

DIU de Dermatologie Pédiatrique

Cours n° 18

Les ichtyoses héréditaires

Pr J Mazereeuw-Hautier

Service de Dermatologie

Hôpital Larrey



Hôpitaux de Toulouse



1. Introduction

Les ichtyoses forment un groupe hétérogène de maladies monogéniques de la kératinisation caractérisées cliniquement par la présence de squames à la surface de la peau. Selon la classification établie par un consensus d'experts, les ichtyoses doivent être classées selon l'aspect clinique de la peau et subdivisées en 2 grands groupes : les ichtyoses non syndromiques et les ichtyoses syndromiques dans lesquelles il existe des anomalies extra-cutanées potentiellement sévères (ex : neurologiques, ophtalmologiques...) (Tableau 1) (1). Elles apparaissent dès la naissance ou tôt dans l'enfance et persistent en général toute la vie.

En dehors des formes communes (ichtyose vulgaire et formes cliniques très légères d'ichtyose liée à l'X), les ichtyoses héréditaires sont des maladies rares dont la prévalence en France a été estimée à environ 13.3/ 1 000 000, soit environ 890 patients en France (2).

Les ichtyoses ont en commun la présence de squames à la surface de la peau. Selon la forme d'ichtyose, on note des squames de sévérité et d'aspect différent, ainsi que la présence inconstante d'autres anomalies cutanées (ex : érythrodermie, épaissement cutané).

Tableau I : Classification des ichtyoses

1. Ichtyoses non syndromiques

- Ichtyoses communes
 - Ichtyose vulgaire
 - Ichtyose récessive liée à l'X non syndromique
- Ichtyose congénitale autosomique récessive (ARCI)
 - Sous types majeurs
 - Ichtyose lamellaire
 - Erythrodermie ichtyosiforme congénitale
 - Ichtyose harlequin
 - Sous types mineurs
 - Ichtyose en pourpoint (bathing suit ichthyosis)
 - Bébé collodion à guérison spontanée (self-healing collodion baby)
 - Bébé collodion acral à guérison spontanée (acral self-healing collodion baby)
- Ichtyoses épidermolytiques
 - Sous types majeurs
 - Ichtyose épidermolytique
 - Ichtyose épidermolytique superficielle
 - Sous types mineurs
 - Ichtyose épidermolytique annulaire
 - Ichtyose de Curth-Macklin
 - Naevus épidermolytique
- Autres formes
 - Loricrine keratoderma
 - Erythrokératoderma variabilis
 - Peeling skin disease
 - Ichtyose en confettis (érythrodermie ichtyosiforme congénitale réticulée)
 - Keratose linéaire - ichtyose congénitale - keratodermie sclérosante (syndrome KCLICK)

2. Ichtyoses syndromiques

- Syndromes à transmission dominante liée à l'X
 - Ichtyose liée à l'X syndromique
 - Ichtyose folliculaire - atrichie – photophobie
 - Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle
- Syndromes à transmission autosomique
 - Avec anomalies pilaires prédominantes
 - Syndrome de Nétherton
 - Syndrome ichtyose- hypotrichose
 - Ichtyose - hypotrichose - cholangite sclérosante
 - Trichothiodystrophie
 - Avec anomalies neurologiques prédominantes
 - Syndrome de Sjögren-Larsson
 - Syndrome de Refsum
 - Syndrome MEDNIK
 - Avec évolution létale
 - Syndrome de Gaucher type II
 - Déficience multiple en sulfatases
 - Syndrome CEDNIK (Dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose, kératodermie palmo-plantaire)
 - Syndrome ARC (Arthrogryphose, dysfonctionnement rénal, cholestase)
 - Avec autres signes associés
 - Syndrome KID
 - Neutral lipid storage disease
 - Syndrome ichtyose – prématurité

2. Aspects physiopathologiques

Les ichtyoses sont des maladies monogéniques dont la transmission est le plus souvent autosomique récessive, plus rarement autosomique dominante ou liée à l’X (récessive ou dominante). L’essor considérable de la recherche en génétique moléculaire au cours de ces dernières décennies a permis d’identifier le substratum génique de nombreuses formes d’ichtyose (plus de 50 gènes), de nouveaux gènes étant découverts régulièrement. Ces gènes ont en commun de coder pour des protéines impliquées dans la cornification ou la régulation de la desquamation. La cornification est l’ultime étape de la différenciation épidermique. Elle est caractérisée par de profonds remaniements morphologiques et biochimiques qui aboutissent à la formation de la barrière cutanée : barrière solide, résistante, imperméable « multifonctionnelle » (mécanique, chimique, photoprotectrice, antimicrobienne) essentielle à l’organisme. Cette barrière est formée des cornéocytes et des lipides intercellulaires (image du mur : où les briques sont les cornéocytes et le ciment les lipides intercellulaires »). La desquamation permet l’élimination des cornéocytes les plus superficiels et le maintien d’une épaisseur constante de la couche cornée. Ce processus, qui dépend de la dégradation des desmosomes de la couche cornée (cornéodesmosomes) par des protéases spécifiques, est finement régulé. La perturbation d’une des voies de la cornification ou de la desquamation conduit à un défaut de la perméabilité épidermique et entraîne une réponse homéostatique visant à réparer ce défaut de barrière. Cette réponse comprend, notamment, une hyperprolifération kératinocytaire et parfois de l’inflammation.

3. Cas particulier de la période néonatale

La plupart des ichtyoses débutent dès la naissance. La peau peut se présenter sous la forme d’une érythrodermie, d’un bébé collodion, d’un fœtus harlequin, de lésions bulleuses dans l’ichtyose épidermolytique, ou sous forme de vernix caseosa épais dans le syndrome ichtyose-prématurité.

Le terme de **bébé collodion** désigne un état néonatal caractérisé par un nouveau-né enveloppé dans une membrane rigide, tendue et vernissée ressemblant à une pellicule de collodion séchée (3). Cette membrane est responsable d’une apparence caractéristique du visage associant un **ectropion** (éversion des paupières gênant leur fermeture), un **éclabion** (éversion des lèvres) et des oreilles recroquevillées (Figure 1). Les doigts ont un aspect typique ganté. La peau est rigide au toucher et les mouvements du bébé sont limités. Il existe des formes partielles de bébé collodion dans lesquelles la membrane collodionnée reste limitée aux extrémités.



