



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V- RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE



ANNEE : 2020

THESE N° :442

ICHTYOSE CARTE CHROMOSOMIQUE ET
DIAGNOSTIC PRÉNATAL

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

M. EL MARTAOUI OUSSAMA

Né le 23/03/1994

Pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Médecine

MOTS CLES: Ichtyose génétique–cliniques–Carte chromosomique–Diagnostic prénatal.

MEMBRES DE JURY

Pr Abdelali BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

Pr Fatima JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

Pr Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

**PRESIDENTE ET
RAPPORTEUR**

JURY

JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ
نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى
وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ
وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي عِبَادِكَ
الصَّالِحِينَ

✧ صدق الله العظيم ✧

✓ سورة النمل الآية 19





UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ

1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen	Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines	Professeur Brahim LEKEHAL
Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Toufiq DAKKA
Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Younes RAHALI
Secrétaire Général	Mr. Mohamed KARRA

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie **Inspecteur du SSM**
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie **Directeur HMI Mohammed V**

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Gynécologie-Obstétrique

Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane

Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FMP Abulcassis](#)
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie [DirecteurHôp. My Youssef](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - [Directeur Hôp.CheikhZaid](#)
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOUACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim

 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina

Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie - [Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa](#)
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
[V-D chargé Aff Acad. Est.](#)
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie [Dir.-Adj. HMI Mohammed V](#)
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie

Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale

Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 Pr. RABHI Monsef *
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TABERKANET Mustafa *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*

Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie

Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil *
 Pr. BENCHEBBA Driss *
 Pr. DRISSI Mohamed *
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-orthopédie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Mohamed Ali Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne

Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE AbdedaimHatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina

Anatomie

Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I: signes cliniques épidémiologie et transmission génétique des principales ichtyoses héréditaires.	72
Tableau II: Résultats des examens de laboratoire dans les ichtyoses héréditaires isolées	108
Tableau III : Tests diagnostiques d'orientation à réaliser selon le type d'ichtyose.	114

LISTE DES FIGURES

Figure 1: l'homme porc-épic 1977	6
Figure 2 :Développement de l'épiderme	13
Figure 3: Structure histologique de la peau	16
Figure 4 : Structure des différentes sous couches de l'épiderme.	17
Figure 5 :Montrant l'épiderme et la différence d'épaisseur.	17
Figure 6 : Coupe histologique qui montre les différentes couches	18
Figure 7 : Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique .	20
Figure 8 : Desmosomes	21
Figure 9 : Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique	22
Figure 10 : Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscope électronique	22
Figure 13 : Couches moléculaires dans les kératinocytes de la couche cornée (adapté de Procksch et al., 2008).	24
Figure 11 : Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique	24
Figure 12:Interface couche granuleuse/ couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique	24
Figure 14 : Cycle de vie des kératinocytes	26
Figure 15 : Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire	27
Figure 16 : Plan moléculaire du desmosome.	28
Figure 17 : Les molécules de la différenciation épidermique terminale	30
Figure 18 : La coloration relative de la peau dépend de la quantité de mélanine produite par les mélanocytes dans la couche basale et absorbée par les kératinocytes.	32
Figure 19 : Localisation de cellule de Langherans par rapport aux cellules de l'épiderme	33
Figure 20 : Cellule de Langerhans en microscopie électronique	34

Figure 21 : Anatomie de la peau montrant l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané. Les cellules de Merkel se trouvent dans la couche de cellules basales à la partie la plus profonde de l'épiderme et sont connectées aux nerfs.....	35
Figure 22 : La jonction dermo-épidermique.....	36
Figure 23 :Le derme 1 = derme papillaire avec capillaires 2 = partie superficielle du derme réticulaire Histologie standard en HES.....	38
Figure 24 : Derme, hypoderme et annexes épidermiques	39
Figure 25 : follicule pileux	40
Figure 26 : La glande sébacée	41
Figure 27 : La glande sudoripare Eccrine et apocrine	42
Figure 28 : différenciation de l'épiderme.	47
Figure 29 : Exclusion du lien avec le gène FLG sur le chromosome 1q dans deux familles chinoises avec IV.	57
Figure 30 : Génétique de l'ichtyose liée à l'X.....	59
Figure 31 : Identification d'une nouvelle mutation non-sens dans le gène STS (A) Pedigree de la famille avec ichtyose liée à l'X.....	60
Figure 32 : carte chromosomique montrant la localisation du gène ABCA12 au niveau du chromosome 2q35 responsable de l'HI.	64
Figure 33: montrant l'aspect sèche et squameux de la peau caractéristique de l'IV	73
Figure 34 : Ichtyose vulgaire chez un enfant d'environ six ans montrant de fines squames Grisâtres intéressant le tronc et la face d'extension des membres avec respect des grands plis.	74
Figure 35 : Manifestations cliniques de l'ichtyose récessive liée à l'X.....	76
Figure 36 : L'ichtyose épidermolytique chez le nouveau ne.....	77
Figure 37 : L'ichtyose épidermolytique chez le nourisson.....	78
Figure 38 : (A) Ichtyose épidermolytique avec hyperkératose ondulée dans la zone de flexion, et (B) tendance à la formation de cloques sur les zones sujettes à la pression (patient V). (C) Mains spongieuses blanches dès la naissance chez sa fille (patient VII); l.....	78
Figure 39 : L'ichtyose épidermolytique chez l'adulte aux différentes zones.....	79

Figure 40 : (a) Hyperkératose gris foncé sur le tronc. (b) Hyperkératose gris foncé sur les extrémités et les joues	80
Figure 41 : (a et b) Notez la desquamation de la peau hyperkératosique avec une peau normale sous-jacente sans aucun érythème (phénomène de «Mauserung»). Notez la collerette des écailles dans les marges	81
Figure 42 : (a) Écailles et crêtes généralisées brun foncé, épineuses, hyperkératosiques, verruqueuses. (b) Implication de l'oreille avec ménagement de la partie centrale du visage	82
Figure 43 : (a) Écailles épineuses avec une relative parcimonie du dos de la main. Les ongles sont normaux (b) Kératodermie et fissuration de la semelle	82
Figure 44 : Nouveau-né avec l'aspect typique de l'ichtyose arlequin (à gauche) qui, à l'âge adulte, (à droite) peut plus tard ressembler à l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale.	84
Figure 45 : nouveau-né avec ichtyose lamellaire	85
Figure 46 : Érythrodermie ichtyosiforme congénitale	86
Figure 47 : enfant atteint d'IFAP	87
Figure 48 : Manifestations cutanées dans le syndrome de Conradi - Hünemann - Happel.	88
Figure 49 : Aspects cliniques du syndrome de Netherton.	90
Figure 50 : Spectre clinique de la trichothiodystrophie.	91
Figure 51 : SLS	92
Figure 52 : Pigmentation périvasculaire "spicule osseuse" étendue observée dans les deux fonds.	94
Figure 53 : Deuxième et troisième orteils anormaux avec un quatrième métatarsien raccourci.	95
Figure 54 : Syndrome d'ichtyose hypotrichose.....	96
Figure 55 : Hyperkératose sous-unguéale avec dystrophie des ongles.....	97
Figure 56 : L'IPS aspects cliniques aux différents âges.	98
Figure 57 : Microscopie électronique. Type I, montrant des gouttelettes lipidiques dans la couche cornée (Niemi et al. 1994, Fig. 7a).....	102
Figure 58 Microscopie électronique. Type II, montrant des fentes de cholestérol et des gouttelettes lipidiques (L)	102

Figure 59 : Microscopie électronique.Type IV, montrant des structures avec des masses de membranes anormales dans la couche cornée	102
Figure 60 : Microscopie électronique. Type III membranaires allongées stratum granulosum (Sg) et le stratum granules de kératohyaline (Arnold et al. 1988,).	102
Figure 61 : Trichoscopie du cuir chevelu révélant la trichorrhexis invaginata (cheveux de bambou)	104
Figure 62 : Aspects de la trichoscopie en détail, montrant la trichorrhexis invaginata (*) et les poils du tee de golf (flèche)	105
Figure 63 : Analyse de la transglutaminase 1 sur biopsie cutanée.....	106
Figure 64: Aspects néonataux des ichtyoses congénitales.	111
Figure 65 : Signes cliniques évoquant un syndrome de Netherton devant une érythrodermie ichtyosiforme.....	113
Figure 66: dermatite atopique chez un nourrisson	119
Figure 67 : imagerie par résonance magnétique Lors de la période prénatal (19 semaines).125	
Figure 68 :L'amniocentèse.	127
Figure 69 : Échantillonnage des villosités chorioniques	128
Figure 70 : :Aspect échographique en 3D et 4D à 28 semaines.....	136
Figure 71 : Aspect échographique en temps réel à 28 semaines, 32SA et à la naissance	136
Figure 72 : Aspect échographique prénatal d'IPS entre 28 SA et 31 SA.....	140
Figure 73 : Caractéristiques échographiques du diagnostic prénatal du syndrome KID.....	142

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE ET	4
NOSOLOGIE	4
RAPPEL	10
A. Embryologie de la peau :	11
1-Développement embryonnaire :	11
2. Développement fœtal précoce ou morphogénèse :	12
3. Développement fœtal tardif ou différenciation :	13
4- Des cellules spécialisées de l'épiderme :	14
5-La jonction dermo- épidermique:	15
B. Histologie de la peau normale :	15
1- EPIDERME :	16
1.1. Les kératinocytes :	18
1.1.1.La couche basale	19
1-1-2 La couche de cellules épineuses	20
1-1-3.La couche de cellules granulaires	22
1-1-4 La couche cornée	24
1-1-5 Immunohistochimie :	26
1-2 Les mélanocytes :	31
1-3 Les cellules de Langerhans	32
1-4. Les cellules de Merkel	34
2-JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE) :	36
3- LE DERME	37
4-L'HYPoderme	38
5- LES ANNEXES CUTANÉES OU EPIDERMQUES	39
PHYSIOPATHOLOGIE	43
Physiopathologie :	44
Anomalies courantes ou idiopathiques dans l'ichtyose	45

Autres conséquences pathologiques	46
CLASSIFICATION.....	48
Épidémiologie	51
1. À l'échelle mondial	52
1.1 La fréquence	52
1.1.1 À l'échelle international :	52
1.1.2 En États-Unis :	52
1.1.3 En France :	52
1.2.Mortalité / morbidité.....	53
1.3.La race.....	53
1.4.Sexe.....	53
2-Au Maroc :	53
2.1.Patients et méthodes	53
2.2.Résultats.....	53
Étude CHROMOSOMIQUE.....	55
1- Ichtyose vulgaire :	56
2- Ichtyose récessive liée à l'X:.....	58
3.Ichtyoses kératinopathiques:.....	61
3.1 Ichtyose épidermolytique :	61
3.2 Ichtyose épidermolytique superficiel :	62
3.3 Ichtyose hystrix :	62
4.Les ichtyoses congénitales autosomique récessive :	62
4.1.l'ichtyose Arlequin :	62
4.1.1. Cytogénétique	63
4.1.2 Cartographie.....	63
4.1.3Génétique moléculaire	63
3.1.4 Corrélations génotype / phénotype	65
4.1.Ichtyose Lamellaire :	65
4.3.Le groupe des érythrodermies ichtyosiformes congénitales (EIC) :	66
5. les ichtyoses syndromiques :	66
5.1.Syndrome d'ichtyose folliculaire, d'alopécie et de photophobie (IFAP) :	66

5.2. Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle :	67
5.3. Syndrome de Netherton :	67
5.4. Trichothiodystrophie(TTD) :	67
5.5.Syndrome de Sjögren-Larsson (SLS) :	68
5.6.Maladie de Refsum :	68
5.7.Syndrome d'ichtyose-hypotrichose :	69
5.8.Le syndrome de kératite-ichtyose-surdité (KID) :	69
5.9.La maladie du stockage des lipides neutres :	70
5.10.Syndrome Préaturé de l'ichtyose :	70
Clinique.....	71
A. ichtyoses communes.....	72
B. ichtyoses Kératinopathiques	77
C. ichtyoses congénitales autosomique récessive :.....	83
D. Les ichtyoses syndromiques :	86
Syndrome d'ichtyose-hypotrichose (IHS) :	95
E. Les ichtyoses acquises :	98
Etude paraclinique	100
1-Histopathologie :.....	101
2-Trichogramme :	103
3.Les tests enzymatiques :	105
4. Biologie moléculaire :	106
5. Tests biologiques standards :.....	107
DIAGNOSTIC	109
1.Diagnostic positif :.....	110
1.1. L'interrogatoire de la famille :	110
1.2. L'examen clinique :	110
1.3. Les investigations paraclinique :	114
2. Diagnostic étiologique :.....	114
3. Diagnostic différentiel :.....	115
3.1. Erythrodermie néonatale :.....	115
3.1.1 L'infection	115

3.1.1.1.Le syndrome du choc septique :	115
3.1.1.2 La candidose cutanée congénitale :	116
3.1.2.Les syndromes d'immunodéficience :	116
3.1.2.1 Le syndromed'OMENN :	116
3.1.2.2 La réaction greffon contre hôte :	117
3.1.3 Les désordres métaboliques :	117
3.1.3.1Déficit en biotinidase :	117
3.1.3.2 Déficit en holocarboxylase synthétase :	117
3.1.3.3Déficit en acides gras essentiels :	117
3.1.4 Les médicaments :	118
3.1.5.Les pathologies dermatologiques:	118
3.1.5.1 La dermatite séborrhéique infantile :	118
3.1.5.2 La dermatite atopique :	118
3.1.5.3 Le psoriasis :	119
3.1.5.4 Le pityriasis rubrapilaris :	120
3.1.5.5 La mastocytose cutanée diffuse :	120
3.2.Dermatose bulleuse néonatale :	120
3.2.1. Dermatose bulleuse infectieuse :	120
3.2.1.1.Epidermolyse aigue staphylococcique :	120
3.2.1.2.Pemphigus syphilitique de la syphilis congénitale :	121
3.2.2.Dermatose bulleuse congénitale :	121
3.2.2.1. L'épidermolyse bulleuse congénitale :	121
3.2.2.2.L'incontinentiapigmenti :	121
3.2.2.3.La poikilodermie bulleuse type Weary :	121
3.3.Diagnostic différentiel du bébé collodion :	121
DIAGNOSTIC prénatal	123
1. Méthodes de diagnostic :	124
1.1. Examen échographique :	124
1.2. IRM fœtale:	124
1.3. Échocardiogramme fœtal	125

1.4. Amniocentèse	126
1.5. Choriocentèse	127
1.6. Prélèvement de sang fœtale.....	128
1.6.1. Prélèvement de sang maternel pour l'ADN fœtal	128
1.6.2. Alpha-foetoprotéine sérique maternelle (MSAFP)	129
1.6.3. Bêta-HCG Maternelle.....	129
1.6.4. Estriol non conjugué de sérum maternel	130
1.6.5. Inhibine-A.....	131
1.6.6. Protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A)	131
1.6.7. Écran « triple » ou « quadruple ».....	131
1.7. Culture microbiologique	131
1.8. Caryotype :	132
1.9. FISH (réalisé sur destissus frais ou des blocs de paraffine) :	132
1.10. Sondes ADN :	133
1.11. Analyse biochimique :	133
1.12. Cytométrie en flux :	133
1.13. Microscopie électronique (EM) :	133
2. Diagnostic prénatal d'ichtyose :	134
2.1. Diagnostic prénatal d'ichtyose récessive liée à l'X :	134
2.2. Diagnostic prénatal des ichtyoses kératinopathiques :	134
2.3. Diagnostic prénatal des ichtyoses congénitales autosomique récessive :	134
2.4. Diagnostic prénatal des ichtyoses syndromiques :	138
PRISE EN CHARGE.....	144
1. Traitement :	145
1.1. Émollients et autres traitements topiques	145
1.2. Agents systémiques :	146
1.2.1. Rétinoïdes	146
1.2.2. Vitamine D et ses analogues.....	147
1.2.3. Médicaments anti-inflammatoires.....	148
1.3. Thérapies de remplacement et de substitution enzymatiques :	148
1.4. Thérapie génique cutanée	149

1.5. Autres aspects thérapeutiques	150
2. Conseil génétique	151
Conclusion	153
Résumés	155
Références	159

Dédicaces



Je dédie cette thèse à ...

À
Mes très chers parents
Atika BAALI
et Mohammed El MARTAOUI

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour, d'affection et ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance que j'éprouve pour vous. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie afin que je puisse vous combler à mon tour.

À

Mes chers et adorables sœurs et frères

CHAIMAE, la prunelle de mes yeux, ROKIYA la douce et l'aimable, ZAKARIA le généreux, au cœur si grand, YAHYA mon petit frère que j'adore.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

À
MA GRANDE MERE CHERIE
YADINI ZAHRA

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur,
puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé
et de bonheur dans les deux vies.

À
LA MEMOIRE DE MON GRAND-PERE LAHCEN ET MA
GRANDE MERE ROKAYA

J'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu
ait vos âmes dans sa sainte miséricorde.

À

Mon cher oncle

STITOU Younes

Mon conseiller, et ami fidèle, qui m'a assisté dans les moments difficiles et m'a pris doucement par la main pour traverser ensemble des épreuves pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

À

LA FAMILLE

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection. J'espère que vous retrouvez dans la dédicace de ce travail, le témoignage de mes sentiments sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

À

Mes chers amis Kacem

Amine Mouad Ayoub Fariss et Zakaria

Je vous dédie ce travail en signe de remerciement, de respect, et de reconnaissance que je porte pour vous, vous étiez plus qu'amis pour moi vous étiez des frères. Que dieu réunisse nos chemins pour longtemps et que ce travail soit témoignage de mon amour sincère et fidèle. Je vous souhaite un avenir plein de joie et de prospérité inshallah.

À

Tous mes chères

amis et collègues

Que dieu réunisse nos chemins pour longtemps et que ce travail soit témoignage de mon amour sincère et fidèle. Je vous souhaite un avenir plein de joie et de prospérité Inshallah.

REMERCEMENTS



À

**Notre maître président et rapporteur de thèse Mr. Le
Professeur A. Bentahila Professeur de Cardio pédiatrie
et chef de service de pédiatrie IV de l'hôpital
d'enfants de Rabat :**

Vous me faites le grand honneur de bien vouloir accepter de réaliser et juger mon travail avec une grande amabilité. Votre savoir, votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir m'ont énormément marqué surtout lors de mon passage au sein de votre service en sixième année. Veuillez trouver ici, cher maître, l'expression de ma respectueuse considération et ma profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines. Ce travail est pour moi l'occasion de vous témoigner ma profonde gratitude.

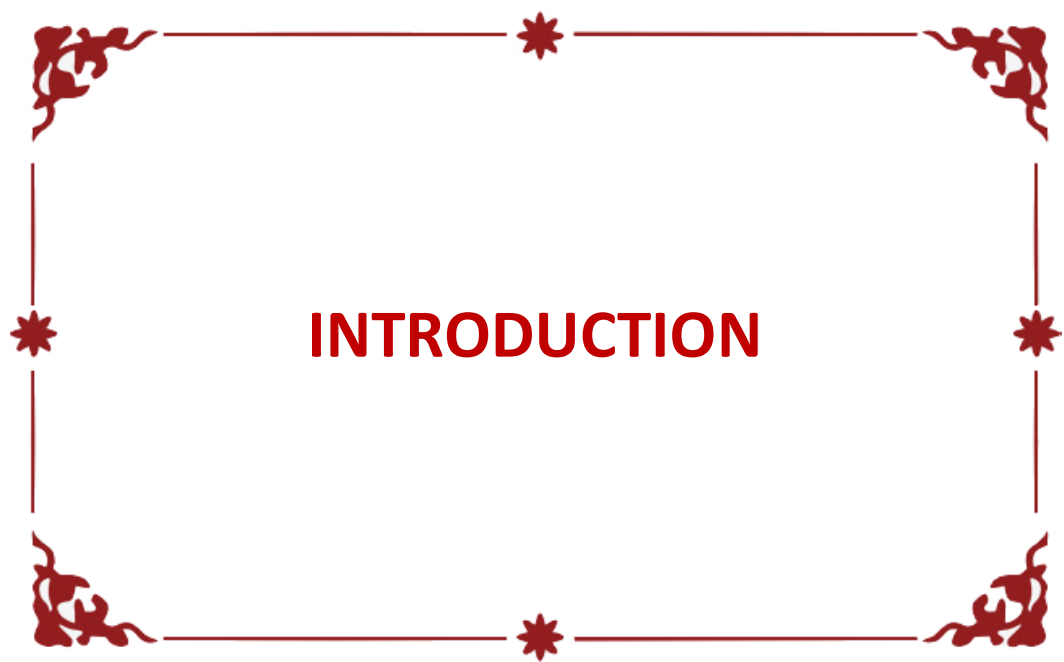
À

**Notre Maître Mme. Le Professeur F. Jabouirik
Professeur de dermato pédiatrie au service de
pédiatrie IV de l'hôpital d'enfants de Rabat**

Vous avez bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape dès ma première année de médecine. Je vous remercie d'avoir veillé à la réalisation de cette thèse. J'espère avoir mérité votre confiance. Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration vous étiez une deuxième maman pour moi, je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en vous témoignant mon respect, ma vive reconnaissance et ma profonde estime.

À
NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE MADAME LE
PROFESSEUR SAIDA TELLAL PROFESSEUR DE
BIOCHIMIE

Vous me faites l'honneur d'accepter d'être dans le jury de cette thèse. Je vous en suis très reconnaissante. Vos qualités professionnelles et la sympathie que vous témoignez à tous ceux qui vous sollicitent suscitent notre admiration. Qu'il me soit permis de vous exprimer mon profond respect et ma grande considération.



I. INTRODUCTION

L'ichtyose qui dérive du mot grec Ichtyose "poisson" est une desquamation et exfoliation de la peau allant d'un assèchement léger mais gênant, à une maladie grave qui peut mener à la défiguration de la personne atteinte.[1] Cette maladie fait référence à un grand groupe de dermatoses hétérogènes ayant comme caractéristique clinique commune des squames épaisses en « écailles de poisson».

L'ichtyose peut être héréditaire, et est caractérisée par l'accumulation excessive de squames sur la surface de la peau, syndromique, acquise caractérisée par une manifestation précoce de certains troubles systémiques ou médicamenteux. [1]

De nombreuses classifications ont été proposées, suivant le mode de transmission, les caractéristiques physiopathologiques, les bases moléculaires et génétiques, mais la classification la plus utilisée est la classification clinique.

Les ichtyoses « génétiques » sont dues soit à une anomalie de la kératinisation d'origine génétique, une cause syndromique ou à des formes communes. Elles se distinguent par leur mode de transmission, l'âge de survenue, leur aspect clinique de même que l'anomalie génétique causale.

Le progrès des techniques de recherche a permis ces dernières années, de bien comprendre les bases génétiques, moléculaires et la physiologie de la différenciation épidermique de la plupart d'entre elles.

Le diagnostic dans la majorité des cas est clinique et la biologie, la génétique et l'histopathologie confirment le diagnostic.

L'identification de la carte chromosomique a fait un grand progrès et nous a permis de bien connaître les caractéristiques moléculaires des différents types d'ichtyoses.

Le diagnostic prénatal a permis de poser un diagnostic précoce et précis du type d'ichtyose afin d'éviter certaines complications au cours de l'accouchement et de prévenir les parents à l'avance.

Le traitement symptomatique avec des émoullients et des kératolytiques topiques est le traitement de base de l'ichtyose, une thérapie individualisée, tenant compte du type et de la gravité de l'ichtyose et des propres préférences du patient.

L'objectif de cette recherche est de :

- Connaître les derniers progrès médicaux, cliniques, histologiques et génétiques des différentes formes d'ichtyose.
- Souligner l'importance de la carte chromosomique.
- Mettre en exergue l'importance de l'étude prénatal dans le diagnostic précoce de la maladie.



II. HISTORIQUE :

Le terme ichtyose est dérivé de l'ancienne racine grecque ichthys, qui signifie poisson. Bien que la ressemblance soit plutôt fantaisiste, elle transmet néanmoins les traits caractéristiques de ces maladies. Des références à l'ichtyose ont été trouvées dans d'anciens textes médicaux âgés de plus de 2000 ans.[2]

Hippocrate (460-377 avant JC) a fait des descriptions soigneuses et objectives de nombreux problèmes dermatologiques. Dans son classement, les éruptions squameuses et sèches ont été regroupées sous le terme «lopoi» (λοπος = epidermis). Ce groupe comprenait probablement l'ichtyose et d'autres maladies telles que la lèpre et le psoriasis. Le mot «lepra» en grec signifie échelle (Nyström 1896). Dans l'Ancien Testament, de nombreux troubles cutanés étaient regroupés sous le nom de «lèpre» et on peut supposer que l'ichtyose était l'un d'eux.[3]

Plusieurs centaines d'années plus tard, deux frères atteints d'ichtyose ont quitté la Norvège sur un navire viking pour voyager en Islande. Ils s'appelaient Geirmundr et Hámundr Heljarskin Hjorsson (Benediktsson 1968). Alors que le nom Heljarskin fait référence à la peau n'était pas claire.

L'histoire enregistrée des ichtyoses commence cependant le 16 mars 1731. Ce jour-là, l'astronome anglais John Machin a présenté à la Royal Society de Londres un garçon de 14 ans qui souffrait d'une « maladie cuticulaire » particulière. Ce garçon était Edward Lambert, né de parents sains et souffrant d'un type très grave d'ichtyose hystrix. Malgré sa monstrueuse maladie de la peau, il a pu trouver une épouse et est devenu le père fondateur de la célèbre famille Lambert avec six enfants atteints. Il atteignit l'âge de 90 ans et mourut en 1806 suites d'un accident, ce qui prouve que cette grave maladie cutanée n'a pas réduit sa durée de vie[4]. En 1777, Lorry était l'un des premiers à décrire l'ichtyose dans la littérature. Il l'appelait «Cornuacerté» et il a mentionné «l'homme porc-épic»(figure.1). Cet homme était Edward Lambert.[5]

En 1806, le dermatologue français Alibert a classé les ichtyoses en trois principaux groupes avec plusieurs sous-types :

Ichtyose nacrée, syn. Ichtyoses nitida :

- a) L'Ichtyose nacrée cyprine, syn. Ichtyose nitidacyprinea ;
- b) L'Ichtyose nacrée serpentine, syn. Ichtyosis nitidaserpentina

Ichtyose cornée, syn. Ichtyose cornée ;

a) L'Ichtyose cornée épineuse, syn. Ichtyose cornée épineuse ;

b) L'Ichtyose cornée onguleuse, syn. Ichtyose cornée ungulosa ;

c) L'Ichtyose cornée ariétin, syn. Ichtyose cornée arietina ;

Ichtyose pellagre, syn. Ichtyose pellagre ;

a) L'Ichtyose pellagre vulgaire, syn. Ichtyose pellagre vulgaire ;

b) L'Ichtyose pellagre orbiculaire, syn. Ichtyose pellagre orbiculaire[6].



Figure 1: l'homme porc-épic 1977

Willan (1808) a été le premier à organiser les maladies de la peau en huit groupes: papule, squame, exanthème, pustule, vésicule, tubercule et macule. Il a classé l'ichtyose comme squame et l'a définie comme suit :

« L'ichtyose est caractérisée par une dureté permanente, sèche, squameuse et, en certains cas, texture presque cornée des téguments du corps, non connectée avec un trouble interne. Le psoriasis et la Leprae diffèrent de l'ichtyose en étant partiellement diffus, et en ayant des écailles caduques ».

Willan (1808) a été le premier à observer et à signaler que ces patients ne transpiraient pas[7]. En 1813, Thomas Bateman, l'un des disciples de Willan, fut le premier à appeler l'ichtyose maladie de la peau du poisson. Il a divisé l'ichtyose en deux groupes, l'ichtyose simplex et l'ichtyose cornée. Selon Bateman, l'ichtyose simplex était initialement caractérisée par une peau épaissie, dure et décolorée, qui apparaît, à une courte distance, comme s'elle était souillée de boue. Lorsque la maladie a progressé davantage, les signes sont devenus beaucoup plus évidents et la peau était presque noire.[8]

Bateman a décrit l'ichtyose cornée comme étant caractérisée par un tégument, parfois partiel, mais s'étendant parfois presque sur l'ensemble du corps. Il a mentionné que cette condition était rare. Il a également déclaré que les excroissances avaient été incorrectement appelées cornes[8].

En 1838, Ernest Swartz a fait référence à l'ichtyose comme étant synonyme de Lepra ichtyose, lépidose ichtyose, Ichtyose, peau de poisson, Der fishschuppen-Aussatz, et la maladie de l'échelle. Il a également classé l'ichtyose en deux groupes, l'ichtyose simplex synonyme d'ichtyose nacré et peau de poisson simple, et d'ichtyose cornée synonyme d'Ichthyosis cornigera, Cornuacutanea, Appendices cornées, Corne, Ichthyose cornée et peau de poisson Horny.

Il a déclaré que la maladie pouvait commencer à l'adolescence, mais aussi au cours de la petite enfance. Il a affirmé que dans certains cas, il était héréditaire, même lorsque tous les membres de la famille n'étaient pas touchés[9].

Belcher a fait une autre enquête sur les noms des maladies en 1866. Ici, il classifiait l'ichtyose en Ichtyose squamosa et Ichtyose spinosa, Ichtyose

hysterix ou Ichtyosisscutella. Il a également déclaré que ce que Willan appelait l'ichtyosecornée était la même que les maladies appelées Ichtyose Squamosa, Seborrhoea sicca et Acne sébacée cornée par d'autres auteurs. Belcher a fait référence à un essai du "Edinburgh Medical Journal for July 1861" écrit par le Dr Begbie. Il a dit qu'il considérait l'ichtyose comme un « trouble essentiellement squameux ou squameux, et par conséquent correctement associé à Lepra et au psoriasis ». Belcher a déclaré que l'ichtyose peut être congénitale, mais le plus souvent, elle débutait quelques mois après la naissance.

Belcher a réfléchi que si l'ichtyose est congénitale ça doit être attribué à l'imagination de la mère pendant la grossesse. Peut-être qu'elle avait envie d'un poisson particulier ou qu'elle était effrayée de quelque chose liée au poisson. Cette idée est similaire à l'histoire donnée par une patiente qui a déclaré que sa mère avait été effrayée par un poisson « Ruda » quand elle était enceinte dans les années 1920, et par conséquent la patiente avait été touchée avec ichtyose [10].

Dans les années 1890, Pontoppidan et Lesser ont divisé l'ichtyose en groupes basés sur les degrés de gravité des signes cliniques. La forme la plus bénigne était l'ichtyose simplex ou diffusa, avec une peau sèche aux extrémités. La forme modérée était l'ichtyose serpentina ou cyprina, et la forme la plus sévère était l'ichtyose hystrix [11].

Au XX^e siècle, les connaissances sur l'ichtyose ont augmenté.

Reicke (1900, 1921) a proposé une classification basée sur le degré de gravité clinique et il a considéré l'ichtyose congénitale comme une maladie hétérogène [12].

La forme douce était l'ichtyose vulgaire, qui a été subdivisée en d'autres types, l'ichtyose simplex, le type le plus léger et Ichthyosis nitida ou Ichthyosis serpentina.

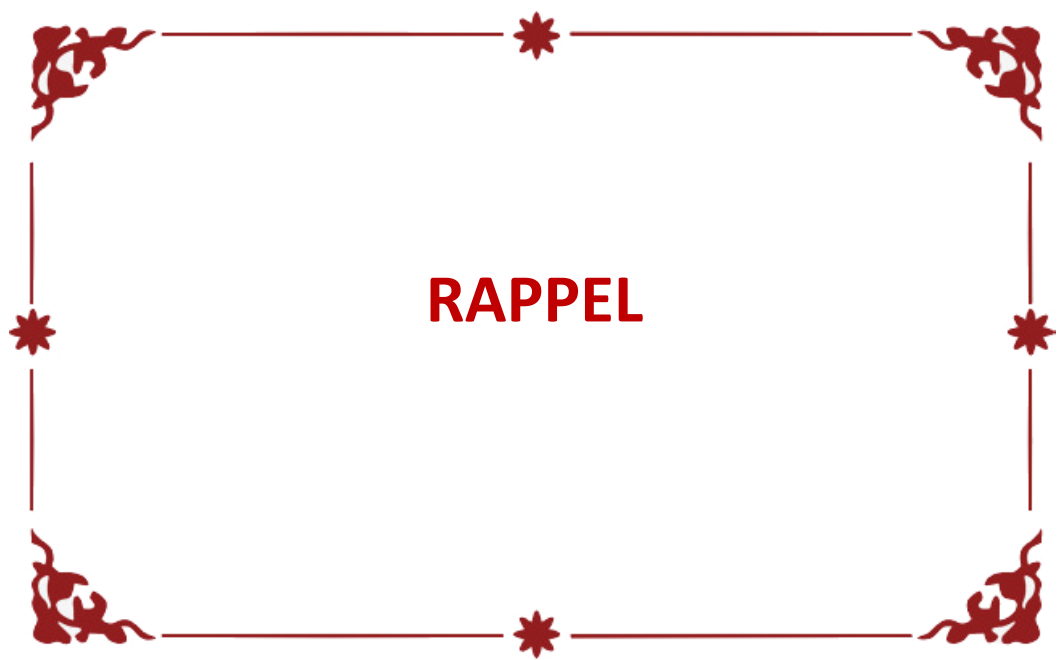
La forme la plus sévère était l'ichtyose congénitale ou foetalis, qui était

Subdivisée en trois types:

Ichtyose congénitale gravis, Ichtyose congénitale larvata et Ichthyosis congenita tarda [13].

Plusieurs années plus tard, le développement de nouvelles méthodes et techniques a fourni une image plus complète de l'ichtyose, mais il reste encore de nombreuses questions auxquelles il faut répondre.

Malgré le fait que le nom d'ichtyose soit connu depuis 200 ans, les patients peuvent encore aujourd'hui entendre le nom de «maladie des poissons squameux» de leur médecin. Ce nom doit être évité car il est gênant pour les patients et de nombreux enfants ont été taquinés sur ce compte. Lorsqu'il s'agit de patients, le mot « ichtyose » est plus approprié.



III. RAPPEL :

A. EMBRYOLOGIE DE LA PEAU :

La peau constitue l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme. C'est le plus étendu des organes, il correspond à 16 % du poids corporel.[14]

1-Développement embryonnaire :

Son origine embryonnaire estecto-mésoblastique composé d'un épithélium pluristratifié, l'épiderme, d'un conjonctif sous-jacent, le derme qui repose sur un tissu conjonctivo-adipeux d'épaisseur variable et l'hypoderme.

L'épiderme provient presque entièrement de l'ectoderme qui le recouvre, et seules quelques cellules (mélanocytes et cellules de Langerhans) migrent d'autres zones. Au contraire, le derme se développe à partir de deux zones mésenchymateuses différentes, la plus grande partie provient de somatopleure (mésoderme latéral) et la plus petite partie provient de somites (mésoderme paraxial). Les deux composants de la peau doivent être considérés comme des donneurs et des récepteurs d'informations. La morphogenèse de la peau dépend d'un dialogue attentif et constant entre elles. Avant la morphogenèse cutanée, plusieurs interactions cellulaires ont lieu, afin de préciser d'abord la formation des progéniteurs dermiques et ensuite leur densification à l'intérieur de l'espace sous-ectodermique. Ces deux premières étapes conduisent à la formation de la peau embryonnaire, formée par un épiderme supérieur recouvrant un derme dense. L'étape suivante est l'initiation et l'organisation de primordia d'appendices répétitifs réguliers. Enfin, la dernière étape est l'organogenèse des primordia épidermiques (placode) dans un appendice complet et mature.[15]

Après la gastrulation, la surface de l'embryon émerge comme une seule couche de neuroectoderme, qui finira par spécifier le système nerveux et l'épithélium cutané. L'ectoderme couvrant se développe à partir de l'épiblaste au cours de la troisième semaine de la vie fœtale et représente l'ectoderme qui ne se différencie pas dans le tissu nerveux. Au cours de la quatrième semaine, l'ectoderme couvrant se sépare du tube neural et se referme sur le système nerveux, formant un revêtement continu sur la surface de l'embryon. Au carrefour de cette décision se trouve la signalisation Wnt, qui bloque la capacité de l'ectoderme à répondre aux facteurs de croissance des fibroblastes (FGF). En l'absence de signalisation

FGF, les cellules expriment des protéines morphogénétiques osseuses (BMP) et sont destinées à se développer en épiderme. Initialement, l'ectoderme couvrant est composé d'une seule couche de cellules indifférenciées, cuboïdes et remplies de glycogène. À ce stade précoce, la prolifération cellulaire est le processus dominant. À la fin de la quatrième semaine, l'épiderme forme une deuxième couche qui se trouve à l'extérieur et à l'origine de l'épithélium squameux simple appelé périderme, une structure purement embryonnaire, qui est unique aux primates. Ses cellules s'aplatissent, se cornifient et finissent par s'étendre jusqu'à plusieurs fois le diamètre des cellules plus profondes. La couche basale interne comprend des cellules souches et représente la couche germinale (stratum germinativum) de l'épiderme, tandis que le périderme établit la barrière de protection au contact du liquide amniotique [15].

2. Développement fœtal précoce ou morphogénèse :

Entre 8 et 11 semaines, la couche germinale prolifère activement et forme une troisième couche intermédiaire, la couche intermédiaire (Fig.2 c). Le développement de cette couche est associé à une division cellulaire asymétrique des kératinocytes basaux embryonnaires. Le glycogène est abondant dans toutes les couches et quelques microvillosités se produisent à la surface du périderme. Les cellules de surface sont plates et polygonales. Ces trois couches persistent environ un mois puis l'épiderme évolue plus tard. Au cours du cinquième mois (12-16 semaines), il y a une ou plusieurs couches intermédiaires (Fig. 2d). Ces cellules contiennent des mitochondries, des complexes de Golgi et quelques tonofilaments, ainsi qu'un glycogène abondant à l'intérieur et entre les cellules. Les microvillosités deviennent beaucoup plus nombreuses. À partir de ce stade, des bulles en forme de dôme commencent à se projeter à partir du centre des cellules péridermiques. Au début, les bulles sont simples, mais plus tard leur surface devient alvéolée et repliée. Le périderme s'enfuit et en quelques semaines (à 24 semaines), il est éliminé dans le liquide amniotique, formant, avec le lanugo, le sébum et d'autres matériaux, le vernix caseosa. Le périderme ne peut être plus qu'un revêtement protecteur pour le fœtus avant la kératinisation de l'épiderme. D'autre part, des caractéristiques telles que les microvillosités abondantes, les bulles surélevées, les vésicules à membrane enrobée et lisse et l'augmentation de la taille des cellules suggèrent qu'elles peuvent avoir une fonction importante telle que l'absorption de glucides du liquide amniotique.[15]

(**A**) Le revêtement ectoderme est formé par une seule couche de forme parallélépipédique, des cellules indifférenciées; (**b**) l'épiderme est composé d'une seconde couche superficielle appelée périderme; (**c**) la couche basale germinale provient d'une troisième couche intermédiaire, la couche intermédiaire, dont les cellules sont caractérisées par la présence de projections de microvillosités à la surface du périderme; (**d**) au cours du cinquième mois, la couche intermédiaire prolifère en formant une ou plusieurs autres couches. Les cellules péridermiques forment de nombreuses bulles et s'échappent dans le liquide amniotique

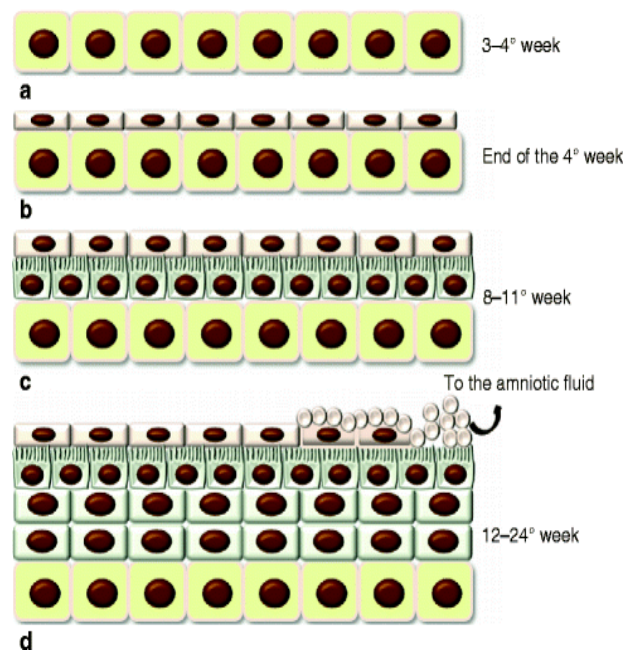


Figure 2:Développement de l'épiderme

3. Développement fœtal tardif ou différenciation :

Dans le même temps, comme les kératinocytes basaux, les cellules intermédiaires subissent une prolifération et / ou une différenciation. La perte de leur capacité proliférative est associée à la maturation des cellules intermédiaires en cellules épineuses. La couche basale avec la couche épineuse forme la couche malpighienne. Les cellules de la couche épineuse subissent une maturation supplémentaire pour former la couche granulaire (stratum granulosum) et la couche cornifiée externe (stratum corneum).[15]

Dans l'épiderme de la main et du pied, parmi les couches granulaires et cornifiées, se trouve une fine couche supplémentaire, appelée couche brillante (brillante) (stratum lucidum) pour sa propriété de réfraction. Cette couche est formée de cellules contenant l'éléidine fluide qui remplace les granules. Toutes les couches de l'épiderme sont formées de cellules appelées kératinocytes car elles contiennent de la kératine à 14 semaines. La couche germinale produit en continu des cellules qui se différencient en kératinocytes, se déplacent vers les couches supérieures, dégènèrent et sont finalement éliminées dans l'environnement. Lors de cette migration entre les couches, les kératinocytes passent par plusieurs phases de maturation et leurs transformations structurelles sont à l'origine de différences morphologiques. Les protéines hémidesmosomales et desmosomales sont déjà détectables dans les kératinocytes basaux à 10 semaines.[15]

Le plan d'union entre l'épiderme et le derme est lisse jusqu'au début du quatrième mois, lorsque les épaissements épidermiques se développent dans le derme de la paume et de la sole. Environ 2 mois plus tard, les élévations correspondantes apparaissent d'abord à la surface de la peau. Ces crêtes épidermiques complètent leurs schémas individuels permanents dans la seconde moitié de la vie fœtale.[15]

4- Des cellules spécialisées de l'épiderme :

Constituées par trois types majeurs de cellules non-épidermiques :

Les mélanocytes originaires des cellules de la crête neurale : dont la caractéristique de base est la capacité de production de mélanine observée, pour la première fois au niveau de l'épiderme au 50 jours de gestation.

La mélanine devient détectable entre le 3 et le 4 mois de gestation et, vers le 5 mois, les mélanocytes commencent à transférer leurs pigments aux kératinocytes..[16]

Les cellules de Langerhans sont détectables à 40 jours de gestation. Elles présentent les cellules dendritiques de l'épiderme, formant l'une des premières lignes de défense hématopoïétiques contre les agents pathogènes de la peau proviennent de précurseurs hématopoïétiques quiensemencent la peau avant la naissance[17]

Les cellules de Merkel d'origine neuro- ou ectodermique se distribuent dans l'épiderme et le derme de la peau plantaire d'embryons , et sont détectables entre 7 et 17 semaines l'âge gestationnel.[18]

5-La jonction dermo-épidermique:

Vers la 8eme semaine de gestation, la jonction dermo-épidermique commence à se constituer. C'est la membrane basale qui sépare entre l'épiderme et le derme. Ses constituants spécifiques sont détectés au cours du moment de la transition embryon-fœtus vers 9 semaines et demi de gestation.

