques en termes d'efficacité et de tolérance.

>>> **L'acitrétine** reste le traitement symptomatique de référence des ichtyoses hyperkératosiques avec un rapport efficacité/tolérance au long cours qui semble favorable malgré l'absence d'études de suivi au long cours dans cette indication. On ne peut que regretter les restrictions de délivrance mise en place en 2012 par l'ANSM qui ne facilitent pas l'observance des patientes en âge de procréer...

>>> **Les émoullissants et les kératolytiques** restent la clé de voûte du traitement local : privilège (pour encore combien de temps ?) de la France de disposer d'un émoullient (Dexeryl) et de préparations magistrales remboursés, sachant que **leur consommation au cours d'une seule vie est évaluée à une tonne !**

>>> Intérêt démontré des cures thermales :

■ Importance de la prise en charge multidisciplinaire :

– chez l'enfant (nutrition, kinésithérapie) ;

– dans les formes sévères et/ou syndromiques ;

■ Importance de l'éducation thérapeutique chez tous les patients ;

■ Importance de l'accompagnement social et psychologique dans une maladie au fardeau lourd.

MISES AU POINT INTERACTIVES

Complications des ichtyoses héréditaires

Ces complications sont la conséquence directe de l'anomalie de la barrière cutanée et de l'expression phénotypique qui en découle (hyperkératose + desquamation ± inflammation) :

>>> Pertes hydriques, caloriques, protidiques

- Risque vital chez le nouveau-né : prise en charge en soins intensifs de néonatalogie (couveuse).
- Retard de croissance chez l'enfant.

>>> Retentissements fonctionnels

- Inconfort cutané (impression de "peau trop petite").
- Prurit.
- Douleurs (bulles, fissures).
- Ectropion avec risque de conjonctivites, kératites.
- Rétractions articulaires.

>>> Surinfection

Tous les micro-organismes sont concernés du fait d'un probable déficit de l'immunité locale, particulièrement développé dans le syndrome de Netherton. L'apparition ou l'aggravation des signes inflammatoires sur une ichtyose (érythème, prurit) doit faire rechercher systématiquement une surinfection. Les anti-inflammatoires topiques et plus particulièrement le tacrolimus topique (théoriquement contre-indiqué dans les ichtyoses héréditaires) sont un facteur de surinfection au cours de l'ichtyose :

- bactéries (pyogènes) ;
- virus HSV et VZV avec risque de syndrome de Kaposi-Juliusberg, mais aussi HPV ;
- champignons (dermatophytites et Candida) ;
- parasites (gale).

>>> Complications iatrogènes des traitements locaux (passage systémique très augmenté) :

- acide salicylique et acide lactique chez les nourrissons ;

- tacrolimus topique (risque de passage particulièrement élevé dans le syndrome de Netherton).

>>> **Intolérance à la chaleur secondaire à l'hypohidrose**, caractéristique des ichtyoses lamellaires, retentissement de l'hyperkératose majeure avec obstruction des canaux excréteurs des glandes sudorales.

>>> **Carence en vitamine D** par diminution de la synthèse endogène par la peau ichtyosique et/ou absence d'exposition solaire.

>>> Fréquence augmentée de carcinomes épidermoïdes cutanés et/ou muqueux :

- démontrée dans le KID syndrome ;
- carcinomes multiples dans certains types d'ARCI.

>>> Retentissement esthétique, psychologique et social majeur

Conclusion : pourquoi adresser une ichtyose héréditaire dans un centre de référence/compétence ?

Cette tentative de synthèse concernant les ichtyoses génétiques illustre la variété et la complexité de ces troubles héréditaires de la kératinisation. Les différents aspects de la prise en charge (orientation diagnostique, confirmation étiologique, dépistage et prévention des complications, conseil génétique, traitement, accompagnement social, information et éducation du patient, recherche thérapeutique et fondamentale) sont à la fois chronophages, spécifiques et onéreux. La mise en place en 2005 par les autorités de santé des centres de référence/compétence des maladies rares met à la disposition des équipes médicales, des chercheurs et des patients des moyens ciblés et pérennes particulièrement adaptés.

La place du dermatologue de ville confronté à une ichtyose génétique reste essentielle en termes :

- de diagnostic positif chez des patients jamais diagnostiqués comme tels, jamais suivis ou perdus de vue ;
- d'orientation des patients sans diagnostic précis et/ou sans traitement adapté vers un centre de référence et/ou de compétence ;
- de prise en charge au long cours : renouvellement thérapeutique, dépistage des complications de la maladie ou du traitement... Cet accompagnement de la maladie chronique en collaboration avec le centre de référence/compétence sera adapté aux cas par cas : consultations ville/hôpital en alternance ou recours au centre uniquement en cas de complication évolutive ou de problème ponctuel : conseil génétique, événements de la vie (puberté, projet conjugal ou professionnel, grossesse) qui sont souvent des causes de questionnement vis-à-vis de la maladie chronique...

Bibliographie

1. OJI V, TADINI G, AKIYAMA M *et al.* Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses : result of the first ichthyosis consensus conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*, 2010 ; 63 : 607-641.
2. ELIAS PM, WILLIAMS ML, HOLLERAN WM *et al.* Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses : inherited disorders of lipid metabolism. *J Lipid Res*, 2008 ; 49 : 697-714.
3. SCHMUTH M, GRUBER R, ELIAS PM *et al.* Ichthyosis Update : towards a function-driven model of pathogenesis of disorders of cornification and the role of the corneocytes proteins in these disorders. *Adv Dermatol*, 2007 ; 23 : 231-256.
4. PROST-SQUARCIONI C. Couche cornée et sa formation : bases morphologiques et biochimiques. *Ann Dermatol Venereol*, 2007 ; 134 : 2S7-17.
5. OJI V, TRAUPE H. Ichthyosis : differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*, 2006 ; 16 : 349-359.
6. VAHLQUIST A. Congenital Ichthyosis : an overview of current and emerging therapies. *Acata Derma Venereol*, 2008 ; 88 : 4-14.

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