Figure 1 : Bébé collodion : apparence caractéristique du visage associant un ectropion (éversion des paupières gênant leur fermeture), un éclabion (éversion des lèvres) et des oreilles recroquevillées

Pour le fœtus harlequin, les anomalies sont plus sévères, voire gravissimes. L'enfant est recouverte d'une hyperkératose à type de « carapace » rigide et fissurée (Figure 2)

Figure 2 : Fœtus harlequin : les anomalies sont plus sévères que pour le bébé collodion, l'enfant est recouverte d'une hyperkératose à type de «carapace» rigide et fissurée



L'histologie cutanée n'a que peu d'intérêt diagnostique à ce stade et l'aspect n'est pas spécifique de la génodermatose sous-jacente. Ce bébé collodion et fœtus harlequin correspondent à des états

transitoires, évoluant en quelques semaines vers une ichtyose dont la forme est variable après desquamation de la membrane collodionnée.

En période néonatale, le bébé collodion et le fœtus harlequin sont à risque de complications pouvant menacer le pronostic vital (Tableau 2).

Tableau 2 : Principales complications du bébé collodion et du fœtus harlequin

- Troubles hydroélectrolytiques
 - Troubles de la thermorégulation
 - Malnutrition, perte de poids (problème de succion)
 - Infections
 - Cutanées
 - Bactéries (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*)
 - Champignons (*Candida albicans*)
 - Systémiques
 - Toxicité percutanée (car barrière épidermique déficiente)
 - Pneumonie et troubles de la ventilation
 - Compression mécanique due aux bandes distales constrictives, ischémie distale
 - Conjonctivite, kératite
 - Obstruction du conduit auditif externe
 - Décès (rare dans les pays développés)
-

Cependant, le pronostic s'est beaucoup amélioré avec les projets de la prise en charge néonatale. La mortalité est donc faible. A long terme, le pronostic dépend de la gravité de la forme d'ichtyose sous-jacente. Seule une minorité d'entre eux évolueront vers une dermatose très mineure (« bébé collodion à guérison/amélioration spontanée »). Les autres vont évoluer vers des ichtyoses de formes variables, habituellement sévères, de type ichtyose congénitale autosomique récessive (ARCI) le plus souvent (Tableau 3).

Tableau 3: Bébé collodion et foetus harlequin : état final et gène en cause

Classification	Etat final	Gène(s) impliqué(s)
Ichtyoses non syndromiques	Ichthyose lamellaire	<i>TGM1, ABCA12, ALOX12B, NIPAL4, SDR9C7, PNPLA1, SULT2B1</i>
	Erythrodermie ichtyosiforme congénitale	<i>ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, TGM1, CYP4F22, NIPAL4, PNPLA1, CERS3, SULT2B1</i>
	Bébé collodion à amélioration/guérison spontanée	<i>TGM1, ALOX12B, ALOXE3, CYP4F22</i>
	Ichthyose en pourpoint	<i>TGM1</i>
	Ichthyose récessive liée à l’X	<i>STS</i>
Ichtyoses syndromiques	Neutral lipid storage disease (syndrome de Dorfman-Chanarin)	<i>ABHD5</i>
	Trichothiodystrophie	<i>ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA, c7Orf11/TTDN1</i>
	Syndrome de Conradi-Hünnerman-Happle	<i>EBP</i>
	Kératodermie à loricine	<i>LOR</i>
	Syndrome “Arthrogryposis – renal dysfunction- cholestasis” (ARC)	<i>VPS33B</i>
	Syndrome KCLICK	<i>POMP</i>
Autres maladies métaboliques	Déficit en holo carboxylase synthétase	<i>HLCS</i>
	Maladie de Gaucher de type 2	<i>GBA</i>
	Hypothyroïdie congénitale	<i>DUOX2, PAX8, SLC5A5, TG, TPO, TSHB, TSHR</i>
Foetus harlequin Ichtyose non syndromique	Ichthyose harlequin	<i>ABCA12</i>

Concernant le diagnostic différentiel, il est à noter qu'un aspect « bébé collodion-like » peut-être observé dans les ichtyoses liées à l'X en période néonatale. La dermopathie restrictive, syndrome d'akinésie fœtale généralisée dans un contexte de retard de croissance intra-utérin majeur, représente un autre diagnostic différentiel du bébé collodion. Il a été rapporté également un aspect de bébé collodion spontanément résolutif chez un enfant né d'une mère ayant été sous infliximab pendant sa grossesse. Il est à noter que les patients ne savent pas toujours s'ils sont nés avec un aspect de bébé collodion. Dans ce cas, la présence d'oreilles mal ourlées est un signe clinique en faveur d'une naissance sous la forme d'un bébé collodion.

4. Classification et caractéristiques des différentes formes d'ichtyose

Les différentes formes d'ichtyose sont présentées dans le tableau 1, page 3 (1).

4.1. Les ichtyoses non syndromiques

- Les ichtyoses communes

1. L'ichtyose vulgaire

- Prévalence : 1/300, c'est la plus fréquente des ichtyoses
- Transmission : autosomique dominante
- Gène en cause : Filaggrine
- Date d'apparition : 1ère enfance
- Aspect de la peau : squames fines et blanches épargnant le visage et les grands plis, prédominants sur la face antérieure des jambes (figure 3). Un signe clinique très évocateur est l'hyperlinéarité palmaire (figure 4). On note une aggravation l'hiver et une amélioration l'été. Il s'agit d'une ichtyose habituellement peu sévère.
- Histologie : Hyperkératose, absence ou diminution de la couche granuleuse.
- Autres symptômes spécifiques : Atopie fréquente. Il peut exister une kératose pilaire associée.



Figures 3 et 4

2. Ichtyose récessive liée à l'X (non syndromique)

- Prévalence : 1/2 000 – 1/10 000 personnes de sexe masculin
- Transmission : Récessive liée à l'X (atteinte uniquement des hommes).
- Gène en cause : STS. Les mutations occasionnent un déficit enzymatique en stéroïde sulfatase qui entraîne une accumulation de cholestérol-sulfate responsable d'une ichtyose par rétention. Il existe un test diagnostique rapide sous la forme du dosage sérique de la stéroïde sulfatase (activité fortement diminuée).
- Date d'apparition : Contrairement aux idées reçues, la peau peut être anormale dès la naissance. Cependant, l'aspect classique ne s'observe qu'au cours de l'enfance.
- Aspect de la peau : Squames larges, polygonales, épaisses et sombres (ancienne dénomination d'« ichtyose noire ») (figure 5), donnant un aspect « sale ». Les grands plis sont habituellement respectés. Respect du visage.



Figure 5 : Ichtyose récessive liée à l'X.