B. HISTOLOGIE DE LA PEAU NORMALE :

La peau d'un adulte occupe une superficie de 1,5 à 2 m². Il varie en épaisseur de 0,3 à plusieurs centimètres d'épaisseur. Les sites les plus minces sont les paupières (quelques cellules épaisses) et le scrotum. Les plus épais sont la plante des pieds et les paumes (environ 30 cellules d'épaisseur). Le poids total de la peau peut atteindre 20 kg, soit environ 16% du poids corporel total. Elle a une structure complexe. Elle comprend tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle est composée de 4 régions superposées qui sont de la surface vers la profondeur l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme. (fig.3). [19] Ces couches sont modifiées en fonction des besoins de la zone spécifique du corps. Par exemple, le cuir chevelu est couvert de poils épais, les paumes ont un épiderme particulièrement épais et le visage contient un grand nombre de glandes sébacées. [20]

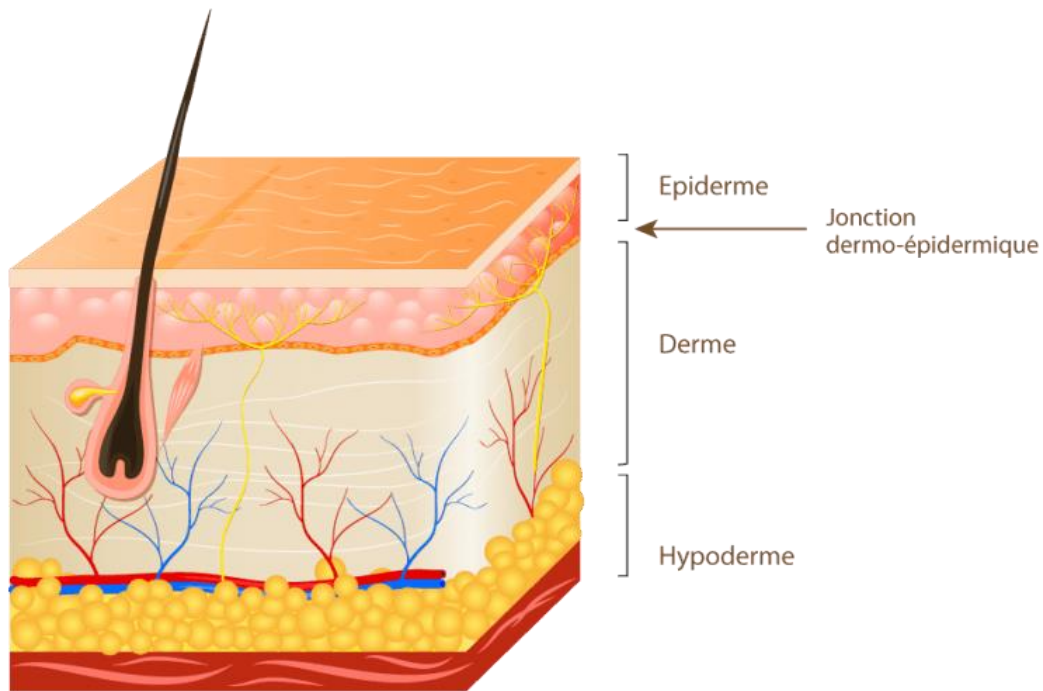


Figure 3: Structure histologique de la peau

1- EPIDERME :

L'épiderme est la couche la plus externe, c'est un épithélium squameux stratifié en renouvellement constant. Il se compose principalement de kératinocytes, de cellules de Langerhans, de mélanocytes et de cellules de Merkel reposant sur un derme de soutien qui contient les réseaux nerveux et vasculaires, qui nourrissent l'épiderme.

L'épiderme est divisé en 4 couches :

- La couche de cellules basale (la couche la plus interne)
- La couche de cellules épineuses
- La couche de cellules granuleuses
- Les squames kératinisées (la couche la plus externe)(Fig.4)[21]

Ainsi, l'épaisseur de l'épiderme, c'est-à-dire l'épaisseur des couches, peut aller de 50 μm dans les régions du corps à faible contrainte mécanique à 1 mm dans les régions comme la paume des mains et la plante des pieds, où le frottement est plus élevé(figure.5).

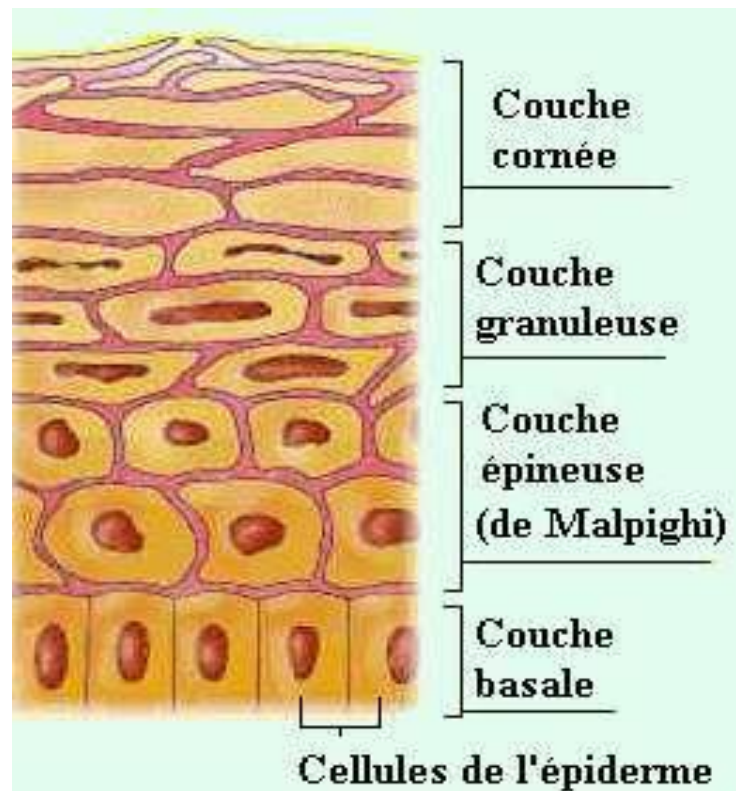


Figure 4: Structure des différentes sous couches de l'épiderme.

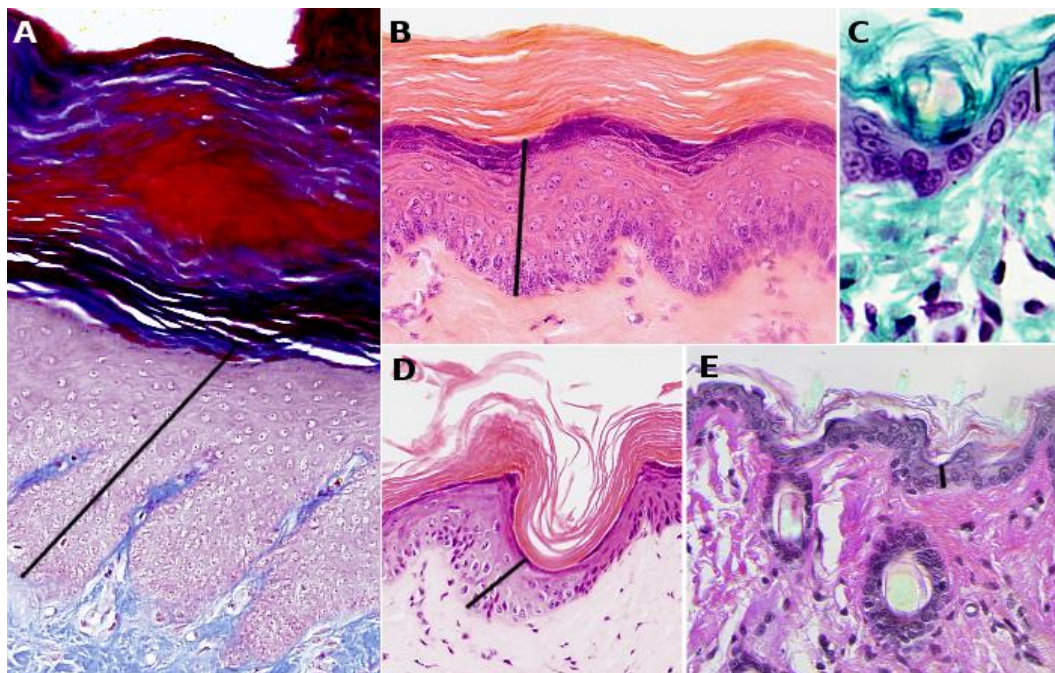


Figure 5: Montrant l'épiderme et la différence d'épaisseur.

A) Épiderme épais de la plante du pied. B) Épiderme épais de la paume de la main. C) et E) Épiderme mince. D) Épiderme moyennement épais. . Les différentes couches de l'épiderme ne se distinguent que da

1.1. Les kératinocytes :

Les kératinocytes représentent 95% de la surface de la peau et sont normalement renouvelés tous les 15 à 30 jours. La vitesse de renouvellement est plus importante si l'épiderme est lésé et dans certaines maladies de la peau.[20]

La fonction clé des kératinocytes est de développer une barrière contre les changements environnementaux tels que les rayons UV, la chaleur, les agents pathogènes (champignons, virus, bactéries, parasites) et la perte d'eau et jouent également un rôle important dans la transduction du signal à l'intérieur de la matrice extracellulaire. L'altération de ces fonctions est la principale cause de 3 principales maladies qui sont les maladies bulleuses intra-épidermiques, les ichtyoses (qui sont notre sujet de recherche et les albinismes).[22]

Les kératinocytes changent d'aspect d'une couche à l'autre. Elles sont le constituant majeur des 4 couches de l'épiderme. Elles commencent dans la couche de cellules basales et migrent vers le haut. Ceux de la strate la plus basse, ou couche de la peau sont appelés cellules basales. Ce sont généralement les seuls qui se divisent.

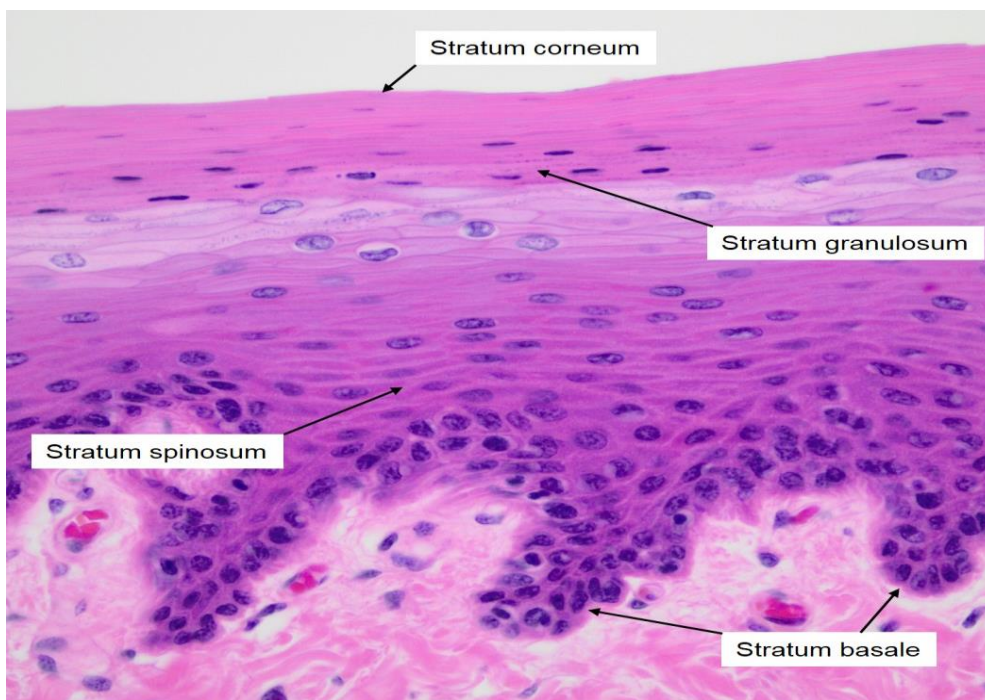


Figure 6: Coupe histologique qui montre les différentes couches.

1.1.1. La couche basale

La couche basale ou Stratum basale (figure.6) est une couche cellulaire épaisse composée principalement de kératinocytes trouvés dans la partie la plus profonde de l'épiderme. Ces cellules sont attachées à la lame basale par des hémidesmosomes. Cette connexion permet de conserver l'intégrité de l'épithélium et contrôle la prolifération et la différenciation des kératinocytes.[23]

Les cellules souches kératinocyte se trouvent dans la couche basale, Ils sont de forme arrondie à colonnaire, d'environ 6 à 10 μm de taille, et montrent plus d'affinité pour les colorants basiques que les kératinocytes différenciés en raison de leur teneur élevée en ribosomes. Les cellules souches de l'épiderme interfolliculaire se différencient en kératinocytes, mais pas dans d'autres types de cellules épidermiques. Il existe également des cellules souches de kératinocytes dans les follicules pileux qui se différencient en cellules du follicule pileux (kératinocytes et glandes sébacées) et dans les kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire.[23]

La prolifération et la différenciation des cellules souches et des kératinocytes de remplacement dépend des besoins des kératinocytes matures pour être similaires dans l'épithélium. Le taux de réapparition dépend de circonstances telles que la réparation des plaies, le frottement ou la croissance des organes.

Le contact des cellules souches avec la lame basale semble être important pour réguler ce taux de prolifération. lorsque les intégrines, les protéines d'adhésion qui fixent les kératinocytes à la lame basale lâchent le contact avec la lame basale, les cellules souches commencent à se différencier et migrent vers les couches supérieures de l'épiderme.[23]

Les kératinocytes de la couche basale synthétisent une partie de la lame basale. Les intégrines qui fixent les kératinocytes à la lame basale sont également impliquées dans le maintien de l'intégrité de la lame basale(figure.7).

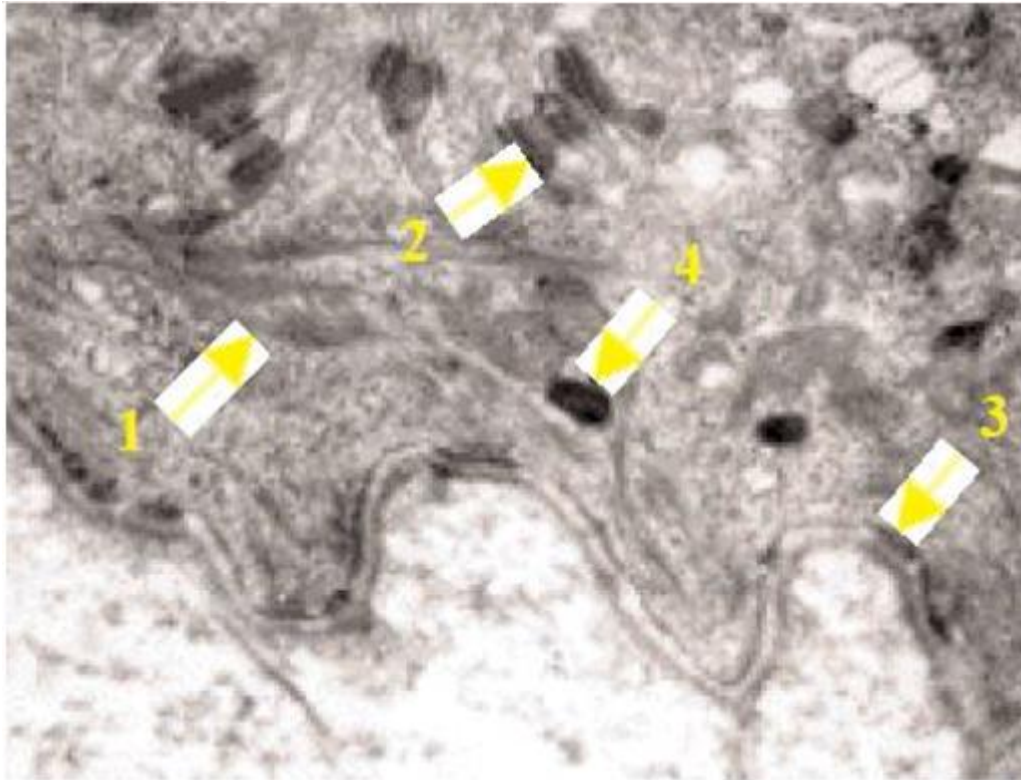


Figure 7: Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique

1 = tonofilaments 2 = desmosomes 3 = hémidesmosomes 4 = mélanosomes IV

1-1-2 La couche de cellules épineuses

Les cellules épineuses ou strate spinosum se trouve juste au-dessus de la strate basale (figures 8). Il est constitué de kératinocytes plus ou moins polyédriques d'environ 10 à 15 μm , plus gros que ceux de la couche basale, avec plus de cytoplasme éosinophile et un ou deux noyaux clairement visibles. De nombreux faisceaux de kératine sont présents dans le cytoplasme, appelés tonofilaments, qui se rejoignent pour former des tonofibrilles. Les tonofibrilles peuvent être observées en microscopie optique et contribuent à la coloration cytoplasmique à l'éosine. Dans cette strate, les kératinocytes sont appelés kératinocytes épineux car ils partagent de nombreux desmosomes (Figure.10) et jonctions adhérentes. Ces jonctions cellule-cellule sont réparties radialement dans la membrane plasmique et sont reliées par des tonofibrilles. En microscopie optique, les jonctions cellulaires ressemblent à des épines, d'où le nom de cette couche.

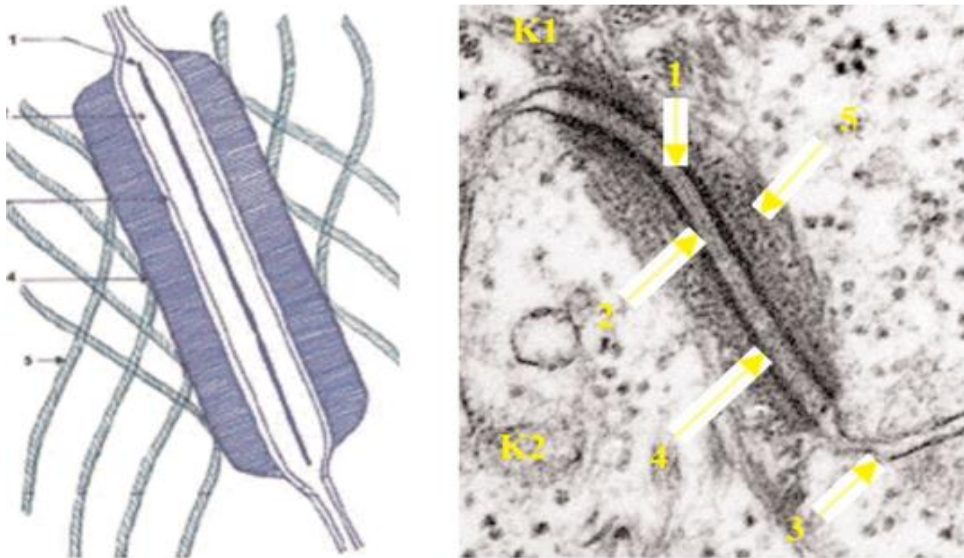


Figure 8 : Desmosomes

- A gauche = schéma
- A droite = microscopie électronique
- 1 = ligne dense extracellulaire
- 2 = desmogléine
- 3 = membrane cytoplasmique
- 4 = plaque
- 5 = tonofilaments
- K1 = kératinocytes 1
- K2 = kératinocytes 2

Les kératinocytes expriment les kératines filamentaires intermédiaires dans le cytoplasme. Le type de kératine exprimé change lorsque les kératinocytes se déplacent vers la surface supérieure de l'épithélium. Dans la partie la plus superficielle de la couche spinosum, les kératinocytes deviennent de forme plus aplatie, probablement induite par le changement progressif du type de kératines synthétisées.

La couche spinosum est plus épaisse dans les régions de la peau exposées aux frottements ou aux étirements mécaniques. La forte adhérence cellule-cellule dans cette strate permet d'obtenir un épiderme plus résistant.

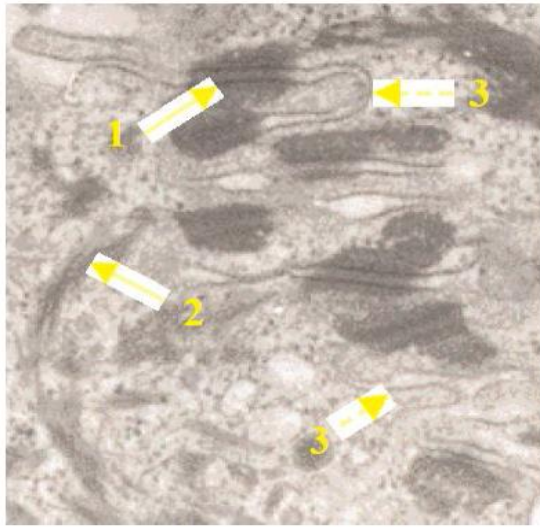


Figure 9: Les kératinocytes de la couche spinieuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = desmosomes
- 2 = tonofilaments
- 3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique

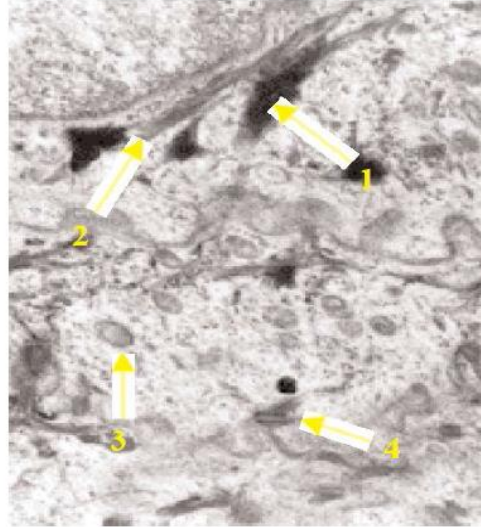


Figure 10: Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = grains de kératohyaline
- 2 = tonofilaments
- 3 =kératinosome
- 4 = desmosomes

1-1-3.La couche de cellules granulaires

Dans les couches externes de la couche granuleuse, les kératinocytes modifient l'expression génique et produisent des granules de kératohyaline. Le stratum granulosum est relativement mince, environ 15 μm , et les kératinocytes sont aplatis et présentent de nombreux granules de kératohyaline dans le cytoplasme. Ces granules sont polygonaux, non délimités par une membrane et hautement basophiles. Ils se développent progressivement, renforcent la barrière épidermique et sont le point de départ de la cornification ou de la kératinisation des couches supérieures épidermiques.(Figure.11)

Des corps lamellaires sont observés dans le stratum granulosum. Ces structures cellulaires ne sont pas présentes dans la strate basale et commencent à être visibles dans la strate spinosum. Ils sont très abondants dans le stratum granulosum. Les corps lamellaires

sont des organites, d'une taille d'environ 100 à 300 nm, constitués d'empilements de couches lipidiques, ils présentent donc une structure lamellaire. Leur fonction est exercée dans la couche cornée et est liée au processus cellulaire détaché dans cette couche et à l'imperméabilité de l'épiderme. Les corps lamellaires sont exocytés et leurs composants sont modifiés de manière extracellulaire pour former des couches lipidiques parallèles à la surface de la peau.

Le noyau et les organites des cellules du stratum granulosum sont dégradés, tandis que le cytoplasme est presque plein de filaments de kératine. La perméabilité au calcium et aux autres ions est augmentée au cours des dernières étapes de la différenciation cellulaire. Les ions stimulent l'activation des transglutaminases et conduisent à la formation d'une structure protéique sous la membrane plasmique connue sous le nom d'enveloppe cellulaire. Cette structure grossit au fur et à mesure que les kératinocytes dégénèrent et elle est importante pour organiser les filaments de kératine parallèlement à la surface épithéliale et pour combiner ces filaments avec les corps lamellaires extracellulaires.

Les jonctions serrées formées entre les kératinocytes de la couche granuleuse forment une barrière étanche qui ne peut être traversée que par de petites molécules et des ions. Les kératinocytes meurent par un processus connu sous le nom de cornification et deviennent une cellule anucléaire cornifiée. La cornification est un mécanisme différent de l'apoptose. Avant de mourir, les kératinocytes synthétisent des protéines et des lipides qui contribuent à la formation de la barrière superficielle de l'épiderme.

Stratum lucidum est une couche de kératinocytes entre la couche granuleuse et la couche cornée. On le retrouve dans les régions de la peau à fortes contraintes mécaniques, comme les semelles.

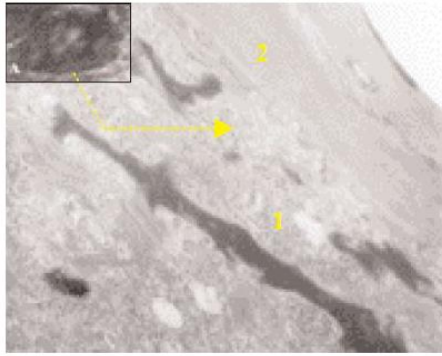


Figure 12:Interface couche granuleuse/couche spinuse de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = couche granuleuse
- 2 = couche cornée
- 3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire

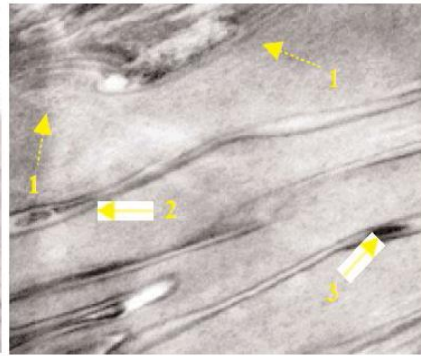


Figure 11 : Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique

- 1 = filaments de kératine
- 2 = enveloppe cornée
- 3 = cornéodesmosomes

1-1-4 La couche cornée

La couche cornée est constituée de kératinocytes dégénérés, appelés cornéocytes (figure.12). Les cornéocytes sont reliés entre eux par des desmosomes (cornéosomes) et noyées dans une matrice extracellulaire enrichie en lipides non polaires organisés en couches. Au cours des dernières étapes, les cornéocytes perdent leur noyau, se remplissent de kératines et sont entourés d'une couche de protéines, ainsi que d'une couverture de lipides liés chimiquement (figure.13).

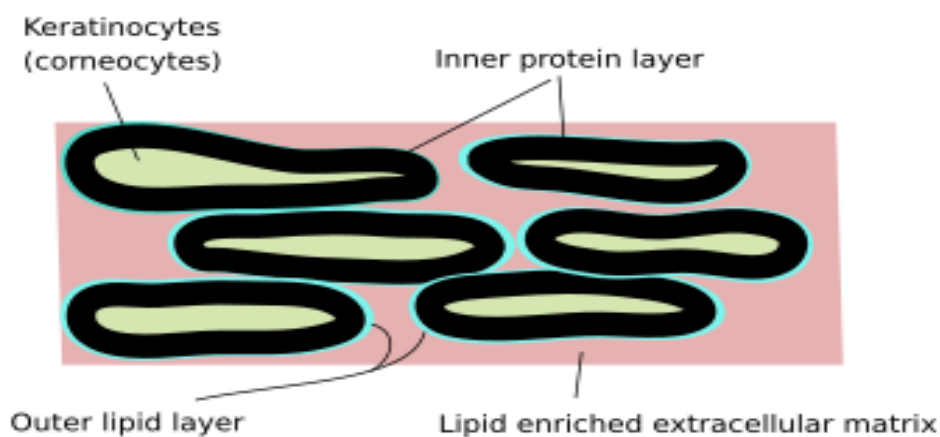


Figure 13: Couches moléculaires dans les kératinocytes de la couche cornée

L'épaisseur de la couche cornée est variable et dépend de l'épaisseur générale de l'épiderme. Ainsi, plus il y a de kératinocytes produits dans la couche basale, plus d'épaisseur est observée dans la couche spinosum et cornée. La mort de cellules dans la couche granuleuse entraîne la perte de desmosomes le long de la couche cornée, ce qui affaiblit les jonctions cellule-cellule et, par conséquent, les cellules et les fragments cellulaires se détachent de l'épiderme. La filaggrine et la kératine représentent 80 à 90% des protéines de la couche cornée.

Cette couche protège du dessèchement, des agents pathogènes et des dommages chimiques et physiques. Le traitement des lipides des corps lamellaires est important pour l'épiderme. Par exemple, le glycérol est formé à partir de corps lamellaires et aide l'épiderme à maintenir l'hydratation. Les lipides libres de surface contribuent à garder l'épiderme un peu acide, avec un pH autour de 5 chez l'homme. De plus, le sulfate de cholestérol se transforme en cholestérol, qui participe au détachement des couches les plus superficielles de la couche cornée. Les lipides libérés sont organisés en plusieurs feuilles qui rendent possible l'imperméabilité de l'épiderme.

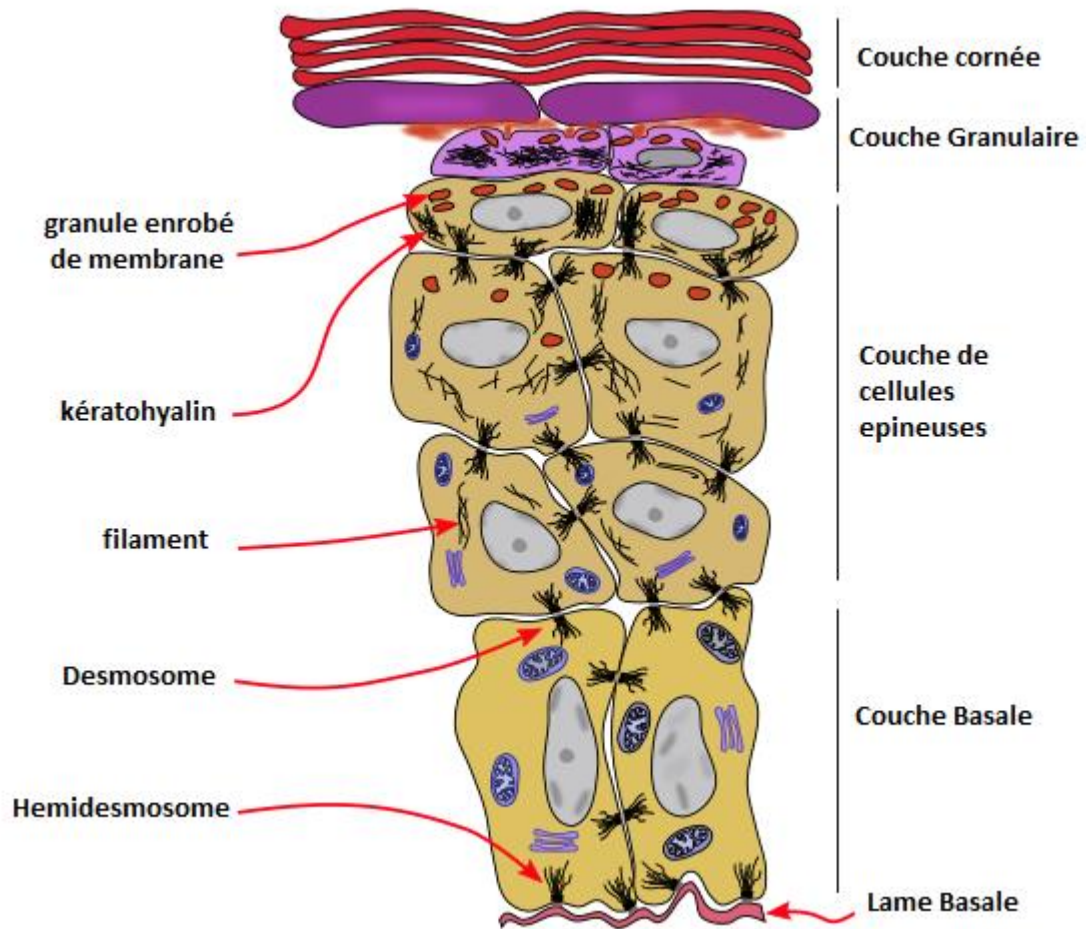


Figure 14: Cycle de vie des kératinocytes

1-1-5 Immunohistochimie :

Les molécules qui composent les structures et les caractéristiques de la différenciation kératinocytaire dans la peau, sont très nombreuses.

1-1-5-1 Les tonofilaments :

Les tonofilaments (TF) sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre, sont comme dans tous les épithéliums, des kératines presque toujours associées en paires constitués des kératines K5-K14 et K15 dans la cellule basale, et des paires K1-K10 et K2e-K 11 spécifiques de l'épiderme dans les couches supra-basales.(figure15)[24]

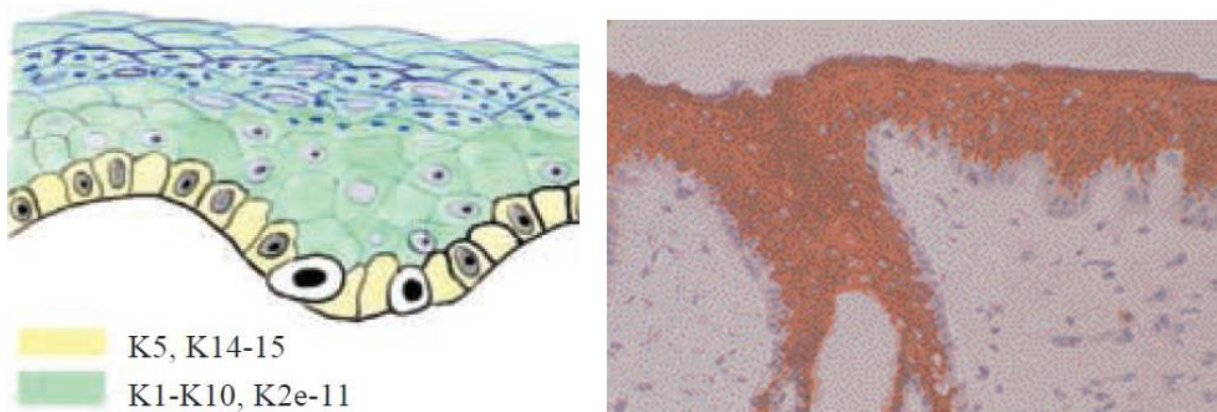


Figure 15: Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire

A gauche = distribution kératines basales/supra-basales

A droite = immuno-marquage en peroxydase des kératines suprabasales (anticorps KL1)

1-1-5-2 Les molécules des desmosomes :

Les protéines desmosomes proviennent de trois grandes familles de gènes : les cadhérines , les protéines de tatou et les plakines. Les membres transmembranaires de la famille des cadhérines, les desmoglénines (Dsgs) et les desmocollines(Dscs), coopèrent pour former l'interface adhésive.[25] Les queues cytoplasmiques des cadhérines fournissent une plateforme de liaison pour les membres de la famille des tatou, la plakoglobine (PG), plakophilins (PKPs) 1–3 et p0071.[26] Le membre de la famille de la plakine, la desmoplakine (DP), à son tour, relie le cytosquelette IF porteur de stress à cette région spécialisée de la membrane plasmique [27](Figure 16). Les interactions latérales entre les protéines de la plaque jonctionnelle renforcent sa stabilité.

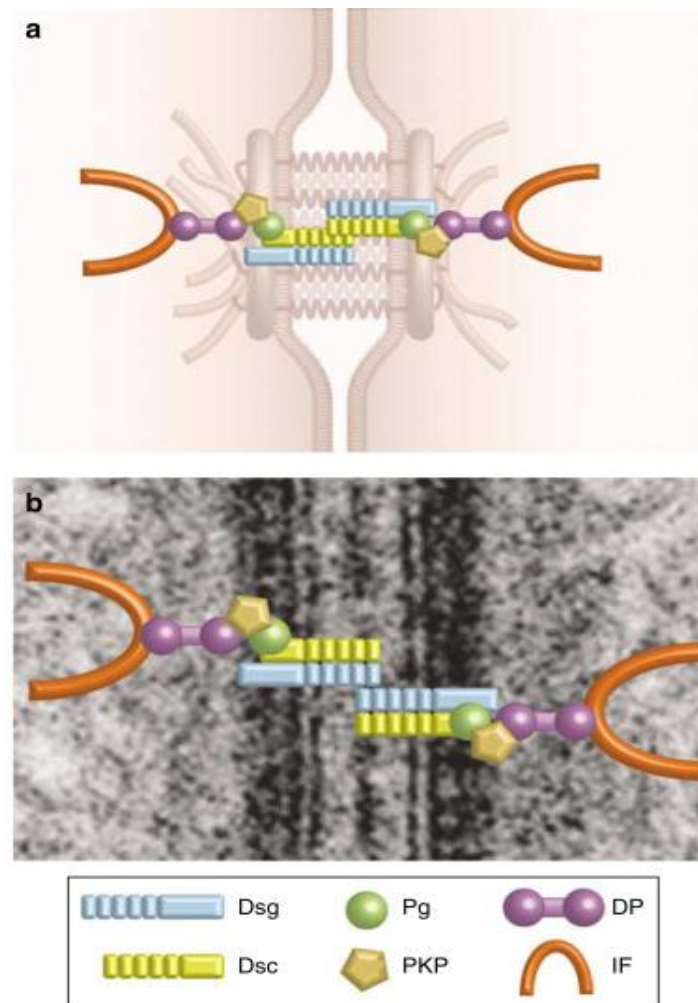


Figure 16: Plan moléculaire du desmosome.

(a) Schéma d'un desmosome «soudé par points» inspiré de (Staehelin et Hull, 1978) et (b) une micrographie électronique sur laquelle sont superposés les principaux constituants des protéines desmosomales de trois familles. Les cadhérines desmosomales transmembranaires , Dsg et Dsc, se lient à la protéine PG de la famille des tatou, qui à son tour ancre le membre de la famille des plakines DP et PKP. La plaque cytoplasmique, qui est en outre stabilisée par des interactions latérales entre ces protéines, ancre le cytosquelette IF au desmosome.

1-1-5-3 La kératohyaline :

La kératohyaline est accumulée dans la cornification (stratum granulosum) et la couche de cellules de l'épithélium (stratum spinosum) sous la forme de petits granules dans les cellules. La kératohyaline ne contient aucun groupe sulfhydryle ou pont disulfure. Au cours de la kératinisation ultérieure, elle est finalement convertie en kératine (la kératohyaline est

associée à l'éléidine, un intermédiaire avant la kératine). La kératine est transportée dans le stratum lucidum, ce qui explique pourquoi cette couche apparaît comme une ligne très mince. Elle sert à protéger contre la perte d'eau, l'évapotranspiration.[28]

1-1-5-4 Les kératinosomes :

Les kératinosomes ou corps de Odland ou MCG (membrane coating granules), (visibles juste en microscopie électronique à fort grossissement) sont apparus dans les couches superficielles de la couche épineuse, ils sont abondants en périphérie de la cellule petits organites ovalaires, entourés d'une membrane et présentant une striation périodique où alternent des bandes sombres fines (protéines) et des bandes claires plus larges (lipides).

Les bandes foncées constituent par des protéines qui contiennent à leurs tours des enzymes impliqués dans le métabolisme des lipides, des protéases et des antiprotéases.

Parmi les enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, il faut citer la stéroïde sulfatase qui est impliqué dans la transformation du sulfate de cholestérol en cholestérol libre ce dernier est impliqué dans **les ichtyoses liées au sexe**.

Les bandes claires contiennent des lipides polaires qui sont des phospholipides, du cholestérol et des glucosylcéramides (en particulier l'acylglucosylcéramide) qui vont se transformer en céramides, cholestérol, sulfate de cholestérol et acides gras libres qui représentent respectivement 45 à 50 %, 25 %, 5 % et 10 à 15 % des lipides du ciment intercornéocytaire.[29]

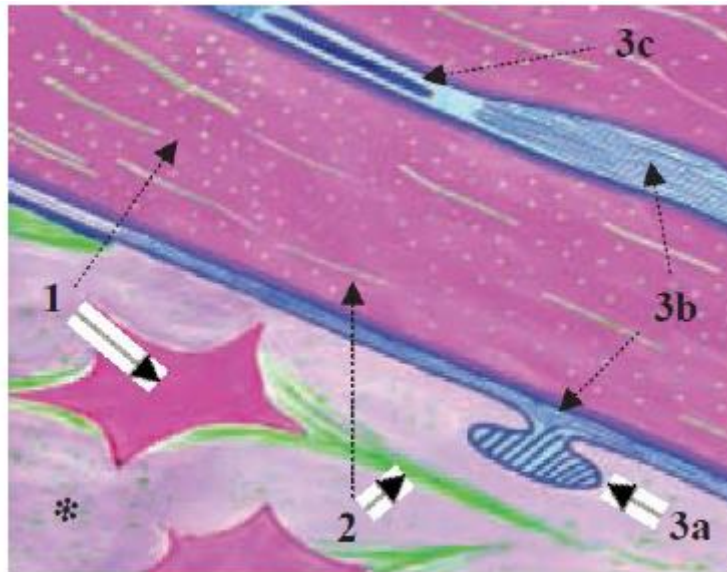


Figure 17: Les molécules de la différenciation épidermique terminale

1 = profilagrine () et filagrine ()

2 = filaments de kératine en trousseaux () et en réseau ()

3a = lipides polaires dans kératinosomes (phospholipides, cholestérol, glucosylcéramides)

3b = lipides du ciment intercornéocytaire (céramides, sulfate de cholestérol, acides gras libres)

3c = cornéodesmosine

* involucrine dans cytoplasme

1-1-5-5 Les molécules de l'enveloppe cornée :

Ils sont très nombreux parmi elles, la loricrine et l'involucrine sont les plus connues et les plus étudiées.