Squames larges, polygonales, épaisses et sombres donnant un aspect « sale »

- Histologie : Hyperkératose sans diminution de la couche granuleuse.
- Autres symptômes spécifiques : Oui en cas de délétion de gènes contigus (dans ce cas il s'agit d'une ichtyose récessive liée l'X de type syndromique. Il est à noter que les mères vectrices n'ont pas de signes

cutanés mais un taux enzymatique diminué en stéroïde sulfatase. Elles peuvent présenter un taux plus élevé que la normale de complications obstétricales (accouchement prolongé).

- **Les ichtyoses congénitales autosomiques récessives (ARCI)**

Il s'agit d'un groupe d'ichtyose dont la prévalence est d'environ 1/150 000. Comme le nom l'indique, la transmission est autosomique récessive. Ces ARCI sont divisées en 3 sous types majeurs : l'ichtyose lamellaire (c'est la plus fréquente des ARCI : 1/200 000), l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale (1/500 000) et l'ichtyose harlequin (la plus rare et la plus sévère). Il existe aussi 3 sous types mineurs : l'ichtyose en pourpoint (bathing suit ichthyosis), le bébé collodion à guérison/amélioration spontanée (self-healing collodion baby) et le bébé collodion acral à guérison spontanée (acral self-healing collodion baby) qui sont détaillés ci-dessous.

1 L'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale

- Gènes en cause : Des mutations ont été décrites dans les gènes suivants : ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CERS3, CYP4F22, NIPAL4, TGM1, PNPLA1, SDR9C7, SULT2B1, LIPN. Ces gènes codent pour des protéines, enzymes ou lipides, impliqués dans la formation de l'enveloppe cornée ou dans le métabolisme lipidique.
- Date d'apparition : A la naissance, les nouveaux nés se présentent sous la forme d'un bébé collodion ou d'une érythrodermie desquamative.
- Aspect de la peau : Dans l'ichtyose lamellaire, l'aspect définitif de la peau consiste en de larges squames sombres et épaisses sur l'ensemble du corps (figure 6). Des formes plus légères existent. Il n'y a pas d'érythrodermie. A l'inverse, dans l'érythrodermie ichtyosiforme, les squames sont fines et il existe une érythrodermie (Figure 7).



Figures 6 et 7

Néanmoins, il faut comprendre que l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme représentent les 2 extrémités d'un même spectre, de nombreux patients présentant des phénotypes intermédiaires qu'il peut être difficile de classer dans l'un des 2 groupes. De plus, l'aspect de la peau (et particulièrement de l'érythrodermie) peut varier au cours de la vie et avec les traitements notamment systémiques (acitrétine). L'aspect de la peau varie également selon les régions du corps (les zones exposées à la lumière comme le visage souvent habituellement plus érythémateuses). Rarement, certaines érythrodermies ichtyosiformes vont s'améliorer au cours de la vie.

- Histologie : Les signes histologiques ne sont pas spécifiques (hyperkératose de prolifération).

- Autre symptôme spécifique : Aucun

2 L'ichtyose harlequin

C'est une forme rare et sévère d'ARCI.

- Gènes en cause : L'ichtyose harlequin est due à des mutations du gène ABCA12 codant pour un transporteur lipidique. La plupart des mutations conduisent à une perte de fonction d'ABCA12.

- Date d'apparition : fœtus harlequin à la naissance

- Aspect de la peau et symptômes associés : érythrodermie ichtyosiforme très sévère avec kératodermie palmo plantaire, retard de croissance et petite taille, déformation des oreilles et des doigts, alopecie cicatricielle.

- Histologie : Elle est non spécifique. En microscopie électronique on observe une anomalie majeure des corps lamellaires.

- Autres symptômes spécifiques : Aucun

3 L'ichtyose lamellaire en pourpoint (bathing suit ichthyosis)

C'est une forme très rare d'ARCI. A la naissance, il s'agit d'un bébé collodion. L'aspect ultérieur est celui d'une ichtyose lamellaire (larges squames sombres sans érythrodermie) qui présente la particularité d'épargner les membres (à l'exception des plis) et le visage. En effet, les lésions ne sont situées qu'au niveau des zones « tièdes » du corps (figure 8). Cette ichtyose est due à des mutations spécifiques thermo-sensibles du gène TGM1 (codant pour la transglutaminase 1). Dans les zones atteintes (zones tièdes), l'activité enzymatique est

significativement diminuée en comparaison aux zones non atteintes (plus froides).



Figure 8

4 Le bébé collodion à guérison/amélioration spontanée (self-healing / improving collodion baby)

Cette forme d'ARCI est très rare, avec environ une trentaine de cas rapportés dans la littérature. Elle est caractérisée par un aspect de bébé collodion à la naissance. Puis, dans la majorité des cas, l'enfant développe un état squameux léger (figure 9). Cette forme d'ichtyose est due à des mutations des gènes TGM1, ALOX3, ALOX12 ou CYP4F22.



Figure 9

5 Le bébé collodion acral à guérison spontanée (acral self-healing collodion baby)

Cette forme extrêmement rare d'ARCI (moins de 10 cas rapportés) est caractérisée par la présence à la naissance d'une membrane collodionnée uniquement présente au niveau des extrémités (figure 10). Dans un cas, des mutations du gène TGM1 ont été trouvés.



Figure 10

• Les ichtyoses kératinopathiques

Ce terme a été choisi en raison de l'aspect microscopique caractéristique observé dans ces ichtyoses qui sont secondaires à des mutations des kératines (KRT1, KRT10, KRT2).

Le sous-type principal est l'ichtyose épidermolytique (ancienne terminologie : ichtyose bulleuse), décrit ci-dessous.

- Prévalence : 1/900 000

- Transmission : autosomique dominante

- Gènes en cause : KRT1 (codant pour la kératine 1), KRT10 (codant pour la kératine 10).

- Date d'apparition : Dès la naissance.
- Aspect de la peau : A la naissance l'enfant présente une fragilité cutanée responsable de la formation de bulles/érosions sur fond d'érythrodermie (figure 11).

Figure 11



Puis cette fragilité va diminuer et une hyperkératose va apparaître, sous la forme d'une hyperkératose inhomogène souvent épaisse, de couleur brune ou grisâtre, diffuse mais respectant le visage (figure 12).



Figure 12

La présence d'une kératodermie palmo-plantaire peut-être observée dans les formes secondaires à des mutations de KRT1.

- Histologie : hyperkératose épidermolytique avec dégénérescence granuleuse des couches suprabasales de l'épiderme due à une condensation périnucléaire des tonofilaments, composés de filaments intermédiaires de kératine.
- Autres symptômes spécifiques : Aucun.

D'autres sous types d'ichtyoses épidermolytiques existent, il s'agit de la forme épidermolytique superficielle (KRT2), épidermolytique annulaire, naevoïde (naevus épidermolytique) et l'ichtyose de Curth-Macklin.

- **Autres formes d'ichtyoses non syndromiques**

Elles sont représentées par :

- **Kératodermie à loricine**. Gène responsable : LOR. Transmission autosomique dominante.

Les lésions peuvent être généralisées ou localisées, elles ressemblent à celle de l'érythrokératodermie (Cf ci-dessous). Lorsqu'elles sont localisées, le signe le plus évocateur, mais inconstant est la présence d'une kératodermie palmo plantaire « criblée » avec des constrictions digitales (pseudo-ainhum) (Figure 13).



Figure 13

- **Erythrokératodermie**

Les lésions apparaissent tôt dans la vie ou dès la naissance. Les patients présentent des lésions érythémateuses et kératosiques très bien limitées, fixes ou migratrices, symétriques, plutôt sur les zones d'extension (Figure 14). Il peut exister une kératodermie palmo plantaire. La transmission est autosomique dominante, les gènes impliqués sont les suivants: GJB3, GJB4, or GJA1 (codant pour les connexines 31, 30.3, and 43) ; ELOVL4 (anomalies neurologiques associées) et KDSR.



Figure 14

- **Peeling skin disease** : Ce terme regroupe plusieurs formes d'ichtyoses caractérisées par une desquamation superficielle et continue. La transmission est autosomique récessive. Il existe une forme localisée acrale (due à des mutations de la transglutaminase 5) et 2 formes généralisées : la forme non inflammatoire (type A) (due à des mutations de la filaggrine 3 (même famille que la filaggrine) et la forme inflammatoire (type B) (figure 15). Dans cette dernière, il existe également des manifestations atopiques et des IgE élevées. Cette forme est secondaire à des mutations de CDSN (codant pour la cornéodesmosine). Dans cette forme, il existe un test de diagnostic rapide sous la forme de la mise en évidence d'une absence d'expression cutanée de la cornéodesmosine par immunohistochimie.

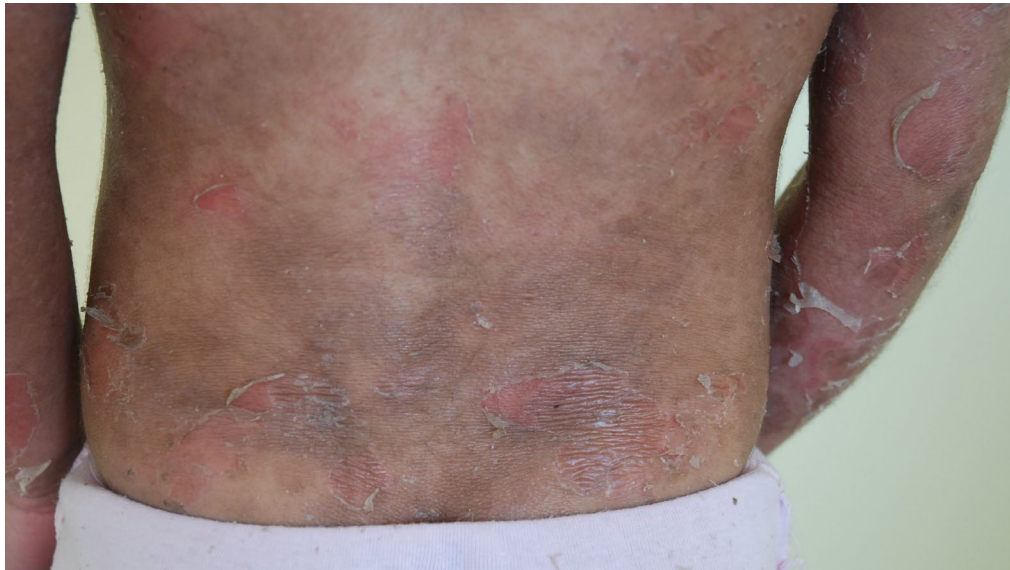


Figure 15

- **Ichtyose en confettis** (synonyme : érythrodermie ichtyosiforme congénitale réticulée). Il existe très peu de cas décrits, l'aspect est caractéristique avec l'apparition au cours de la vie, sur un fond d'érythrodermie, de zones « normales » en confettis (zones rondes et blanches) (figure 16). Cet aspect est dû à une réversion des mutations de KRT10 (codant pour la kératine 10) dans certaines parties de la peau.



Figure 16

- **Kératose linéaire - ichthyose congénitale - kératodermie sclérosante (syndrome KCLICK).** L'aspect clinique est facilement reconnaissable avec présence de zones linéaires hyperkératosiques, en particulier au niveau des creux poplités et des coudes (figure 17), ainsi qu'une kératodermie avec des zones de striction des doigts (figure 18). Cette forme d'ichtyose est due à une mutation du gène POMP. La transmission est autosomique récessive.



Figure 17



Figure 18

4.2. Les ichtyoses syndromiques

- Syndromes à transmission dominante liée à l'X

- **Ichtyose liée à l'X syndromique** : dans ce cas il s'agit d'un syndrome de gènes contigus avec des anomalies associées, pouvant inclure : nystagmus, strabisme, photophobie, hypogonadisme, anosmie, retard mental etc...

- **Ichthyose folliculaire - atrichie – photophobie** (gène MBTPS2)

- **Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle** (gène EBP)

Ce syndrome comporte des anomalies cutanées, squelettiques et oculaires qui ont la particularité d'être disposées selon les lignes de Blaschko. A la naissance, l'enfant présente des lésions systématisées, à type d'érythrodermie ichtyosiforme. Cet aspect va disparaître au cours des 3 à 6 premiers mois, la peau présentant alors des lésions atrophiques et une hyperpigmentation post inflammatoire. La transmission est dominante liée à l'X et la maladie ne s'observe que chez les filles. Le gène EBP muté code pour une enzyme impliquée dans la biosynthèse du cholestérol.

- Syndromes à transmission autosomique

Ces syndromes sont classés selon la prédominance de l'atteinte d'organes. Tous ces syndromes sont transmis sur le mode autosomique récessif sauf le syndrome KID dont la transmission est autosomique dominante.