Il y a tout d'abord mise en place d'un réseau covalent de périplakine, d'envoplakine et d'involucrine formant une véritable armature protéique, qui s'étend progressivement depuis la plaque desmosomale sur toute la face interne de la membrane plasmique. Dans un deuxième temps, se met en place une monocouche lipidique au niveau de la face externe. Les acylcéramides, issus de la sécrétion des corps lamellaires, sont liés de façon covalente par des liens esters à l'échafaudage protéique déjà en place par l'action de la transglutaminase 1. Ils remplacent ainsi progressivement les phospholipides de la membrane plasmique. De façon concomitante, la structure protéique primaire est renforcée par la liaison covalente d'autres protéines telles que la loricrine, les protéines « Small Prolin Rich », des protéines de la

famille S100, les protéines « late-cornified envelope », l'hornerine, etc. Finalement, cette coque protéique est liée de manière covalente aux filaments de kératines et à la filaggrine. Au cours de sa mise en place, l'enveloppe cornée englobe une partie des composants intracellulaires et transmembranaires des desmosomes.[30]

1-2 Les mélanocytes :

Les mélanocytes sont situés à la surface du corps dans la peau constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme et également associés à des structures internes, telles que l'oreille interne et les yeux. Les mélanocytes de la peau synthétisent la mélanine pigmentaire qui est ensuite transférée aux kératinocytes. Ces cellules sont d'origine de crête neurale et des recherches récentes suggèrent que les mélanocytes de la peau sont dérivés de la même population que les cellules de Schwann. Les cellules de Schwann s'enroulent autour des processus axonaux nerveux en dehors du système nerveux central. Ces cellules en développement proviennent de cellules de la crête neurale migrant le long des fibres nerveuses en développement et ces cellules se différencient pour former des gaines de myéline qui entourent le nerf mature. Les cellules portent le nom de leur découvreur d'origine, un physiologiste allemand Theodor Schwann (1810-1882).[31]

Les mélanocytes se localisent dans la couche basale et étendent les processus entre les kératinocytes de la couche basale et le spinosum. Les mélanocytes produisent le pigment mélanine qui protège contre les rayons ultraviolets. La mélanine est produite dans des organites liés à la membrane appelés mélanosomes qui dérivent du Golgi. Les mélanosomes sont transportés jusqu'aux extrémités des processus mélanocytaires où les kératinocytes voisins phagocytent les mélanosomes .[32]

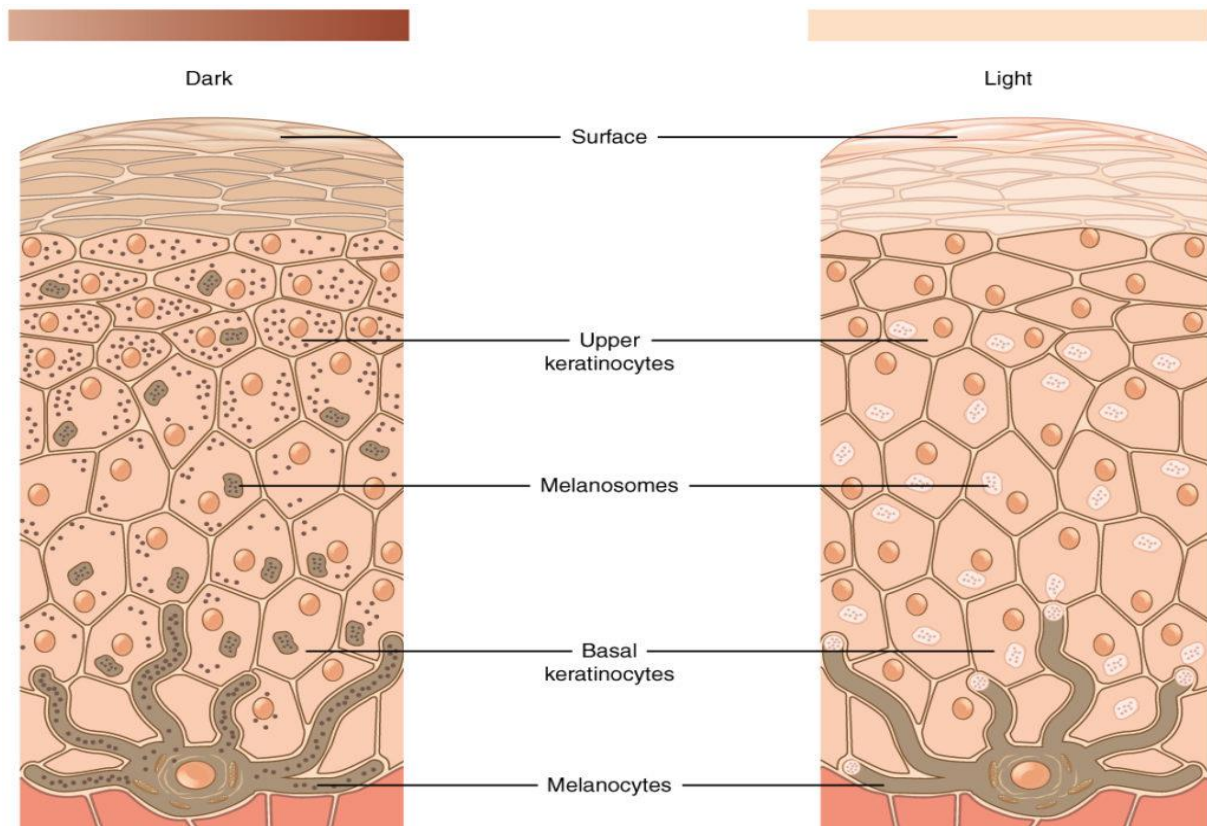


Figure 18: La coloration relative de la peau dépend de la quantité de mélanine produite par les mélanocytes dans la couche basale et absorbée par les kératinocytes.

1-3 Les cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans (Fig19), troisième population cellulaire de l'épiderme sont des cellules dendritiques de l'épiderme qui ont une fonction immunologique. Ils sont issus de la moelle osseuse et constituent environ 5% des cellules de l'épiderme. L'examen au microscope électronique montre des granules caractéristiques en forme de «raquette de tennis». Les cellules de Langerhans sont identiques aux macrophages tissulaires et présentent des antigènes aux lymphocytes, avec lesquels elles interagissent via des récepteurs de surface spécifiques. En tant que telles, les cellules de Langerhans sont des composants importants de la barrière immunologique de la peau. Les cellules de Langerhans constituent la première ligne de défense immunologique de la peau.[33]

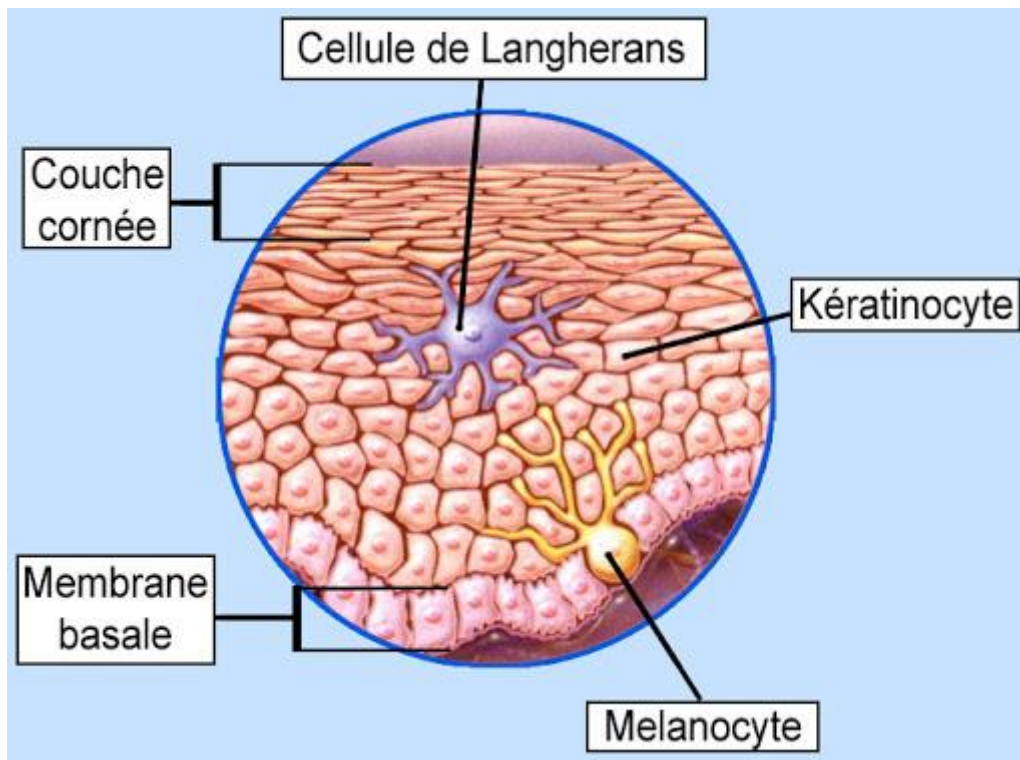


Figure 19: Localisation de cellule de Langerhans par rapport aux cellules de l'épiderme

Les cellules de Langerhans (LC) (figure 20) sont situées dans l'épiderme et ont des marqueurs distincts, y compris le CD1a et le récepteur de type lectine (CLR) Langerine (CD207). Les LC contiennent de gros granules appelés granules de Birbeck. L'une des voies utilisées par les LC pour délivrer l'antigène aux cellules T passe par la langerine, qui délivre l'antigène aux granules de Birbeck à présenter de manière restreinte à CD1a. La famille de molécules CD1 est associée à la présentation des glycolipides, et la présentation de l'antigène CD1a est indépendante de la localisation endosomale et de l'acidification. Les LC expriment de manière constitutive la E-cadhérine, une molécule d'adhésion homotypique qui ancre les LC aux kératinocytes voisins. À l'état d'équilibre, les LC immatures migrent vers le ganglion lymphatique et induisent une tolérance aux lymphocytes T. Pendant l'inflammation, les LC migratrices régulent à la hausse les molécules du CMH de classe II, les molécules co-stimulantes telles que CD40 et CCR7, tandis que l'expression de la E-cadhérine est régulée à la baisse, ce qui facilite le désengagement de la LC des kératinocytes voisins. Chez les souris, les LC se sont révélés être in situ auto-renouvellement et ne sont pas remplacés par le transfert

de la moelle osseuse à l'état stationnaire; les données étayant leur rôle en tant qu'APC immunogènes sont contradictoires.[34]

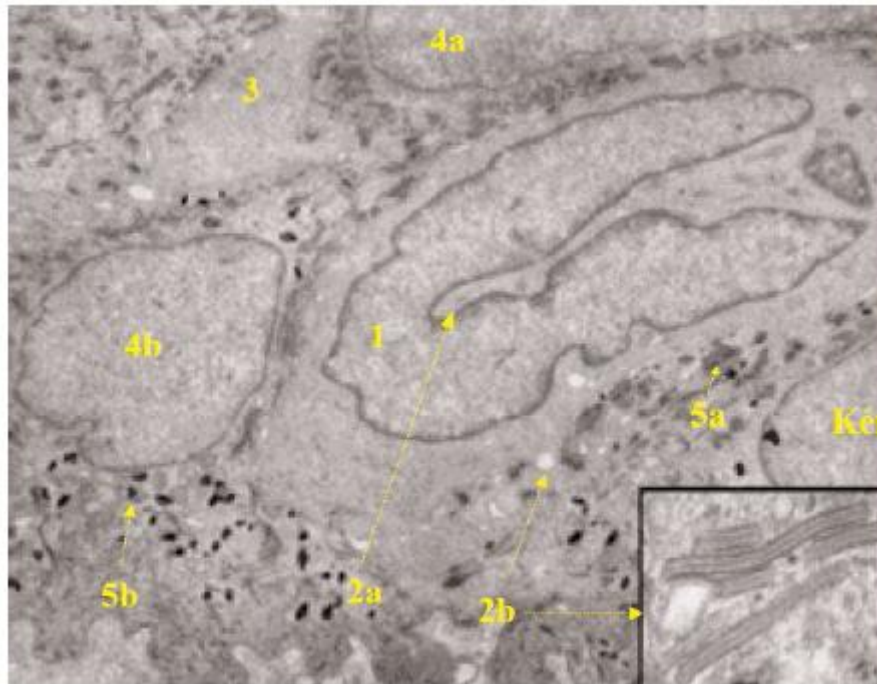


Figure 20: Cellule de Langerhans en microscopie électronique

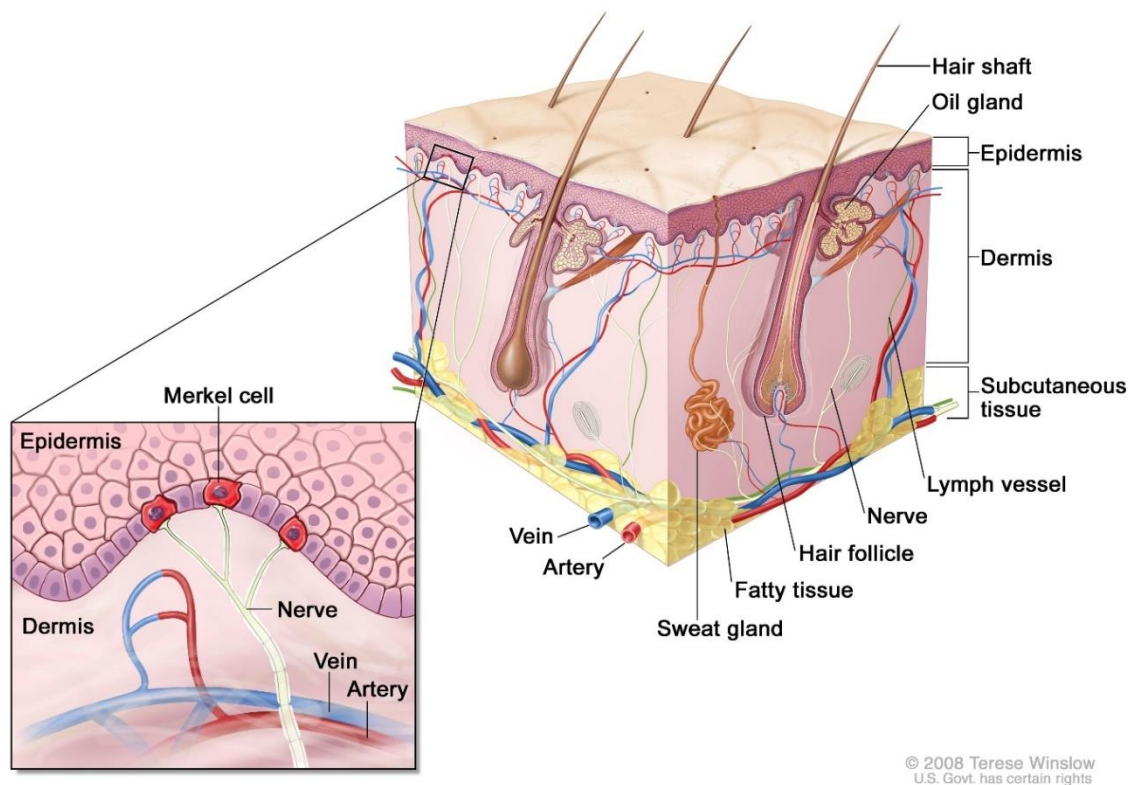
- 1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans
- 2a, 2b et encart = granules de Birbeck
- 3 = prolongement de la cellule de Langerhans
- 4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants
- 5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

1-4. Les cellules de Merkel

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Elles ont été découvertes par Friedrich Sigmund Merkel en 1875. Ils se trouvent dans la couche basale de l'épiderme. Les cellules de Merkel sont de forme ovale et leur membrane interagit avec les terminaisons nerveuses de la peau avec des structures de type synapse. De leur côté opposé, ils présentent des processus cytoplasmiques qui s'étendent dans et entre les kératinocytes et auxquels ils sont liés par des desmosomes. Les cellules de Merkel fonctionnent comme des mécano-récepteurs de type 1 et peuvent détecter des touches

légères. Ils font partie des organes tactiles de la peau, qui comprennent les disques de Merkel, les corpuscules de Pacin, les corpuscules de Meissner et les terminaisons de Ruffini.[35]

Les cellules de Merkel(fig.21) sont dispersées parmi les kératinocytes basaux et se trouvent souvent à proximité ou en contact avec des nerfs très fins non myélinisés, avec lesquels elles forment des synapses. Les cellules de Merkel sont présentes individuellement ou en grappes appelées corpuscules tactiles. Ils sont attachés aux cellules épidermiques adjacentes par de nombreuses connexions desmosomes, mais leurs tonofilaments , contrairement à ceux des kératinocytes, ne sont pas regroupés en faisceaux. Dans le cytoplasme des cellules de Merkel se trouvent de nombreux granules denses liés à la membranequi contiennent des catécholamines. les cellules de Merkel servent de mécanorécepteurs d' adaptation. Tumeurs à cellules de Merkel sont rares mais comptent parmi les cancers de la peau les plus mortels.[36]



© 2008 Terese Winslow
U.S. Govt. has certain rights

Figure 21: Anatomie de la peau montrant l'épiderme, le derme et le tissu sous-cutané. Les cellules de Merkel se trouvent dans la couche de cellules basales à la partie la plus profonde de l'épiderme et sont connectées aux nerfs.

2-JONCTION DERMO-EPIDERMIQUE (JDE) :

La jonction dermo-épidermique (DEJ) (fig.22) est une structure clé de la peau. De nombreuses maladies acquises et héréditaires affectent la DEJ. De nouvelles connaissances ont été acquises sur la composition chimique du DEJ, dont au moins 20 composants protéiques ont été identifiés à ce jour[37]. Au niveau ultrastructurel, la jonction épidermique-dermique est composée de quatre zones composantes: (1) la membrane plasmique basocellulaire avec ses dispositifs de fixation spécialisés ou hémidesmosomes, (2) une zone de lucidité électronique, la lamina lucida, (3) la lame basale, et (4) les composants fibreux de la lame sous-basale, y compris les fibrilles d'ancrage, les faisceaux de microfibrilles dermiques et les fibres de collagène. La "membrane basale" microscopique optique comprend uniquement la zone fibreuse de la lame sous-basale. D'autres types de cellules, y compris les mélanocytes et les cellules de Merkel, se trouvent également à la jonction épidermique-dermique. Les structures à la jonction tirent leur origine de l'épiderme et du derme: la lame basale est principalement d'origine épidermique, les fibrilles d'ancrage d'origine dermique.[38]

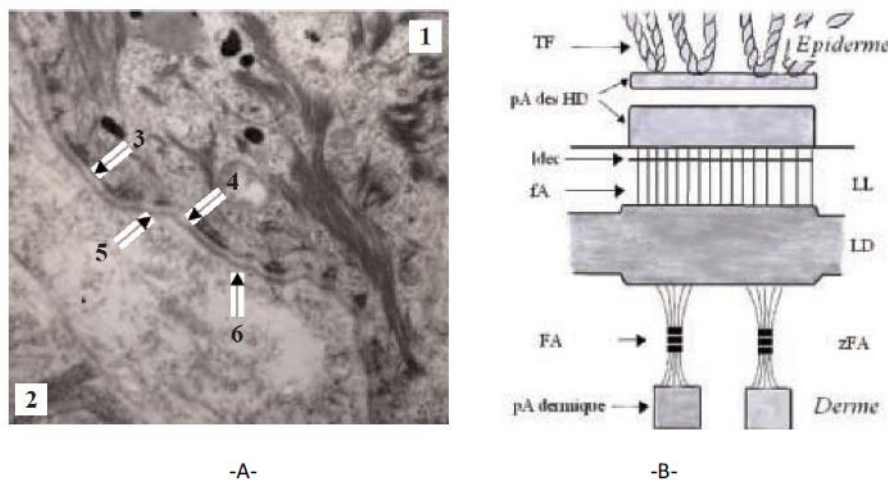


Figure 22: La jonction dermo-épidermique

A. Microscopie électronique à faible grossissement

1 = épiderme, 2 = derme, 3 = membrane cytoplasmique, 4 = lamina lucida, 5 = lamina densa, 6 = zone des fibrilles d'ancrage

B. Schéma des complexes d'ancrage dermo-épidermiques

LL = lamina lucida, LD = lamina densa, zFA = zone des fibrilles d'ancrage, TF = tonofilaments, pA des HD = plaque d'ancrage des hémidesmosomes, ldec =

ligne dense extracellulaire, fA = filaments d'ancrage, FA = fibrilles d'ancrage, pAdermique = plaques d'ancrage dermiques

3- LE DERME

Le derme (figure.23) est une couche de tissu conjonctif prise en sandwich entre l'épiderme et le tissu sous-cutané. Le derme est une structure fibreuse composée de collagène, de tissu élastique et d'autres composants extracellulaires qui comprend le système vasculaire, les terminaisons nerveuses, les follicules pileux et les glandes. Le rôle du derme est de soutenir et de protéger la peau et les couches plus profondes, d'aider à la thermorégulation et d'aider à la sensation. Les fibroblastes sont les cellules primaires du derme, mais les histiocytes, les mastocytes et les adipocytes jouent également un rôle important dans le maintien de la structure et de la fonction normales du derme.[39]

Le derme est divisé en deux couches : le derme papillaire et le derme réticulaire. Le derme papillaire est la couche superficielle, située profondément dans l'épiderme. Le derme papillaire est composé de tissu conjonctif lâche hautement vasculaire. La couche réticulaire est la couche profonde, formant une couche épaisse de tissu conjonctif dense qui constitue l'essentiel du derme.[40]

Le collagène est le principal composant du derme. Plus précisément, le collagène de type I et de type III se trouve en abondance. Les fibres élastiques jouent également un rôle structurel important au sein du derme. Les fibres élastiques sont composées de microfibrilles d'élastine et de fibrilline. Contrairement au collagène, la configuration biochimique de l'élastine permet le glissement, l'étirement et le recul des fibres. Le derme réticulaire comprend des fibres élastiques épaisses. Deux sous-types de fibres élastiques méritent une discussion plus approfondie: les fibres d'élaunine et d'oxytalane. Les fibres Elaunin sont des fibres élastiques disposées horizontalement situées près de la jonction du derme papillaire et réticulaire. Les fibres oxytalanes sont des fibres élastiques perpendiculaires présentes dans le derme papillaire. [40]

Le derme abrite les vaisseaux sanguins, les terminaisons nerveuses, les follicules pileux et les glandes. Il existe de nombreux types de cellules dans le tissu conjonctif du derme, notamment les fibroblastes, les macrophages, les adipocytes, les mastocytes, les cellules de Schwann et

les cellules souches. Les fibroblastes sont la principale cellule du derme. Les mastocytes se trouvent généralement autour des capillaires dermiques.



Figure 23:Le derme 1 = derme papillaire avec capillaires 2 = partie superficielle du derme réticulaire Histologie standard en HES

4-L'HYPODERME

Enfin, le derme repose sur une couche de tissu conjonctif lâche appelée hypoderme(Figure.24).

Le fascia réduit la friction entre le derme et la musculature plus profonde, tandis que le tissu adipeux participe aux mécanismes de thermorégulation et disperse les forces générées par l'impact direct.

Il existe une variation géographique dans la distribution du tissu adipeux superficiel, car les individus vivant dans un climat plus froid ont tendance à avoir une plus grande quantité de graisse que ceux vivant dans des climats plus chauds. Cependant, la quantité de graisse sous-cutanée présente chez un individu est une indication des réserves lipidiques de cette personne et, par extension, de sa consommation alimentaire en lipides. Un petit faisceau de muscles lisses appelé muscle arrector pili qui sert à relier la partie profonde du follicule pileux au

derme superficiel provient de cette couche. La contraction de ces muscles due à une peur extrême ou au froid provoque l'érection des cheveux et le plissement de la peau, communément appelé chair de poule.[41]

5- LES ANNEXES CUTANÉES OU EPIDERMiques

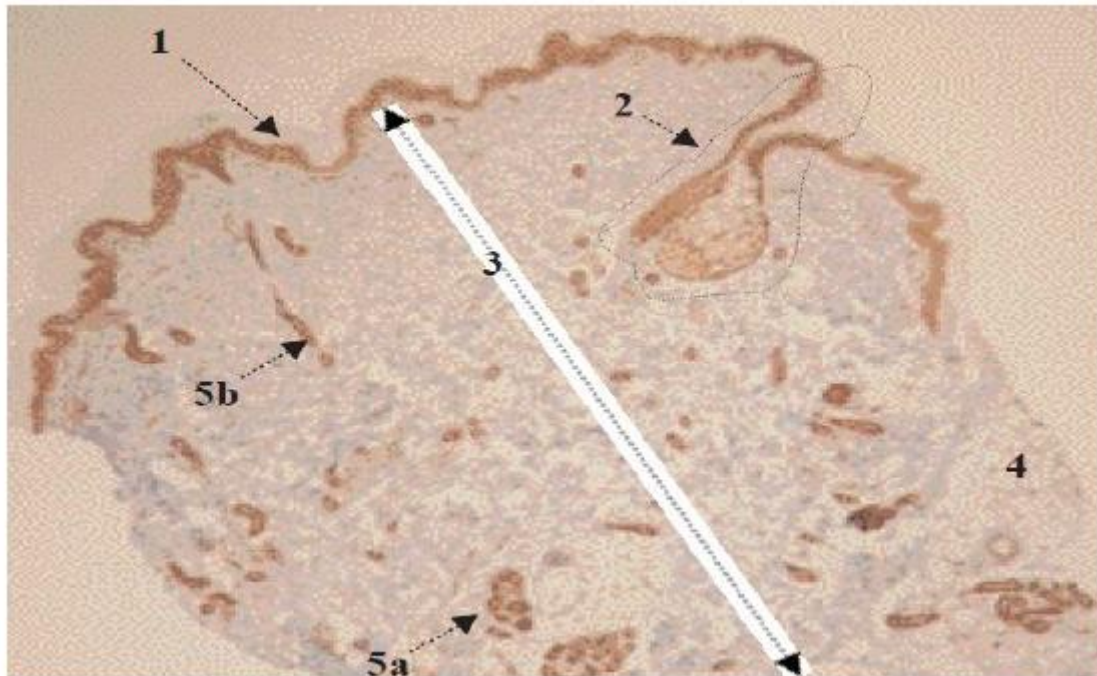


Figure 24: Derme, hypoderme et annexes épidermiques

- 1 = épiderme
 - 2 = follicule pilo-sébacé
 - 3 = derme
 - 4 = hypoderme
 - 5 = glandes sudorales eccrines (5a = portion sécrétrice, 5b = portion excrétrice)
- Immunomarquage en peroxydase, de la bêta-caténine

De nombreuses structures sont dérivées du tissu épidermique. Gardez à l'esprit que ce n'est pas parce qu'une structure est dérivée de l'épiderme qu'elle se trouve dans l'épiderme.

Les follicules pileux (fig.25) sont enfermés par une invagination de l'épiderme dans le derme connu sous le nom de gaine radiculaire externe. Ils contiennent de la kératine spécialement organisée intégrée dans de longues structures tubulaires. N'oubliez pas que les follicules pileux sont généreux en sang et en nerfs. Il existe trois états de follicules pileux:

- Anagen - Les follicules en croissance synthétisent les cheveux. Ils sont longs et les plus nombreux dans le cuir chevelu.
- Catagène - Les follicules en résorption sont dans une courte phase de régression qui signale la fin de la croissance active des cheveux.
- Télogène - Les follicules au repos contiennent un cheveu entièrement formé.

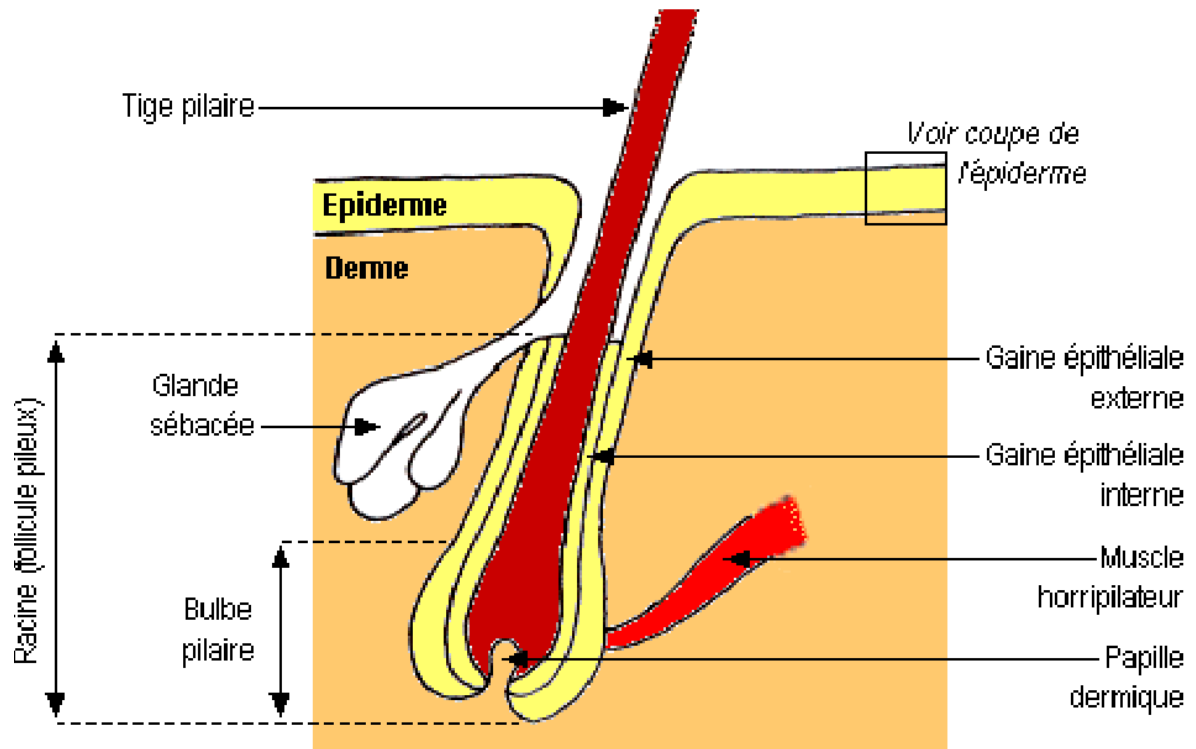


Figure 25: follicule pileux

Les glandes sébacées (figure 26) sont des glandes alvéolaires en forme de poire qui sécrètent une substance huileuse appelée sébum, qui hydrate et imperméabilise les cheveux. Ils sont généralement attachés aux follicules pileux près du muscle arrector pili, ce qui permet aux cheveux de «se tenir debout». Un plexus capillaire étendu caractérise les glandes sébacées.

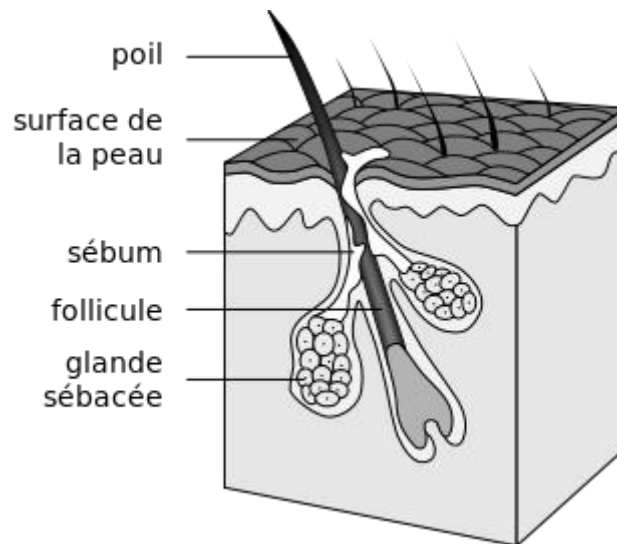


Figure 26: La glande sébacée

Les glandes sudoripares eccrines (figure 27) se produisent sur la majeure partie de la peau. Ils se composent de longs tubules s'étendant de l'épiderme jusqu'au derme ou à l'hypoderme. La partie sécrétoire de chaque glande est étroitement enroulée et apparaît comme une collection de tubules en coupe transversale. Il est entouré de cellules myoépithéliales, qui contiennent des filaments d'actine. Ces cellules reçoivent l'apport des fibres nerveuses, ce qui les fait se contracter et expulser la sueur de la glande. Gardez à l'esprit les organes qui n'ont pas de glandes sudoripares eccrines: le gland du pénis, la surface interne du prépuce, le clitoris et les petites lèvres.[42]

Sweat and sebaceous glands

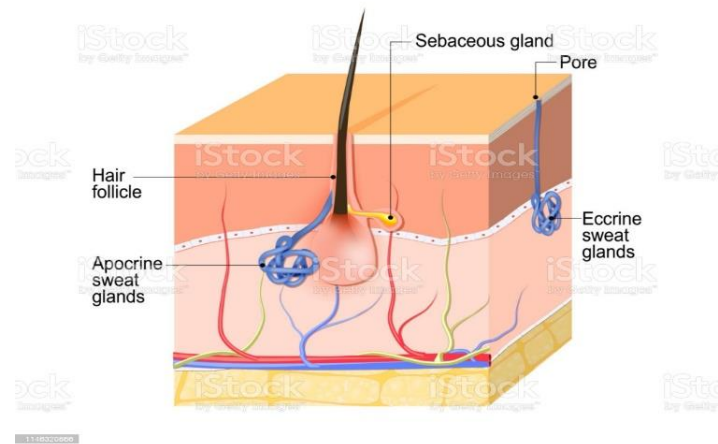


Figure 27: La glande sudoripare Eccrine et apocrine



PHYSIOPATHOLOGIE :

Pratiquement tous les types d'ichtyose présentent des propriétés anormales des deux couches cutanées les plus externes, la couche granuleuse et la couche cornée, entraînant des altérations de la fonction de barrière cutanée. Cependant, il existe des différences importantes dans les défauts moléculaires de la déficience de la barrière dans différents types d'ichtyose, ainsi que des différences dans les réponses compensatoires induites par la peau, qui déterminent dans une large mesure les signes et symptômes du patient.[43], [44] Pour une discussion complète de ces questions, une brève description du processus normal de kératinisation n'est pas hors de propos.[45]

Parmi les nombreuses fonctions de la peau, la plus importante est probablement d'agir comme une barrière contre la perte d'eau Trans épidermique illimitée (TEWL) et l'exposition à divers facteurs environnementaux nocifs. La couche cornée est la composante essentielle de la barrière, constituée principalement d'un compartiment cellulaire (cornéocytes) et un compartiment intercellulaire (lipides dérivés kératinocytes) ponté par de nombreux cornéodesmosomes qui subissent une dégradation protéolytique sur l'excrétion de cornéocytes. Ce processus protéolytique est une fonction complexe impliquant plusieurs enzymes et anti-protéases.[46]

Au cours de la différenciation terminale des kératinocytes, une synthèse et une modification abondantes de lipides et de protéines spécifiques se produisent dans la couche supérieure du spinosum, ce qui est essentiel pour une fonction de barrière et une hydratation appropriée de la couche cornée. Les différents lipides sont transportés vers la couche cornée de plusieurs manières différentes. Alors que le sulfate de cholestérol peut diffuser librement du cytosol vers les espaces extracellulaires [47], les acides gras libres, le cholestérol et les glycosylcéramides (précurseurs des céramides stratum corneum) sont d'abord entassés dans les corps lamellaires, avec un certain nombre d'enzymes et de peptides antimicrobiens[48]. Dans la couche supérieure granulosum, les corps lamellaires commencent à fusionner avec la membrane plasmique et libèrent leur contenu dans l'espace intercellulaire, formant un continuum de lipides organisés en structures lamellaires. Simultanément, les granules de kératohyaline, contenant 400 kDa de profilaggrine, commencent à libérer 37 kDa de monomères de filaggrine après clivage par des protéases spécifiques. Les monomères de

filaggrine se lie à la kératine, ce qui entraîne une compression du cytosquelette, et sont ensuite dégradés en, par exemple, l'acide urocanique et l'histidine, qui fournissent une protection UV et une hydratation (le facteur hydratant naturel).[45]

Une réticulation de l'involucrine dérivée des kératinocytes et de la loricrine se produit également lors de la transition des cellules granulaires aux cornéocytes, ce qui entraîne une enveloppe cellulaire cornifiée rigide (CE). La principale enzyme impliquée dans ce processus est la transglutaminase 1 (TGm-1). Les kératinocytes suprabasaux synthétisent également de nouveaux types de kératines (KRT1, KRT2 et KRT10) qui forment des hétérodimères qui se polymérisent facilement en filaments intermédiaires, essentiels pour la stabilité et l'intégrité cellulaires.[45]

L'élément crucial de toute cette discussion est le stress dramatique auquel l'épiderme est exposé à la naissance, reflétant le passage d'un environnement fœtal hydraté à un environnement sec postnatal. Ce stress aura un impact marqué sur le processus de cornification, en particulier dans le cas d'un épiderme pathologique, comme dans l'ichtyose congénitale.[45]

Anomalies courantes ou idiopathiques dans l'ichtyose

En principe, l'hyperkératose est le résultat combiné ou isolé de trois mécanismes: hyperprolifération épidermique, augmentation de la cohésion des cornéocytes et diminution de la desquamation de la surface de la peau. Surtout dans les types sévères d'ichtyose, ces trois mécanismes peuvent être opérationnels. L'hyperprolifération peut être considérée comme une réponse homéostatique qui se poursuivra tant que le défaut barrière sous-jacent persiste. Une synthèse accrue des lipides épidermiques est également une réponse très courante.[43] Une exception notable à ce schéma d'événements est l'ichtyose liée à l'X due à un déficit en stéroïde sulfatase conduisant à une accumulation de sulfate de cholestérol qui va inhiber la protéolyse des cornéodesmosomes et donc empêcher la desquamation[49]. Cette rétention des cornéocytes compense apparemment de nombreux défauts intrinsèques de la barrière lipidique, expliquant également pourquoi la machinerie de réparation épidermique semble au repos dans la peau affectée des patients par rapport aux patients atteints d'ichtyose vulgaire de gravité comparable, présentant des altérations majeures de l'activation des gènes associés à la réparation de barrière [49]–[51].

Dans les formes sévères d'ichtyose, telles que l'ARCI et l'ichtyose épidermolytique, l'érythème est une autre caractéristique commune. Dans une certaine mesure, ce signe d'inflammation cutanée peut être expliqué par les cytokines libérées par l'épiderme en réponse à un défaut majeur de la barrière cutanée, mais on ne sait toujours pas exactement comment il se produit. Dans un rapport récent, les profils immunitaires d'un groupe de patients atteints d'ichtyose ont été analysés et corrélés aux caractéristiques cliniques et aux valeurs TEWL. Il est intéressant de noter que les patients présentant une ARCI sévère et une ichtyose épidermolytique ont montré des profils immunitaires proches du psoriasis (induction de gènes liés à l'interleukine [IL] -17, etc.), sauf que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) était normal [52].

Autres conséquences pathologiques

Surtout, les défauts de barrière dans l'ichtyose non syndromique peuvent en soi avoir des conséquences systémiques. Par exemple, une pénétration accrue des allergènes peut aider à expliquer la sensibilisation atopique dans l'ichtyose vulgaire et, très probablement, également dans le syndrome de prématurité ichtyose (IPS). Incidemment, le terme "syndrome" est probablement un terme impropre pour cette dernière maladie, car toutes ses caractéristiques extra-cutanées, y compris la prématurité et l'asphyxie néonatale, peuvent être expliquées par des défauts intrinsèques de l'épiderme provoquant une accumulation massive de débris cutanés dans le liquide amniotique à partir de la mi-gestation. L'IPS est donc inclus parmi les ARCI dans cette publication et dans des publications antérieures [53], [54].

D'autres conséquences systémiques d'une ichtyose sévère et non syndromique, en particulier chez les nourrissons arlequins, sont l'augmentation des besoins caloriques et nutritionnels. Cela est dû à une combinaison de surchauffe due à l'anhidrose, d'augmentation du renouvellement épidermique et d'inflammation cutanée, entraînant au total un risque de retard de croissance[55]. Une autre complication est une sensibilité accrue aux infections bactériennes, principalement en raison de fissures cutanées et d'érosions. Cependant, dans l'IH et l'ichtyose épidermolytique, l'augmentation de la sensibilité peut également s'expliquer par une libération déficiente de peptides antimicrobiens (AMP) par des corps lamellaires anormaux[56]. D'un autre côté, il a été récemment démontré que les AMP épidermiques étaient régulées à la hausse dans l'ichtyose en raison d'un déficit en TGM-1, expliquant peut-

être pourquoi l'infection cutanée n'est pas un problème majeur chez tous les patients atteints d'ARCI.[45]

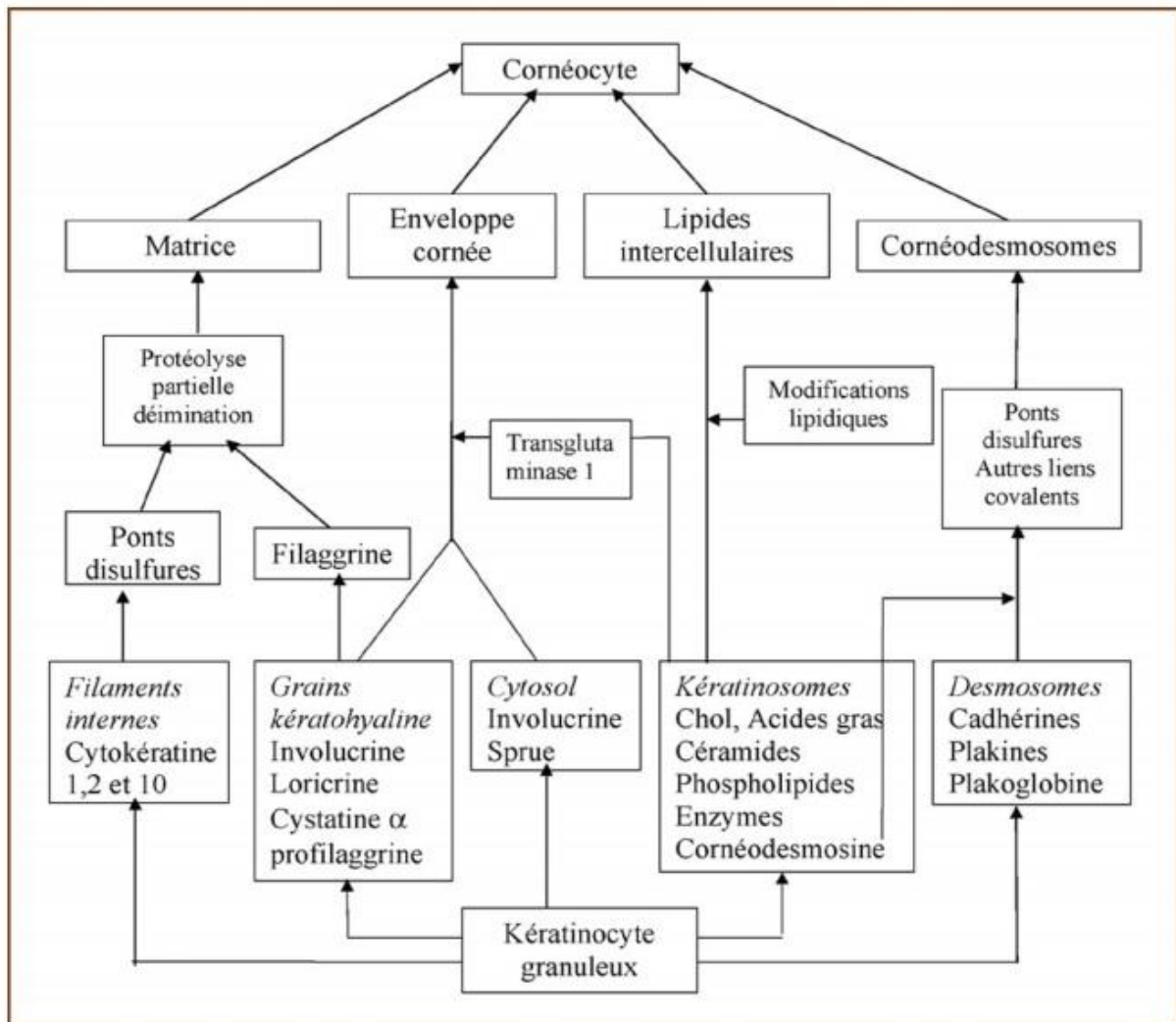


Figure 28: différenciation de l'épiderme.



Classification des ichtyoses :

Le projet de classification a débuté lors de la première conférence mondiale sur l'ichtyose en 2007. Un vaste réseau international d'experts cliniciens, pathologistes de la peau et généticiens a entretenu un dialogue interactif pendant 2 ans, aboutissant finalement à la première conférence de consensus sur l'ichtyose qui s'est tenue à Sorèze, en France, Les 23 et 24 janvier 2009, où des sous-comités sur différentes questions ont proposé une terminologie qui a été débattue jusqu'à ce qu'un consensus soit atteint.[57]

Il a été convenu qu'actuellement la nosologie devrait rester basée sur la clinique. Les formes « syndromiques » et « nonsyndromiques » fournissent une subdivision majeure utile. Plusieurs termes cliniques et noms de maladies controversés ont été redéfinis :

L'ichtyose vulgaire (IV) le plus fréquent et l'ichtyose récessive liée à l'X (XLRI) sont classés comme « ichtyoses communes ».[58]

Le groupe causé par les mutations de la kératine est désigné par le terme générique « ichtyoses kératinopathiques » - sous lequel sont inclus :

- L'ichtyose épidermolytique,
- L'ichtyose épidermolytique superficielle
- L'ichtyose hystrix de Curth-Macklin.