1. Syndromes avec anomalies pilaires prédominantes

- **Syndrome de Nétherton**

- Prévalence : 1/ 1 250 000 (semble être la forme syndromique la plus fréquente)

- Gène en cause : Mutations du gène SPINK5 codant pour un inhibiteur de protéase à sérine (LEKTI) impliqué dans la barrière cutanée. Il existe un test diagnostique rapide par immunohistochimie sur la biopsie cutanée utilisant un anticorps dirigé contre LEKTI (absence de marquage).

- Date d'apparition : Dès la naissance, sous la forme d'une érythrodermie.

- Aspect de la peau : Erythrodermie avec desquamation des extrémités ou du corps prenant parfois un aspect d'ichtyose linéaire circonflexe (figure 19).

- Autres symptômes spécifiques :

Manifestations atopiques expliquant que les patients soient parfois diagnostiqués à tort « dermatite atopique ». Anomalies biologiques à type d'hyperéosinophilie et d'augmentation des IgE. Anomalie pilaire

à type de cheveux cassés courts n'apparaissant généralement que vers l'âge d'un an (figure 20) et présentant en microscopie un aspect de cheveu « bambou » (trichorrhexie invaginata) (figure 21).



Figure 19

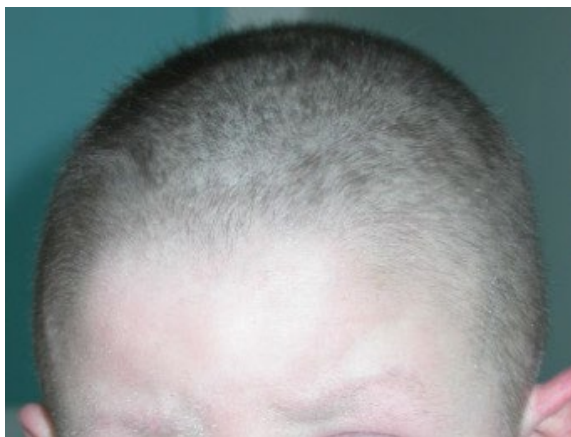


Figure 20



Figure 21

- Syndrome ichthyose- hypotrichose (gène ST14)

Cette forme d'ichthyose débute dès la naissance. L'aspect de la peau est proche de celui d'une ichthyose lamellaire, s'y associe une hypotrichose sévère avec absence de cils et de sourcils qui peut s'améliorer avec l'âge.

- Ichthyose - hypotrichose - cholangite sclérosante (gène CLDN1)

Début à la naissance ou peu de temps après. Ichthyose modérée. Association à une cholangite sclérosante.

- Trichothiodystrophie (synonymes : syndromes BIDS, IBDS ou PIBIDS)

- Gènes en cause : ERCC2/XPD, ERCC3/XPB, GTF2H5/TTDA, MPLKIP/TTDN1, GTF2E2/TF2E2, RNF113A).

- Date d'apparition : Début à la naissance, parfois sous la forme d'un bébé collodion.

- Aspect de la peau : Ichthyose le plus souvent peu sévère, parfois qualifiée à tort d' « ichthyose vulgaire ».

- Symptômes associés : Anomalies pilaires et extra cutanées diverses. Alopécie à type de cheveux rêches, cassants et rares. En microscopie polarisée, on peut observer dès la naissance des cheveux tigrés (alternance régulière de bandes sombres et claires) (figure 22).

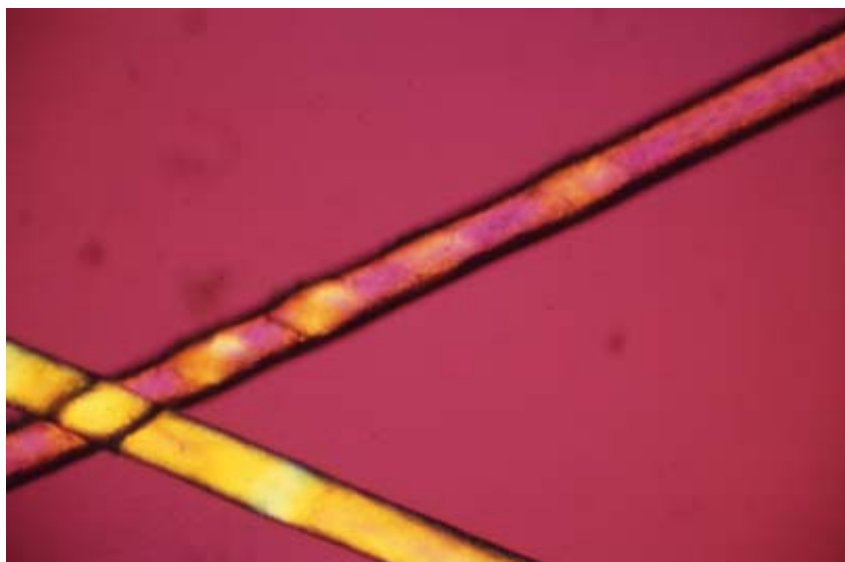


Figure 22

Le diagnostic de certitude de l'anomalie pilaire repose sur l'analyse des cheveux en chromatographie (déficit en acides aminés soufrés). Les autres anomalies comprennent : anomalie du faciès, dystrophie unguéale, retard de croissance, retard mental, photosensibilité, cataracte, microcéphalie etc...

2. Syndromes avec anomalies neurologiques prédominantes

- Syndrome de Sjögren-Larsson

- Gène en cause : Gène ALDH3A2
- Date d'apparition : Naissance
- Aspect de la peau : Ichtyose de sévérité le plus souvent modérée, érythrodermie variable, tendance à l'hyperkératose, en particulier en zone péri-ombilicale, prurit important.
- Symptômes associés : Association à des anomalies neurologiques à type de tétraplégie spastique et retard mental, survenant précocement (1ère ou 2ème année de vie).

- Syndrome de Refsum (gène PHYH/PEX7)

Ce syndrome est secondaire à l'accumulation d'acide phytanique dans les tissus. L'ichtyose débute tardivement vers la 2ème décennie, il s'agit d'une forme modérée pouvant être confondue cliniquement avec une ichtyose vulgaire car elle est peu sévère. Elle s'associe à des anomalies extra-cutanées d'apparition retardée, en particulier ophtalmologiques (rétinite pigmentaire) et neurologiques (ataxie cérébelleuse et polyneuropathie périphérique). Il existe un test diagnostique simple : dosage sérique de l'acide phytanique. Un régime est nécessaire.

- Syndrome MEDNIK (gène AP1S1)

Syndrome caractérisé par un retard mental, une entéropathie, une surdité, une neuropathie périphérique, une ichtyose et une kératodermie.

3 Syndromes avec évolution létale

- Syndrome de Gaucher type II (gène GBA)
- Déficience multiple en sulfatases (gène SUMF1)
- Syndrome CEDNIK (Dysgénésie cérébrale, neuropathie, ichtyose, kératodermie palmo-plantaire) (gène SNAP29)
- Syndrome ARC (Arthrogryphose, dysfonctionnement rénal, cholestase) (gène VPS33B)

4 Syndromes avec autres signes associés

- Syndrome KID (keratitis, ichthyosis, deafness)

- Gène en cause : Gène GJB2 codant pour des connexines, constituants des jonctions intercellulaires de type GAP.

- Date d'apparition : Débute dès la naissance ou dans les 1ers mois de vie.
- Aspect de la peau : Il existe des signes constants : peau épaisse, kératodermie palmo-plantaire avec aspect de cuir grossier (Fig 23), lésions érythémateuses verruqueuses et faciès vieilli (Fig 24) et des signes inconstants comme les lésions hyperkératosiques ou les kystes épidermiques. Les phénomènes de surinfection sont très fréquents et très invalidants.



Figure 23



Figure 24

- Symptômes associés : « K » : kératite, (« I » : ichtyose), « D » : Deafness (surdité). Il est à noter également que les patients sont sujets à développer des carcinomes spinocellulaires, plutôt vers l'âge de 30-40 ans, surtout au niveau des extrémités. Des carcinomes de la muqueuse buccale ont été rarement rapportés.

- Neutral lipid storage disease (gène ABHD5)

Syndrome secondaire à une accumulation de lipides intracellulaires (anomalie du métabolisme des triglycérides). L'ichtyose est légère à modérée et d'aspect variable, avec ou sans érythrodermie. L'enfant peut naître sous la forme d'un bébé collodion. Apparition dans l'enfance d'anomalies incluant une atteinte hépatique, musculaire, ophtalmologique, un retard staturo pondéral, une petite taille et une surdité. Il existe un test diagnostique simple : mise en évidence de granules lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles. Il existe également sur le plan biologique des anomalies du bilan hépatique et des enzymes musculaires.

- Syndrome ichtyose – prématurité (gène SLC27A4)

La présentation clinique est stéréotypée. Il existe un hydramnios durant la grossesse (3e trimestre), responsable d'un accouchement prématuré. L'enfant à la naissance présente une détresse respiratoire aiguë secondaire à l'inhalation de débris épidermiques (aspect de « boule de neige » à l'échographie).    la naissance l'atteinte cutanée est caractéristique, avec un aspect de vernix caseosa épais et blanc

(Figure 25). L'évolution est habituellement favorable dans les années suivantes, avec une peau normale ou une ichthyose très modérée.



Figure 25

5. Pronostic et complications (après la période néonatale)

L'ichtyose est une maladie chronique mais les patients rapportent des périodes d'exacerbation, le plus souvent sans facteur déclenchant clairement identifié. De rares cas d'ichtyose (par exemple certaines ARCI dues à des mutations de lipoxygénases) peuvent s'améliorer de manière significative au cours de la vie. L'espérance de vie est également normale (sauf pour certaines formes syndromiques où le pronostic dépend des anomalies associées). Il existe de nombreuses complications de la maladie, les principales sont détaillées dans le tableau 4.

6. Démarche diagnostique

Le diagnostic d'ichtyose est basé sur l'examen clinique et ne nécessite aucun examen complémentaire. Il est à noter que la biopsie cutanée standard ne permet pas le plus souvent de déterminer le type d'ichtyose car les signes histologiques sont en général aspécifiques (hyperkératose de prolifération). A l'inverse, le diagnostic de la forme d'ichtyose repose sur une démarche spécialisée et précise (4), incluant un interrogatoire soigneux (avec réalisation d'un arbre généalogique qui recherchera un antécédent familial

ou une consanguinité) et une évaluation clinique (aspect de la peau et recherche d'autres signes cutanés ou extra-cutanés).

Quelques tests de diagnostic rapide sont disponibles :

6.1. Tests sanguins

- Recherche d'hyperéosinophilie et d'hyperIgE dans le syndrome de Nétherton
- Recherche de granules lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles dans l'ichtyose syndromique à type de neutral lipid storage disease.
- Dosage sérique de la stéroïde sulfatase dans l'ichtyose liée à l'X.
- Dosage sérique de l'acide phytanique dans le syndrome de Refsum.
- élévation des enzymes hépatiques ou musculaires dans certaines ichtyoses syndromiques.

6.2. Examen des cheveux en lumière optique et polarisée

- Cheveux tigrés dans la trichothiodystrophie (Figure 22)
- Trichorrhexie invaginata dans le syndrome de Netherton (Figure 20).

6.3. Tests de diagnostics rapides à réaliser sur la biopsie cutanée.

Ces tests sont disponibles dans certains centres spécialisés ou laboratoire de recherche.

Il s'agit de l'étude de l'expression et/ou de l'activité de la transglutaminase I (TGM1) (ARCI), de LEKTI (syndrome de Nétherton), ou de la cornéodesmosine (Peeling skin disease).

6.4. La confirmation de la forme d'ichtyose repose sur l'analyse moléculaire

Elle permet d'identifier le gène en cause. Cette analyse moléculaire doit être orientée par les résultats de l'évaluation clinique et si possible des tests rapides. En pratique à ce jour, l'analyse moléculaire n'est pratiquée que dans des centres spécialisés ou laboratoires de recherche. Cette recherche peut être réalisée avec la technique Sanger « gène par gène » ou de plus en plus fréquemment, à l'aide de technique plus modernes comme le NGS (High throughput DNA sequencing) qui permet d'analyser simultanément un panel de plusieurs gènes.

L'établissement du diagnostic étiologique, lorsqu'il est possible, est important pour [établir le pronostic](#) (anomalies associées, amélioration de certaines formes). Il permettra avant tout un [conseil génétique](#) adapté et l'information de la famille vis-à-vis du risque de récurrence en cas de nouvelle grossesse. Ce risque dépend de la forme de transmission. Le cas de figure très rare de la mosaïque germinale chez un

des parents doit aussi être évoqué, notamment dans les formes autosomiques dominantes (comme les ichtyoses kératinopathiques). Dans ce cas, l'analyse génétique réalisée sur le sang des parents peut être négative, alors qu'il existe un risque de transmission à un futur enfant.