Le groupe des ichtyoses congénitales autosomique récessive est proposé comme terme générique pour désigner :

- L'ichtyose arlequin,
- L'ichtyose lamellaire
- le groupe des érythrodermies ichtyosiformes congénitales.[57]

Les ichtyoses syndromiques en plus de l'atteinte cutanée touchent au moins un autre organe ou système :

- Syndrome d'ichtyose folliculaire, d'alopécie et de photophobie (IFAP)
- Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle
- Syndrome de Netherton
- Trichothiodystrophie (TTD)
- Syndrome de Sjögren-Larsson (SLS)

- Maladie de Refsum
- Syndrome d'ichtyose-hypotrichose
- Le syndrome de kératite-ichtyose-surdité (KID)
- La maladie du stockage des lipides neutres
- Syndrome Pré-maturé de l'ichtyose



Epidémiologie :

1. À L'ÉCHELLE MONDIAL

1.1 La fréquence

1.1.1 À l'échelle internationale :

Des études montrent qu'une prévalence plus élevée de l'ichtyose liée à l'X par rapport à l'ichtyose vulgaire peut être notée au Mexique, ce qui est nettement différent de l'expérience des États-Unis. Au Royaume-Uni, l'incidence de l'ichtyose vulgaire a été rapportée à 1 cas pour 250 habitants sur une population d'étude de 6501 écoliers en bonne santé. De même, dans une autre grande étude épidémiologique, l'incidence de l'ichtyose récessive liée à l'X était de 1 cas sur 6 190 hommes. Dans une étude de population danoise, l'incidence prévue de l'ichtyose récessive liée à l'X était de 1 cas pour 2000 hommes. Dans une étude danoise, Bygum et al ont conclu que l'ichtyose épidermolytique avait une prévalence d'environ 1 sur 350 000, avec un pourcentage élevé de mutations de novo (75%). Dans le sud de l'Italie côtière, la fréquence de l'ichtyose récessive liée à l'X a été estimée à 1,98 chez 10 000 hommes. En Chine, l'ichtyose vulgaire a une prévalence de 2,29%. [59]

1.1.2 En États-Unis :

L'ichtyose vulgaire est la forme la plus courante, il a un caractère autosomique dominant avec une incidence de 1 cas pour 300 habitants. L'hyperkératose épidermolytique est une maladie autosomique dominante avec une incidence de 1 cas pour 300 000 habitants. L'ichtyose lamellaire, une forme plus sévère de dermatose, est un trait autosomique récessif avec une incidence de 1 cas pour 300 000 habitants. L'ichtyose récessive liée à l'X a une incidence de 1 cas pour 6000 hommes. [59]

1.1.3 En France :

La prévalence a été estimée à 13,3 par million de personnes (/ M). En ce qui concerne l'ichtyose congénitale autosomique récessive, la prévalence a été estimée à 7 / M, avec une prévalence de l'ichtyose lamellaire et de l'érythrodermie ichtyosiforme congénitale de 4,5 / M et 1,9 / M, respectivement. La prévalence des formes kératinopathiques a été estimée à 1,1 / M. La prévalence des formes syndromiques (toutes formes cliniques confondues) a été estimée à 1,9 / M. [60]

1.2.Mortalité / morbidité

Un risque accru de cancer des testicules chez les hommes atteints d'ichtyose vulgaire a été suggéré. De plus, une incidence accrue de maldescents testiculaires, de cryptorchidie, d'anomalies de la numération des spermatozoïdes ou de la motilité conduisant à l'infertilité et au cancer des testicules a été rapportée chez des patients atteints d'ichtyose récessive liée à l'X.[59]

1.3.La race

En général, toutes les races peuvent être affectées dans les formes héréditaires et acquises d'ichtyose.

1.4.Sexe

L'ichtyose récessive liée à l'X est beaucoup plus fréquente chez les hommes. Elle est causée par une carence en STS. Parce que cette enzyme joue un rôle important dans le métabolisme des androgènes, les hommes atteints de cette maladie ne présentent pas d'alopécie androgénique ou ne développent que des formes bénignes de ce type courant de perte de cheveux.[59]

2-AU MAROC :

2.1.Patients et méthodes

Une étude rétrospective était réalisée en 2012 au sein du service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat durant la période allant de 2008 à 2011 portée sur une série de 22 cas d'ichtyose génétique chez des enfants entre 04 mois et 12 ans dans le but de réaliser une étude épidémiologique au sein du service.[61]

2.2.Résultats

Les ichtyoses sont rares touchent environ 1/300 000 naissances. Les principales formes cliniques sont : l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose récessive liée à l'X, l'ichtyose congénitale autosomique récessive dont il existe plusieurs phénotypes en particulier l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse, et enfin, l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse.

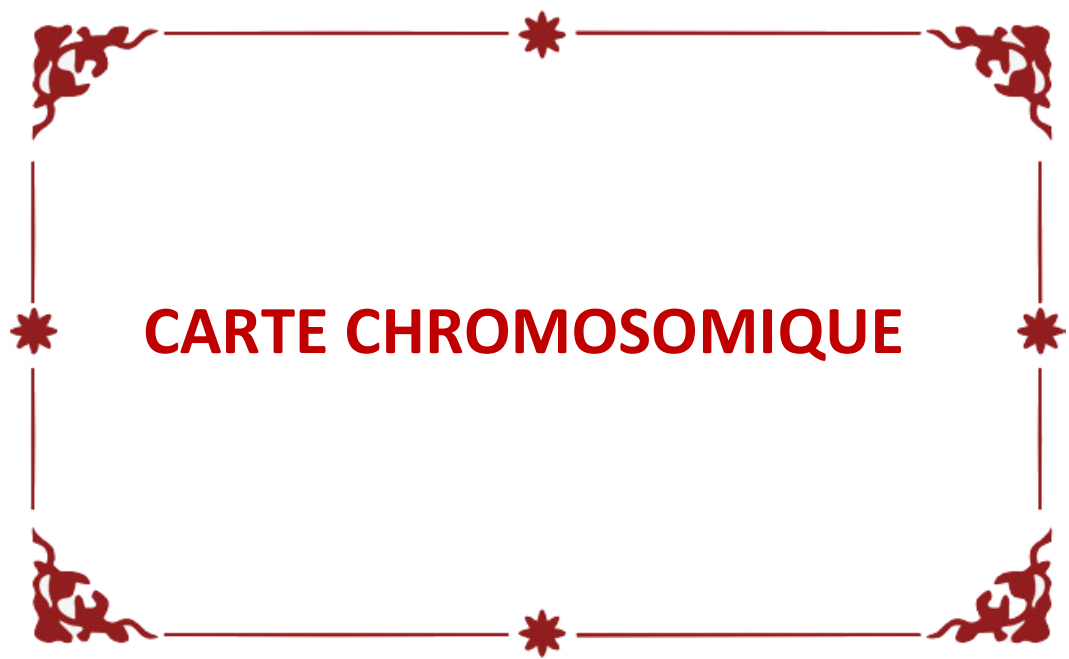
Les ichtyoses touchent de façon égal les deux sexes sauf l'ichtyose récessive liée à l'X qui est plus fréquent chez les hommes.

Dans cette étude, entre les 22 cas d'ichtyoses étudiées : 9 cas d'ichtyose vulgaire, 7 cas d'ichtyose lamellaire et 6 cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse. Ces formes sont les formes les plus fréquentes d'ichtyose.

L'ichtyose vulgaire présente la forme la plus fréquente des ichtyoses représentant 41 % des cas.

L'âge de survenue était variable entre 4 mois et 11 ans avec un moyen d'âge de 6,16 ans.

Tous les cas avaient une notion de consanguinité familiale. La moitié entre eux avait une notion d'atopie familiale.[61]



Carte chromosomique:

La carte chromosomique permet de mettre en évidence le gène en cause de chaque type d'ichtyose, dans ce chapitre on va mettre le point sur les différents gènes en cause et les nouvelles découvertes génétiques de chaque type d'ichtyose.

1- ICTHYOSE VULGAIRE :

L'ichtyose vulgaire (IV) est l'un des troubles héréditaires les plus courants. Génétiquement, IV est hérité d'une manière autosomique dominante [62]. A ce jour, un seul gène responsable de IV a été cartographié sur le chromosome 1q22 le gène de la filaggrine (FLG), qui code pour une protéine d'agrégation de filament de kératine essentielle à la formation et à l'hydratation de la barrière épidermique [63]–[65], mais une hétérogénéité génétique existe.

Une étude était réalisée en 2008 afin d'identifier d'autre locus de l'ichtyose vulgaire, sur deux familles chinoises avec IV autosomique dominante. Le gène a d'abord été exclu comme gène causant la maladie dans les deux familles. La plus grande famille a ensuite été caractérisée par une analyse de liaison à l'échelle du génome pour identifier un nouveau locus génétique pour IV. Une liaison significative a été identifiée avec des marqueurs sur le chromosome 10q22.3 – q24.2 avec un score LOD (un score LOD de 3 signifie que les chances sont de mille contre un que les deux gènes soient liés) maximal de 3,19. Aucun autre marqueur n'a montré un score LOD > 1,5. Une cartographie fine a défini le nouveau locus génétique dans une région de 20,7 cM entre les marqueurs *D10S569* et *D10S1709*. La deuxième famille a également montré un lien positif avec la même région 10q22.3 – q24.2. Le score LOD maximal combiné dans les deux familles était de 3,95. L'identification de la liaison dans deux familles indépendantes fournit des preuves génétiques solides qu'un gène précédemment non signalé pour IV est localisé sur le chromosome 10q22.3 – q24.2. Des études futures des gènes candidats au locus 10q IV identifieront un gène spécifique, qui fournira des informations sur la pathogenèse de IV.[66]

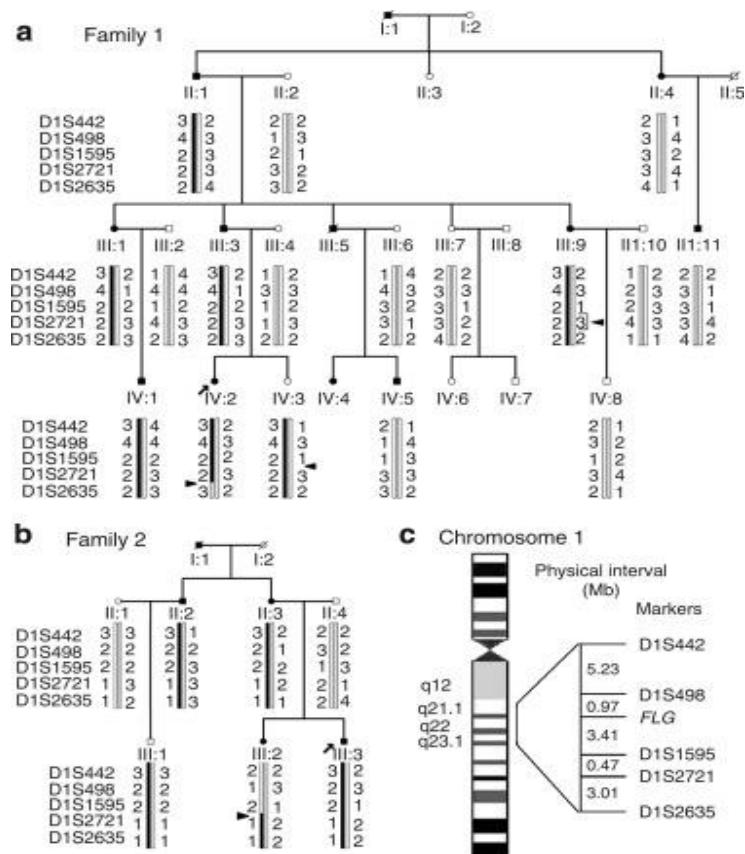


Figure 29: Exclusion du lien avec le gène *FLG* sur le chromosome 1q dans deux familles chinoises avec IV.

(a) La structure généalogique de la famille 1 et les résultats du génotypage pour quatre marqueurs sur le chromosome 1q22. Les individus affectés sont représentés par des carrés pleins (mâles) ou des cercles pleins (femelles), et les individus normaux sont indiqués par des symboles ouverts. Les personnes décédées sont signalées par des barres obliques (/). Le proband est indiqué par une flèche. Les haplotypes sont représentés avec des barres verticales, un haplotype lié à la maladie avec des barres pleines et des haplotypes normaux avec des barres ouvertes. Les positions pour les recombinaisons sont indiquées par des pointes de flèches. (b) La structure généalogique de la famille 2 et les analyses de liaison et d'haplotype dans la famille. (c) Idéogramme du chromosome 1 montrant la position et la distance du *FLG* à ses marqueurs flanquants.[67]

2- ICTHYOSE RÉCESSIVE LIÉE À L'X:

L'ichtyose récessive liée à l'X est un trouble causé par une mutation de l'enzyme stéroïde sulfatase (STS). Le STS est impliqué dans le métabolisme du sulfate de cholestérol dans la peau. Une carence en STS conduit à une accumulation de sulfate de cholestérol dans la couche externe de la peau conduisant à une barrière cutanée dysfonctionnelle et à la rétention des cellules cutanées externes (cornéocytes) provoquant la desquamation typique.[68]

Le gène codant pour STS a été cartographié à la partie distale du chromosome X (figure.30).

- 90% des patients atteints d'ichtyose liée à l'X ont des délétions complètes de ce gène.
- Les autres cas incluent des délétions partielles ou des mutations ponctuelles.
- Des délétions peuvent survenir dans les gènes voisins provoquant un défaut génétique contigu.

L'hérédité de l'ichtyose liée à l'X est récessive car il y a des individus possédant également un gène STS normal, mais le gène n'exprime pas son phénotype.

Les femelles ont deux chromosomes X et les mâles en ont un. Un homme atteint d'ichtyose liée à l'X transmet le gène de l'ichtyose à ses filles via son chromosome X, **mais jamais à leurs fils**. Les filles deviennent porteuses et ont généralement un gène affecté et un gène normal. Ils peuvent transmettre le gène anormal à environ la moitié de leurs filles et à la moitié de leurs fils qui manifestent alors une ichtyose.[69]

Donc:

Les hommes sont généralement touchés par contre les femmes sont généralement protégées par leur deuxième chromosome X. donc elles sont des porteuses saines.

Environ 1 homme sur 6 000 est atteint d'une ichtyose récessive liée à l'X, sans association raciale ou géographique évidente. Il y a peu de cas signalés chez les femmes. On pense que ces femmes ont hérité du gène de l'ichtyose des deux côtés de la famille.[68]

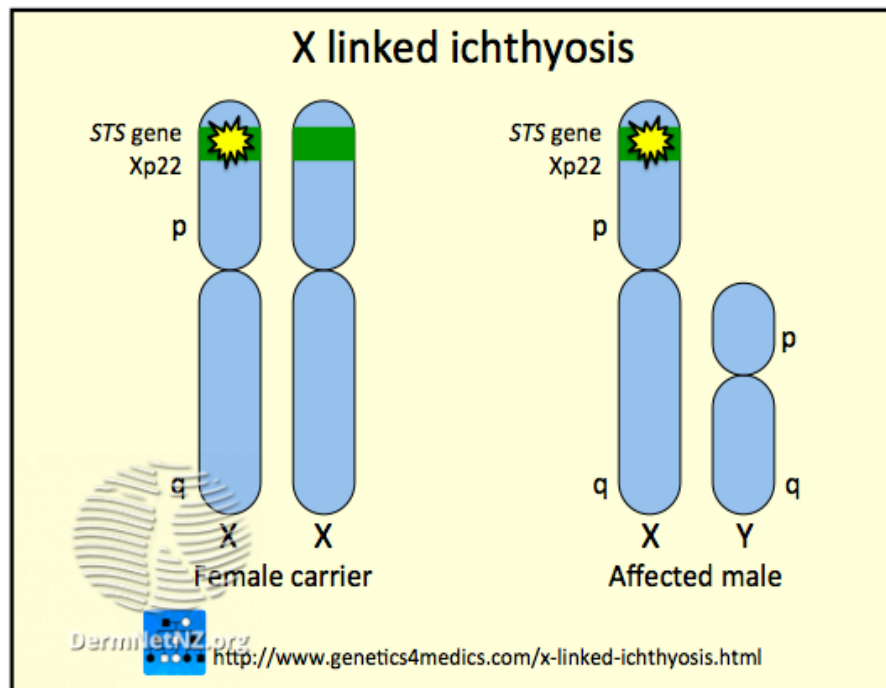


Figure 30: Génétique de l'ichtyose liée à l'X

Une étude génétique a été réalisée (figure.31) dernièrement en 2020 sur une grande famille pakistanaise ayant 16 personnes touchées, dont 2 femmes atteintes de XLI. Un caryotype moléculaire et un séquençage direct de l'ADN de la région codante du gène *STS* ont été réalisés. Le caryotype moléculaire était normal et aucune variation du nombre de copies n'a été trouvée. Le séquençage de Sanger a identifié une nouvelle mutation non-sens hémizygote (c.287G>A; p.W96 *), dans l'exon 4 du gène *STS* chez tous les hommes atteints. De plus, deux femmes atteintes de XLI de la famille se sont avérées homozygotes pour la variante identifiée.[70]

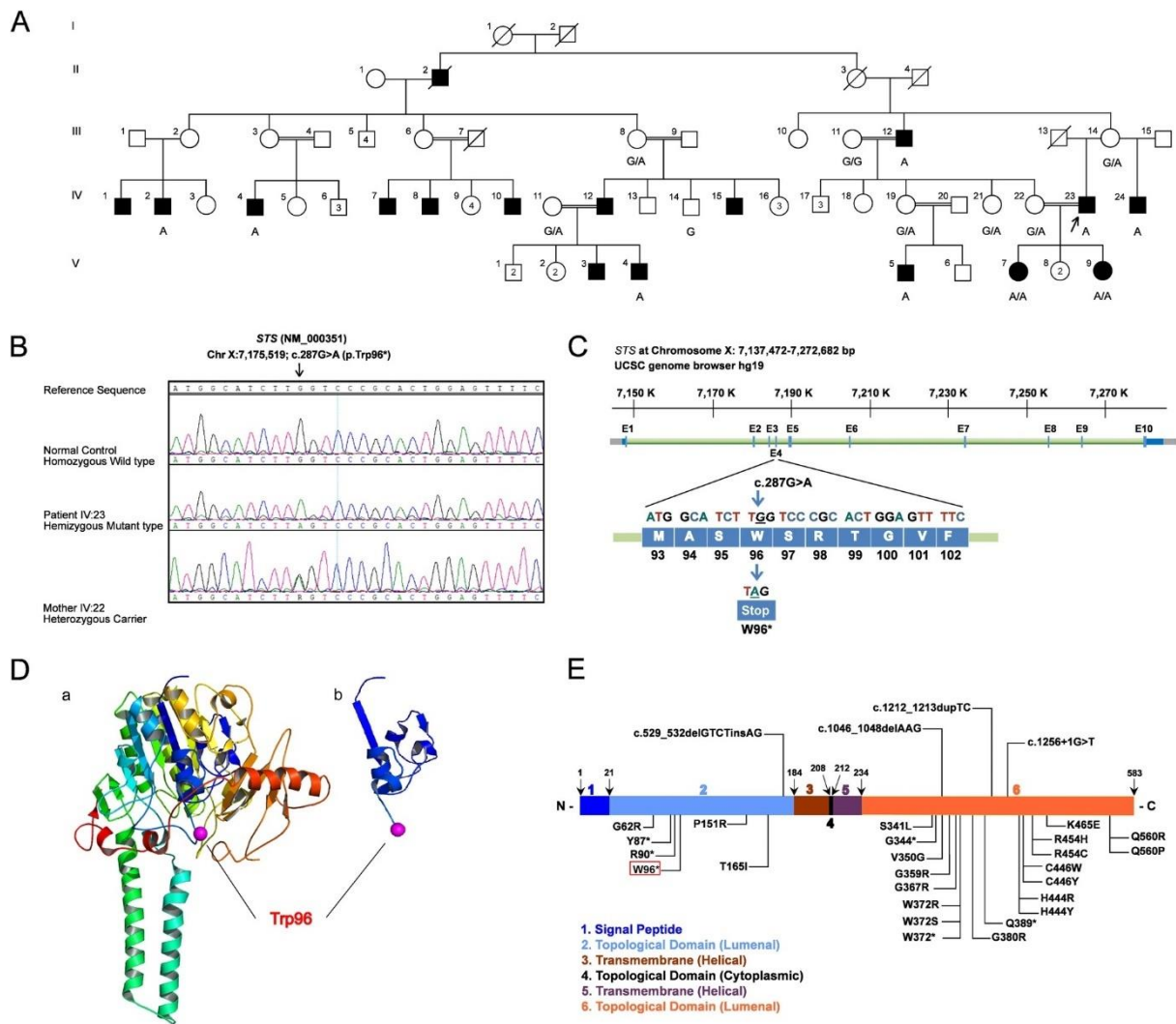


Figure 31: Identification d'une nouvelle mutation non-sens dans le gène STS (A) Pedigree de la famille avec ichthyose liée à l'X.

Le proband (IV : 23) est noté avec une flèche. ■, homme atteint ; ●, femme touchée ; □, homme en bonne santé ; ○, femme en bonne santé.

(B) Chromatogramme de séquençage montrant le type sauvage de contrôle normal de type sauvage hémizygote affecté mâle et femelle hétérozygote, avec la position de la mutation marquée par une flèche.

(C) Représentation schématique de la structure exon-intron de STS gène ; les exons sont désignés par les cases E (1–10). L'ADN et la séquence protéique de l'exon 4 où réside la mutation c.287G> A (p. W96 *) sont montrés étendus. La numérotation des nucléotides et

des acides aminés correspond à NM_000351 pour l'ADNc et NP_000342.2 pour la protéine. Les nucléotides ont été numérotés en utilisant A du codon d'initiation de la traduction ATG comme + 1 nucléotide de la séquence codante.

(D) Un diagramme en ruban montrant les structures secondaires et tertiaires de l'enzyme STS de type sauvage. Les feuilles sont dessinées en jaune, les hélices en rouge et les régions en boucle en vert.

(a) montrant des feuillets β , des hélices α et des bobines. La structure (b) désigne le potentiel polypeptide tronqué (enzyme STS) dû à la mutation p. W96 * (Swiss-Model).

(E) Illustration schématique du graphe de domaine du STS codé protéine (identifiant Uniport : P08842), et les variantes génétiques. Une protéine STS de type sauvage de pleine longueur est montrée, avec ses extrémités N-terminale et C-terminale. Le nouveau variant identifié dans notre étude est encadré en rouge à côté des mutations ponctuelles précédemment rapportées et d'un variant du site d'épissage sous-jacent au phénotype XLI dans The Human Gene Mutation Database.[70]

3. ICHTYOSESKÉRATINOPATHIQUES:

3.1 Ichtyose épidermolytique :

L'ichtyose épidermolytique (IE) a généralement un mode de transmission autosomique dominant dû à des mutations des gènes codant pour la kératine 1 (KRT1; 12q13.13) et 10 (KRT10; 17q21-q23). Il existe une corrélation génotype-phénotype, avec une atteinte palmoplantaire généralement associée à la présence d'une mutation de KRT1. La localisation de la mutation peut aussi influencer la gravité du phénotype.[71]–[73]

Des lésions limitées d'IE peuvent être dues à des mutations, ce qui est prouvé lors d'une étude faite sur deux patients (un homme, une femme) nés de parents sains, ont présenté à la naissance une érythrodermie, des bulles et des érosions cutanées, suivies de lésions hyperkératosiques. Ces lésions n'étaient pas généralisées mais étendues suivant les lignes de Blaschko. Elles recouvraient respectivement 40 et 80 % de la surface corporelle. Un séquençage des gènes *KRT1* et *KRT10* était réalisé par la méthode Sanger. Chez l'homme, l'analyse moléculaire de l'ADN de la peau lésée révélait une nouvelle mutation c.526_531delGTGAAG (pVal176_Lys177del) de *KRT1*. Cette mutation était également

détectée dans les leucocytes périphériques mais la séquence correspondant à l'allèle muté était en faible proportion par rapport à la séquence normale. Chez la femme, la mutation c.466C>T (p.Arg156Cys) de *KRT10* était identifiée à partir des leucocytes du sang périphérique ainsi que dans la salive, avec deux tiers des cellules porteuses de la mutation à l'état hétérozygote.[71]

3.2 Ichtyose épidermolytiquesuperficiel :

L'ichtyose épidermolytique superficielle (SEI), anciennement connue sous le nom d'ichtyose bulleuse de Siemens, est une affection cutanée génétique rare a généralement un mode de transmission autosomique dominant.[74]

La SEI est causée par des mutations dans le gène *KRT2* locus 12q13.13 codant pour la kératine 2[75]. bien que 50% des cas soient dus à des mutations de novo[76]. Le trouble peut également être exprimé en mosaïque sous la forme d'un naevus épidermique orienté dans le sens de Blaschko. Ces mutations altèrent la formation des filaments de kératine et affaiblissent la stabilité structurelle du cytosquelette des kératinocytes.[77]

3.3Ichtyose hystrix :

L'ichtyose hystrix, est une affection cutanée génétique rare (six familles et des cas sporadiques ont été signalés à ce jour) qui a généralement un mode de transmission autosomique dominant caractérisé par une mutation du gène précurseur des tonofilaments. Le gène défectueux a été cartographié sur le chromosome 12q13.[62,63]

Ces mutations conduisent à une organisation supramoléculaire anormale des filaments intermédiaires de kératine et peuvent être liés à des défauts de trafic cytoplasmique et d'intégrité des structures cellulaires telles que les organites et le noyau.[80]

4.LES ICHTYOSES CONGÉNITALES AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE :

4.1.I Ichtyose Arlequin :

L'ichtyose arlequin est la forme la plus sévère des ichtyoses et se transmet de façon autosomiquerécessive.

4.1.1. Cytogénétique

Stewart et collont rapporté que l'ichtyose arlequin est due à une délétion de novo du bras long du chromosome 18 (le caryotype est 46, XY, del (18) (q21,3)). Les auteurs ont proposé qu'un gène pour cette condition puisse se trouver dans la région délétée.[81]

4.1.2 Cartographie

En utilisant la technologie des puces SNP et la cartographie de l'homozygotie, Kelsell et al. (2005) ont identifié une région commune d'homozygotie dans la région chromosomique 2q35 chez 5 patients atteints d'ichtyose arlequin.[82]

4.1.3 Génétique moléculaire

En séquençant le gène ABCA12, qui cartographie dans la région critique du chromosome 2q35 (figure.31) pour l'ichtyose arlequin, Kelsell et al. (2005) ont identifié des mutations associées à la maladie, y compris de grandes délétions intragéniques et des délétions par décalage de cadre (voir, par exemple 607800.0006 - 607800.0009) chez 11 des 12 individus dépistés atteints d'ichtyose arlequin. Étant donné que l'épiderme de l'ichtyose arlequin présente une formation anormale de granules lamellaires, Kelsell et al. (2005) ont suggéré que l'ABCA12 pourrait jouer un rôle critique dans la formation de granules lamellaires et la décharge de lipides dans les espaces intercellulaires, ce qui expliquerait le défaut de barrière épidermique observé dans ce trouble. [83]

Chez 5 patients atteints d'ichtyose arlequine de 4 familles non apparentées, Akiyama et al. (2005) ont identifié soit l'hétérozygotie du composé, soit l'homozygotie pour 5 mutations du gène ABCA12. [84]

Thomas et coll. (2006) ont séquencé le gène ABCA12 chez 14 patients atteints d'ichtyose arlequine et identifié des mutations chez tous: 9 patients étaient homozygotes, 2 étaient des hétérozygotes composés et chez 3 patients, des mutations ont été trouvées sur un seul allèle. Les auteurs ont noté que la grande majorité des mutations ABCA12 associées à l'ichtyose arlequine devraient aboutir à une protéine tronquée, bien qu'un patient soit homozygote pour une mutation faux-sens (607800.0010). Chez un enfant britannique caucasien né avec une érythrodermie ichtyosiforme sévère, chez qui Kelsell et al. (2005) n'ont identifié aucune mutation par séquençage du gène ABCA12, Thomas et al. (2006) a utilisé une

combinaison de matrices d'oligonucléotides, une analyse PCR multiplex et un génotypage SNP pour identifier une délétion hétérozygote (607800.0011). Thomas et coll. (2006) ont conclu que **l'ABCA12 (fig.32) est le principal gène de l'ichtyose arlequin**. [83]

La cystatine M / E (CST6; 601891) a un profil d'expression restreint chez l'homme qui est largement limité aux épithéliums cutanés. Zeeuwen et coll. (2003) ont évalué l'implication du gène CST6 dans l'ichtyose arlequin en séquençant toute la région codante et les limites intron-exon pour les mutations chez 11 patients atteints d'ichtyose arlequin sporadique. Aucune mutation CST6 n'a été détectée dans ce groupe, qui comprenait des patients atteints d'ichtyose arlequin de type 1 et de type 2. Une transcription / traduction perturbée due à des mutations dans les régions régulatrices et non codantes de la cystatine M / E était peu probable car l'expression de la protéine cystatine M / E a été observée chez tous les patients examinés, comme évalué par immunohistochimie. [85]



Figure 32: carte chromosomique montrant la localisation du gène ABCA12 au niveau du chromosome 2q35 responsable de l'HI.

3.1.4 Corrélations génotype / phénotype

Akiyama (2010) a passé en revue les mutations du gène ABCA12 et a déclaré qu'un total de 56 mutations avaient été rapportées dans 66 familles ARCI, dont 48 avec ichtyose arlequin (IH), 10 avec ichtyose lamellaire (LI) et 8 avec ichtyose congénitale type érythrodermique ichtyosiforme (CIE). La plupart des mutations chez les patients HI étaient des mutations de troncature, et l'homozygotie ou l'hétérozygotie composée pour les mutations tronquées dans ABCA12 ont toujours abouti au phénotype HI. Dans les familles CIE, au moins 1 mutation sur chaque allèle était typiquement une mutation faux-sens, et des combinaisons de mutations faux-sens dans la première cassette de liaison à l'ATP d'ABCA12 ont provoqué le phénotype LI. [86]

4.1. Icthyose Lamellaire :

Des mutations dans l'un des nombreux gènes peuvent provoquer une ichtyose lamellaire. Ces gènes fournissent des instructions pour fabriquer des protéines qui se trouvent dans la couche la plus externe de la peau. Les anomalies cutanées associées à l'ichtyose lamellaire perturbent la formation normale de l'épiderme, entraînant une altération de la régulation de la température corporelle, la rétention d'eau et la résistance aux infections.

Une ichtyose lamellaire est une ichtyose autosomique récessive sévère liée à 14q11 et TGM1. Les mutations du gène TGM1 sont responsables d'environ 90% des cas d'ichtyose lamellaire. Le gène TGM1 fournit des instructions pour fabriquer une enzyme appelée transglutaminase 1. Cette enzyme est impliquée dans la formation de l'enveloppe cellulaire cornifiée, qui est une structure qui entoure les cellules de la peau et aide à former une barrière protectrice entre le corps et son environnement. Les mutations du gène TGM1 conduisent à une production d'enzymes sévèrement réduite ou absente, ce qui empêche la formation de l'enveloppe cellulaire cornifiée.

Les mutations d'autres gènes associés à l'ichtyose lamellaire ne sont chacune responsables que d'un faible pourcentage de cas. Chez certaines personnes atteintes d'ichtyose lamellaire, la cause du trouble est inconnue. Les chercheurs ont identifié plusieurs régions chromosomiques contenant des gènes pouvant être associés à l'ichtyose lamellaire, bien que les gènes spécifiques n'aient pas été identifiés.[87]

4.3. Le groupe des érythrodermies ichtyosiformes congénitales (EIC) :

L'EIC est une maladie génétiquement hétérogène. Elle est due à des mutations dans des gènes suivants :

TGM1, ABCA12, ALOX12B, ALOXE3, CYP4F22 et NIPAL4, sur le locus 12p11.2-q13. Les mutations sont trouvées principalement dans le gène TGM1 codant pour la transglutaminase 1, impliquée dans la formation de l'enveloppe cornée de l'épiderme. ABCA12 code pour une ATP-binding cassette (ABC) du transporteur, impliqué dans le transport des lipides, et ALOX12B, ALOXE3, et CYP4F22, codent respectivement, pour l'arachidonate 12 (R)-lipoxygénase, l'arachidonate lipoxygénase-3 et le cytochrome P450, toutes impliquées dans le métabolisme lipidique. La NIPAL4 probablement code pour un récepteur membranaire. Il n'y a pas de corrélation claire entre le génotype et le phénotype.[88]

Chez certaines personnes atteintes de EIC, la cause du trouble est inconnue. Les chercheurs recherchent des gènes supplémentaires associés à EIC.[89]

5. LES ICTHYOSES SYNDROMIQUES :

5.1. Syndrome d'ichtyose folliculaire, d'alopécie et de photophobie (IFAP) :

Un modèle d'héritage récessif lié à l'X, Le syndrome IFAP résulte de mutations faux-sens dans le gène du site 2 de la protéase du facteur de transcription lié à la membrane (MBTPS2) [90]. MBTPS2 est une métalloprotéase de zinc intégrée à la membrane qui active les protéines de signalisation impliquées dans le contrôle des stérols de la transcription et de la réponse au stress du réticulum endoplasmique (ER) [75,76]. Il altère l'homéostasie du cholestérol et la capacité de faire face au stress du réticulum endoplasmique. Des études fonctionnelles sur différentes mutations ont montré que les patients présentant des mutations entraînant la plus faible activité MBTPS2 résiduelle présentaient les phénotypes les plus sévères [90]. Néanmoins, aucune corrélation claire phénotype / génotype n'a pu être mise en évidence. En effet, récemment, un patient japonais atteint du syndrome IFAP porteur de la mutation c.1286G> A (p.Arg429His) dans MBTPS2, n'a pas été aussi sévèrement affecté que les patients d'une famille allemande porteuse de la même mutation.[91] De plus, il a été

montré que la mutation p.Asn508Ser provoque le syndrome IFAP et un syndrome allélique proche appelé «Keratosisfollicularisspinulosadecalvans».[90] Ces observations soulèvent la possibilité que des facteurs de modification pourraient moduler le phénotype de ce syndrome.

5.2. Syndrome de Conradi-Hünemann-Happle :

Le syndrome de Conradi-Hünemann est hérité comme un trait dominant lié à l'X qui se produit presque exclusivement chez les femmes causées par des mutations du gène de la protéine de liaison à l'émopamil (EBP). Dans de nombreux cas, cette mutation se produit au hasard, sans raison apparente (c'est-à-dire, nouvelle mutation). Les chercheurs ont déterminé que le gène EBP est situé sur le bras court (p) du chromosome X (Xp11.23-p11.22).

Le gène EBP crée une protéine connue sous le nom de protéine de liaison à l'émopamil. Les mutations du gène EBP entraînent des niveaux déficients de copies fonctionnelles de cette protéine. La protéine de liaison à l'émopamil fonctionne comme une enzyme stérol-8-isomérase et joue un rôle dans la biosynthèse du cholestérol. La biosynthèse est la construction ou la conversion de composés chimiques complexes à partir de substances simples présentes dans le corps. On pense que le tableau clinique du syndrome de Conradi-Hünemann est lié à l'accumulation de composés précurseurs du cholestérol (stérols) qui sont toxiques.[93]

5.3. Syndrome de Netherton :

La mutation à l'origine du syndrome de Netherton a été identifiée au gène SPINK5 situé sur le bras long (q) du chromosome 5 (5q32). Cette mutation a une transmission autosomique récessif. Les individus doivent hériter de deux gènes récessifs afin de montrer la maladie, chaque parent donnant un gène muté. Les parents (porteurs) ne présentent aucun signe de syndrome de Netherton.

Le gène SPINK5 code pour une protéine qui sert de frein à l'activité de certaines protéases (enzymes qui digèrent les protéines) dans la protéine cutanée. L'action accrue de la protéase dans la peau entraîne trop peu de couches de la peau externe (stratum corneum), pas trop de couches comme dans d'autres formes d'ichtyose.[94]

5.4. Trichothiodystrophie(TTD) :

C'est une maladie autosomique récessive suite à une mutation du gène ERCC2 (XPB) observé chez la majorité des patients atteints de TTD.

Des mutations dans les gènes suivants sont également associées à TTD : ERCC3 (XPB) , TTDA (GTF2H5) , TTDN1 (MPLKIP) et GTF2E2 .

Il existe également des preuves suggérant que des mutations dans le gène RNF113A peuvent également causer un TTD. Contrairement aux autres gènes discutés précédemment dans ce rapport, le gène RNF113A est transmis selon un schéma dominant lié à l'X. Les troubles dominants liés à l'X sont causés par un gène qui ne fonctionne pas sur le chromosome X et surviennent principalement chez les femmes. Les femmes atteintes de ces maladies rares sont affectées lorsqu'elles ont un chromosome X avec le gène non fonctionnel d'une maladie particulière. Les hommes avec un gène non fonctionnel pour un trouble dominant lié à l'X sont plus gravement touchés que les femmes et souvent ne survivent pas.[95]

5.5.Syndrome de Sjögren-Larsson (SLS) :

SLS est une maladie autosomique récessive causée par des mutations du gène ALDH3A2 (anciennement ALDH10 et FALDH) situé sur la sous-bande 17p11.2. [81,82] Les mutations entraînent une activité déficiente de l'enzyme FALDH et une réduction sévère de la capacité de FALDH à catalyser l'oxydation des aldéhydes aliphatiques en leurs acides correspondants.[98]

5.6.Maladie de Refsum :

Maladie de Refsum maladie autosomique récessive, Plus de 90% de tous les cas de maladie de Refsum résultent de mutations dans le gène PHYH . Les autres cas sont causés par des mutations dans un gène appelé PEX7 .

Les signes et symptômes de la maladie de Refsum résultent de l'accumulation anormale d'un type d'acide gras appelé acide phytanique. Cette substance est obtenue à partir de l'alimentation, en particulier de la viande bovine et des produits laitiers. Il est normalement décomposé par un processus appelé alpha-oxydation, qui se produit dans des structures cellulaires appelées peroxysomes . Ces compartiments en forme de sac contiennent des enzymes qui traitent de nombreuses substances différentes, telles que les acides gras et certains composés toxiques.

Les mutations du gène *PHYH* ou *PEX7* perturbent les fonctions habituelles des peroxysomes, y compris la dégradation de l'acide phytanique. En conséquence, cette substance s'accumule dans les tissus du corps. L'accumulation d'acide phytanique est toxique pour les cellules, bien que l'on ne sache pas comment un excès de cette substance affecte la vision et l'odorat et provoque les autres caractéristiques spécifiques de la maladie de Refsum.[99]

5.7.Syndrome d'ichtyose-hypotrichose :

C'est une maladie autosomique récessive il a été décrit chez trois individus issus d'une famille arabo-israélienne lié à une mutation faux sens dans le gène *ST14*, codant la maltriptase, une nouvelle protéase de type trypsine. L'analyse d'échantillons de peau des patients suggère un rôle de cette enzyme dans la desquamation de l'épiderme.[100]

5.8.Le syndrome de kératite-ichtyose-surdité (KID) :

Le syndrome KID est une maladie autosomique dominant causé par des mutations du gène *GJB2*. Ce gène fournit des instructions pour fabriquer une protéine appelée gap jonction beta 2, plus communément appelée connexine 26. La connexine 26 est un membre de la famille des protéines connexines. Les protéines de connexine forment des canaux appelés jonctions lacunaires qui permettent le transport de nutriments, d'atomes chargés (ions) et de molécules de signalisation entre les cellules voisines qui sont en contact les unes avec les autres. Les jonctions Gap faites avec la connexine 26 transportent les ions potassium et certaines petites molécules.

La connexine 26 se trouve dans les cellules de tout le corps, y compris l'oreille interne et la peau. Dans l'oreille interne, des canaux fabriqués à partir de connexine 26 se retrouvent dans une structure en forme d'escargot appelée cochlée. Ces canaux peuvent aider à maintenir le niveau approprié d'ions potassium requis pour la conversion des ondes sonores en impulsions nerveuses électriques. Cette conversion est essentielle pour une audition normale. De plus, la connexine 26 peut être impliquée dans la maturation de certaines cellules de la cochlée. La Connexine 26 joue également un rôle dans la croissance et la maturation de la couche la plus externe de la peau (l'épiderme).

Les mutations du gène *GJB2* qui causent le syndrome KID modifient les éléments constitutifs d'une seule protéine (acides aminés) dans la connexine 26. On pense que les mutations entraînent des canaux qui fuient constamment des ions, ce qui nuit à la santé des cellules et

augmente la mort cellulaire. La mort des cellules de la peau et de l'oreille interne peut être à l'origine de l'ichtyose et de la surdité qui surviennent dans le syndrome du KID. On ne sait pas comment les mutations du gène *GJB2* affectent l'œil.

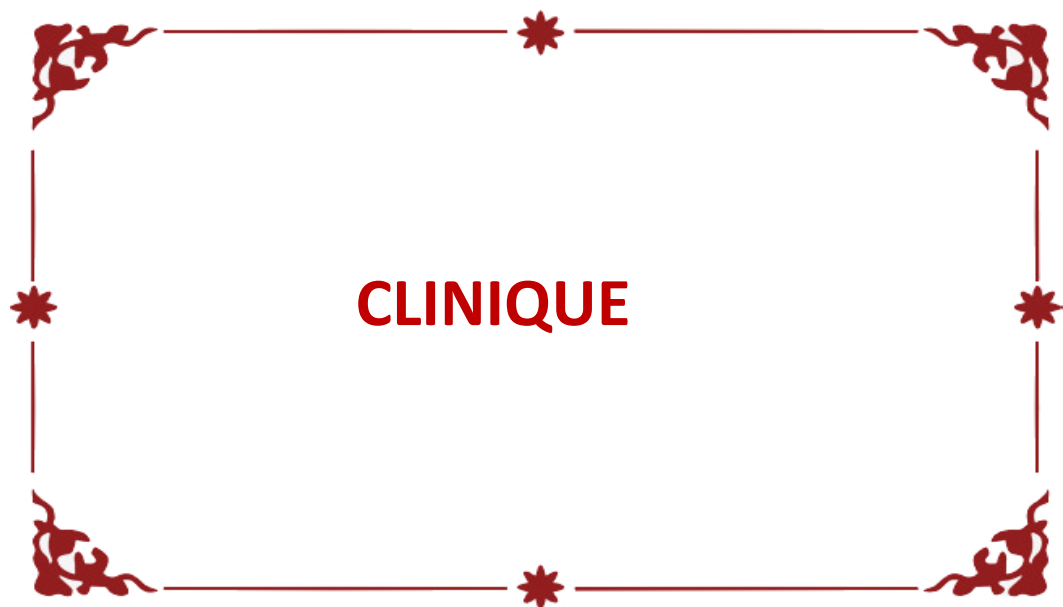
Parce qu'au moins une des mutations du gène *GJB2* identifiées chez les personnes atteintes du syndrome KID se produit également dans l'ichtyose de type hystrix avec surdité (HID), un trouble présentant des caractéristiques similaires mais sans kératite, de nombreux chercheurs classent le syndrome KID et HID comme un trouble unique, qui ils appellent KID / HID. On ne sait pas pourquoi certaines personnes atteintes de cette mutation ont des problèmes oculaires tandis que d'autres n'en ont pas.[101]

5.9.La maladie du stockage des lipides neutres :

La maladie du stockage des lipides neutres, ou maladie de Chanarin-Dorfman a une transmission autosomique récessive due à des mutations dans une protéine nouvellement découverte de la sous-famille des estérases / lipases / thioestérases, CGI-58, codée par le locus CD58 sur le chromosome 3p21 semblent être à l'origine de cette maladie.[102]

5.10.Syndrome Prématuro de l'ichtyose :

Le syndrome de prématurité d'ichtyose est une forme d'ichtyose congénitale autosomique récessive syndromique caractérisée par une naissance prématurée, une asphyxie néonatale et une cornification épidermique avec desquamation. Les patients atteints de cette maladie portent des mutations dans le gène codant pour la protéine de transport des acides gras 4 (FATP4).[103]



CLINIQUE:

Les ichtyoses appartiennent au groupe des génodermatoses, caractérisées par une hyperkératose et une desquamation de l'épiderme. La manifestation clinique est hétérogène et dépend du type de la maladie.

L'ichtyose varie en apparence et en gravité en fonction de la cause et de l'effet de la modification des gènes.[104] (tableau1)

Dans ce chapitre on va se focaliser sur les signes cliniques de chaque type d'ichtyose.

Maladie	Gène	Incidence	Mode d'hérédité	Date d'apparition	Symptômes cutanés	Symptômes associés
Ichtyose vulgaire	FLG	1/250	Autosomique semi-dominant	Première enfance	Squames fines, grands plis normaux, kératose pileaire, paumes ichtyosiques	Atopie (35%-50%)
Ichtyose récessive liée à l'X	STS	1/2000 (sexe masculin)	Récessif lié à l'X	Congénitale ou premier semestre	Squames polygonales, ichtyose noire, visage, cuir chevelu et grands plis parfois atteints	Opacité cornéenne (50%) Cryptorchidie (25%)
Ichtyose lamellaire	TGM1, ABCA12, CYP4F22, ICHN	>1/300000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (souvent bébé collodion)	Hyperkératose avec grandes squames brunes et lamellaires	Ectropion dermatogène, hyperépidermotrophie (ongles, cheveux)
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse	ALOXE12B, ALOXE3, ABDH5	>1/300000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (parfois bébé collodion)	Erythrodermie avec petites squames brunes et blanchâtres	Hyperépidermotrophie (ongles, cheveux)
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse	KRT10, KRT1	>1/300000	Autosomique dominant	Congénitale (aspect de nouveau-né ébouillanté)	Première enfance, érythrodermie avec bulles, vers l'âge de 2ans, apparition des hyperkératoses et régression des poussées bulleuses	
Ichtyose bulleuse	KRT2	Rare	Autosomique dominant	Congénitale	Première enfance bulles, plus tard hyperkératoses discrètes	

Tableau I: signes cliniques épidémiologie et transmission génétique des principales ichtyoses héréditaires.

A. ICTHYOSES COMMUNES

Ichtyose vulgaire :

L'ichtyose vulgaire est une maladie héréditaire de la peau qui commence au cours de la première année de vie, bien qu'elle ne soit généralement pas présente à la naissance. Les symptômes chez différents patients varient en gravité, de légers à sévères et ont tendance à être moins graves dans un climat chaud et humide.[105]

Les symptômes varient en gravité. L'ichtyose vulgaire n'est généralement pas présente à la naissance. Le plus souvent, il apparaît après environ 2 mois et dans la plupart des cas avant l'âge de 5 ans. Les symptômes peuvent s'aggraver jusqu'à la puberté et parfois s'améliorer avec l'âge. Ils se caractérisent par : la présence de fines squames grisâtres du tronc et de la face d'extension des membres. La peau sèche et squameuse (xérose) (figure.33) surtout au niveau des extenseurs des membres, du cuir chevelu, de la face centrale et du tronc. Les plis cutanés sont généralement épargnés (plis du cou, des aisselles, du coude et du genou) (figure.34). Il peut y avoir des gerçures (fissures douloureuses) au niveau des paumes et de la plante des pieds.[106]

L'ichtyose vulgaire est associée à une kératose pilaire (hyperkératose folliculaire) et à une hyperlinéarité (lignes cutanées prononcées) des paumes et de la plante des pieds. L'IV peut causer des réponses allergiques, comme l'asthme.[107]

La dermatite atopique (eczéma) est présente chez 50% des personnes atteintes d'ichtyose vulgaire (et 8% de celles atteintes d'eczéma atopique présentent les caractéristiques de l'ichtyose vulgaire). Lorsque la dermatite atopique est associée à une ichtyose vulgaire sévère, la dermatite a tendance à être précoce, sévère et plus susceptible de persister jusqu'à l'âge adulte. Il existe également un risque accru d'asthme, de rhinite et d'allergie alimentaire.[108]

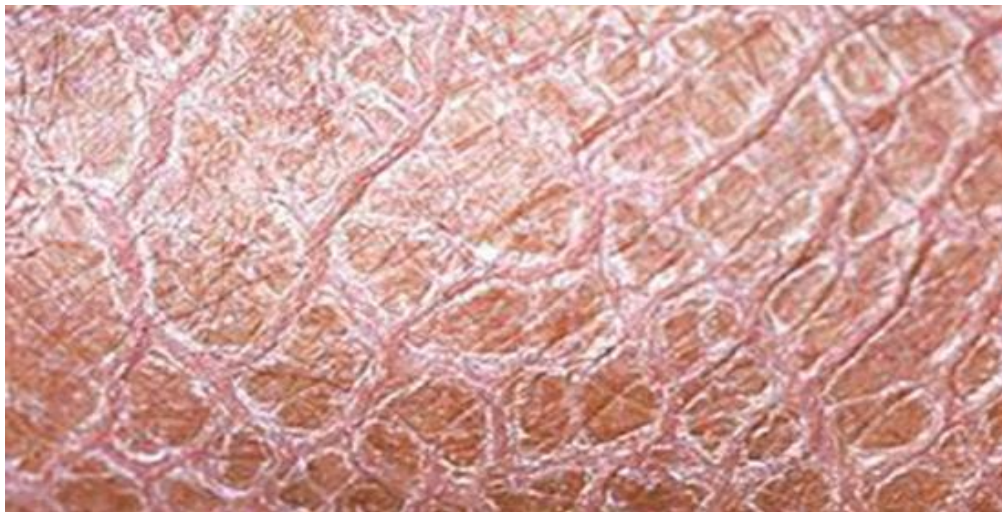


Figure 33: montrant l'aspect sèche et squameux de la peau caractéristique de l'IV



Figure 34: Ichtyose vulgaire chez un enfant d'environ six ans montrant de fines squames Grisâtres intéressant le tronc et la face d'extension des membres avec respect des grands plis.

L'ichtyose récessive liée à l'X:

La desquamation est généralement proéminente sur la nuque, le haut du tronc et les surfaces extenseurs des membres. La condition se présente généralement à la naissance ou dans les 6 mois suivant la naissance.

L'ichtyose récessive liée à l'X, également connue sous le nom de déficit en stéroïdes sulfatases, survient dans une naissance de sexe masculin sur 2 000 à 6 000. Il se présente généralement au cours des 2 à 6 premières semaines de vie. Les caractéristiques cliniques comprennent une desquamation généralisée, fine ou rhomboïde, adhérente, brun foncé ou gris clair, de la peau, une érythrodermie légère et une desquamation ou une exfoliation généralisée de grandes écailles translucides. Plus tard dans la petite enfance, de grandes écailles polygonales, étroitement adhérentes, brun foncé apparaissent sur les extrémités et le tronc. Des écailles sombres se développent sur le cou et la zone pré-auriculaire, tandis que le reste du visage ainsi que les paumes et la plante des pieds sont épargnés. XLI a tendance à s'améliorer en été mais ne s'améliore pas avec l'âge. La fosse antécubitale et poplitée peut ou non être épargnée. Jusqu'à 50% des patients ont également des opacités symptomatiques en forme de virgule et 12 à 15% ont une cryptorchidie. Les patients sont également à risque de cancer des testicules.[109], [110]

L'ichtyose récessive liée à l'X est associée à des opacités cornéennes de l'œil, et des anomalies neurologiques.[94]

Les patients atteints de XLI naissent généralement par césarienne, car une carence en sulfatase placentaire entraîne un échec du travail.[109]



Figure 35: Manifestations cliniques de l'ichtyose récessive liée à l'X.

A, desquamation lamellaire mince blanchâtre généralisée chez un nouveau-né. B, hyperkératose plantaire chez le même patient. C, Polygonales, grandes écailles brun foncé sur la jambe d'un garçon de 10 ans. D, En revanche, les écailles pré-tibiales sont petites et marron clair chez cet enfant de 3 ans. E, Petites écailles confluentes et jaunâtres du cuir chevelu chez un enfant de 6 ans. F, implication partielle du pli poplité chez un garçon de 11 ans. G, Kératodermie plantaire légère

chez un garçon de 6 ans. H, strabisme et dysmorphie faciale chez un patient atteint du syndrome des gènes contigus (cas 2 de la figure 2): microrétrognathie, pont nasal aplati et apparence faciale asymétrique

B. ICTHYOSES KÉRATINOPATHIQUES

L'ichtyose épidermolytique :

L'ichtyose épidermolytique se présente chez les nouveau-nés (figure.36) sous forme de cloques superficielles généralisées qui, une fois rompues, laissent des zones brutes et dénudées. Au cours des premiers mois de la vie (figure .37), l'hyperkératose commence à prédominer et, bien que la fragilité cutanée persiste au fil du temps, elle devient beaucoup moins grave, la plupart des patients présentant des cloques et des érosions peu fréquentes (figure38). [112]

Amélioration avec l'âge les cloques sont remplacées par des écailles sèches ou macérées et un érythème brun foncé, gris ou blanc.[113]

L'hyperkératose peut varier de légère à sévère et est généralement plus importante sur les articulations et dans les sites de flexion (figure.39). La balance est classiquement décrite comme ondulée ou en carton. La kératodermie palmoplantaire est observée principalement chez les patients atteints de *KRT1* mutations et peuvent parfois être graves et invalidantes. Certains patients présentent également des contractures articulaires. Les cheveux, les ongles et les dents sont normaux et l'ectropion est généralement absent. Les infections bactériennes superficielles sont courantes et sont souvent associées à une odeur caractéristique de la peau.[112]



Hyperkératose épidermolytique néonatale

Hyperkératose épidermolytique néonatale

Hyperkératose épidermolytique néonatale

Figure 36: L'ichtyose épidermolytique chez le nouveau né.



Nourrisson avec hyperkératose
épidermolytique

Nourrisson avec hyperkératose
épidermolytique

Nourrisson avec hyperkératose
épidermolytique

Figure 37: L'ichtyose épidermolytique chez le nourrisson

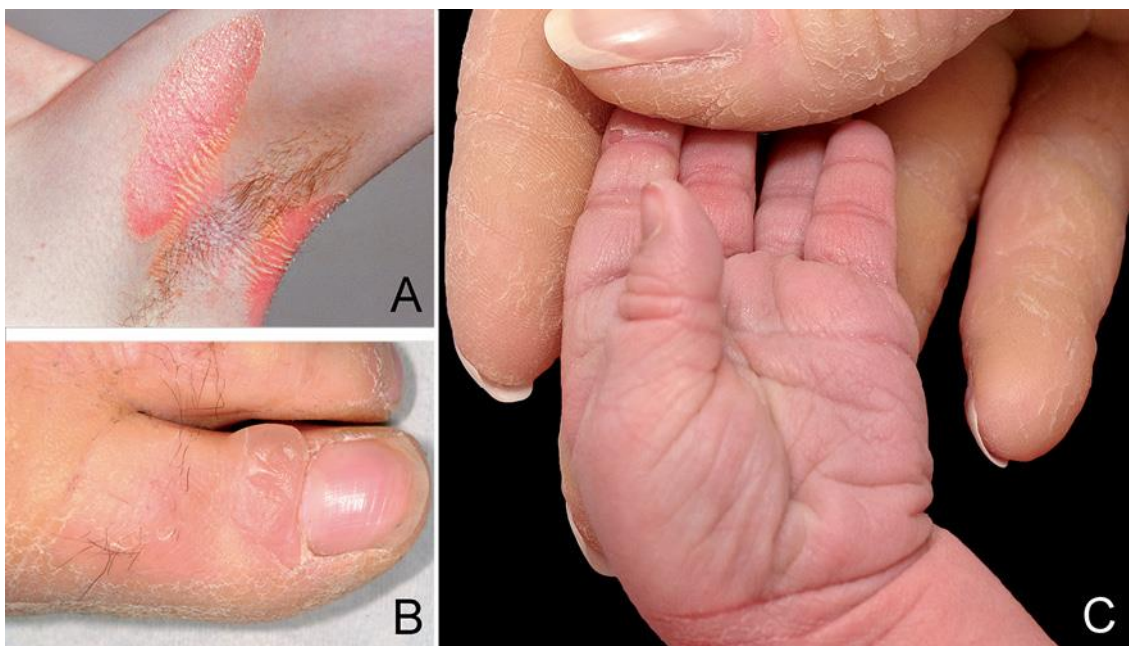


Figure 38: (A) Ichtyose épidermolytique avec hyperkératose ondulée dans la zone de flexion, et (B) tendance à la formation de cloques sur les zones sujettes à la pression (patient V). (C) Mains spongieuses blanches dès la naissance chez sa fille (patient VII); I



Kératodermie palmaire chez un adulte



Modèle en carton ondulé



Pavé sur la surface de l'extenseur

Figure 39: L'ichtyose épidermolytique chez l'adulte aux différentes zones

L'ichtyose épidermolytique superficielle :

L'érythrodermie bulleuse ichtyosiforme (BIE) a été décrite pour la première fois par Brocq en 1902. L'ichtyose bulleuse de Siemens est une variante plus bénigne de la maladie, qui est maintenant désignée sous le nom d'ichtyose épidermolytique superficielle. [100,101] Elle se distingue cliniquement de l'hyperkératose épidermolytique par l'absence d'érythrodermie, la localisation de l'hyperkératose gris foncé aux flexions et les zones de desquamation de la peau; connu sous le nom de «phénomène Mauserung».[117]

Une étude a été faite sur un enfant indien de 8 mois né de filiation non consanguine, il a présenté un épaissement généralisé de la peau. Il avait des écailles sur le tronc, les extrémités et le visage, les écailles étant accentuées sur les plis de flexion. En outre, certaines zones ont montré une desquamation de la peau normale à la moindre pression. Le patient est né avec une peau normale, non érythémateuse et non squameuse. Il n'avait aucun antécédent de membrane restrictive à la naissance. À partir du moment où l'enfant avait deux mois, il avait un érythème généralisé et des cloques qui se rompaient facilement avec un éventuel épaissement de la peau. Cela a été suivi par une desquamation de la peau sans aucun érythème sous-jacent et une clairance ultérieure. Des lésions se sont produites sur toute la peau, épargnant les paumes et la plante des pieds. Les lésions devenaient parfois prurigineuses et il les grattait et les épluchait. Après application des émollients, l'examen cutané a révélé une hyperkératose gris foncé sur le tronc, les extrémités et les joues. Il n'avait pas de bulle lorsque l'enfant nous a présenté, cependant, il y avait une histoire bien définie de

cloques. L'hyperkératose était accentuée au niveau des flexions et des aisselles, épargnant les paumes et la plante des pieds [Figure 1] a et (figure.40) b. Les cheveux, les ongles, les muqueuses et les dents étaient normaux. Un phénomène de «Mauserung» a pu être déclenché et il y avait une desquamation de la peau hyperkératosique avec une peau normale sous-jacente, en l'absence de tout érythème (figure 41) a et (figure.41) b. Personne d'autre dans la famille n'avait une maladie similaire.



Figure 40:(a) Hyperkératose gris foncé sur le tronc. (b) Hyperkératose gris foncé sur les extrémités et les joues



Figure 41: (a et b) Notez la desquamation de la peau hyperkératosique avec une peau normale sous-jacente sans aucun érythème (phénomène de «Mauserung»). Notez la collerette des écailles dans les marges

L'ichtyose hystrix :

La peau est généralement normale à la naissance. La maladie débute dans la petite enfance avec une hyperkératose sévère de couleur jaune-brun ou grise, et d'apparence épineuse, pavée (hystrix) ou verruqueuse (figure.42). L'hyperkératose est souvent diffuse et plus prononcée sur les zones extenseurs des membres, des extrémités et du tronc. Les lésions peuvent également être névoïdes suivant les lignes de Blaschko. Les patients sont également atteints de kératodermie palmoplantaire (PPK) striée ou diffuse. Au fur et à mesure que la maladie progresse (figure 43), la PPK s'aggrave et entraîne des saignements profonds, des fissures douloureuses et des fissures. Dans les cas graves, la PPK peut également entraîner des contractures, une gangrène et une perte de chiffres. La peau est malodorante et fréquemment infectée. Une dystrophie des ongles peut être présente. Contrairement aux autres ichtyoses kératinopathiques, aucune fragilité cutanée / formation de cloques ou érythrodermie n'est présente.[118]



Figure 42: (a) Écailles et crêtes généralisées brun foncé, épineuses, hyperkératosiques, verruqueuses. (b) Implication de l'oreille avec ménagement de la partie centrale du visage



Figure 43: (a) Écailles épineuses avec une relative parcimonie du dos de la main. Les ongles sont normaux (b) Kératodermie et fissuration de la semelle

C. ICTHYOSES CONGÉNITALES AUTOSOMIQUE RÉCESSIVE :

L'ichtyose arlequin :

L'ichtyose arlequin (figure 44) est la forme la plus grave des ichtyoses. Les nourrissons atteints de cette maladie naissent avec une peau couverte d'écailles en forme de plaques très dure et épaisse recouvrant la plupart de leurs corps séparées par de profondes fissures. Ces anomalies cutanées affectent la forme des paupières, du nez, de la bouche et des oreilles et limitent les mouvements des bras et des jambes. Une restriction des mouvements de la poitrine peut entraîner des difficultés respiratoires et une insuffisance respiratoire. [119], [120]

Les anomalies cutanées associées à l'ichtyose arlequine perturbent la barrière protectrice entre le corps et son environnement. Ce qui rend plus difficile pour les nourrissons atteints de contrôler la perte d'eau, de réguler leur température corporelle et de combattre les infections. Les nourrissons atteints d'ichtyose arlequine subissent souvent une perte excessive de liquides (déshydratation) et développent des infections potentiellement mortelles au cours des premières semaines de vie. Il était très rare que les nourrissons atteints survivent à la période néonatale. Cependant, avec un soutien médical intensif et un traitement amélioré, les personnes atteintes de ce trouble ont désormais de meilleures chances de vivre dans l'enfance et l'adolescence. [119], [120]



Figure 44: Nouveau-né avec l'aspect typique de l'ichtyose arlequin (à gauche) qui, à l'âge adulte, (à droite) peut plus tard ressembler à l'érythrodermie ichthyosiforme congénitale.

L'ichtyose Lamellaire :

Les nouveau-nés sont souvent enveloppés dans une membrane de collodion (une membrane tendue, brillante et translucide qui apparaît comme une couche de peau supplémentaire) avec un ectropion et eclabium. Une fois que la membrane a disparu (après une à deux semaines), les squames couvrant tout le corps deviennent apparentes. Dans l'IL classique les squames sont grandes, sombres et en forme de plaque (figure 45). Les formes plus bénignes avec des squames plus légères et plus minces sont possibles. Contrairement à l'érythrodermie ichthyosiforme congénitale (EIC), il n'y a pas d'érythrodermie significative. Cependant, IL et EIC présentent les deux extrémités du même spectre avec des nombreux patients atteints de phénotypes intermédiaires. De plus, les phénotypes des patients peuvent changer au fil du temps ou suite au traitement. Des démangeaisons de la peau sont habituelles et parfois douloureuses (fissures), la mobilité peut être réduite en raison de la rigidité de la peau tout comme sa sensibilité peut être réduite par son épaisseur. Les autres caractéristiques associées

comprennent : un ectropion persistant et les complications oculaires associées (kératite, cicatrices de la cornée), une dystrophie des ongles, une alopecie cicatricielle, une kératodermie palmoplantaire, un retard staturo-pondéral, une petite taille, une hypohidrose avec intolérance à la chaleur, et les troubles d'audition (en raison de l'accumulation de squames dans l'oreille externe).[121]



Figure 45: nouveau-né avec ichtyose lamellaire

Érythrodermies ichtyosiformes congénitales :

De nombreux nourrissons atteints de cette maladie naissent avec une gaine serrée et transparente recouvrant leur peau appelée membrane de collodion. La constriction de la membrane peut entraîner un démoulage des lèvres et des paupières, de sorte que la surface interne est exposée. La membrane de collodion s'échappe généralement au cours des premières semaines de vie. Après l'excrétion de la membrane de collodion, la peau est rouge (érythrodermie) et couverte de fines écailles blanches. Les

nourrissons atteints de CIE peuvent développer des infections, une perte excessive de liquides (déshydratation) et des problèmes respiratoires tôt dans la vie.

Certaines personnes atteintes de CIE présentent un épaissement de la peau de la paume des mains (figure.45) et de la plante des pieds (kératodermie palmoplantaire), une transpiration diminuée ou absente (anhidrose) et des ongles anormaux (dystrophie des ongles). Dans les cas graves, il y a une absence de croissance des cheveux (alopécie) dans certaines zones, affectant souvent le cuir chevelu et les sourcils. Chez les personnes atteintes de CIE, certains des problèmes de peau peuvent s'améliorer à l'âge adulte. L'espérance de vie reste normale chez les personnes atteintes de CIE.[122]



Figure 46: Érythrodermie ichtyosiforme congénitale

D. LES ICTHYOSES SYNDROMIQUES :

Syndrome d'ichtyose folliculaire, d'alopécie et de photophobie

IFAP est un syndrome caractérisé par une ichtyose folliculaire et une alopécie dès la naissance et accompagnée de petite taille, de déficiences intellectuelles et de convulsions qui se développent dans les premières années de la vie. La photophobie peut également être présente dans la première année de vie ou apparaître dans la petite enfance ou la petite

enfance. Les traits les plus fréquents : retard de développement, petite taille, convulsions, alopécie généralisée, ichtyose folliculaire, hyperkératose, plaques psoriasiformes, ongles dystrophiques, photophobie, manifestations atopiques, hernie inguinale, anomalies rénales et vertébrales. Les paumes et la plante des pieds ne sont généralement pas affectées (figure 47).[123]



Figure 47: enfant atteint d'IFAP

Syndrome de Conradi-Hünemann :

Le syndrome de Conradi-Hünemann (figure 48) est une maladie génétique rare caractérisée par des malformations squelettiques, des anomalies cutanées, des cataractes et une petite taille. Les symptômes spécifiques et la gravité du trouble peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre. Le syndrome de Conradi-Hünemann est classé comme une forme de chondrodysplasie punctata, un groupe de troubles caractérisés par la formation de petites

taches de calcium durcies sur la "partie en croissance" ou sur les têtes des os longs (épiphyses pointillées) ou à l'intérieur d'autres zones du cartilage dans le corps. Le syndrome de Conradi-Hünemann est généralement associé à un raccourcissement disproportionné et asymétrique des os longs, en particulier ceux de la partie supérieure des bras (humérus) et des os de la cuisse (fémurs), une courbure de la colonne vertébrale et un déficit de croissance léger à modéré, entraînant une petite taille. De nombreuses personnes touchées ont également un front proéminent ; régions médio-faciales inhabituellement aplaties (hypoplasie médio-faciale), avec un pont nasal bas; perte de transparence des lentilles des yeux (cataractes); cheveux clairsemés et grossiers du cuir chevelu; et / ou un épaissement, une sécheresse et une desquamation anormaux de la peau.[124]

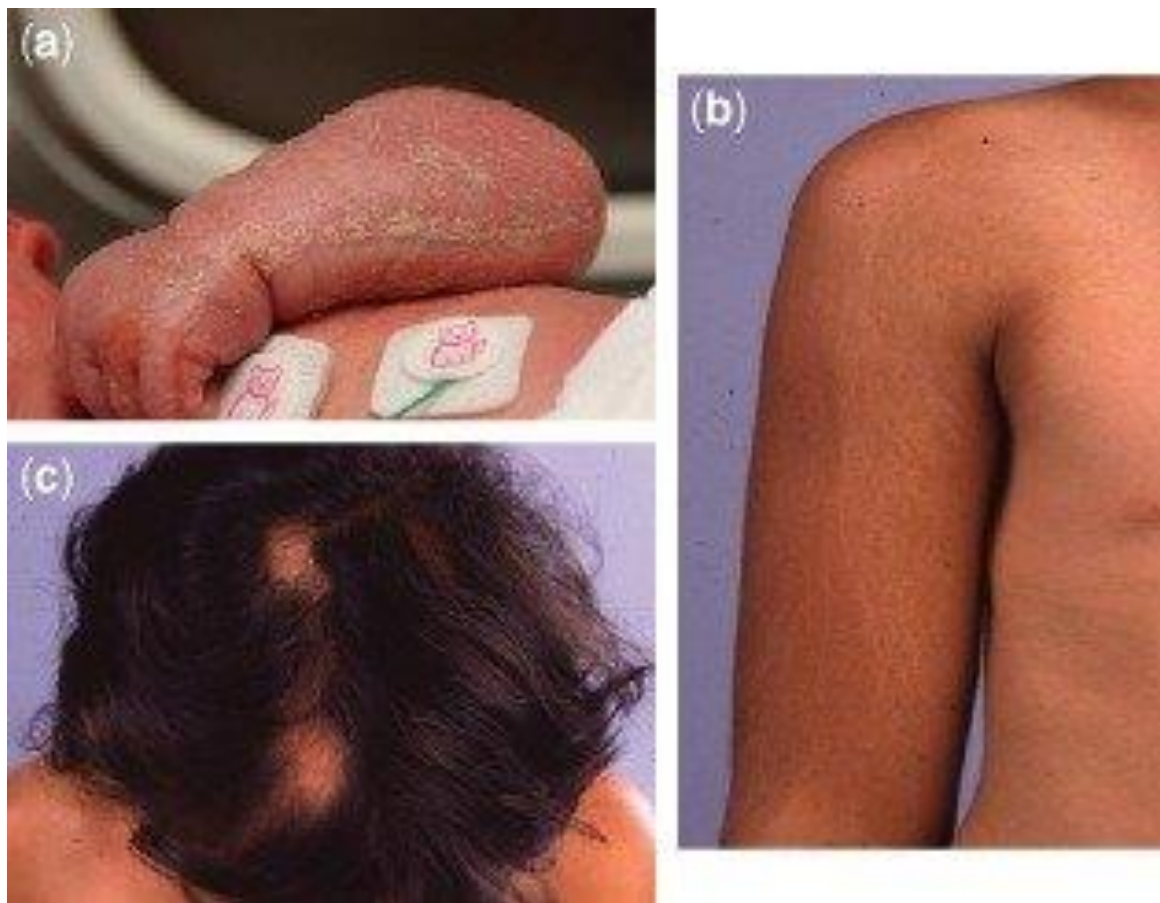


Figure 48: Manifestations cutanées dans le syndrome de Conradi - Hünemann-Happle.

(a) Hyperkératose linéaire et érythrodermie généralisée chez le nourrisson (bras). (b) Atrophie linéaire de la peau (motif linéaire fin sur le haut du bras). (c) Alopecie linéaire

Syndrome de Netherton :

Le syndrome de Netherton (figure 49) peut être évident à la naissance ou au cours des premières semaines de vie. Il se caractérise par une érythrodermie généralisée et la peau est couverte de fines écailles sèches aspect typique d'ichtyose. Une éruption eczémateuse avec démangeaisons peut être présente, surtout plus tard dans l'enfance. Le défaut cutané fait que la peau « fuit » et le nouveau-né perd de la chaleur, de l'eau et des protéines, qui sont toutes essentielles à la croissance et au développement normaux. De plus, les bébés sont plus à risque d'infection, ce qui peut mettre leur vie en danger dans certains cas. Les nouveau-nés présentant des symptômes sévères ont souvent un mauvais pronostic.

Pour les nourrissons présentant des symptômes moins sévères, beaucoup souffriront d'un retard de croissance au cours de la première année de vie et de la deuxième année de vie, bien que la santé de la plupart des enfants commence à s'améliorer, la plupart resteront en insuffisance pondérale et de petite taille. Les autres signes qu'un patient peut développer au cours de sa vie comprennent :

- Ichtyose linearis circumflexa - développement d'une desquamation circulaire distinctive sur la peau. Cette condition survient généralement après 2 ans et a tendance à passer par des épisodes de torchage suivis de mois sans symptômes cutanés. L'éruption cutanée est circulaire et a une marge cornée épaissie avec un motif changeant lentement.
- «Cheveux de bambou» - une déformation de la tige du cheveu de type boule et douille. La plupart des patients auront des cheveux clairsemés, anormaux, courts, hérissés de pointes, sans brillance et cassants. Les patients plus âgés peuvent perdre complètement leurs sourcils et leurs cils. Certains patients peuvent sembler avoir des cheveux d'apparence normale mais la tige du cheveu est anormale au microscope (trichorrhexis invaginata subclinique).
- Manifestations allergiques - de nombreux patients sont susceptibles de développer une allergie alimentaire, en particulier aux noix. La plupart auront une plus grande probabilité de développer le rhume des foins, l'asthme et l'eczéma atopique. Les patients ont des taux élevés d'IgE (anticorps anti-allergiques) dans leur sang et

peuvent souffrir de crises d'angio - œdème (réaction allergique cutanée sévère) et d'urticaire .[125]



Figure 49: Aspects cliniques du syndrome de Netherton.

a) Érythrodermie congénitale avec détachement. b) Érythrodermie avec alopecie transitoire et absence de sourcils. c) Lésions de type eczémateux à fine desquamation. d) Inflammation cutanée sévère avec desquamation superficielle. e) tige pileuse anormale montrant la saillie de sa partie distale dans sa partie proximale

Trichothiodystrophie(TTD)

Le groupe des TTD inclut de nombreux syndromes affectant principalement les organes issus du neuroectoderme. L'aspect clinique est caractérisé dans tous les cas par des cheveux épars et cassants, souvent accompagnés d'une ichtyose congénitale, d'un déficit intellectuel, d'un retard de croissance, d'ongles anormaux parmi d'autres symptômes. Les anomalies sont souvent évidentes à la naissance,

avec une expression clinique variable. Les variantes de la TTD, selon les différentes associations, sont : le syndrome BIDS (TTD de type D, ou syndrome Amish-cheveux épars), le syndrome IBIDS (TTD de type E ou syndrome de Tay), le syndrome PIBIDS (TTD de type F), le syndrome de Sabinas (TTD de type B), le syndrome SIBIDS, l'ONMRS (syndrome d'Itin) et le syndrome de Pollitt (TTD de type C).[126]

Les signes et symptômes de la trichothiodystrophie varient considérablement. Les cas bénins peuvent concerner uniquement les cheveux. Les cas plus graves provoquent également un retard de développement, une déficience intellectuelle importante et des infections récurrentes ; Les personnes gravement touchées peuvent survivre seulement pendant la petite enfance ou la petite enfance(fig50).[127]

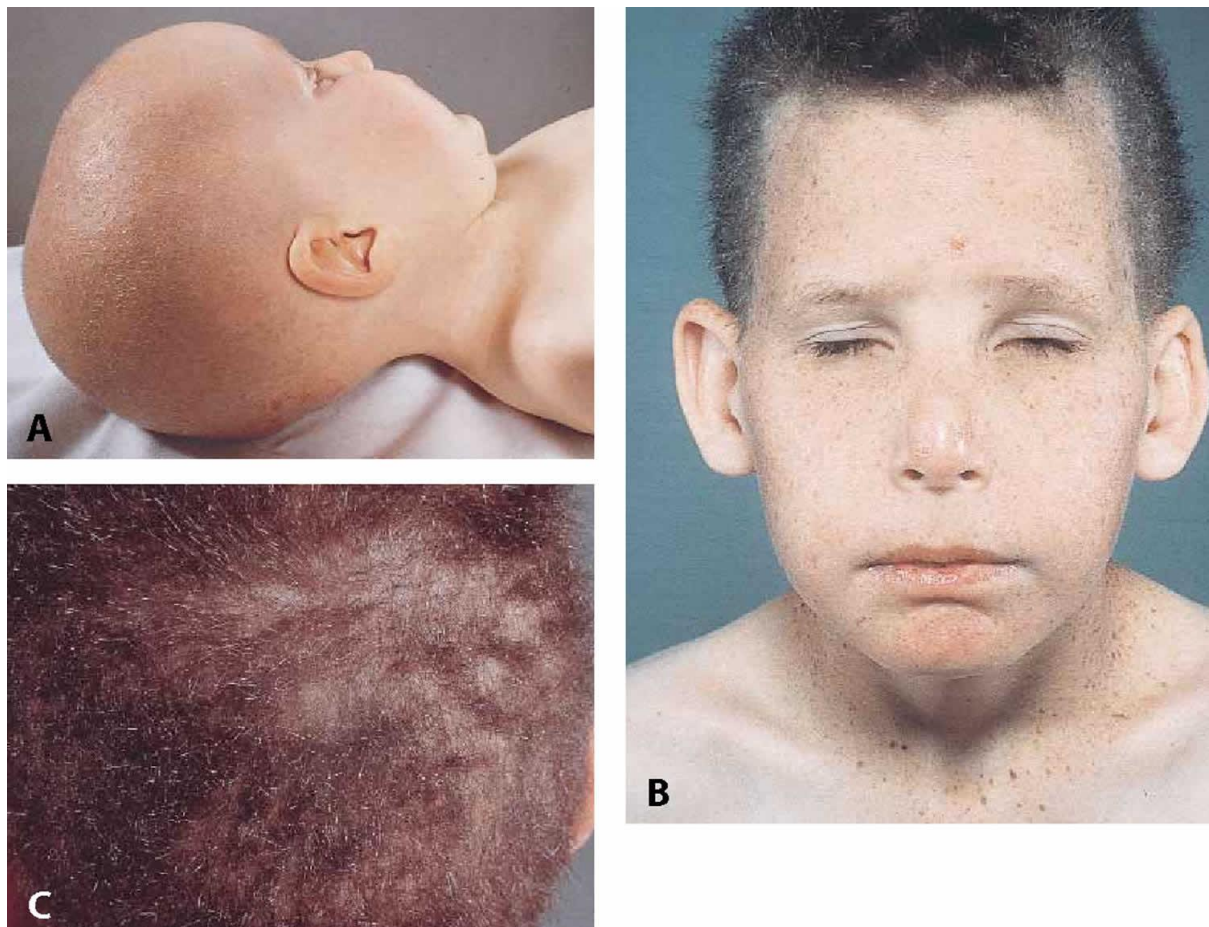


Figure 50: Spectre clinique de la trichothiodystrophie.

(A) Trichothiodystrophie et retard psychomoteur chez une fillette de 2 ans. trichothiodystrophie et photosensibilité chez un garçon de 9 ans présentant **(B)** des traits du visage distinctifs et **(C)** une anomalie capillaire

Syndrome de Sjögren-Larsson (SLS) :

Les manifestations cliniques surviennent au cours de la petite enfance. En général, une hyperkératose légère est présente à la naissance et évolue vers une ichthyose généralisée, se développant particulièrement au niveau des zones de flexion, de la nuque, du tronc et des extrémités. Contrairement aux autres formes d'ichtyose, le prurit est très fréquent. Une érythrodermie est également souvent présente à la naissance mais tend à disparaître avec l'âge. Les signes neurologiques apparaissent au cours de la première ou de la deuxième année de vie et se traduisent par un retard psychomoteur, dû à une diplégie spastique ou, beaucoup moins fréquemment, à une tétraplégie spastique. Environ la moitié des patients n'acquièrent jamais la marche. Des convulsions surviennent dans environ 40% des cas. Le déficit intellectuel est modéré à sévère. Quelques rares cas d'intelligence normale ont été rapportés. Un retard du langage et une dysarthrie sont fréquents. Une atteinte ophtalmologique est souvent présente et caractérisée par des inclusions cristallines de la rétine autour de la fovéa. Une photophobie et une myopie sont fréquentes. Des dermatoglyphes anormaux ont été rapportés. Les patients sont souvent nés prématurés(figure 51).[128]

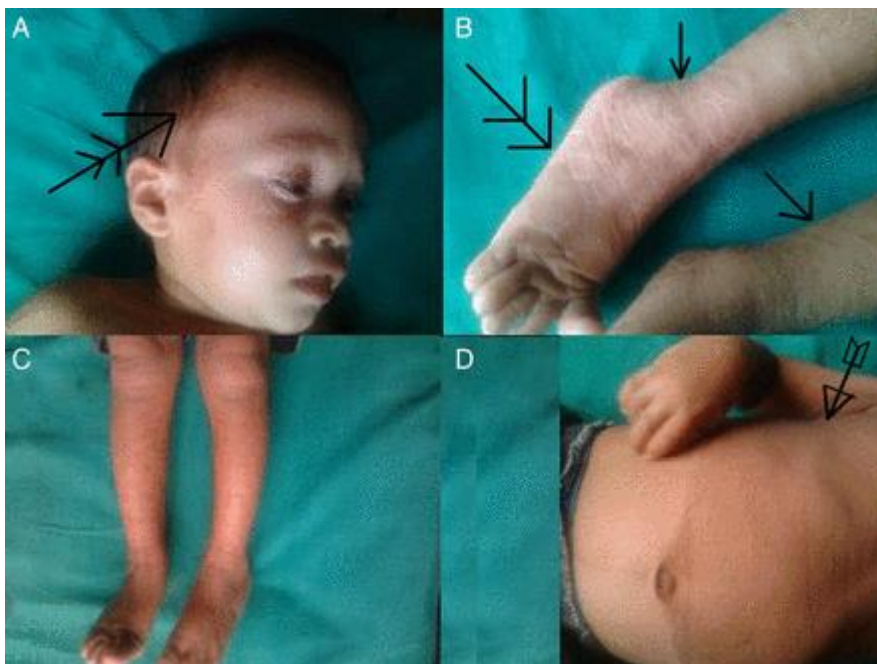


Figure 51: Syndrome Sjogren-Larsson

(A) montre une dépression dans l'os pariétal du crâne (triple flèche) et l'absence d'ichtyose sur le visage. (B) et (C) montrent une ichtyose sur la face dorsale du pied et de la jambe (flèche simple) et le pied plan (double flèche). (D) montre l'ichtyose de l'abdomen (flèche avec une queue).

Maladie de Refsum :

Les symptômes se développent progressivement et lentement avec des manifestations neurologiques (p.ex., neuropathie intermittente périphérique légère, acouphènes, anosmie) et ophtalmiques (p.ex., vision défailante, cécité nocturne à la suite d'une rétinite pigmentaire progressive).[129]

L'ichtyose peut accompagner, mais suit le plus souvent, l'apparition des symptômes ci-dessus. Les signes physiques pertinents comprennent des anomalies neurologiques, ophtalmiques, cardiaques et cutanées.

Les signes neurologiques / ophtalmologiques sont les suivants (figure 52) :

- Polyneuropathie sensori-motrice intermittente partielle
- Cataracte
- Nystagmus
- Rétinite pigmentaire
- Anosmie
- Constriction concentrique des champs visuels
- Surdité neurosensorielle

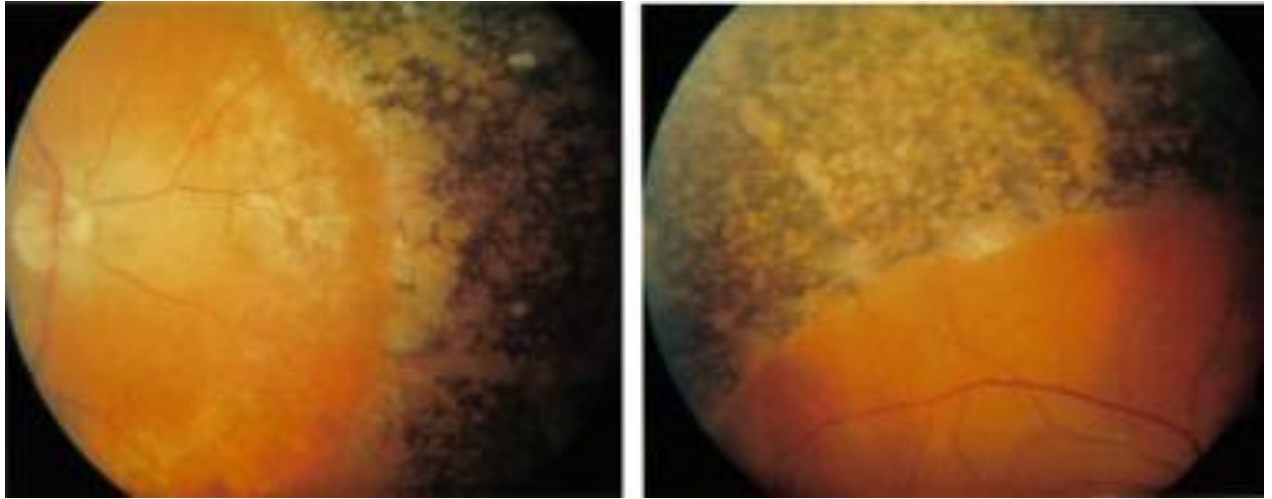


Figure 52: Pigmentation périvasculaire "spicule osseuse" étendue observée dans les deux fonds.

Les signes résultant de l'ataxie cérébelleuse sont les suivants :

- Faiblesse progressive
- Chute de pied
- Perte d'équilibre

La cardiomyopathie avec un défaut de conduction grave est un signe potentiellement mortel.[130], [131]

Les symptômes hépatiques / rénaux sont cliniquement silencieux malgré la dégénérescence graisseuse.

Une desquamation ichtyosiforme se produit, ressemblant à une ichtyose vulgaire acquise légère avec une fine desquamation blanche qui est perceptible sur le bas du tronc mais affecte également les membres. Les symptômes d'ichtyose peuvent aller d'une légère hyperkératose des paumes et de la plante des pieds à une desquamation sévère de type ichtyose lamellaire observée sur le tronc.

Les anomalies squelettiques (observées chez certains patients) ne sont pas directement liées aux taux d'acide phytanique. Ces défauts surviennent dans 35 à 75% des cas. Les genoux, les coudes et les os tubulaires courts des mains et des pieds sont affectés (figure 53); en particulier, la phalange terminale du pouce est également affectée. Les défauts de l'émail ont été décrits dans un rapport de cas.[132]



Figure 53: Deuxième et troisième orteils anormaux avec un quatrième métatarsien raccourci.

SYNDROME D'ICHTYOSE-HYPOTRICHOSE (IHS) :

Les manifestations cliniques de l'IHS (figure 54) sont généralement légères à modérées, mais ont été rapportées comme sévères dans un cas [133].