Le **diagnostic prénatal** doit être discuté dans les formes sévères, il repose sur l'analyse de l'ADN fœtal après amniocentèse ou mieux prélèvement de villosités choriales. Il est à noter que l'échographie anténatale peut montrer en fin de grossesse des anomalies morphologiques en cas de bébé collodion ou fœtus harlequin, et ce pour un opérateur averti (ectropion, éclabion, flexum ou un polyhydramnios associé à un aspect neigeux du liquide amniotique).

L'établissement du diagnostic étiologique permet également de faire progresser la recherche en améliorant la compréhension de la maladie. Il sera important également dans le futur de connaître le gène en cause pour d'éventuelles thérapies ciblées.

7. Traitement

Le traitement est symptomatique et repose sur les traitements locaux (émollients et kératolytiques) et les rétinoïdes par voie orale. Des guidelines européennes ont été publiées récemment (5, 6).

7.1. Cas particulier de la période néonatale

La prise en charge de la période néonatale (bébé collodion, fœtus harlequin, érythrodermie est décrite dans le tableau 4 (5- 8).

Table 4: Prise en charge en période néonatale

- Hospitalisation en unité de soins intensifs de néonatalogie
- Prise en charge multidisciplinaire
- Incubateur (humidité >60%), avec monitoring de la température corporelle, poids, taille, balance hydroélectrolytique
- Support nutritionnel: évaluation régulière, nutrition entérale si nécessaire
- Soins locaux: bains si possible, émollients neutres occlusifs 3 à 8 fois par jour, contre-indications des agents actifs (acide salicylique notamment), antiseptiques sur les lésions érosives, antifongiques sur les lésions macérées
- Lutte contre les infections: surveillance, précautions standard d'hygiène, prélèvements bactériologiques réguliers, pas d'antibiothérapie prophylactique
- Yeux et oreilles: évaluations régulières, collyres, ablation des squames du conduit auditif externe
- Bandes constrictives: massages, chirurgie si ischémie
- Rétinoïdes oraux: non systématiques, à discuter pour le fœtus harlequin
- Procédures invasives à minimiser
- Douleur : évaluation régulière, antalgiques
- Soutien psychologique, encourager la relation mère-enfant

7.2. Traitement local

- Les bains

Ils sont habituellement utilisés par les patients, d'autres préfèrent les douches. Des additifs peuvent être utilisés (huiles de bain, glycérolé d'amidon). Dans les ichtyoses avec squames épaisses, on peut réaliser une élimination douce des squames à l'aide d'un gant.

- Les émollients

Ils sont la base du traitement et permettent de réduire les squames, l'inconfort cutané, le prurit et l'aspect de la peau. De nombreux émollients sont disponibles sur le marché. Il est important de privilégier la prescription de traitements remboursés, en particulier dans le cas de formes sévères pour lesquels le coût de la maladie peut-être majeur. En France, les produits remboursés sont représentés par les génériques du groupe « Glycérol 15% / Paraffine liquide 2% / Vaseline 8% » (également appelés génériques du groupe Dexeryl®) et les préparations magistrales remboursables (ex : glycérolé d'amidon 20gr, excipial lipolotion QSP 200 gr ou Urée 40g, Codexial Coldcream QSP 200g). En effet, depuis Juillet 2016, le Dexeryl® a été déremboursé. Les génériques du groupe DexerylR ainsi que les préparations magistrales sont prises en charge à 100% par l'Assurance Maladie, et ce si le patient est en ALD (« Affection de Longue Durée », également appelé « 100% »). Sinon, l'Assurance Maladie prend en charge 15% du prix, le montant restant étant à la charge du patient, sauf dans le cas où son contrat de mutuelle prévoit de compléter. En ce qui concerne les préparations, celles-ci sont remboursées selon certaines conditions : que soit notée la phrase suivante « préparation magistrale remboursée en l'absence de spécialités équivalentes disponibles » sur l'ordonnance et que les ingrédients (actifs et excipients) soient sur la liste des produits remboursables.

Afin d'améliorer l'observance, le choix de l'émollient doit également être basé sur la formulation, la texture et l'acceptabilité par le patient.

- Les kératolytiques

Les kératolytiques permettent une meilleure élimination des squames mais parfois au dépend d'une irritation. Les principes actifs suivants ont des propriétés kératolytiques : urée ($\geq 10\%$), alpha hydroxyl acides (5 to 12 %), propylène glycol ($>20\%$), acide salicylique ($>2\%$). Le kératolytique le plus utilisé est l'urée, à une concentration de 20% par exemple, dans une base émolliente. L'acide salicylique est généralement irritant et utilisé sur zones limitées très kératosiques comme les mains et les pieds, où l'on peut l'utiliser par intermittence à des concentrations élevées (jusqu'à 40% par exemple). Les rétinoïdes topiques sont également kératolytiques (pas de molécule actuellement disponible sur le marché). Parmi les kératolytiques, il est à noter que l'acide salicylique est strictement contre-indiqué chez nourrisson et l'enfant en raison d'un risque d'intoxication salicylée grave. L'utilisation d'urée n'est pas contre-indiquée sauf sur de grandes surfaces chez le nouveau-né. Il est à noter que les kératolytiques sont habituellement

mal tolérés sur les peaux inflammatoires et les zones sensibles (visage et plis). Une prescription sous la forme d'une préparation magistrale permet un remboursement (Cf conditions ci-dessus).

7.3. Traitement systémique

L'introduction d'un rétinoïde oral doit être envisagée quand les traitements locaux sont insuffisamment efficaces ou trop contraignants pour le patient. Le prescripteur doit être expérimenté dans ce type de prescription. Il existe 3 rétinoïdes oraux disponibles à ce jour : l'isotrétinoïne, l'alitrétinoïne et l'acitrétine. Ce dernier est le plus utilisé et est le seul à avoir l'AMM dans cette indication. Il est plus particulièrement indiqué dans les formes avec squames épaisses/hyperkératose. Il doit être commencé à petite dose, puis augmenté selon la tolérance et l'efficacité. La dose varie selon les patients, la plupart ne nécessite pas plus de 0,5mg/kg/jour. Des doses plus faibles sont recommandées dans les formes inflammatoires ou dans les ichtyoses kératinopathiques. Les rétinoïdes peuvent-être prescrits chez l'enfant si nécessaire, il n'y a pas de limite d'âge. L'isotrétinoïne et l'alitrétinoïne doivent être envisagés chez les femmes en âge de procréer (période sans grossesse plus courte qu'avec l'acitrétine où la période est de 3 ans). Le rapport bénéfice / risque est favorable mais un bilan préthérapeutique et une surveillance sont nécessaires. Les effets indésirables sont bien connus et comportent notamment des anomalies cutanéomuqueuses et des anomalies biologiques lipidiques et hépatiques. Il est important de savoir que les antihistaminiques n'ont en général aucun effet sur le prurit.