L'hypotrichose universelle survient chez tous les patients, caractérisée par des cheveux bouclés, relativement légèrement pigmentés, courts et clairsemés. Une chute de la racine des cheveux frontale de l'enfance et la perte des parties latérales des sourcils sont des caractéristiques spécifiques identifiées dans de nombreux cas. Une présentation plus sévère de l'IHS a été associée aux résultats de hypohidrose et atrophodermie folliculaire, à savoir, piolet comme des dépressions à la place des unités folliculaires. [133]–[135]

Cette constellation de résultats a été appelée IFAH (ichtyose et atrophodermie folliculaire avec hypotrichose et hypohidrose), contrastant avec les présentations plus légères de l'IHS qui ont été appelées ARIH (ichtyose autosomique récessive avec hypotrichose) [136]. D'autres découvertes dans l'IHS incluent les opacités cornéennes, la photophobie, la pinguecula [137] et les incisives piquées et coniques, bien que leur association avec le syndrome ne soit pas bien définie. [138]

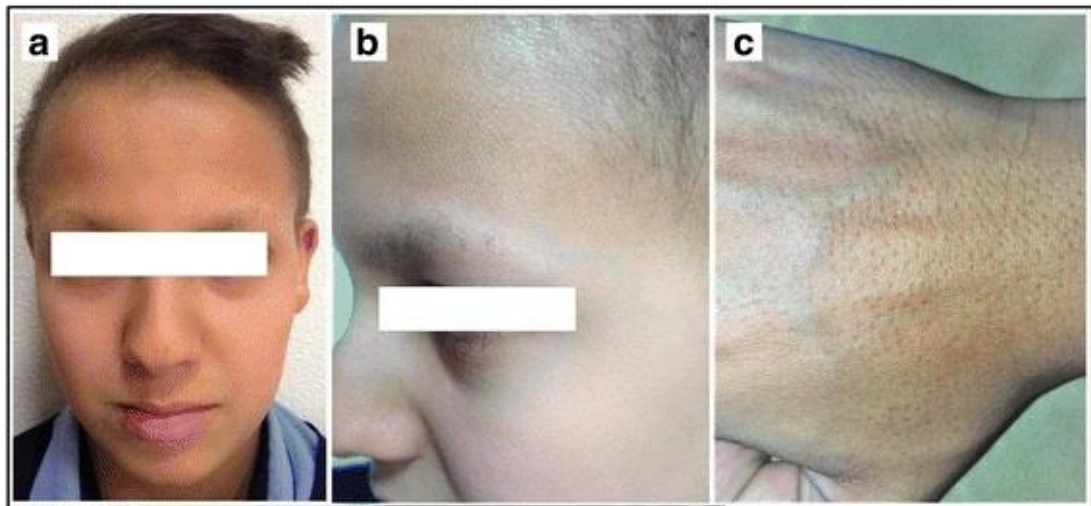


Figure 54: Syndrome d'ichtyose hypotrichose

Le syndrome de kératite-ichtyose-surdité (KID) :

Les patients présentent généralement à la naissance un érythème généralisé et une desquamation ichtyosiforme. Les manifestations cutanées sont progressives avec une érythrokatodermie caractérisée par des plaques érythémateuses et kératosiques bien délimitées avec une apparence verruqueuse principalement localisée sur le visage, le cuir chevelu, les oreilles, les coudes et les genoux. D'autres changements cutanés comprennent des sillons profonds autour de la bouche, une hyperkératose palmoplantaire (PPHK) avec une kératodermie en forme de grain de cuir, une HK folliculaire sur le tronc et une HK épineuse (ichtyose de type hystrix) dans certains cas. Les lésions cutanées sont sujettes aux infections et de rares cas mortels d'infections récurrentes sévères avec septicémie ont été rapportés. La dystrophie des ongles (figure.55), l'alopécie et les sourcils et cils clairsemés ou absents sont également fréquents. Les patients KID / HID ont une sensibilité accrue aux carcinomes épidermoïdes et de la langue. La perte auditive est congénitale, généralement neurosensorielle et est souvent profonde. Les signes oculaires peuvent être absents chez certains patients, mais lorsqu'ils sont présents, ils surviennent généralement pendant l'enfance ou l'adolescence avec une photophobie, une kératite ponctuée et une vascularisation cornéenne progressive

entraînant une perte de vision. La perte combinée de la vision et de l'audition peut entraîner un retard de développement sévère. Des anomalies cérébelleuses et neuromusculaires ont été rapportées dans quelques cas.[139]



Figure 55: Hyperkératose sous-unguëale avec dystrophie des ongles

La maladie du stockage des lipides neutres :

La maladie du stockage des lipides neutres est une ichtyose généralisée caractérisée une érythrodermie ichtyosiforme congénitale survient dans 95% des cas, un syndrome myopathique modéré (ou des taux d'enzymes musculaires sériques anormaux), un déficit intellectuel et une hépatomégalie modérée (ou altération fonctionnelle du foie) surviennent dans 60% des cas, oculaires (cataracte, rétinopathie) et des anomalies auditives (surdité) surviennent dans 40% des cas, et une neuropathie et une petite taille surviennent dans 20% des cas.[140]

Syndrome Prématuré de l'ichtyose (IPS) :

Syndrome Prématuré de l'ichtyose se caractérise par une prématurité, un épiderme desquamant caséeux épais et une asphyxie respiratoire périnatale. Malgré ses caractéristiques

cliniques bien décrites et son risque majeur de mortalité périnatale, l'IPS est encore rarement reconnue et seuls quelques cas ont été rapportés.[141]

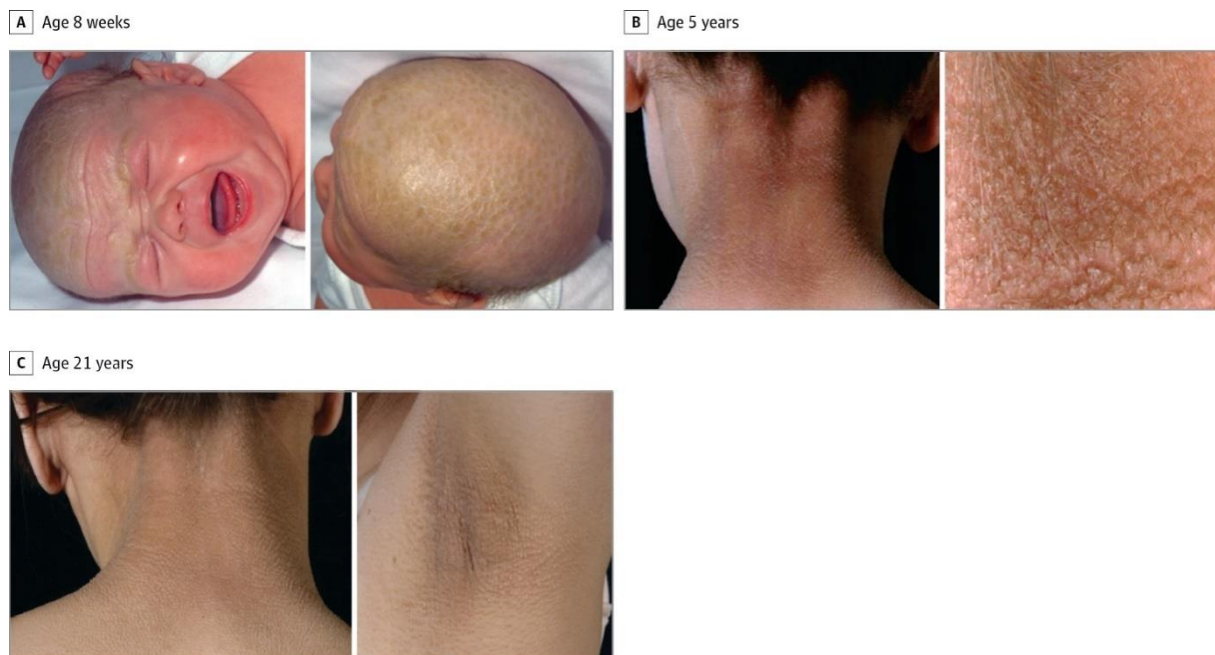


Figure 56: L'IPS aspects cliniques aux différents âges.

(Figure 55) A, à l'âge de 8 semaines, il existe un épiderme desquamant hyperkératosique épais affectant le cuir chevelu et les sourcils. B, À l'âge de 5 ans, il existe une peau pavée hyperkératosique avec une légère hyperpigmentation à la nuque. C, A 21 ans, il existe une ichtyose non érythrodermique généralisée affectant le corps et les membres avec hyperkératose folliculaire hyperpigmentée en flexion.

E. LES ICTHYOSES ACQUISES :

L'ichtyose acquise (IA) est une maladie rare qui apparaît à l'âge adulte et qui est généralement associée à une maladie sous-jacente. Il est cliniquement similaire à l'Ichtyose vulgaire, un trouble héréditaire bénin qui se manifeste dans l'enfance.

L'IA peut être associée à des tumeurs malignes sous-jacentes, à des troubles infectieux, inflammatoires ou métaboliques, ou à des médicaments. La tumeur maligne associée la plus

courante est le lymphome hodgkinien . D'autres associations moins fréquentes incluent Myélome multiple , Lymphome cutané à cellules T et autres troubles lymphoprolifératifs, Léiomyosarcome cutané , Sarcome de Kaposi non associé au SIDA , et les carcinomes du cancer du sein chez la femme , Cancer du poumon , Cancer du foie et Cancer de la vessie .

Les modifications cutanées sont le plus souvent notées après le diagnostic de la malignité. L'IA est souvent observée dans Infection au virus d'immunodéficience humaine , généralement avec un faible nombre de CD4 +, et pas nécessairement associée à une tumeur maligne.

Il a également été signalé dans le cadre d'une infection tuberculeuse active . Une ichtyose acquise peut être observée avec des troubles métaboliques chroniques (Malnutrition , malabsorption, Néphropathie chronique , Hyperparathyroïdie primaire ,Hypothyroïdie et diabète). Elle survient également à l'occasion avec une maladie du tissu conjonctif (par exemple, Lupus érythémateux systémique et Dermatomyosite) ainsi qu'avec Sarcoïdose , Lèpre (lèpre) et une greffe de moelle osseuse.

L'ichtyose acquise d'origine médicamenteuse peut être causée par des agents hypocholestérolémians, l'isoniazide, l'acitrétine, les butyrophénones, la dixyrazine, la maprotiline, la cimétidine, l'allopurinol, l'hydroxyurée et la clofazimine.

Une perte de cheveux concomitante peut survenir, tout comme un prurit ou une sensation de brûlure. Les symptômes s'améliorent généralement dans un climat chaud et humide.

La gravité de la maladie peut être parallèle à l'évolution du trouble associé. L'ichtyose acquise disparaît souvent après le traitement d'une tumeur maligne sous-jacente.[142]



Etude Paraclinique :

1-HISTOPATHOLOGIE :

L'examen histopathologique de routine a détecté plusieurs changements selon le type d'ichtyose :

L'ichtyose lamellaire a révélé des changements non spécifiques tels qu'une orthohyperkératose, une augmentation de la couche granulaire, une acanthose et une papillomatose.[143]

Dans l'hyperkératose épidermolytique, les principales caractéristiques histologiques sont une hyperkératose marquée et une épidermolyse des cellules de la couche spinosum.

Dans l'ichtyose vulgaire (IV), une hyperkératose modérée et une couche granulaire réduite sont les résultats histologiques les plus importants.

En Icthyose récessive liée à l'X(XRI), la couche cornée présente généralement une orthohyperkératose compacte légère à modérée.[143]

La différenciation de l'IV peut parfois être difficile, mais la couche de cellules granulaires est généralement normale.[144]

La complexité de la pathogenèse dans l'ichtyose congénitale autosomique récessive(ARCI) devient évidente lorsque la peau est lésée, et surtout la couche cornée, pour cela il doit être étudiée par la microscopie électronique.[145]

Au moins quatre modèles différents ont été trouvés dans l'ARCI (Fig.57): le type I est caractérisé par des gouttelettes lipidiques dans la couche cornée [146] , le type II (fig.58) montre ce qu'on appelle des fentes de cholestérol et des gouttelettes lipidiques dans la strate corneum[147], et dans le type III (fig.59), il existe des structures membranaires allongées dans le stratum granulosum et des granules de kératohyaline, et le type IV (fig.60) est caractérisé par des masses de membranes anormales dans le stratum corneum.

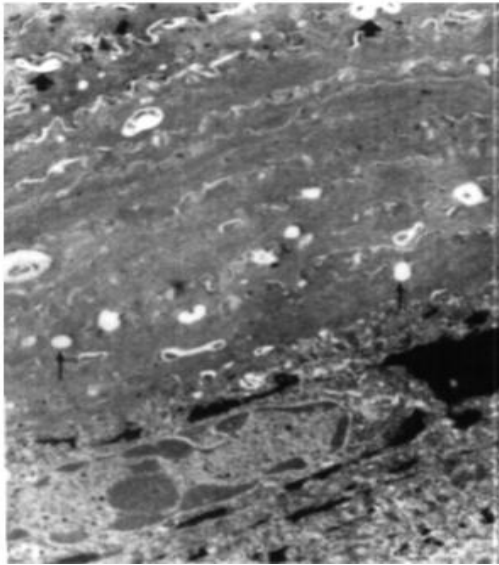


Figure 57: Microscopie électronique. Type I, montrant des gouttelettes lipidiques dans la couche cornée (Niemi et al. 1994, Fig. 7a).

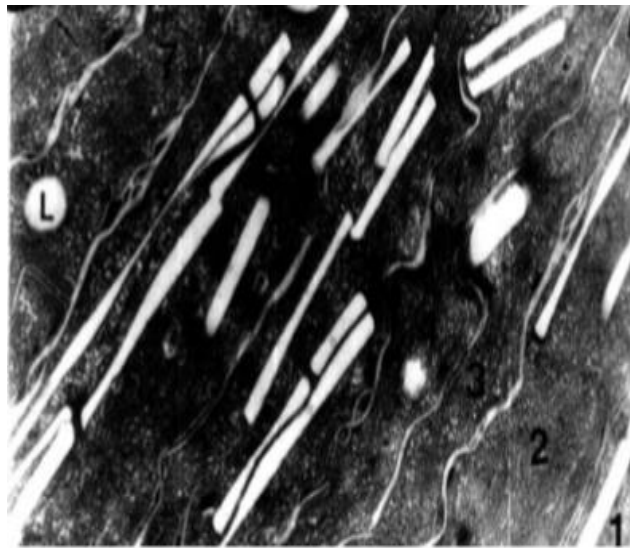


Figure 58 Microscopie électronique. Type II, montrant des fentes de cholestérol et des gouttelettes lipidiques (L)

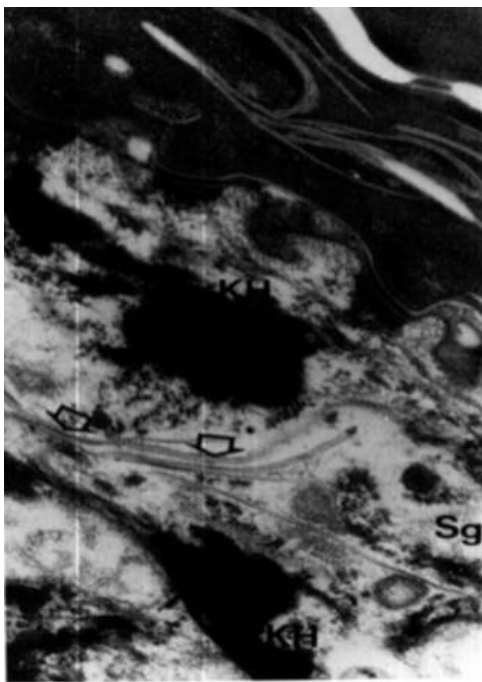


Figure 59 :Microscopie électronique. Type III membranaires allongées stratum granulosum (Sg) et le stratum granules de kératohyaline (Arnold et al. 1988,).



Figure 60 :Microscopie électronique.Type IV, montrant des structures avec des masses de membranes anormales dans la couche dans le corneum (Anton-Lamprech I 1998). corneum (Sc). KH = granules de kératohyaline

Récemment, six patients atteints de troubles ARCI sévères ont présenté des caractéristiques atypiques au microscope électronique. Ils se sont avérés avoir des corps lamellaires anormaux, des altérations de la kératohyaline, des organites résiduels et des inclusions lipidiques dans les cellules épidermiques supérieures, des résultats qui ressemblaient aux caractéristiques ultra structurales de l'ichtyose arlequin (HI), bien que le phénotype HI n'était pas présent à la naissance [148]. Pour l'instant, aucune corrélation stricte n'a été trouvée entre le type ME et le phénotype de l'ARCI.

Dans l'hyperkératose épidermolytique (EHK), la microscopie électronique montre des filaments de kératine agglomérés dispersés autour du noyau des kératinocytes. Les desmosomes sont perturbés à un degré variable et des fentes apparaissent entre les kératinocytes [149].

Dans l'ichtyose vulgaire, le ME montre un des granules de kératohyaline absents ou fragmentés dans les cellules granulaires, alors que les filaments de kératine semblent normaux et dans XRI les granules de kératohyaline sont normaux, mais les desmosomes sont plus persistants que la normale[150].

2-TRICHOGRAMME :

L'application de la trichoscopie a augmenté pour diagnostiquer les alopecies cicatricielles et non cicatricielles, les maladies inflammatoires et les troubles de la tige capillaire du cuir chevelu tels que monilethrix, trichorrhexisnodosa, pilitorti, pili annulati et trichorrhexisinvaginata (TI) lors de syndrome de Netherton (figure.61).

La trichoscopie est une méthode de diagnostic non invasive et rapide qui montre les changements typiques de TI.

Par cette méthode, il est possible de visualiser des poils qui s'invaginent en plusieurs endroits et des structures nodulaires le long de son axe, typiques des poils de bambou ainsi que des poils de tee de golf (Figure.62).[151]

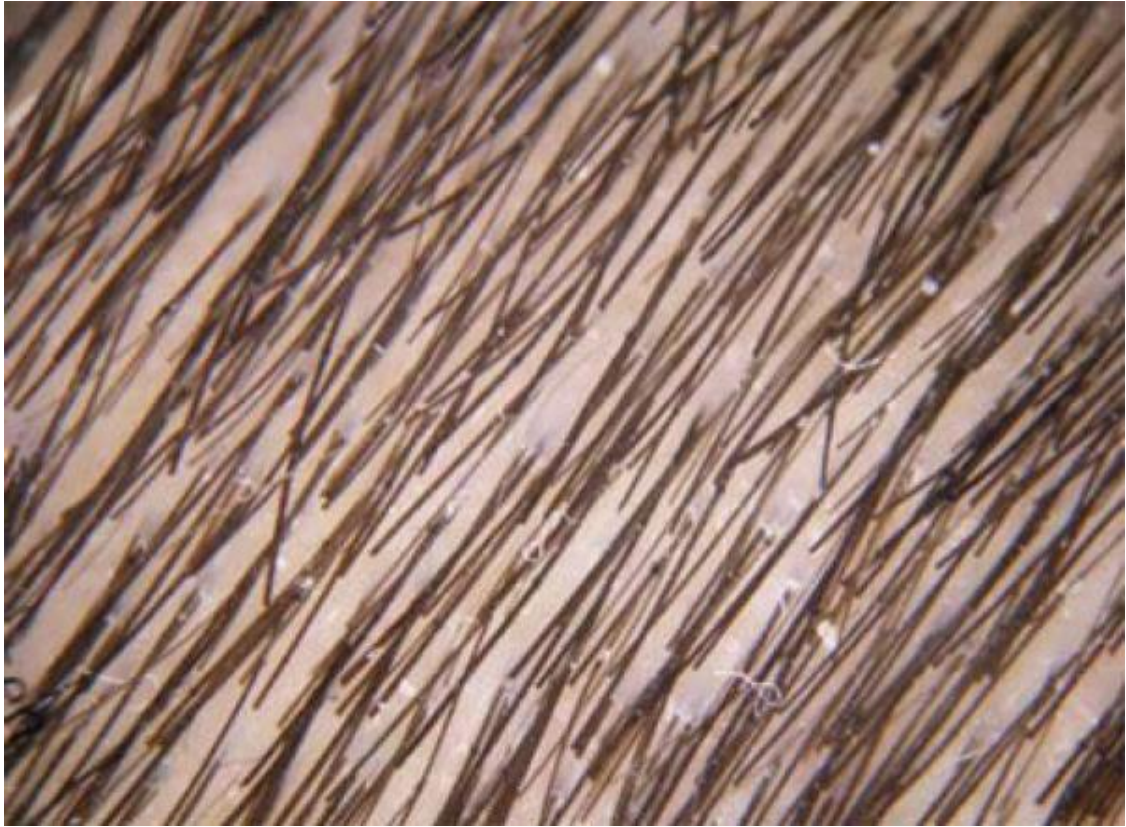


Figure 59: Trichoscopie du cuir chevelu révélant la trichorrhexis invaginata (cheveux de bambou)



Figure 60: Aspects de la trichoscopie en détail, montrant la trichorrhexis invaginata (*) et les poils du tee de golf (flèche)

3.LES TESTS ENZYMATIQUES :

L'activité de la stéroïde sulfatase (STS) ou taux de sulfate de cholestérol permettent de poser le diagnostic d'une Ichtyose récessive liée à l'X.

Ces tests visent à mettre en évidence par immunomarquage le déficit en STS conduit à une augmentation des taux de CS04 qui inhibent les sérines protéases de l'épiderme, ce qui entraîne à son tour une baisse de la desquamation des cellules cornées avec hyperkératose.[152]

L'activité de la transglutaminase kératinocytaire, permettent de poser le diagnostic d'une ichtyose lamellaire déficitaire en transglutaminase kératinocytaire.[152]

Bien que ce genre d'investigations nécessitent fréquemment des biopsies cutanées fraîches ou congelées. Pour éviter aux patients de répéter les biopsies, il convient de prévoir d'emblée un prélèvement fixé, un prélèvement congelé, voire même une culture cellulaire.[152]

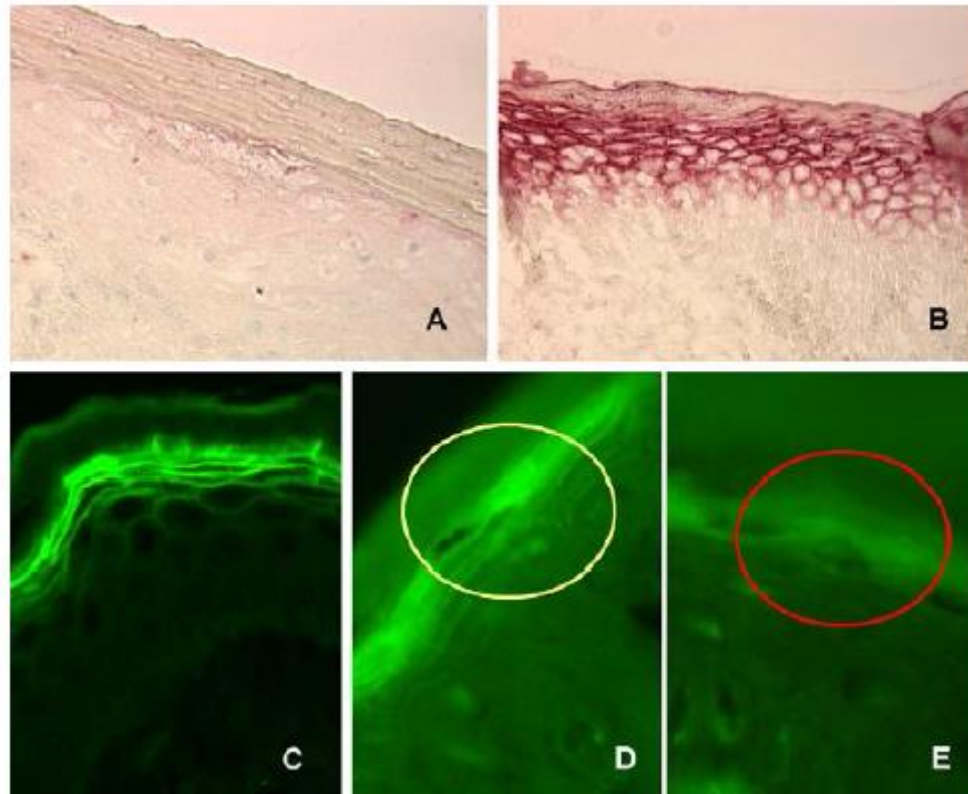


Figure 61: Analyse de la transglutaminase 1 sur biopsie cutanée.

- A. Immunomarquage négatif pour la transglutaminase 1 dans une ichtyose due à des mutations de TGM1.
- B. Immunomarquage normal de la transglutaminase 1 chez des sujets contrôle.
- C. Détection de l'activité enzymatique chez un sujet sain contrôle : activité normale. D. Chez un patient atteint d'IL en pourpoint, peau non atteinte, activité normale. E. Peau atteinte : activité diminuée

4. BIOLOGIE MOLÉCULAIRE :

Les examens moléculaires permettent de détecter les différents gènes en cause de chaque type d'ichtyose et de poser le diagnostic de façon très précis mais sont actuellement coûteux.

Comme c'était déjà vu dans le chapitre d'étude chromosomique chaquetype d'ichtyose présente ses propres anomalies d'expression génétique.

5. TESTS BIOLOGIQUES STANDARDS :

Frottis sanguin pour vacuoles et biopsie cutanée de la maladie du stockage des lipides neutres. L'ichtyose acquise peut être un marqueur de diverses maladies auto-immunes ou de malignité. L'ichtyose acquise peut également être un marqueur d'une infection concomitante par le VIH chez les utilisateurs de drogues intraveineuses et survient après une déplétion profonde des lymphocytes T auxiliaires. Les tests de laboratoire importants à considérer en plus du dépistage du VIH sont les suivants :

- Numération des NFS avec aspiration différentielle et médullaire (c.-à-d. Leucémie, syndromes myélodysplasiques)
- Tests de la fonction thyroïdienne :TSH, T3, T3.
- Enzyme de conversion sérique de l'angiotensine et lysozyme (c.-à-d. Sarcoïdose)
- Anticorps antinucléaire sérique (ANA), anticorps anti-ADN double brin (ADNdb), anticorps antacentromère (ACA) et anticorps anti-Scl-70 (c.-à-d. Lupus érythémateux disséminé [SLE], sclérose systémique)[153]

Maladie	Histologie	Ultrastructure	Biologie moléculaire
Ichtyose vulgaire	Hyperkératose de rétention : -Absence de la couche granuleuse -Hyperkératose folliculaire	Couche granuleuse amincie ou absente Kératohyaline poudreuse	Maladie semi-dominante sur mutations du gène FLG avec expression variable de la profilaggrine
Ichtyose récessive liée à l’X	Hyperkératose de rétention : Couche granuleuse bien développée	Pas de défaut structural	Mutations de la stéroïde sulfatase résultant d’une activité enzymatique abaissée
Ichtyose lamellaire de type 1	Hyperkératose de prolifération	Enveloppe cornée amincie et dépôts de cristaux solubles	Mutations de la TG1 causant une activité enzymatique abaissée
Ichtyose lamellaire de type 2	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires vides ou anormaux	Mutations de l’ABCA12
Ichtyose lamellaire de type 3	Hyperkératose avec faible prolifération	Inconnue	Mutations de CY4F12
Ichtyose lamellaire	Hyperkératose avec faible prolifération	Corps lamellaires anormaux et lamelles lipidiques allongées	Mutations de l’ichthyine
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 1	Hyperkératose de prolifération	Vésicules de taille variable avec lamelles membranaires attachées	Mutations des enzymes lipooxygénases 3 et 12 impliquée dans l’oxygénation des acides gras polysaturés
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse de type 2	Hyperkératose de prolifération	Inconnue	Forme oligosymptomatique du syndrome de Dorfman-Chanarin avec des mutations du gène CGI-58
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans les couches malpighiennes	Agrégation des tonofilaments	Mutations des kératines K1 et K10
Ichtyose bulleuse	Hyperkératose épidermolytique dans la couche granuleuse	Agrégation des tonofilaments	Mutations de la kératine K2e

Tableau II: Résultats des examens de laboratoire dans les ichtyoses héréditaires isolées



Diagnostic d'une ichtyose :

1.DIAGNOSTIC POSITIF :

Il se base essentiellement sur la clinique suivie d'explorations complémentaires.

1.1. L'interrogatoire de la famille :

L'interrogatoire de la famille va permettre de révéler les antécédents personnels ou familiaux d'ichtyose dans la famille ainsi que l'existence d'une notion de consanguinité.

L'interrogatoire aide le médecin à connaître l'état de la peau à la naissance lorsque l'enfant n'a pas été examiné à la naissance.[154]

1.2.L'examen clinique :

Plusieurs aspects cliniques peuvent être révéler dans la période néonatale varient selon la gravité des signes cliniques et le type d'ichtyose :L'érythrodermie ichtyosiforme congénital sèche EICS, bébé collodion ou fœtus harlequin, forme gravissime et souvent létale.

Bébé au collodion est le nom donné à un bébé qui naît enfermé dans une peau qui ressemble à un film jaune, serré et brillant ou au collodion séché (peau de saucisse).[155] Ces bébés sont souvent prématurés.Elle est due généralement à une ichtyose congénitale autosomique récessive. Cependant, 10% des bébés au collodion ont une peau sous-jacente normale - une présentation bénigne connue sous le nom de bébé au collodion « auto-cicatrisant ».La constatation d'une déformation du pavillon des oreilles peut témoigner d'un état de bébé collodion à la naissance. Le bébé collodion peut évoluer de manière différente : soit il guérit ou ne présente qu'une ichtyose très discrète, soit il évolue vers une EICS, soit il évolue vers une IL.

Le bébé collodion aussi nommé ichtyose harlequin se présente dès la naissance par une hyperkératose considérable de l'ensemble du tégument qui est croûteux, dur, brunâtre, fissuré, gênant les mouvements et la succion. Cette maladie met en jeu le pronostic vital de l'enfant suite à des complications respiratoires ou infectieuses.(figure64) [156]



Figure 62: Aspects néonataux des ichtyoses congénitales.

A. EICS : érythème associé à des squames fines et blanches. B. Bébé collodion : bébé enveloppé dans une membrane tendue et vernissée entraînant un ectropion, un eclabion ainsi qu'une attitude en flexion. C. Foetus harlequin nouveau-né recouvert de squames très épaisses qui effacent les reliefs et empêchent les mouvements. D. Déformation du pavillon des oreilles témoignant d'un état de bébé collodion à la naissance. E. Ichtyosebulleuse : bulles ou érosions postbulleuses.

L'IE se caractérise par un durcissement épais, cloquant et verruqueux de la peau sur la majeure partie du corps, en particulier dans les plis cutanés au-dessus des articulations. Les écailles ont tendance à se former en rangées parallèles d'épines ou de crêtes. La peau peut être fragile et peut facilement former des cloques après une blessure. Les bébés naissent généralement avec une peau rouge, boursouflée et dénudée avec des zones visibles d'épaississement cutané. Au fil du temps, il y a une diminution progressive des cloques, mais une augmentation de la gravité de la desquamation et de l'épaississement. Une érythrodermie

est présente chez certains individus. Les infections cutanées par des bactéries courantes (Staphylococcus et Streptococcus) peuvent être un problème chronique. Les dents, les cheveux et les ongles sont normaux, mais l'atteinte du cuir chevelu peut être grave et entraîner une perte de cheveux. L'intolérance à la chaleur est courante.[157]

Le diagnostic d'IE repose sur le tableau clinique et sur l'examen histologique des biopsies de lésions cutanées montrant une hyperkératose avec orthokératose, hypergranulose et cytolyse dans la couche supérieure spinosum et les couches granulaires (hyperkératose épidermolytique). La microscopie électronique montre des kératinocytes suprabasaux avec des amas de filaments intermédiaires de kératine de forme irrégulière. Les tests génétiques confirment le diagnostic.[158]

La présence des signes typiques d'ichtyose linéaire circonflexe sur les membres avec une éruption eczémateuse avec démangeaisons et une alopécie faite des cheveux courts et cassants nous orientons vers un syndrome de Netherton.(figure.65)



Figure 63: Signes cliniques évoquant un syndrome de Netherton devant une érythrodermie ichtyosiforme.

- A. Desquamation fine des extrémités.
- B. Poussées inflammatoires eczématiformes des plis.
- C. Ichtyose linéaire circonflexe.
- D. Alopécie faite de cheveux cassés courts.

Devant une érythrodermie ichtyosiforme congénital sèche avec une alopécie l'autre diagnostic à évoquer est une trichothiodystrophie.

Ces présentations cliniques permettent de connaître le gène en cause et de cibler l'analyse moléculaire afin d'éviter des examens complémentaires sans intérêt. Notamment la mutation de TGM1 ou ALOX12B dans le cas du bébé collodion, la mutations d'ABCA12 du fœtus harlequin, la mutation des kératines 1 ou 10 de l'ichtyose bulleuse et la mutations de TGM1 de l'IL.[159]

1.3. Les investigations paraclinique :

Les examens complémentaires à réaliser sont choisis selon l'orientation de l'examen clinique (Tableau 3).

A. Ichtyoses sans anomalie associée			
Type d'ichtyose	Gène responsable de l'affection		Test(s) diagnostique(s)
Érythrodermie ichtyosiforme bulleuse	Kératine 1 ou 10		Marquage cutané Kératine 1 et 10
Ichtyoses lamellaires ou EICS	Transglutaminase 1 (TG1) Lipoxygénases 3, 12B Ichthyn (Récepteurs pour les lipides cutanés) Transporteur ABCA12 Cytochrome P450 Autres non identifiés à ce jour		Marquage cutané négatif de la transglutaminase 1
B. Ichtyoses présentant des anomalies associées (ichtyose syndromique)			
Type d'ichtyose	Anomalies associées	Gène responsable	Test(s) diagnostique(s)
Syndrome de Dorfman-Chanarin	Oculaire Musculaire Retard mental	CGI-58 et PNPLA2	Vacuoles lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles (frottis sanguin)
Syndrome de Netherton	Dysplasie pileaire Allergies	SPINK5 : code pour LEKTI	Hyper IgE, hyperéosinophilie Examen des cheveux : cheveux bambous Immunomarquage cutané de LEKTI
Trichothiodystrophie	Photosensibilité Retard mental	Gène XP-D Autres gènes	Examen des cheveux : cheveux tigrés Étude de la réparation de l'ADN
Syndrome de Sjögren-Larsson	Neurologique	Fatty aldéhyde déshydrogénase (FALDH)	Déficit en fatty aldéhyde déshydrogénase (culture de fibroblastes ou de kératinocytes)
Ichtyose et cholangite sclérosante	Hépatique	Claudin-1	

Tableau III: Tests diagnostiques d'orientation à réaliser selon le type d'ichtyose.

2. DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE :

Les étiologies de nombreux types d'ichtyose ont été révélées. Cela facilite le diagnostic correct de la maladie et fournit une meilleure information au patient. Les quatre principaux groupes d'ichtyoses (LI, EHK, XRI et IV) ont des patho-étiologies très différentes.

Une cause récemment découverte de LI ou d'ARCI est une carence en transglutaminase 1 (TGM1), une enzyme de réticulation normalement présente dans l'épiderme et essentielle à la formation de l'enveloppe cellulaire cornifiée dans la couche cornée [160]. La carence est causée par l'homozygocité ou l'hétérozygocité composée pour les mutations du gène TGM1,

qui expliquent environ la moitié des cas d'ARCI [161]. Récemment, au moins quatre locus génétiques supplémentaires ont été impliqués dans la pathogenèse de l'ARCI, mais aucun gène candidat n'a été proposé jusqu'à présent [162].

L'étiologie de l'ichtyose bulleuse (BI ou EHK) est une mutation négative dominante dans K1 ou K10 [163]. Dans les années 1970, la cause de l'XRI s'est avérée être une carence en enzyme stéroïde sulfatase, entraînant une accumulation anormale de sulfate de cholestérol dans la couche cornée [164]. L'accumulation de sulfate de cholestérol entraîne une hyperkératose de rétention [165]. L'électrophorèse de routine des lipoprotéines montrera une mobilité anormale de la bande β [166].

L'ichtyose vulgaire est une maladie autosomique dominante et les symptômes cutanés peuvent varier d'une génération à l'autre. Elle est causée par une anomalie génétique de la kératohyaline[167].

3. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Tout d'abord il faut savoir que le diagnostic positif d'ichtyose est souvent aisé, surtout si on est devant un tableau typique de bébé collodion ou fœtus harlequin. Cependant des doutes diagnostics peuvent survenir surtout dans le cas d'ichtyoses qui se révèlent par une érythrodermie néonatale, dans ce cas-là il faut écarter toutes les étiologies en faveur du « bébé rouge » ou en cas d'ichtyoses bulleuses comportant des éruptions bulleuses évoquant les autres causes de dermatoses bulleuses.

3.1. Erythrodermie néonatale :

3.1.1 L'infection

La plupart des infections se traduisent par des éruptions cutanées, dues le plus souvent à la streptocoque A. par contre une minorité se manifeste par une érythrodermie.

3.1.1.1. Le syndrome du choc septique :

La maladie exanthématique de type syndrome de choc toxique néonatal (NTED) est une maladie infectieuse néonatale nouvellement reconnue, causée par la toxine-1 du syndrome de choc toxique superantigène (TSST-1). Le TSST-1 est principalement produit par *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, et les réponses immunitaires au TSST-1 sont connues pour provoquer le syndrome de choc toxique, une maladie infectieuse

potentiellement mortelle. Les symptômes cliniques du NTED sont des éruptions cutanées extensives et ressemblent à la scarlatine et peuvent évoluer en une érythrodermie, de la fièvre et une thrombocytopénie, mais une thrombopénie sévère est rare chez les nourrissons à terme atteints de NTED. Bien que la cause du NTED soit la même que celle du syndrome de choc toxique, les symptômes cliniques du NTED sont plus légers que le syndrome de choc toxique.[168]

3.1.1.2 La candidose cutanée congénitale :

La candidose cutanée congénitale (CCC) est une maladie extrêmement rare qui se présente dans les 6 premiers jours de la vie. Les manifestations vont de l'éruption cutanée diffuse sans aucun symptôme systémique à la détresse respiratoire, l'hépatosplénomégalie, la septicémie et la mort les éruptions cutanées généralisées à la naissance, caractérisées par des macules et des papules érythémateuses. L'éruption a impliqué la tête, le visage, le cou, le tronc et les extrémités. *Candida albicans* a été démontrée sur frottis KOH direct, biopsie cutanée. La maladie implique une infection intra-utérine congénitale et est différente de la candidose néonatale, qui se manifeste par le muguet ou la dermatite des couches. L'infection est acquise à partir du tractus génital maternel de manière ascendante.[169]

3.1.2. Les syndromes d'immunodéficience :

Ces syndromes sont relativement rares à cause de l'action protectrice des anticorps maternels.

3.1.2.1 Le syndrome d'OMENN :

Omenn syndrome est un autosomique récessif forme d'immunodéficience combinée sévère (SCID) caractérisée par une érythrodermie (rougeur de la peau), une desquamation (desquamation de la peau), une alopecie (perte de cheveux), une diarrhée chronique, un retard de croissance, une lymphadénopathie (hypertrophie ganglions lymphatiques), l'éosinophilie, hépatosplénomégalie et des niveaux élevés d'IgE sériques. Les patients sont très sensibles aux infections et développent des infections fongiques, bactériennes et virales typiques du SCID. Dans ce syndrome, le SCID est associé à un faible taux d'IgG, d'IgA et d'IgM et à la quasi-absence de Bcellules. Le nombre de lymphocytes T est élevé, mais leur fonction est altérée.[170]

3.1.2.2 La réaction greffon contre hôte :

La réaction greffon contre hôte aiguë survient dans les 100 jours suivant la transplantation et affecte le plus souvent la peau Une éruption cutanée sur les paumes et la plante des pieds, les oreilles , le visage ou les épaules. Cela peut se généraliser. Votre peau peut former des cloques et peler, les intestins et le foie. Les personnes peuvent avoir des éruptions cutanées qui prédominent sur les mains et la plante des pieds, et des parties de la peau peuvent en fait se détacher. L'atteinte des intestins peut provoquer des nausées, des crampes d'estomac et de la diarrhée, tandis que l'atteinte du foie entraîne souvent une jaunisse, une décoloration jaunâtre de la peau.[171]

3.1.3 Les désordres métaboliques :

3.1.3.1Déficit en biotinidase :

Les signes et symptômes d'un déficit en biotinidase apparaissent généralement au cours des premiers mois de la vie, mais l'âge d'apparition varie. Les enfants présentant un déficit profond en biotinidase, la forme la plus grave de la maladie, peuvent saisis, faible tonus musculaire (hypotonie), des problèmes respiratoires et un retard de développement. S'il n'est pas traité, le trouble peut entraîner une perte auditive, anomalies oculaires et perte de vision, problèmes de mouvement et d'équilibre (ataxie), des éruptions cutanées, une alopecie et une infection fongique « la candidose » .[172]

3.1.3.2 Déficit en holocarboxylase synthétase :

Le déficit multiple en carboxylase est une maladie métabolique autosomique récessive rare causée par une enzyme holocarboxylase synthétase responsable de la liaison covalente de la biotine avec des apocarboxylases inactives ou un déficit en biotinidase. Le déficit en holocarboxylase synthétase est généralement néonatal ou précoce avec un tableau clinique comprenant une acidose métabolique sévère, des difficultés d'alimentation et de respiration, une hypotonie et une léthargie. Certains patients peuvent présenter des symptômes dermatologiques, notamment des éruptions érythémateuses et une perte de cheveux.[173]

3.1.3.3Déficit en acides gras essentiels :

Un déficit en acides gras essentiels (AGE) est connu chez les patients atteints de mucoviscidose. Dans la petite enfance, en particulier avant le diagnostic, une carence en EFA

peut survenir avec des lésions cutanées desquamantes, une susceptibilité accrue à l'infection, une mauvaise cicatrisation des plaies, une thrombocytopénie et un retard de croissance.[174]

3.1.4 Les médicaments :

Il s'agit d'une réaction médicamenteuse généralement causée par la vancomycine parentérale. Elle a également été observée suite à une utilisation intrapéritonéale et orale. Les signes apparaissent environ 5 à 10 minutes après le début de la perfusion rapide administrée. Le patient se plaint de brûlures et de démangeaisons généralisées, et un érythème se propage pour toucher le visage, le cou et le haut du corps. D'autres symptômes comprennent des frissons, de la fièvre, des étourdissements, des paresthésies autour de la bouche, des douleurs thoraciques et une dyspnée. Il y a une hypotension importante. La réaction à la vancomycine est due à une réponse anaphylactique médiée par les IgE. L'érythème disparaît généralement plusieurs heures après la fin du traitement. Contrairement à d'autres réactions médicamenteuses érythrodermiques, l'exfoliation n'est généralement pas présente. Les réactions les plus graves surviennent chez les patients âgés de moins de 40 ans, en particulier les enfants.[175]

3.1.5. Les pathologies dermatologiques:

3.1.5.1 La dermatite séborrhéique infantile :

La dermatite séborrhéique infantile provoque un berceau (desquamation diffuse et grasse sur le cuir chevelu). L'éruption cutanée peut se propager pour toucher les plis des aisselles et de l'aîne (un type de dermatite de la serviette). Il y a des taches rose saumon qui peuvent s'écailler ou peler. Ce n'est pas spécialement des démangeaisons, de sorte que le bébé semble souvent non perturbé par l'éruption cutanée, même lorsqu'elle est généralisée.[176]

3.1.5.2 La dermatite atopique :

La dermatite atopique (figure 66) est une affection cutanée chronique et irritante qui est très fréquente chez les enfants mais qui peut survenir à tout âge. Il est également connu sous le nom d'eczéma et d'eczéma atopique et était anciennement connu sous le nom de Besnier prurigo. C'est la forme la plus courante de dermatite .

La dermatite atopique survient généralement chez les personnes qui ont une « tendance atopique ». Cela signifie qu'ils peuvent développer une ou toutes les trois conditions

étroitement liées; dermatite atopique, asthme et rhume des foies (rhinite allergique). Souvent, ces conditions fonctionnent au sein de familles avec un parent, un enfant ou un frère ou une sœur également touchée. Des antécédents familiaux d'asthme, d'eczéma ou de rhume des foies sont particulièrement utiles pour diagnostiquer la dermatite atopique chez les nourrissons.

La dermatite atopique survient en raison d'une interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux. Il s'agit notamment de défauts de la fonction de barrière cutanée rendant la peau plus sensible à l'irritation causée par le savon et d'autres irritants de contact , les conditions météorologiques, la température et les déclencheurs non spécifiques: voir Causes de la dermatite atopique .[177]



Figure 64: dermatite atopique chez un nourrisson

3.1.5.3 Le psoriasis :

Les bébés développent rarement du psoriasis. En fait, les personnes sont plus susceptibles de présenter des signes de symptômes psoriasiques cutanés entre 15 et 35 ans .Bien que les bébés et les très jeunes enfants puissent développer un psoriasis, un médecin ne pourra confirmer un diagnostic que par une observation attentive.Le psoriasis du bébé a tendance à ressembler

étroitement à un érythème fessier. Pour cette raison, il peut être particulièrement facile de confondre le psoriasis du bébé avec des éruptions cutanées plus courantes tel que l'EICS.[178]

3.1.5.4 Le pityriasis rubrapilaris :

Pityriasis rubra pilaire (PRP) est le nom donné à un groupe de troubles cutanés rares qui présente avec de couleur orange rougeâtre mise à l'échelle des taches avec bien définies les frontières. Ils peuvent couvrir tout le corps ou seulement des parties du corps telles que les coudes et les genoux, les paumes et la plante des pieds. Il existe souvent des zones de peau non impliquées, en particulier sur le tronc et les membres, que l'on appelle des îlots d'épargne. Les paumes et la plante des pieds sont généralement impliquées et deviennent épaissies de manière diffuse et jaunâtres (kératodermie palmoplantaire). Le PRP est souvent initialement confondu avec une autre affection cutanée, généralement le psoriasis .[179]

3.1.5.5 La mastocytose cutanée diffuse :

La mastocytose cutanée diffuse (DCM) est la forme la moins fréquente et la plus sévère de mastocytose cutanée. Elle se caractérise par une infiltration diffuse des mastocytes dans le derme. Ses manifestations cliniques consistent en un épaissement progressif de la peau, un prurit et une atteinte systémique due à la dégranulation des mastocytes.[180]

3.2.Dermatose bulleuse néonatale :

3.2.1. Dermatose bulleuse infectieuse :

3.2.1.1.Epidermolyse aigue staphylococcique :

Le syndrome de la peau échaudée staphylococcique (SSSS) est un trouble qui se développe en raison d'une toxine produite par une infection staphylococcique. Dans le SSSS, la toxine se propage à la peau par la circulation sanguine et se lie spécifiquement à une protéine cible très élevée dans l'épiderme, produisant une rougeur totale du corps de la peau et des cloques et une desquamation de la peau ressemblant à une brûlure à l'eau chaude. Ou brûlure de la peau. La couche supérieure de la peau peut se décoller. Les personnes touchées peuvent également présenter des symptômes non spécifiques tels que fièvre (généralement de bas grade), frissons et faiblesse. Contrairement à des troubles similaires qui provoquent une peau échaudée, les muqueuses ne sont pas affectées. Les nourrissons et les jeunes enfants sont les

plus sensibles, parce qu'ils manquent d'anticorps contre la toxine et peuvent être lents à éliminer le complexe toxine-anticorps dans leurs reins immatures, mais le trouble peut également survenir chez certains enfants plus âgés ou adultes tels que les personnes dont le système immunitaire est affaibli ou dont la fonction rénale est insuffisante.[181]

3.2.1.2. Pemphigus syphilitique de la syphilis congénitale :

La syphilis est connue comme le *grand mimicker* en raison de ses manifestations cliniques variables. L'éruption papulosquameuse symétrique diffuse est la présentation la plus courante de la syphilis secondaire. 1 peau et vésicules bulleuses ont été rapportés sous la forme congénitale.

3.2.2. Dermatose bulleuse congénitale :

3.2.2.1. L'épidermolyse bulleuse congénitale :

L'épidermolyse bulleuse est un groupe de maladies héréditaires affectant 1 naissance vivante sur 17 000 dans le monde. Il s'agit de cloques sur la peau et les muqueuses en réponse à un traumatisme minimal. Le trouble affecte gravement la qualité de vie du patient. Le diagnostic repose sur la cartographie par immunofluorescence et la microscopie électronique.[182]

3.2.2.2. L'incontinenti pigmenti :

L'incontinenti pigmenti est une dysplasie ectodermique multi-systémique rare à transmission dominante liée à l'X. Elle est généralement létale chez les hommes et se présente lors de la période néonatale chez les femmes par une éruption bulleuse le long des lignes de Blaschko, suivies par des plaques verruqueuses évoluant avec le temps en schémas tourbillonnants hyperpigmentés. La maladie est aussi caractérisée par des anomalies dentaires, une alopécie et une dystrophie unguéale, et affecte occasionnellement la rétine et le système nerveux central (SNC).[183]

3.2.2.3. La poikilodermie bulleuse type Weary :

Le syndrome de Kindler comprend des cloques congénitales associées à une photosensibilité légère et à une poikilodermie progressive. Les antécédents familiaux comprennent la consanguinité et le modèle de transmission autosomique récessive.[184]

3.3. Diagnostic différentiel du bébé collodion :

Dans la forme typique du bébé collodion le diagnostic reste simple repose essentiellement sur la clinique et ne pose pas des problèmes de diagnostic, dans les formes atypique le diagnostic différentiel reste centré principalement sur les autres types d'ichtyoses tel que l'érythrodermie néonatale, EICB, ainsi que sa forme la plus grave le fœtus arlequin.

D'autres pathologies peuvent prêter à confusion avec le bébé collodion tel que la dermatopathie restrictive, maladie de Conradi-Trichothiodystrophie, syndrome de Gaucher, Syndrome de Neu-Laxova et syndrome de Dorfman-Chanarin.



Diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal signifie le diagnostic avant la naissance pour déterminer si le fœtus présente certaines anomalies, y compris certaines maladies génétiques héréditaires.

- La mesure de certaines substances dans le sang de la femme enceinte et l'échographie peuvent aider à estimer le risque d'anomalies génétiques chez le fœtus.
- Ces analyses de sang et échographie peuvent être effectuées dans le cadre des soins de routine pendant la grossesse.
- Si les résultats de ces tests suggèrent un risque accru, les médecins peuvent effectuer des tests pour analyser le matériel génétique du fœtus, tels que l'amniocentèse et le prélèvement des villosités chorales.
- Ces tests génétiques sont invasifs et comportent certains risques pour le fœtus.[185]

1. MÉTHODES DE DIAGNOSTIC :

1.1. Examen échographique :

Il s'agit d'une procédure non invasive sans danger pour le fœtus et la mère. Des ondes sonores à haute fréquence sont utilisées pour produire des images visibles à partir du motif des échos produits par différents tissus et organes, y compris le bébé dans la cavité amniotique. L'embryon en développement peut d'abord être visualisé à environ 6 semaines de gestation. La reconnaissance des principaux organes internes et des extrémités pour déterminer si certains d'entre eux sont anormaux peut être effectuée au mieux entre 16 et 20 semaines de gestation.

Bien qu'une échographie puisse être très utile pour déterminer la taille et la position du fœtus, la taille et la position du placenta, la quantité de liquide amniotique et l'apparence de l'anatomie fœtale, cette procédure présente des limites. Des anomalies subtiles peuvent ne pas être détectées plus tard au cours de la grossesse, ou peuvent ne pas être détectées du tout. Un bon exemple de ceci est l'ichtyose où les anomalies morphologiques sont difficilement individualisées.[186]

1.2. IRM fœtale:

Les améliorations de la technologie d'imagerie par résonance magnétique (IRM) (figure.67) continuent de fournir des temps de balayage plus rapides et une résolution plus élevée,

augmentant les applications de l'imagerie fœtale. L'IRM est un complément à une bonne échographie prénatale. Il fournit des informations supplémentaires importantes qui améliorent la précision du diagnostic dans l'évaluation du cerveau, de la colonne vertébrale, du cou, de la poitrine, de l'abdomen et des voies urinaires du fœtus. L'IRM fournit des informations anatomiques importantes qui aident à planifier l'accouchement et les interventions chirurgicales.[187]



Figure 65: imagerie par résonance magnétique Lors de la période prénatal (19 semaines).

1.3. Échocardiogramme fœtal

Une échocardiographie fœtale est une échographie qui examine spécifiquement la structure et la fonction cardiaque du bébé à naître. L'échocardiographie fœtale est réalisée à l'aide d'un équipement similaire à celui utilisé pour l'échographie détaillée du bébé entier, mais des images et des informations plus spécialisées sont obtenues sur le cœur du bébé. L'évaluation du cœur fœtal peut être très importante pour aider les médecins à se préparer et à planifier

l'accouchement du nourrisson et toute intervention spéciale nécessaire. Il est également important, avec de nombreux types différents de malformations congénitales autres que les malformations cardiaques, d'évaluer la fonction cardiaque et de déterminer le traitement approprié ou les thérapies fœtales qui peuvent être nécessaires.[188]

1.4. Amniocentèse

Il s'agit d'une procédure invasive dans laquelle une aiguille est passée à travers le bas-ventre de la mère dans la cavité amniotique à l'intérieur de l'utérus (figure.68). Il y a suffisamment de liquide amniotique pour que cela soit accompli à partir d'environ 14 semaines de gestation. Pour le diagnostic prénatal, la plupart des amniocentèses sont effectuées entre 14 et 20 semaines de gestation. Cependant, une échographie procède toujours à une amniocentèse afin de déterminer l'âge gestationnel, la position du fœtus et du placenta, et de déterminer si suffisamment de liquide amniotique est présent. Dans le liquide amniotique se trouvent des cellules fœtales (principalement dérivées de la peau du fœtus) qui peuvent être cultivées en culture pour une analyse chromosomique, une analyse biochimique et une analyse biologique moléculaire.[186]

Les risques liés à l'amniocentèse sont rares, mais incluent la perte fœtale et la sensibilisation maternelle Rh. Le risque accru de mortalité fœtale après une amniocentèse est d'environ 0,5% supérieur à ce qui serait normalement attendu. Les mères Rh négatif peuvent être traitées avec Rh ogam. La contamination du liquide de l'amniocentèse par les cellules maternelles est hautement improbable. En cas de présence d'Oligo hydramnios, alors le liquide amniotique est difficile à obtenir. Il est parfois possible d'instiller une solution saline dans la cavité amniotique, puis de retirer le liquide pour analyse.[186]

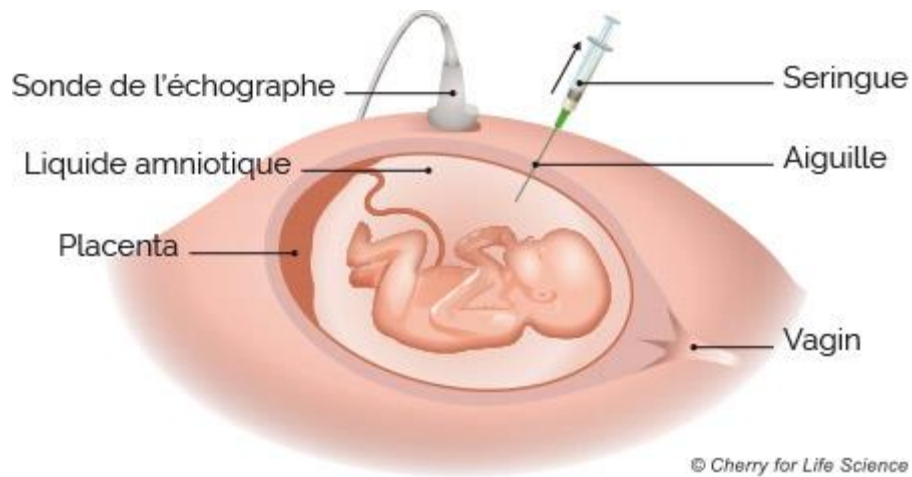


Figure 66:L'amniocentèse.

1.5.Choriocentèse

Dans cette procédure, un cathéter est passé via le vagin à travers le col de l'utérus et dans l'utérus vers le placenta en développement sous guidage échographique. Une approche alternative est Trans abdominale. L'introduction du cathéter permet de prélever des cellules des villosités choriales placentaires. Ces cellules peuvent ensuite être analysées par diverses techniques. Le test le plus couramment utilisé sur les cellules obtenues par échantillonnage des villosités chorioniques (CVS) est l'analyse chromosomique pour déterminer le caryotype du fœtus. Les cellules peuvent également être cultivées en culture pour une analyse biochimique ou biologique moléculaire. CVS(figure 69) peut être réalisé en toute sécurité entre 9,5 et 12,5 semaines de gestation.[186]

CVS a l'inconvénient d'être une procédure invasive, et il a un taux de morbidité faible mais significatif pour le fœtus ; ce taux de perte est d'environ 0,5 à 1% plus élevé que pour les femmes subissant une amniocentèse. Rarement, le CVS peut être associé à des anomalies des membres chez le fœtus. La possibilité d'une sensibilisation maternelle Rh est présente. Il est également possible que les cellules sanguines maternelles dans le placenta en développement soient échantillonnées au lieu de cellules fœtales et confondent l'analyse des chromosomes.[186]

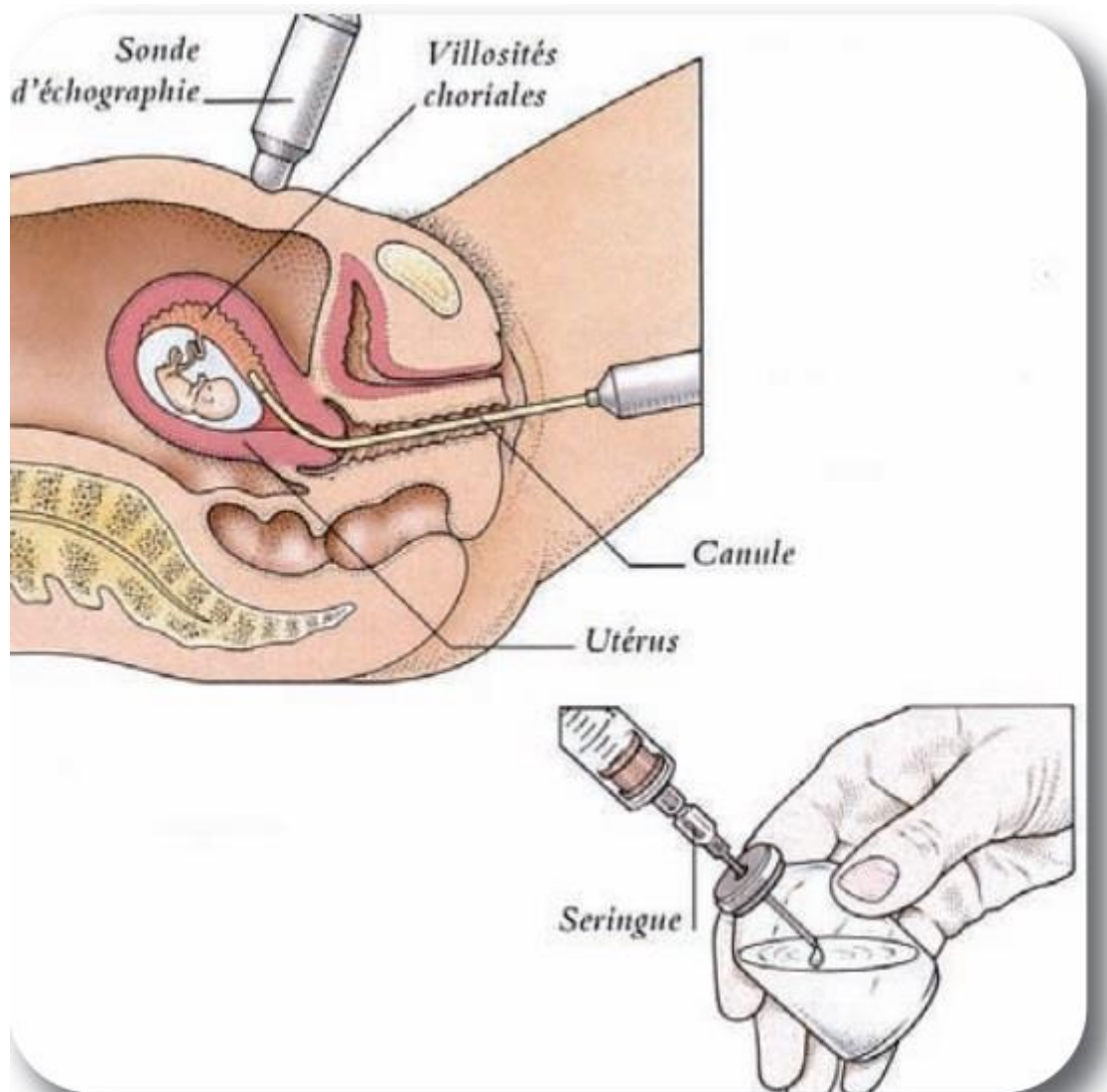


Figure 67: Échantillonnage des villosités chorioniques

1.6. Prélèvement de sang fœtale

1.6.1. Prélèvement de sang maternel pour l'ADN fœtal

Cette technique utilise le phénomène des cellules sanguines fœtales accédant à la circulation maternelle à travers les villosités placentaires. Habituellement, seul un très petit nombre de cellules fœtales ou d'ADN acellulaire entrent dans la circulation maternelle de cette manière (pas assez pour produire un test de Kleihauer-Betke positif pour l'hémorragie fœtale-maternelle). Le séquençage de l'ADN maternel sans plasmocytes (test d'ADNc) peut détecter

une aneuploïdie autosomique fœtale, mais sans les risques inhérents aux procédures invasives. L'hybridation in situ par fluorescence (FISH) est une autre technique qui peut être appliquée pour identifier des chromosomes particuliers des cellules fœtales récupérées dans le sang maternel et diagnostiquer des conditions aneuploïdes telles que les trisomies et la monosomie X. Le problème de cette technique est qu'il est difficile d'obtenir de grandes quantités d'ADN fœtal.[186]

1.6.2. Alpha-foetoprotéine sérique maternelle (MSAFP)

Le fœtus en développement possède deux principales protéines sanguines: l'albumine et l'alpha-foetoprotéine (AFP). Étant donné que les adultes n'ont généralement que de l'albumine dans leur sang, le test MSAFP peut être utilisé pour déterminer les niveaux d'AFP du fœtus. Habituellement, seule une petite quantité d'AFP accède au liquide amniotique et traverse le placenta jusqu'au sang maternel. Cependant, lorsqu'il y a une anomalie fœtale dans la paroi corporelle, telle qu'une anomalie du tube neural due à l'échec d'une partie du tube neural embryonnaire à se fermer, alors il existe un moyen de s'échapper de plus d'AFP dans le liquide amniotique. Les anomalies du tube neural comprennent l'anencéphalie (échec de la fermeture à l'extrémité crânienne du tube neural) et le spina bifida (échec de la fermeture à l'extrémité caudale du tube neural).[186]

Pour que le test MSAFP ait la plus grande utilité, l'âge gestationnel doit être connu avec certitude. Ceci est dû au fait que la quantité de MSAFP augmente avec l'âge gestationnel (à mesure que la taille du foie fœtal et la quantité d'AFP produite augmentent). En outre, la race de la mère et la présence de diabète gestationnel sont importantes à connaître, car le MSAFP peut être affecté par ces facteurs. Le MSAFP est généralement rapporté sous forme de multiples de la médiane (MoM). Plus la MoM est élevée, plus un défaut est probable. Le MSAFP a la plus grande sensibilité entre 16 et 18 semaines de gestation, mais peut encore être utile entre 15 et 22 semaines de gestation.[186]

1.6.3.Bêta-HCG Maternelle

Ce test est le plus couramment utilisé comme test de grossesse. Commenant environ une semaine après la conception et l'implantation de l'embryon en développement dans l'utérus, le trophoblaste produira suffisamment de bêta-HCG détectable (la sous-unité bêta de la

gonadotrophine chorionique humaine) pour diagnostiquer la grossesse. Ainsi, au moment où la première période menstruelle est manquée, la bêta-HCG sera pratiquement toujours suffisamment élevée dans l'urine maternelle pour fournir un test de grossesse positif. Le bêta-HCG peut également être quantifié dans le sérum du sang maternel, ce qui peut être utile au début de la grossesse en cas de suspicion d'avortement ou de grossesse extra-utérine, car la quantité de bêta-HCG sera plus faible que prévu.[186]

Plus tard dans la grossesse, au milieu ou à la fin du deuxième trimestre, le bêta-HCG peut être utilisé en conjonction avec le MSAFP pour dépister les anomalies chromosomiques tel que l'ichtyose et le syndrome de Down en particulier. Une bêta-HCG élevée associée à une diminution du MSAFP suggère un syndrome de Down[186].

Des niveaux très élevés de HCG suggèrent une maladie trophoblastique (grossesse molaire). L'absence d'un fœtus à l'échographie avec une HCG élevée suggère une mole hydatiforme. Le niveau de HCG peut être utilisé pour suivre le traitement de la grossesse molaire afin de s'assurer qu'aucune maladie trophoblastique, telle qu'un choriocarcinome, ne persiste.[186]

1.6.4. Estriol non conjugué de sérum maternel

La quantité d'œstriol non conjugué dans le sérum maternel dépend d'un fœtus viable, d'un placenta fonctionnant correctement et du bien-être maternel. Le substrat de l'estriol commence par la déhydroépiandrostérone (DHEA) produite chez le fœtus. Celui-ci est ensuite métabolisé dans le placenta en estriol. L'œstriol passe dans la circulation maternelle et il est excrété par le rein maternel dans l'urine ou par le foie maternel dans la bile.[186]

La mesure des niveaux d'estriol en série au troisième trimestre donnera une indication du bien-être général du fœtus. Si le niveau d'estriol baisse, le fœtus est menacé et l'accouchement peut être nécessaire de toute urgence. Si l'œstriol est $< 0,2$ MoMil faut évoquer une mort in utero, L'estriol a tendance à être plus faible en cas de syndrome de Down ou en cas d'hypoplasie surrénalienne avec anencéphalie.[186]

En cas d'ichtyose récessive liée à l'X un taux d'œstriol maternel effondré avec un fœtus de sexe masculin, associé à un dosage urinaire maternel au second trimestre, de la 16α -OH-DHEAS et de l'œstriol totale, constitue un excellent test diagnostique de l'ichtyose X.[189]

1.6.5. Inhibine-A

L'inhibine dimérique-A est sécrétée par le placenta et par le corps jaune ovarien maternel. L'inhibine dimérique-A peut être mesurée dans le sérum maternel. Un niveau accru d'inhibine-A est associé à un risque accru de trisomie 21. Une inhibine-A élevée peut également être associée à un risque d'accouchement prématuré.[186]

1.6.6. Protéine A plasmatique associée à la grossesse (PAPP-A)

De faibles taux de PAPP-A mesurés dans le sérum maternel au cours du premier trimestre peuvent être associés à des anomalies chromosomiques fœtales, y compris les trisomies 13, 18 et 21. De plus, de faibles taux de PAPP-A au cours du premier trimestre peuvent prédire une issue défavorable de la grossesse, y compris un petit pour bébé en âge gestationnel (SGA) ou mort naissance. Un niveau élevé de PAPP-A peut prédire un bébé grand pour l'âge gestationnel (LGA).[186]

1.6.7.Écran « triple » ou «quadruple»

La combinaison des dosages de sérum maternel peut aider à augmenter la sensibilité et la spécificité de la détection des anomalies fœtales. Le test classique est le «triple écran» pour MSAFP, le bêta-HCG et l'œstriol (uE3). Le «quadruple écran» ajoute l'inhibine-A.[186]

L'approche du diagnostic de la trisomie 21 peut être basée sur le moment choisi. Au premier trimestre, le dépistage combiné avec la mesure de la clarté nucale, PAPP-A et bêta-HCG a un rendement diagnostique élevé. Le dépistage quadruple au deuxième trimestre avec mesure de l'AFP, du bêta-HCG, de l'œstriol non conjugué et de l'inhibine A a un rendement diagnostique élevé. Les deux peuvent être combinés pour fournir des taux élevés de détection de la trisomie 21. Le taux de détection de la trisomie 21 pour le « tripleécran » est d'environ 70%, et pour le «quadruple écran» d'environ 80%, avec des taux de faux positifs de 7% et 6% respectivement. La combinaison du «quadruple écran» du deuxième trimestre avec les résultats de PAPP-A et NT du premier trimestre donne un taux de détection du syndrome de Down de 90%, avec un taux de faux positifs de 3%. Sans le test NT,[186]

1.7. Culture microbiologique

La culture peut aider au diagnostic ou à la confirmation des infections congénitales. Les exemples d'infection congénitale comprennent: toxoplasmose, syphilis, rubéole,

cytomégalovirus, herpès simplex ou virus de l'immunodéficience humaine (VIH), autres, tels que *Listeria monocytogenes*, streptocoques du groupe B.

Pour nombre de ces infections, des tests sérologiques sont disponibles et peuvent être effectués sur le sérum maternel. Beaucoup d'entre eux peuvent être testés à la fois pour les anticorps IgM (suggérant une infection récente qui peut affecter le fœtus) et les anticorps IgG (suggérant une infection antérieure. Des titres plus élevés suggèrent une plus grande probabilité d'une éventuelle atteinte fœtale).[186]

Les cultures d'agents tels que *E. coli* ou le streptocoque du groupe B doivent être obtenues de manière appropriée avec les milieux appropriés et envoyées avec les réquisitions appropriées (« routine » comprend les bactéries aérobies et anaérobies; les cultures fongiques et virales doivent être commandées séparément).[186]

Les cultures virales sont difficiles et coûteuses. Des supports séparés et des procédures de collecte peuvent être nécessaires en fonction du virus recherché. La contamination bactérienne peut être un problème.[186]

1.8. Caryotype :

Les tissus doivent être obtenus aussi frais que possible pour la culture et sans contamination. une procédure utile consiste à laver les échantillons de tissus post-mortem dans une solution saline stérile avant de les placer dans des milieux de culture cellulaire. Les tissus avec les meilleures chances de croissance sont ceux avec le moins de macération: placenta, poumon, diaphragme. L'obtention de tissus à partir de plus d'un site peut augmenter le rendement en évitant la contamination ou en détectant le mosaïsme.[186]

1.9. FISH (réalisé sur destissus frais ou des blocs de paraffine) :

En plus du caryotype, l'hybridation in situ par fluorescence (FISH) peut être utile. Une grande variété de sondes est disponible. Il est utile pour détecter les conditions aneuploïdes (trisomies, monosomies).[186]

Les cellules fraîches sont souhaitables, mais la méthode peut être appliquée même aux tissus fixes stockés dans des blocs de paraffine, bien que le travail avec des blocs de paraffine prenne beaucoup plus de temps et l'interprétation puisse être difficile. La possibilité d'utiliser FISH sur des blocs de paraffine signifie que les tissus d'archives peuvent être examinés dans

les cas où le caryotype n'a pas été effectué ou les cellules ne se sont pas développées en culture.[186]

1.10. Sondes ADN :

Les cellules fœtales obtenues par amniocentèse ou CVS peuvent être analysées pour les séquences d'ADN. Dans certains cas, si la séquence d'ADN d'un gène est connue, une sonde pour une séquence d'ADN spécifique d'un marqueur génétique est disponible, et la technique de réaction en chaîne par polymérase (PCR) peut être appliquée pour le diagnostic.[186]

Il existe de nombreux types de malformations congénitales tel que l'ichtyose, mais ce n'est que dans une minorité que des gènes particuliers ont été identifiés et des tests pour les détecter ont été développés dans certains. Ainsi, il n'est pas possible de détecter une anomalie génétique spécifique pour toutes les anomalies congénitales. De plus, les tests sont perturbés par la présence possible de différentes mutations dans le même gène, ce qui rend les tests plus complexes.[186]

1.11. Analyse biochimique :

Les tissus peuvent être obtenus pour la culture cellulaire ou pour l'extraction de composés qui peuvent aider à l'identification des erreurs innées du métabolisme. Les exemples comprennent

- Acides gras à longue chaîne (adrénoleucodystrophie)
- Acides aminés (aminoaciduries)[186]

1.12. Cytométrie en flux :

La cytométrie en flux n'est utile que pour la détermination de la quantité d'ADN et ne peut donner aucune information sur les chromosomes individuels souffrant d'aneuploïdie. Ainsi, la condition que la cytométrie en flux peut détecter en routine est la triploïdie. Très peu d'échantillon (0,1 g) est nécessaire. La technique peut également être appliquée à des tissus fixés dans des blocs de paraffine.[186]

1.13. Microscopie électronique (EM) :

EM est rarement utilisé et nécessite une fixation rapide sans macération. Voici des exemples de conditions à diagnostiquer avec EM:

- L'ichtyose.
- Myopathies mitochondriales.

- Infections virales.

2.DIAGNOSTIC PRÉNATAL D'ICHTYOSE :

Le diagnostic prénatal génétique permet un diagnostic précoce pour les ichtyoses héréditaires et syndromiques mais il n'est généralement pas proposé pour les IV, SEI en raison de son évolution légère.

2.1. Diagnostic prénatal d'ichtyose récessive liée à l'X :

Le défaut génétique de l'ichtyose liée à l'X entraîne une déficience de l'enzyme stéroïde sulfatase. Les faibles taux d'estriol détectés lors des dépistages prénataux indiquent une ichtyose liée à l'X chez le fœtus. Les tests d'hybridation in situ fluorescente (FISH) pour la suppression du gène de la stéroïde sulfatase peuvent confirmer une ichtyose liée à l'X chez le fœtus ou l'enfant suspecté. Cependant, les tests FISH peuvent manquer jusqu'à 10% des personnes atteintes d'ichtyose liée à l'X. Si le FISH est négatif et que l'indice de suspicion est élevé pour l'ichtyose liée à l'X, des tests supplémentaires sous la forme d'un test enzymatique pour l'activité de la stéroïde sulfatase sont indiqués. L'analyse génomique des puces à ADN peut détecter presque tous les troubles détectés par une analyse cytogénétique standard et les tests FISH.[190]

2.2. Diagnostic prénatal des ichtyoseskératinopathiques :

Dans le cas d'ichtyose épidermolytique le diagnostic prénatal peut être fait par prélèvement de villosités chorales, analyse de cellules amniotiques ou biopsies cutanées fœtales.[191]

Le diagnostic prénatal de l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale repose sur l'analyse cytogénétique ou biochimique de cellules de liquide amniotique cultivées. Cependant, de nombreux troubles génétiques ne se reflètent pas dans les constituants du liquide amniotique, mais peuvent l'être dans d'autres tissus ou cellules. Nous rapportons l'utilisation de la fœtoscopie et de la biopsie cutanée fœtale dans le diagnostic de l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse congénitale (hyperkératose épidermolytique) au cours du deuxième trimestre de la grossesse.[192]

2.3. Diagnostic prénatal des ichtyoses congénitales autosomique récessive :

Le diagnostic prénatal de l'IH sa base principalement sur un examen échographique pour les anomalies morphologiques typiques, une biopsie des villosités chorales ou un échantillon de

liquide amniotique pour le test des mutations pathogènes ABCA12. Un diagnostic prénatal confirmé est essentiel pour la prise en charge périnatale et postnatale, ainsi que pour le conseil génétique. Mais seuls quelques cas d'IH fœtale ont été documentés. Il est peu probable qu'un diagnostic prénatal soit justifié, surtout lorsque le couple n'a pas d'antécédents de la maladie.[193]

Les caractéristiques échographiques les plus courantes observées dans IH sont une grande bouche ouverte, un nez plat, un ectropion, pieds courts et position anormale des membres, formations kystiques cloisonnées devant les yeux, l'absence de morphologie auriculaire typique, la peau épaisse, mouvement fœtal minimal avec des membres raides, anomalies des membres, doigts, orteils et phalanges courtes, pied bot, mains ratatinées qui ne s'ouvrent pas, et absence de anomalies viscérales. Restriction de croissance intra-utérine, poly hydramnios / Oligo hydramnios, augmentation l'échogénicité du liquide amniotique et les membranes flottantes peuvent être également associé à IH. L'imagerie 3D est essentielle pour comprendre les images 2D et permettant le diagnostic de IH. Les traits caractéristiques de l'échographie prénatale ont tendance à apparaître tardivement.

Une étude était faite dernièrement en Inde porté sur un cas d'une femme de 30 ans présentée en deuxième trimestre à 24 semaines de gestation pour un examen prénatal de routine. Le patient avait eu un bébé auparavant affecté par IH. Dans la grossesse actuelle, une anomalie fœtale a été détectée à l'aide d'une Échographie bidimensionnelle (2D) et 3D. Les examens ont révélé une gestation intra-utérine vivante unique dans la présentation du siège, et aucune anomalie significative n'a été détectée à ce moment.

Une échographie en 3D et Une échographie 4D (figure.70) en temps réel a été réalisée à 28 semaines. À cet examen, le fœtus était en présentation du siège, et il y avait des poly hydramnios avec des échos internes dans le liquide amniotique (Fig.70A). La restriction de croissance intra-utérine était évidente. La face fœtale montrait des masses hypoéchogènes localisées en avant de chaque orbite (Fig.69B). Le fœtus a montré un visage plat profil avec un nez absent (Fig.70C), un grand, béant, large bouche ouverte (Fig.70D) et une oreille dysplasique (Fig. 71A). Les membres présentaient de légères déformations en flexion avec des mouvements restreints. Les orteils semblaient courts et les doigts étaient maintenus en flexion fixe (Fig. 71B). Les médecins ont informé les parents du mauvais pronostic et des

complications du fœtus. Un accouchement vaginal spontané a eu lieu à 32 semaines, et le bébé est mort après 12 heures. À la naissance, le nourrisson présentait des caractéristiques typiques de l'HI. Ceux-ci comprenaient l'ectropion (complet éversion des paupières avec occlusion des yeux), éclabium (éversion des lèvres) et une peau épaissie et fissurée. Une déformation en flexion de toutes les articulations des membres a été notée (Fig. 71C). Comme c'est une condition autosomique récessive, les parents ont été informés participer à des prélèvements de sang fœtal pour la banque d'ADN et analyse de mutation de la liaison à l'adénosine triphosphate gène de la protéine A12 du transporteur de cassette (ABCA12), et consentir à une biopsie cutanée pour un examen histopathologique. Cependant, les parents ont refusé de participer en raison de contraintes financières. Une histoire familiale et médicale a révélé la consanguinité, mais il n'y avait pas d'antécédents de HI cas des générations précédentes.[194]

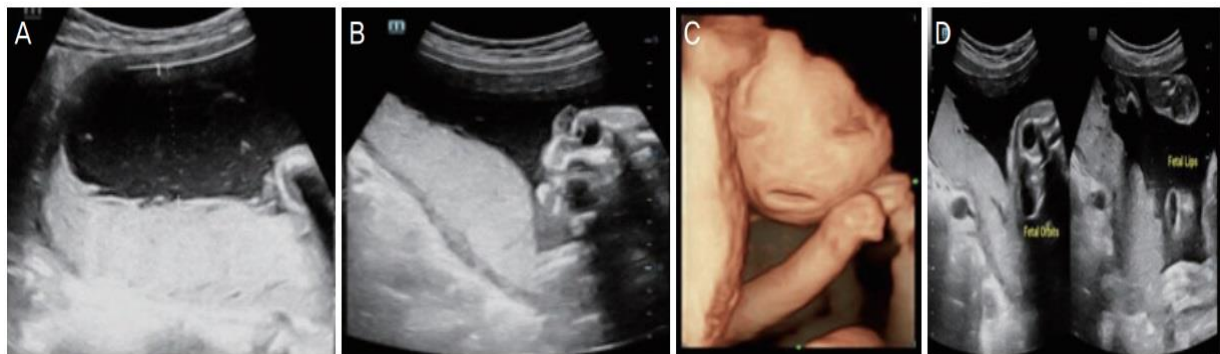


Figure 68: Aspect échographique en 3D et 4D à 28 semaines

(A) Polyhydramnios avec échos internes échogènes. (B) Paupières œdémateuses. (C) Image tridimensionnelle montrant l'ectropion et l'éclabium et les doigts fixes et hyperfléchis qui sont des caractéristiques typiques de l'HI. (D) Visage fœtal présentant les caractéristiques de l'ichtyose. À gauche : yeux saillants ; à droite : bouche ouverte avec des lèvres épaisses.



Figure 69: Aspect échographique en temps réel à 28 semaines, 32SA et à la naissance

(A) montrant des oreilles dysplasiques. (B) Doigts fixes et hyperfléchis. (C) Après la naissance montrant les caractéristiques typiques de la peau épaisse et squameuse, de l'écclabium, de l'ectropion du nez absent et de la déformation en flexion fixe des orteils et des doigts

Le diagnostic d'IH qui se base uniquement sur ces caractéristiques échographiques est souvent tardif car l'écclabium (rotation de la lèvre vers l'extérieur) et l'ectropion se manifestent qu'en troisième trimestre, cependant, avoir un diagnostic échographique précoce de l'IH est difficile. Les pieds courts peuvent être un marqueur précoce de IH, en particulier dans les familles ayant des antécédents des frères et sœurs atteints d'IH.[195]

La présence des orteils fixes, extrêmement hyper fléchis, sont d'autres signes précoces d'IH.[196]

Une revue de la littérature a révélé que le diagnostic le plus précoce par l'imagerie 3D est survenu à 22 semaines dans les cas avec une histoire antérieure, alors que dans des cas insoupçonnés, le diagnostic a été posé à 30 semaines.[197, p. 380]

les parents qui ont déjà eu un enfant atteint ont un risque de 25% de récurrence à chaque grossesse.[198]

Par conséquent, un taux de récurrence élevé permet un diagnostic prénatal pour les familles à risque. HI peut être diagnostiqué en utilisant soit amniocentèse ou CVS. Ces deux procédures sont utilisées pour obtenir un échantillon d'ADN du fœtus pour rechercher des mutations dans le gène ABCA12. Cependant, l'échographie peut également diagnostiquer l'HI, et ceci est particulièrement important car cela permet diagnostic prénatal même dans les cas sans antécédents familiaux de la maladie.

L'analyse d'ADN pour les mutations ABCA12 peuvent être proposés aux cas suspects et aux familles affectées auparavant.[194]

Le diagnostic prénatal de l'ichtyose lamellaire peut être obtenu par examen au microscope électronique de biopsies cutanées fœtales ou de cellules de liquide amniotique obtenues par fœtoscopie. Les tests de génétique moléculaire basés sur l'ADN permet de détecter Les mutations du gène TGM1, ABCA12, ALOXE3 et ALOX12B. Alternativement, les biopsies cutanées peuvent être examinées par microscopie optique et microscopie électronique pour les caractéristiques histologiques, ou pour la détection de l'expression et de l'activité in situ de TGM1.[199]

Le diagnostic prénatal d'IL se base essentiellement sur l'analyse moléculaire de l'ADN extrait directement de CVS et de CV cultivé cellules. Un diagnostic prénatal basé sur une biopsie cutanée fœtale pourrait être proposé. Cependant, cette procédure ne peut être effectuée qu'à environ 24 semaines de gestation, pour la kératinisation de la peau n'est terminée qu'à ce stade, bien qu'une kératinisation précoce puisse exister sous certaines formes de l'ichtyose.[200]

2.4.Diagnostic prénatal des ichtyoses syndromiques :

Le syndrome IFAP ne peut pas être détecté avant la naissance par échographie. Si la mutation a été caractérisée dans une mère porteuse, un diagnostic prénatal peut être proposé. Aucun cas de mosaïcisme n'a été signalés jusqu'à présent.