7.4. Prise en charge des complications

La prise en charge est rapportée dans le tableau 5.

Type de complications	Principales complications	Principes de prise en charge
Ophtalmologiques	- Ichtyose des paupières, squames sur les cils - Perte des cils et sourcils - Ectropion et lagophthalmie -> risque de kératite, voire perforation cornéenne - Entropion - Dysfonctionnement des glandes de Meibomius - Epiphora, photophobie, perte de vision	- Examens ophtalmologiques réguliers (1/mois à 1/an) - Lubrifiants (/15 min à 1/jour) - Ectropion: lubrifiants, massage, autres topiques (N-acétylcystéine, tazarotène), rétinoïdes oraux, injections d'acide hyaluronique, chirurgie.
ORL	- Squames dans les conduits -> surdité de transmission - Otite externe	- Evaluations régulières de l'audition chez l'enfant (/6 mois avant 6 ans) - Ablation des squames du conduit auditif externe (gouttes ou aspiration) (1 à 3 X/an)
Signes fonctionnels	- Prurit - Douleur (fissures, bulles, peau inflammatoire)	- Optimisation des soins cutanés - Antihistaminiques en général peu efficaces - Antidouleurs si nécessaire
Infectieuses	- Colonisation bactérienne (-> mauvaise odeur) - Infections cutanées bactériennes (les plus fréquentes) - Infections cutanées fongiques - Infections cutanées virales	- Bains - Antiseptiques - Prélèvements si suspicion d'infection. - Antibiotiques locaux ou généraux (selon étendue) si infection bactérienne. - Antifongiques locaux ou généraux (selon étendue) si infection fongique - Antiviraux par voie générale si infection virale.
Métaboliques	- Retard de croissance (augmentation du renouvellement de l'épiderme, inflammation cutanée, pertes protéiques et caloriques) - Déficit en 25-OHD3	- Surveillance de la croissance (/ 3 à 6 mois) chez l'enfant. - Avis pédiatrique si retard de croissance - Support nutritionnel, voire hormone de croissance à discuter. - Dosage de la 25-OHD3 (1 à 2/an selon facteurs de risque). - En cas de déficit sévère: bilan biologique et radiologique complémentaire. - Supplémentation si déficit

Phanères	- Squames du cuir chevelu - Alopecie - Dystrophie unguéale	- Soins locaux
Mobilité	- Mobilité limitée due à l'épaississement de la peau, kératodermie palmo plantaire - Limitation de la motricité fine	- Optimisation du traitement local - Envisager un traitement systémique - Kinésithérapie à discuter
Qualité de vie/ vie quotidienne	- Altération de la qualité de vie : aspect très inesthétique, douleur, prurit - Temps passé aux soins locaux, lessive, ménage (squames, gras des crèmes) - Nombreuses restrictions : sport, loisirs, piscine, vêtements - Vie scolaire, sociale (rejet)	- Soutien psychologique - Soutien social - Education thérapeutique - Projet d'accueil individualisé à l'école, voire projet personnalisé de scolarisation
Autres	- Hypohidrose - Intolérance (voire malaise) à la chaleur	0

7.5. Traitements propres à certaines formes d'ichtyose

• Cas particulier du syndrome de Netherton

Les corticoïdes topiques peuvent être appliqués sur les zones eczématiformes, mais uniquement sur de courtes périodes et des zones limitées, de même pour les inhibiteurs de la calcineurine (qui nécessitent une surveillance du taux sanguin). Il n'y a pas assez de données concernant d'autres traitements qui pourraient réduire l'inflammation : photothérapie, immunosuppresseurs, immunoglobulines intraveineuses, anti-TNF alpha.

• Cas particulier du syndrome de Sjögren-Larsson

Le ZileutonR (5-lipoxygénase inhibiteur, autorisation temporaire d'utilisation nominative) permet dans ce syndrome une amélioration du prurit mais n'a malheureusement pas d'effet sur les manifestations neurologiques.

• Cas particulier du syndrome de Refsum

L'origine de l'acide phytanique étant exclusivement alimentaire, il convient d'instaurer chez les patients un régime visant à réduire les aliments riches en acide phytanique (dont poissons et viande).

Points forts

- Groupe hétérogène de maladies rares monogéniques dues à un défaut de barrière cutanée.
- Squames à la surface de la peau, parfois inflammation cutanée, autres anomalies cliniques variables.
- Classification basée sur l'aspect de la peau, avec 2 grands groupes : les formes syndromiques / les formes non syndromiques.
- Diagnostic étiologique basé sur l'évaluation clinique, des tests biologiques et une analyse moléculaire.
- Traitement symptomatique à la fois local, systémique, prise en charge psychosociale.
- Maladie invalidante avec de nombreuses complications et des traitements peu efficaces.

Références

- 1- Oji V, Tadini G, Akiyama M, Bardon CB, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, Digiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, Van Steensel M, Taïeb A, Toro JR, Vabres P, Vahlquist A, Williams M, Traupe H. Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:607-41.
- 2- Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, Henner S, Chiavérini C, Maza A, Pascal S, Rodriguez L, Vabres P, Martin L, Mallet S, Barbarot S, Dupuis J, Mazereeuw-Hautier J. Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9:1
- 3- Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Corset I, Leclerc-Mercier S, Jonca N, Bodemer C. The collodion baby. *Ann Dermatol Venereol*. 2016 ; 143:225-9.
- 4- Mazereeuw-Hautier J, Bodemer C. Diagnostic étiologique des ichthyoses. *Ann Dermatol Vénéréol* 2009;136:916-22.
- 5- Mazereeuw-Hautier J et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one. *Br J Dermatol*. 2019;180 :272-81.
- 6- Mazereeuw-Hautier J et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part two. *Br J Dermatol*. 2019;180:484-95.
- 7- Glick JB, Craiglow BG, Choate KA, Kato H, Fleming RE, Siegfried E, Glick SA. Improved Management of Harlequin Ichthyosis With Advances in Neonatal Intensive Care. *Pediatrics*. 2017 ; 139 (1).
- 8- Rubio-Gomez GA, Weinstein M, Pope E. Development of a disease severity score for newborns with collodion membrane. *J Am Acad Dermatol*. 2014 ;70 :506-11.