Lors du syndrome de Netherton le diagnostic prénatal reste indisponible jusqu'à maintenant car la kératinisation cutanée fœtale débute après la 24^e semaine alors que la biopsie cutanée in utero fœtale est généralement réalisée entre 19 et 22 semaines de gestation.[201]

L'identification récente de SPINK5, qui code pour un inhibiteur de sérine protéase, en tant que gène défectueux, permet d'effectuer un diagnostic prénatal basé sur l'ADN. Nous rapportons ici le premier diagnostic prénatal moléculaire direct d'une forme létale due à une mutation récurrente SPINK5 dans trois familles turques consanguines. Le taux sérique d'IgE est souvent élevé, parfois à des niveaux extrêmes.[202]

Le diagnostic prénatal de TTD est possible au deuxième trimestre grâce à une biopsie des sourcils guidée par endoscopie. Une quantité adéquate de cheveux est alors présente dans les sourcils et la maladie est déjà manifeste. L'analyse de la teneur en soufre des échantillons de cheveux est préférée à la microscopie polarisée ou électronique, car de nombreuses découvertes microscopiques classiques de TTD peuvent ne pas être présentes au début du deuxième trimestre.[203]

Le diagnostic prénatal de Syndrome de Sjögren-Larsson est possible grâce à la biopsie cutanée fœtale à la fin du deuxième trimestre, elle s'accompagne de risques importants, y compris la perte fœtale. Une nouvelle technique de dosage biochimique d'amniocytes de culture pour des niveaux réduits d'alcool gras: le nicotinamide-adénine dinucléotide oxydé (NAD⁺) - oxydoréductase peut permettre une détection plus précoce et moins invasive du syndrome de Sjögren-Larsson.[204]

Dans la littérature une femme libanaise de 38 ans, G6P3, présentée pour un diagnostic prénatal du syndrome de Sjögren-Larsson suite aux antécédents de deux enfants nés avec la maladie. À 19 semaines de gestation, de multiples biopsies cutanées fœtales ont été obtenues par insertion percutanée transabdominale guidée par échographie de pinces à biopsie. L'examen histologique de l'échantillon n'a révélé aucun signe de syndrome de Sjögren-Larsson. Cependant, dosage de l'alcool gras: NAD +-oxydoréductase dans les amniocytes en culture obtenus lors de la biopsie cutanée fœtale a montré un déficit enzymatique profond. Des biopsies cutanées fœtales supplémentaires ont été obtenues à 23,5 semaines de gestation et l'examen histologique était positif pour le syndrome de Sjögren-Larsson. La patiente a choisi d'interrompre la grossesse et une autopsie ultérieure du fœtus a confirmé le syndrome de Sjögren-Larsson. Conclusion: Ce cas démontre les limites de l'examen histologique d'échantillons de peau fœtale pour le diagnostic du syndrome de Sjögren-Larsson et indique la valeur potentielle de la détection biochimique des amniocytes fœtaux. Cette nouvelle technique peut permettre un diagnostic plus précoce du syndrome de Sjögren Larsson, est moins invasive et peut être moins traumatisante psychologiquement pour la patiente si elle choisit d'interrompre la grossesse.[204]

Lors d'IPS le diagnostic prénatal se base sur l'échographie qui présente une polyhydramnios entre 28 et 31 semaines. L'estomac fœtal semblait vide. La peau du fœtus «inégale». La séparation des membranes chorioniques et amniotiques avec un aspect particulier de liquide sans écho dans la cavité chorionique (fig.72) et des sédiments échogènes dans la cavité amniotique observé entre 28 + 5 et 32 + 3 semaines.[205]

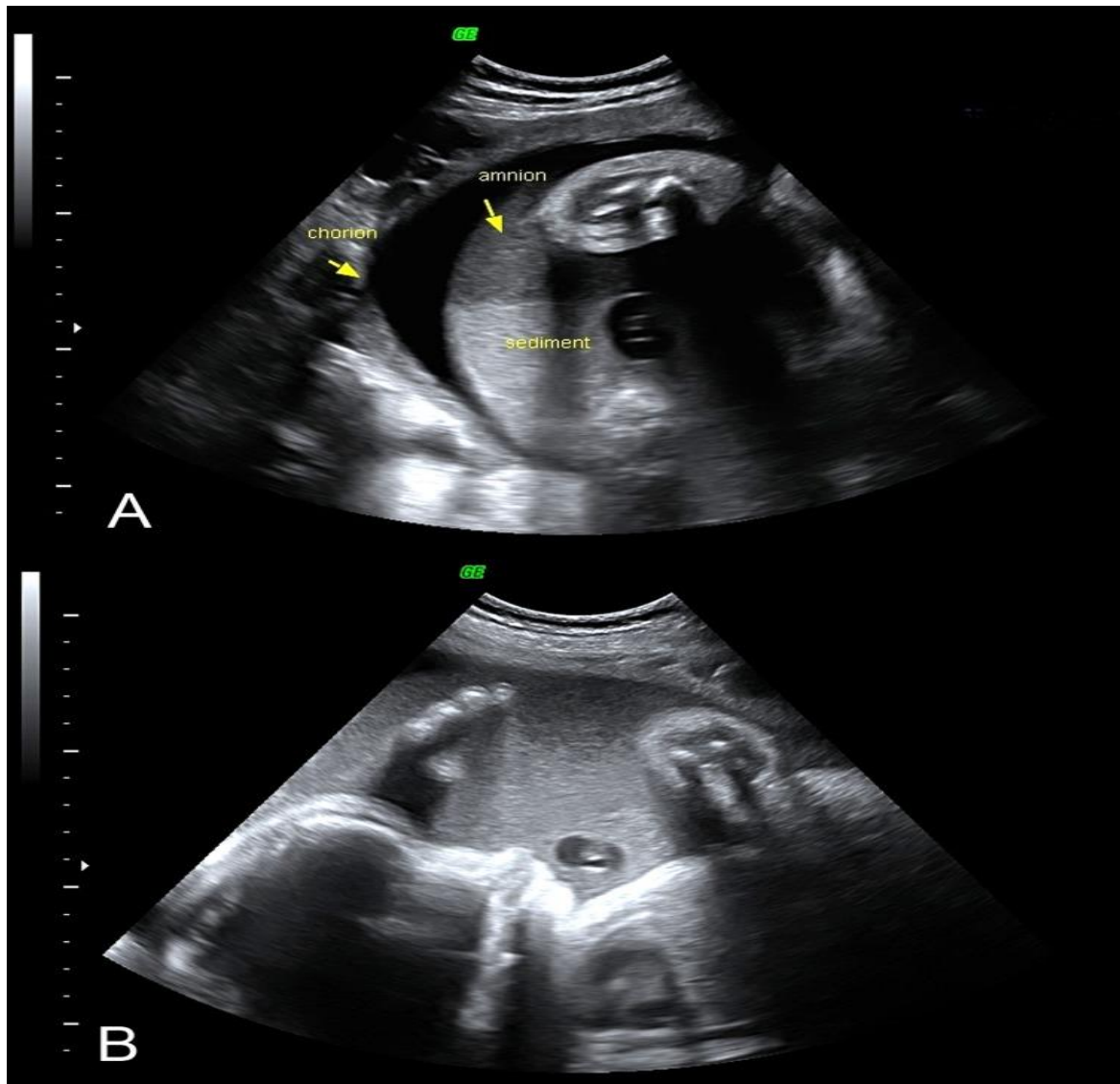


Figure 70: Aspect échographique prénatal d'IPS entre 28 semaines et 31 semaines.

A) La séparation des sacs amniotique et chorionique a été notée à la semaine 31. L'espace intermembranaire était rempli de liquide translucide clair. B) Le liquide amniotique entourant l'enfant était dense de sédiments.

Le diagnostic prénatal de la maladie de Refsum est possible une fois que les variantes pathogènes PEX7 ou PHYH ont été identifiées chez un membre de la famille atteint. Le diagnostic prénatal des grossesses à 25% de risque est possible par la mesure de l'oxydation de l'acide phytanique dans les cellules fœtales obtenue par amniocentèse (généralement

réalisée à ~ 15-18 semaines de gestation) ou par prélèvement de villosités choriales (généralement effectué à ~ 10-12 semaines de gestation).[206]

Le diagnostic prénatal de la maladie du stockage des lipides neutres est possible par des tests génétiques (pour les mutations dans les cellules chorioniques ou amniotiques) lorsque des mutations parentales ont été identifiées.

Lors d'une revue de littérature de Sbidian et coll. Ils ont signalé un cas de mutation G45E dans le Gène GJB2 causant le syndrome KID qui a été détecté dans la période prénatale par prélèvement de villosités choriales à la 35e semaine.[207] Cependant, aucune découverte a été rapportée dans le suivi échographique prénatal fœtal jusqu'à 32 semaines de gestation.

Pendant cette année une étude à propos d'un cas d'une femme enceinte de 34 ans, G2P1, admise à la faculté de médecine de l'Université Ege, à Izmir, en Turquie, en raison de l'augmentation rapide du périmètre abdominal à 32 semaines d'aménorrhée était faite par Firat Okmen nous a montré pour la première fois l'importance du diagnostic prénatal par échographie et imagerie résonance magnétique. Ceci est la première étude de cas qui a porté des caractéristiques échographiques dans la littérature pour le diagnostic prénatal du syndrome KID.[208]

Il y avait des signes prénatals, tels qu'une séparation chorioamniotique (fig.73.A) complète, des signes de dysmorphie faciale tels qu'une hypoplasie, et une protrusion frontale dans le vermis cérébelleux, détectée à 32 semaines de gestation.

Parce que les résultats cliniques de ces syndromes sont généralement reconnus pour la première fois après la naissance, ils n'étaient pas révélés dans les premières semaines de gestation. En accord avec d'autres résultats de la littérature sur le syndrome du KID, nous n'avons pas pu détecter toute autre anomalie cutanée ou cranio-oculaire avant 32 semaines de gestation. Cette raison peut être la mutation différente dans le gène GJB2. A notre connaissance, c'est le premier cas avec des résultats échographiques dans la période prénatale. Todt et coll. ont évalué neuf patients atteints de KID par tomodensitométrie crânienne et quatre patients avaient un syndrome Dandy–Walker malformation (DWM).[209]

À la lumière de ces résultats, Todt et al. à suggérer que DWM n'était pas une découverte fortuite et était liée au syndrome KID. DWM a été détecté dans la période prénatale par IRM (fig.71B) dans le cas présent. L'IRM n'a révélé qu'une hypoplasie cérébelleuse de vermis avant

la naissance. Le diagnostic a été confirmé en l'IRM crânienne postnatale. Patients atteints du syndrome KID porteurs de mutations Cx26-G45E ou Cx26-A88V avez des infections cutanées récurrentes menant à une septicémie mortelle.[210]

La mutation Cx26-A88V a été détectée dans le cas présent. Le Syndrome myasthénique congénital (CMS) est associé à des aneuploïdies telles que la trisomie 21, 13, et 18 et troubles du tissu conjonctif fœtal (p. ex. dermatopathie). Inversement, la CMS peut être vue après la prénatale interventions invasives (p. ex. amniocentèse, cordocentèse, fœtoscopie ou chirurgie fœtale).[211]

Dans notre cas, la CMS était détecté à 32 semaines de gestation. Nous émettons l'hypothèse que KID syndrome qui affecte les tissus provenant de l'ectoderme peut jouer un rôle crucial dans la physiopathologie de la CMS. La quantité de protéines totales et de sodium dans le liquide amniotique étaient plus élevés que dans le liquide spatial chorioamniotique. D'autre part, les niveaux de protéines totales dans l'espace chorioamniotique étaient plus élevés que dans le liquide amniotique. Les patients présentant des formes non létales de syndrome KID doivent être surveillés tout au long de leur vie en raison de l'association du syndrome KID avec des tumeurs malignes, en particulier le carcinome épidermoïde de la peau.[212]

Les patients présentant un diagnostic prénatal de séparation chorioamniotique, de maladies cutanées congénitales et de syndromes mortels associés doivent toujours être gardés à l'esprit en plus de aneuploïdies. L'évaluation génétique ne doit pas être différée jusqu'à la fin de la grossesse, pour assurer un diagnostic rapide et une gestion appropriée.

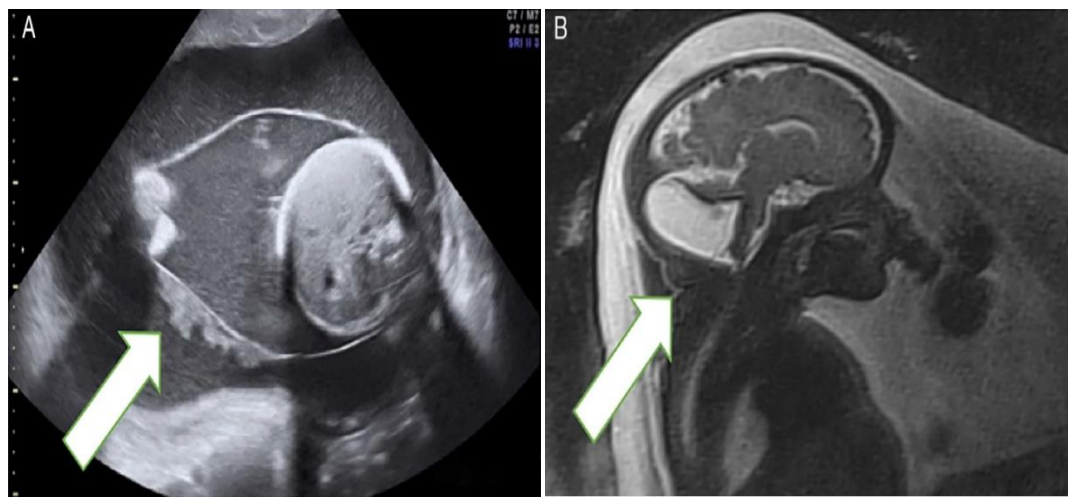


Figure 71 : Caractéristiques échographiques dans le diagnostic prénatal du syndrome KID

(A) Séparation chorioamniotique, vue échographique (flèche). (B) Imagerie par résonance magnétique fœtale : malformation de Dandy Walker (flèche).

Un diagnostic prénatal du syndrome de Conradi-Hünemann est rarement rapporté (limité aux cas diagnostiqués accidentellement par un examen radiographique à plat de la mère à la fin du troisième trimestre, et un cas retrouvé par échographie dirigée réalisée chez une mère mendélienne atteinte.). Les cas incluaient 1) un jeune primipare supposé être atteint du syndrome de Conradi-Hünemann présenté à 16 semaines de gestation pour un diagnostic prénatal et des conseils. L'examen échographique du fœtus a détecté une brièveté asymétrique des membres permettant le diagnostic présomptif d'un fœtus atteint qui a été confirmé après l'accouchement à court terme. 2) Une multipare normale de 38 ans avec des antécédents familiaux sans particularité a subi une échographie fœtale de routine à 18 semaines de gestation. Une désorganisation de la colonne vertébrale, une échogénicité prématurée des épiphyses fémorales et un bossage frontal avec un pont nasal déprimé ont été décrits. L'examen néonatal a confirmé la suspicion de CH. Le cas 1 démontre l'importance d'un diagnostic clinique solide chez les parents atteints de malformation mendélienne pour orienter les efforts de diagnostic prénatal. Le cas 2 représente le premier cas index de CH diagnostiqué anténatalement par échographie.[213]



1. TRAITEMENT :

Le traitement de tous les types d'ichtyose consiste à restaurer l'hydratation de la peau et à faciliter une excrétion plus agressive des cellules mortes de la peau. Des visites régulières chez un dermatologue peuvent aider lorsque l'ichtyose provoque des symptômes graves.

Il n'y a pas de remède contre l'ichtyose, mais hydrater et exfolier la peau quotidiennement peut aider à prévenir la sécheresse, la desquamation et l'accumulation de cellules cutanées.

L'ichtyose nécessite une prise en charge multidisciplinaire qui fait appel aux différentes spécialités (pédiatre, dermatologue, Ophtalmologue, ORL et pédopsychiatre lors des formes graves).

Une revue systématique des essais cliniques de divers traitements de l'ichtyose congénitale a récemment été publiée [214]. En plus des revues précédentes [215], [216], un aperçu mis à jour des thérapies courantes et plus peu orthodoxes et innovantes est donné ci-dessous.

1.1. émollients et autres traitements topiques

Le traitement symptomatique avec des émollients et des kératolytiques topiques reste le traitement de base de l'ichtyose et doit être maintenu également en cas de prescription d'agents systémiques adjuvants. Intuitivement, on peut penser qu'une élimination thérapeutique de l'hyperkératose - la réponse intrinsèque à l'augmentation du de perte d'eau Trans épidermique (TEWL) dans l'ichtyose [216]- pourrait exagérer encore le défaut de barrière et ainsi améliorer la physiopathologie de la maladie. Cependant, dans la vraie vie, cela semble être un problème mineur tant que les valeurs de perte d'eau transépidermique restent dans des limites raisonnables et que le risque de pénétration transcutanée accrue des agents topiques est pris en considération [214].

Une thérapie individualisée, tenant compte du type et de la gravité de l'ichtyose et des propres préférences du patient, est essentielle pour le succès de tous les traitements topiques. Le glycérol, l'urée et le propylène glycol sont les ingrédients hydratants les plus couramment utilisés, généralement dans les formulations de crème [217]. En mélangeant des agents hydratants et kératolytiques dans les bonnes combinaisons, des crèmes étonnamment efficaces peuvent être obtenues [218]. Cependant, le risque d'absorption systémique de l'ingrédient, en particulier chez les nourrissons traités sur tout le corps, doit toujours être pris en compte. Ce n'est pas seulement le cas pour l'acide salicylique, mais aussi pour les α -hydroxyacides,

comme l'acide lactique, qui, s'ils sont utilisés trop fréquemment et à des concentrations élevées, peuvent entraîner des intoxications graves, voire mortelles [219].

Dans les cas graves ou lorsque la monothérapie avec des émoullients s'est avérée insuffisante, des agents topiques «anti-kératinisant» plus spécifiques doivent être ajoutés. L'un de ces composés est la *N*-acétylcystéine, qui, associée à l'urée, a donné de bons résultats dans une petite étude sur des enfants atteints de IL[220]. L'odeur du soufre semble être minimisée par une formule améliorée [221]. Le tazarotène est un rétinoïde aromatique initialement approuvé pour le traitement du psoriasis, mais qui s'est également révélé efficace dans l'ichtyose, bien que parfois irritant. Lorsqu'il est appliqué avec précaution sur les paupières d'enfants atteints d'ectropion, de bons résultats ont été rapportés [222]. Cependant, lorsqu'il est utilisé sur de grandes surfaces corporelles, le risque d'absorption systémique doit être mis en balance avec les avantages [223], et les coûts des applications quotidiennes seront élevés.

Les dérivés topiques de la vitamine D, tels que le calcipotriol développé à l'origine pour le psoriasis, ont été testés avec succès chez un nombre limité de patients atteints d'ARCI et d'ichtyose épidermolytique[224]–[226]. Pour réduire le risque de toxicité systémique de la vitamine D suite à la pénétration transcutanée du médicament, le fabricant recommande une limitation de dose de 5 mg par semaine chez l'adulte (correspondant à 100 g de crème), ce qui évite probablement des applications quotidiennes sur de grandes surfaces corporelles.[45]

1.2. Agents systémiques :

1.2.1. Rétinoïdes

Au fil des années, de nombreux types de thérapies systémiques ont été testés dans l'ichtyose. Cependant, l'acitrétine par voie orale et dans une moindre mesure l'isotrétinoïne restent les médicaments les plus populaires. Les médicaments apparentés, tels que l'alitrétinoïne[227] et les agents bloquant le métabolisme des acides rétinoïdes (RAMBA) , n'ont été testés qu'à une échelle limitée. Ils ne sont actuellement pas des thérapies généralement approuvées pour l'ichtyose et ne seront donc pas discutés plus avant ici.[45]

Le mécanisme d'action des rétinoïdes dans l'ichtyose est principalement symptomatique, exerçant des effets «anti-kératinisant» plutôt non spécifiques sur la peau hyperkératosique. Surtout, les médicaments provoquent également des effets indésirables, y compris la tératogenèse. Les rétinoïdes se lient aux facteurs de transcription nucléaires, qui

aident à réguler de nombreux gènes et donc modulent la prolifération et la différenciation épidermiques, ainsi que l'inflammation [214].

En raison de leur capacité à moduler l'expression de la kératine, les rétinoïdes peuvent influencer spécifiquement le processus pathogène dans l'ichtyose kératinopathique. En gardant à l'esprit les interactions complexes et les redondances entre les kératines de type I et de type II exprimées dans l'épiderme supérieur, une régulation à la baisse marquée de KRT2 et une régulation à la hausse de KRT4 et 10 par les rétinoïdes [228], [229] peuvent aider à expliquer pourquoi la réponse dans l'ichtyose épidermolytique dépend apparemment du génotype du patient: une mutation *KRT2* prédit une bonne réponse, une mutation *KRT10* prédit une réponse intermédiaire et une *KRT1* mutation prédit une mauvaise réponse (voire une aggravation, probablement due à un manque de KRT2 en remplacement de KRT1 dans sa dimérisation avec KRT10) [230].

Bien que l'acitrétine soit généralement plus efficace que l'isotrétinoïne dans le traitement de l'ichtyose, il existe des situations dans lesquelles ce dernier médicament est préférable, principalement en raison de son élimination plus rapide après l'arrêt du traitement et d'un profil d'effets secondaires légèrement différent de celui de l'acitrétine. Ceci est une préoccupation particulière chez les enfants (croissance du squelette) et les femmes en âge de procréer (tératogénicité). En sélectionnant le " meilleur " rétinoïde, en appliquant des " vacances de rétinoïdes " pendant le traitement à long terme, en diminuant la dose aussi bas que possible (tout en conservant un remède topique efficace) et en surveillant étroitement le patient, les problèmes associés à la thérapie aux rétinoïdes peuvent être minimisés[45].

1.2.2. Vitamine D et ses analogues

Dès 1988, la vitamine D3 par voie orale a été essayée dans le traitement de l'ichtyose [231] Dans une étude plus récente menée en Inde, sept enfants de 1 à 8 ans atteints d'ARCI ou d'EI et diagnostiqués de rachitisme (25-OH-vitamine D <4 ng / mL) ont reçu 60000 UI de cholécalciférol pendant 10 jours, suivis de 400 à 600 UI par jour en complément de calcium oral[232]. En plus de guérir le rachitisme, la peau de tous les enfants s'est nettement améliorée dans les 1 à 3 mois suivant le début du traitement. Il est difficile de dire si les effets de doses élevées de vitamine D sur l'ichtyose étaient dus à un effet direct sur les kératinocytes (exprimant les récepteurs de la vitamine D) ou faisaient partie d'une amélioration générale de

la santé. Quoi qu'il en soit, il faut toujours garder à l'esprit que les enfants et les adultes atteints d'ichtyose sévère sont susceptibles de développer une carence en vitamine D, surtout s'ils ont la peau foncée et vivent dans des régions géographiques ou culturelles du monde peu exposées au soleil [233] de façon anecdotique, dans un rapport de cas récent, la thérapie orale aux rétinoïdes a été accusée d'avoir précipité une carence en vitamine D chez les enfants atteints d'ichtyose [234]

1.2.3.Médicaments anti-inflammatoires

Bien que l'érythème soit un symptôme fréquent dans de nombreuses formes d'ichtyose, l'inflammation cutanée en soi n'est pratiquement jamais traitée par les thérapies existantes. Pour des raisons évidentes, les corticostéroïdes topiques ou systémiques sont généralement contre-indiqués; le risque d'effets indésirables pendant un traitement à long terme est tout simplement trop grand. Il en va de même pour les inhibiteurs de la calcineurine. De façon anecdotique, un rapport de cas de traitement par méthotrexate dans l'ARCI érythrodermique a été publié à la fin des années 1960 [235] et il a été démontré récemment que le liarozole oral supprime l'expression cutanée de l'IL-1 et du TNF- α chez les patients LI, mais autrement anti - le traitement inflammatoire n'a pratiquement jamais été abordé dans le cadre de la thérapie systémique de l'ichtyose[45].

Dans ce contexte, il est d'un grand intérêt que Paller et al. [236], en examinant les profils immunitaires de 21 patients génotypés atteints d'ichtyose sévère, ont trouvé un profil dominant IL-17 suggérant que les thérapies biologiques déjà disponibles pour le psoriasis pourraient également être efficaces dans l'ichtyose. De plus, dans un modèle in vitro de peau déficiente en TGM1, O'Shaughnessy et al. [237] ont récemment montré que le traitement avec un antagoniste de l'IL-1 inversait le phénotype LI, et Cottle et al. [238] ont depuis découvert que l'inhibition fœtale de l'inflammation chez un *Abca12*- / - modèle de souris pourrait améliorer le phénotype arlequin. Il sera en effet intéressant de voir si des anti-inflammatoires et des produits biologiques spécifiques peuvent à l'avenir devenir une option de traitement dans certains cas d'ichtyose sévère[45].

1.3.Thérapies de remplacement et de substitution enzymatiques :

Des études expérimentales récentes sont très prometteuses dans le domaine de la thérapie de remplacement enzymatique (ERT) pour l'ichtyose. À cette fin, Aufenvenne et al. [239] ont

préparé des liposomes stériquement stabilisés avec du TGM-1 humain recombinant encapsulé (rhTG1) et équipés d'un vecteur lipopeptidique cationique pour médier l'absorption cellulaire. En utilisant un modèle de souris humanisé cutané, il a été montré qu'après 2 semaines d'applications topiques avec les liposomes rhTG1, le phénotype de l'ichtyose était normalisé, y compris une restauration de la fonction de barrière cutanée. Aucun effet indésirable n'a été noté dans ce modèle animal. Dans une autre étude [240], la rhTG1 topique a été utilisée avec succès sur des souris SCID pour restaurer l'activité TGM-1 et l'architecture des greffes cutanées de patients atteints de tronçonnage *TGM1 tronquée* mutations. Des essais cliniques sont maintenant prévus, qui, s'ils s'avèrent efficaces, signifieraient un grand pas en avant dans le traitement de l'ichtyose. Un autre exemple d'un futur ERT possible provient d'expériences sur la peau déficiente en ABCA12 montrant une desquamation réduite en raison d'un manque de kallikréines. L'application topique de la kallikréine recombinante a apparemment restauré la dégradation protéolytique des cornéodesmosomes et normalisé partiellement le phénotype cutané [240]. Cependant, il est peu probable que l'ERT devienne un remède courant pour toutes les formes d'ARCI, car les coûts de développement de l'ERT pour chaque nouvelle enzyme sont énormes et les étiologies autres que les mutations *TGM1* sont rares[45].

Une alternative intéressante à l'ERT, cependant, est de compléter la peau du patient avec le métabolite céramide manquant, commun à de nombreuses formes d'ARCI. Dans un article récent, Grond et al. testé l'application topique de ω -HAC sur des animaux de laboratoire dépourvus de PNPLA1 et observé une normalisation de TEWL [241]. Si elle est étayée par de futures études sur des ARCI d'étiologies différentes et par des essais cliniques, cette approche pourrait devenir une percée thérapeutique en ARCI[45].

1.4. Thérapie génique cutanée

Conceptuellement, le moyen le plus attrayant de traiter l'ichtyose congénitale serait peut-être de reconstituer la peau avec une copie de type sauvage du gène manquant ou dysfonctionnel (dans ARCI), ou d'utiliser des technologies antisens, ARNi ou d'édition de gène pour faire taire les mutations négatives dominantes. (dans l'ichtyose kératinopathique). En conséquence, l'optimisme était grand au tournant du millénaire quant aux perspectives d'avenir de la thérapie génique des génodermatoses sévères. Hélas, en raison de graves contretemps dans

d'autres domaines de la thérapie génique humaine, un moratoire a été rapidement imposé. De nouveaux plans plus réalistes de thérapie génique cutanée ont cependant été présentés récemment [242], bien que l'ichtyose ne soit pas un objectif principal et que la plupart des idées restent encore à réaliser et à mettre en œuvre[45].

1.5. Autres aspects thérapeutiques

La prise en charge des ARCI sévères et des ichtyoses épidermolytiques est une tâche complexe nécessitant souvent un travail d'équipe pluridisciplinaire, notamment en ce qui concerne le traitement des nourrissons, comme décrit en détail ailleurs [243].

Les problèmes de peau très préoccupants, mais parfois négligés par les professionnels de la santé, sont l'anhidrose, l'ectropion, la kératodermie palmoplantaire et l'atteinte du cuir chevelu et du conduit auditif. Hélas, les thérapies actuelles pour ces symptômes sont souvent sous-optimales et de nouvelles idées sont désespérément nécessaires. L'anhidrose, probablement due à un colmatage des canaux sudoripares par hyperkératose, est parfois améliorée par une thérapie aux rétinoïdes [244]. Mais de nombreux patients restent hypohidrotiques malgré un traitement vigoureux (AV, observation personnelle), suggérant l'existence de défauts fonctionnels supplémentaires des glandes sudoripares. Fait important, l'anhidrose est également courante parmi les formes les plus bénignes d'ARCI (IP). Outre l'importance de la sueur pour contrôler la température corporelle, une étude récente indique que la sueur peut également influencer le milieu local dans l'épiderme ichtyotique, comme le démontre une nouvelle réduction de l'activité TGM-1 dans un cas d'ichtyose en maillot de bain [245]

L'ectropion, lorsqu'il est résistant à un traitement par rétinoïde oral ou topique, est souvent traité par des transplantations cutanées, une procédure qui doit généralement être répétée à des intervalles de plusieurs années. Dans ce contexte, une nouvelle approche chirurgicale beaucoup plus simple utilisant la suture inversée des paupières, a été récemment décrite [246], mais doit bien sûr être évaluée plus avant sur des séries plus importantes de patients et avec des suivis plus longs[45].

La kératodermie palmoplantaire, souvent accompagnée de fissures et de raideur des doigts, s'améliore généralement au cours du traitement oral aux rétinoïdes, bien que parfois avec une desquamation gênante de la peau. Le traitement topique avec des kératolytiques est souvent plutôt inefficace et peut ne pas être pratique, en particulier lorsque des crèmes et des onguents

gras sont appliqués sur les paumes. Les infections fongiques doivent toujours être considérées comme un facteur aggravant[45].

L'hyperkératose du cuir chevelu et des conduits auditifs est notoirement difficile à traiter sans élimination mécanique vigoureuse des écailles. Cela peut être accompli soit par l'application pendant la nuit d'un puissant agent kératolytique sur le cuir chevelu, suivie d'un nettoyage vigoureux, soit par un rinçage microscopique régulier des conduits auditifs avec l'aide d'un spécialiste de l'oreille. Cependant, de meilleures thérapies sont nécessaires pour ce problème courant, en particulier chez les patients atteints d'IL[45].

L'effet de l'ichtyose sur la santé mentale chez les enfants et les adultes conduit à une prévalence plus élevée de dépression et d'anxiété, selon une lettre de recherche publiée dans le Journal of the American Academy of Dermatology La forte prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les patients met en évidence la nécessité d'un dépistage de la qualité de vie et de la santé mentale et un suivi psychiatrique .[247]

2.CONSEIL GÉNÉTIQUE

Le conseil génétique permet à la famille de connaître les risques de récurrence de la maladie chez la fratrie et la descendance.

Le pourcentage d'héritage d'ichtyose varie selon le type et son mode de transmission.

L'ARCI est hérité de manière autosomique récessive . Chaque fratrie d'un individu atteint à 25% de chances d'être affecté, 50% de chances d'être un porteur asymptomatique et 25% de chances d'être non affecté et non porteur. Le dépistage des porteurs pour les parents à risque et le dépistage prénatal des grossesses à risque accru sont possibles si les deux variantes pathogènes liées à l'ARCI ont été identifiées dans une famille.[248]

L'IV et l'ichtyose bulleuse sont des maladies à transmission autosomique dominante. Sachant que la probabilité que la personne transmette une maladie autosomique dominante à ses descendants est de 50 pour 100, il y a donc une chance sur 2 (50%) qu'elle ait un enfant qui n'ait pas la maladie.

L'hérédité de l'ichtyose liée à l'X est récessive car il y a des individus possédant également un gène STS normal, mais le gène n'exprime pas son phénotype.

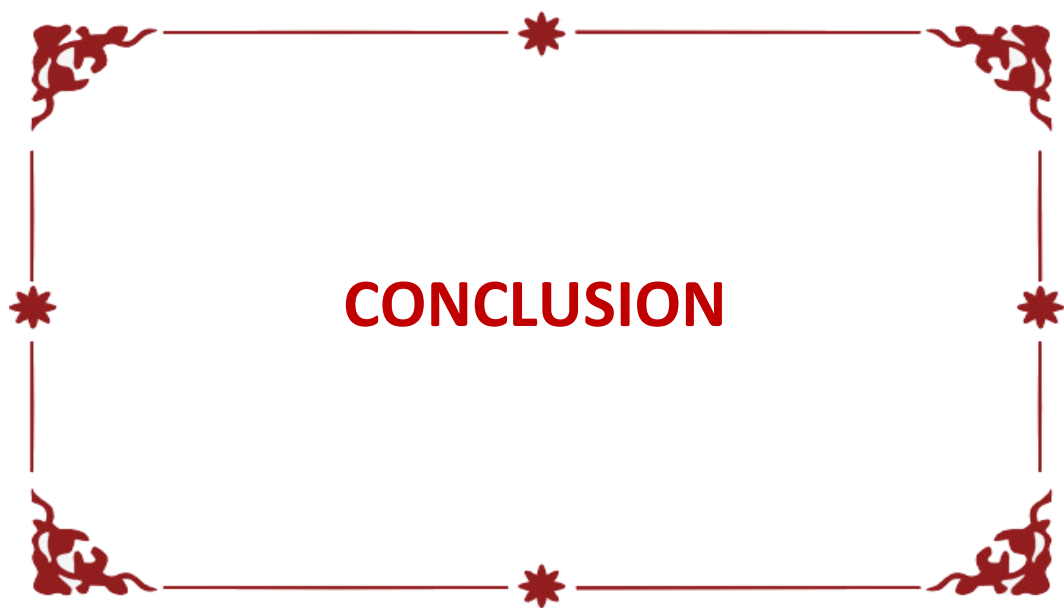
Les femelles ont deux chromosomes X et les mâles en ont un. Un homme atteint d'ichtyose liée à l'X transmet le gène de l'ichtyose à ses filles via son chromosome X, **mais jamais à**

leurs fils. Les filles deviennent porteuses et ont généralement un gène affecté et un gène normal. Ils peuvent transmettre le gène anormal à environ la moitié de leurs filles et à la moitié de leurs fils qui manifestent alors une ichtyose.[69]

Donc :

Les hommes sont généralement touchés par contre les femmes sont généralement protégées par leur deuxième chromosome X. donc elles sont des porteuses.

Environ 1 homme sur 6 000 est atteint d'une ichtyose récessive liée à l'X, sans association raciale ou géographique évidente. Il y a peu de cas signalés chez les femmes. On pense que ces femmes ont hérité du gène de l'ichtyose des deux côtés de la famille.[69]



Conclusion :

Les ichtyoses appartiennent au groupe des génodermatoses, caractérisées par une hyperkératose et une desquamation de l'épiderme. La manifestation clinique est hétérogène et dépend du type de la maladie.

L'ichtyose peut être congénitale ou acquise due à une pathologie sous-jacente.

Les ichtyoses sont rares touchent environ 1/300 000 naissances.

Les principales formes cliniques sont : l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose récessive liée à l'X, l'ichtyose congénitale autosomique récessive dont il existe plusieurs phénotypes en particulier l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse, et l'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse.

Le diagnostic d'ichtyose est essentiellement clinique, les examens complémentaires permettent de confirmer le diagnostic et d'identifier les principales étiologies ainsi que la démarche thérapeutique.

Les ichtyoses touchent de façon égal les deux sexes sauf l'ichtyose récessive liée à l'X qui est plus fréquent chez les hommes.

La carte chromosomique permet d'identifier le gène en cause de chaque type d'ichtyose congénitale afin de confirmer le diagnostic étiologique et cibler la prise en charge.

Le diagnostic prénatal permet de poser le diagnostic précoce d'ichtyose, donner des conseils génétiques correctes et des informations sur le pronostic et le traitement, afin d'éviter des complications qui peut mettre en jeu le pronostic vital du patient et avoir des cas similaires dans la fratrie et la descendance.

Le traitement est souvent symptomatique, les thérapies de remplacement, de substitution enzymatique et la thérapie génique cutanée présentent le traitement étiologique.



RESUME

Titre : Ichtyose diagnostic prénatal et étude chromosomique.

Auteur : EL MARTAOUI OUSSAMA

Rapporteur : Pr. BENTAHILA ABDELALI

Mots clés : *Ichtyose génétique-Cliniques-Carte chromosomique-Diagnostic prénatal*

L'ichtyose est un terme descriptif désignant toutes formes de desquamation chronique, étendue et rugosité superficielle de la peau. Elle est souvent associée à une xérose, des fissures, un érythème, un prurit occasionnel et parfois, sous certaines formes rares, une épidermolyse suprabasale.

Les ichtyoses congénitales sont classées selon quatre groupes : Ichtyoses sous formes communes, ichtyoses kératopathiques, ichtyoses congénitales autosomiques récessives et ichtyoses syndromiques.

Les ichtyoses sont rares et ne touchent qu'environ 1/300000 naissances. Néanmoins, elles touchent de façon égale les deux sexes sauf l'ichtyose récessive liée à l'X qui est plus fréquent chez les hommes.

Le diagnostic de l'ichtyose est essentiellement clinique. Les examens complémentaires permettent de le confirmer et d'identifier les principales étiologies ainsi que la démarche thérapeutique à suivre.

La carte chromosomique quant à elle, permet d'identifier le gène en cause de chaque type d'ichtyose congénitale afin de confirmer le diagnostic étiologique et cibler la prise en charge.

Aujourd'hui, le progrès des techniques de diagnostic prénatal a permis de poser un diagnostic précoce, donner des conseils génétiques correctes de même que des informations sur le pronostic et le traitement en vue d'éviter des complications qui peuvent mettre en jeu le pronostic vital du patient.

Le traitement est communément symptomatique. Le progrès des thérapies de remplacement, de substitution enzymatique et la thérapie génique cutanée présentent le traitement étiologique et représentent l'avenir de la prise en charge des ichtyoses.

Dans l'attente que les connaissances en expansion rapide sur la carte chromosomique de même que le diagnostic prénatal conduisent prochainement à de nouvelles options de traitement plus efficaces et à l'amélioration de la qualité de vie des patients atteints d'ichtyose.

ABSTRACT

Title : ichthyosis, prenatal diagnosis and chromosome map.

Author : EL MARTAOUI OUSSAMA

Reporter : Pr. BENTAHILA ABDELALI

Key words: *Genetic-Ichthyosis-Epidemiology-Clinical-Chromosome Map-Prenatal diagnosis*

Ichthyosis is a descriptive term for all forms of chronic scaling, extent, and surface roughness of the skin. It is often associated with xerosis, fissures, erythema, occasional pruritus, and occasionally, in some rare forms, suprabasal epidermolysis.

Congenital ichthyosis is classified into four groups: Ichthyosis in common forms, keratopathic ichthyosis, autosomal recessive congenital ichthyosis, and syndromic ichthyosis.

Ichthyosis is rare and affects only about 1 / 300,000 births. However, they affect both sexes equally except for X-linked recessive ichthyosis which is more common in men.

The diagnosis of ichthyosis is primarily clinical. Additional examinations confirm this and identify the main aetiologies as well as the therapeutic approach to be followed.

The chromosome map, for its part, makes it possible to identify the gene responsible for each type of congenital ichthyosis to confirm the etiological diagnosis and target treatment.

Nowadays, advances in prenatal diagnostic techniques have made it possible to make an early diagnosis, give correct genetic advice and information on prognosis and treatment, with a view to avoiding complications that may jeopardize the prognosis vital of the patient.

Treatment is commonly symptomatic. Advances in replacement therapy, enzyme replacement therapy and skin gene therapy present the aetiological treatment and represent the future of ichthyosis management.

Treatment is commonly symptomatic. Advances in replacement therapy, enzyme replacement therapy and skin gene therapy present the aetiological treatment and represent the future of ichthyosis management.

In the expectation that the rapidly expanding knowledge of the chromosome map additionally to prenatal diagnosis will soon lead to new, more effective treatment options and to the improvement of the quality of life of patients with ichthyosis

الملخص

العنوان: تشخيص السماك قبل الولادة ودراسة الكروموسوم.

المؤلف : أسامة المرتاوي

المقررة: الأستاذ عبد العالي بنتهيلة

الكلمات الأساسية: السماك الوراثي- السريرية – خريطة الكروموسوم – التشخيص قبل الولادة. السماك هو مصطلح يشمل جميع أشكال التقشر المزمن والواسع والخشونة السطحية للجلد، وغالبًا ما يرتبط بالجفاف والتشققات والحمامي والحكة العرضية وفي بعض الأشكال النادرة انحلال البشرة. يصنف السماك الخلقي إلى 4 مجموعات: الأشكال الشائعة، والسماك القرني، ومجموعة السماك الخلقي المتنحي، والسماك المتلازمي.

السماك نادر ويصيب حوالي 1 من 300000 ولادة.

يؤثر السماك على كلا الجنسين بالتساوي باستثناء السماك المتنحي المرتبط بالكروموسوم X وهو أكثر شيوعًا عند الرجال.

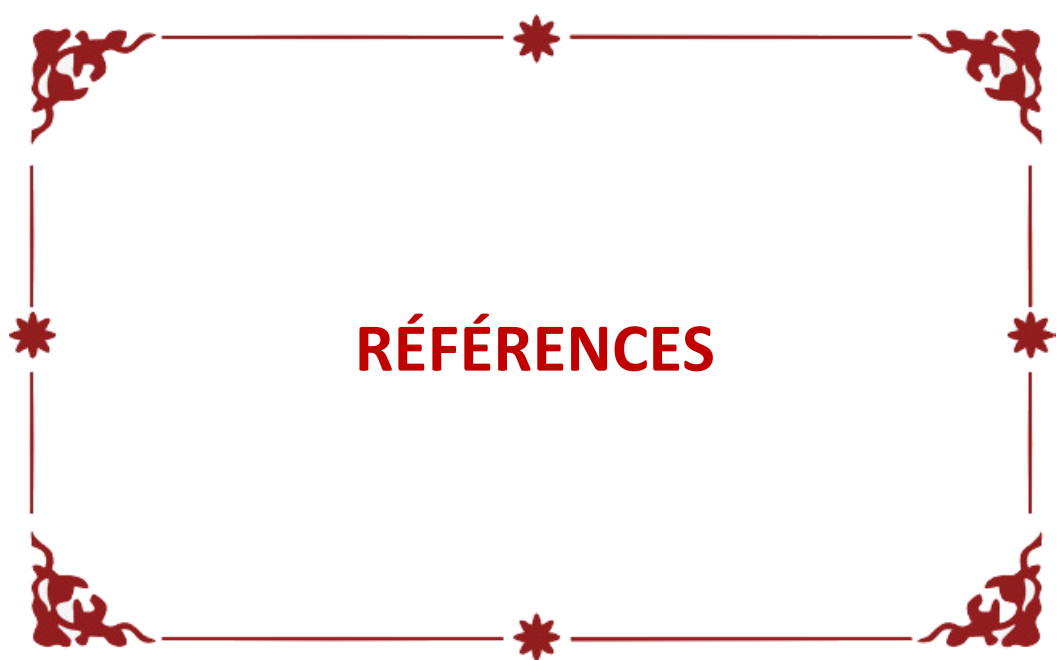
يعتبر تشخيص السماك سريريًا بشكل أساسي؛ وتؤكد الفحوصات الإضافية التشخيص وتحديد المسببات الرئيسية وكذلك النهج العلاجي.

تتيح خريطة الكروموسوم من تحديد الجين المسؤول عن كل نوع من أنواع السماك الخلقي من أجل تشخيص سبب المرض والعلاج المستهدف.

اليوم، مكّنا التقدم في تقنيات التشخيص قبل الولادة من إجراء التشخيص المبكر، وإعطاء النصائح الجينية الصحيحة والمعلومات حول التشخيص والعلاج، من أجل تجنب المضاعفات التي يمكن أن تهدد حياة المريض.

غالبًا ما يكون العلاج عرضيًا، وتقدم العلاجات البديلة والاستبدال الإنزيمي والعلاج الجيني للجلد يمثل العلاج المسببي للمرض ومستقبل علاج السماك.

نأمل أن تؤدي المعرفة المتزايدة بسرعة حول رسم خرائط الكروموسومات والتشخيص السابق للولادة قريبًا إلى خيارات علاجية جديدة أكثر قابلية للتكيف وتحسين نوعية حياة مرضى السماك.



- [1] James G. H. Dinulos , MD, « Ichtyose - Troubles dermatologiques », *Édition professionnelle du Manuel MSD*. <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/troubles-de-la-k%C3%A9ratinisation/ichtyose> (consulté le sept. 18, 2020).
- [2] « Hereditary and Acquired Ichthyosis Vulgaris: Background, Pathophysiology, Etiology », mai 2020, Consulté le: oct. 02, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1112753-overview>.
- [3] « Gånemo, A. 2002. Hereditary ichthyosis. Causes, Skin Manifestations, Treatments and Quality of Life. Acta Universitatis Upsaliensis. Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine 1125. 68 pp Uppsala ISBN 91-554-5246-9 ». Consulté le: oct. 02, 2020. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:161373/FULLTEXT01.pdf>.
- [4] H. Traupe, « History of the Ichthyoses », in *The Ichthyoses: A Guide to Clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy*, H. Traupe, Éd. Berlin, Heidelberg: Springer, 1989, p. 4-8.
- [5] « Lorry A.C (1777) Tractatus de morbis cutaneis. Paris. pp 167-84 ».
- [6] « Alibert J.L. (1806) Description des maladies de la peau, observés á l'hôpital SaintLouis et exposition des meilleurs méthodes suivies pour le traitement. chap: Les Ichtyoses, Paris. pp 167-184 ».
- [7] « Willan R (1808) Ichthyosis, In: On Cutaneous Disease Barnard, London Vol 1, chap 4 ».
- [8] « Bateman T. (1813) A practical synopsis of cutaneous diseases. Second edition. Longman and co. London pp. 49-54 ».
- [9] « Swartz E. (1838) Praktisk Afhandling om Hudens sjukdomar. Zacharias Heggström, Stockholm pp. 65-73. »
- [10] « Belcher T.W. (1866) Practical Treatise on Disease of the skin. Second edition. Fannin and co. Dublin. Pp 290-301 ».
- [11] « Pontoppidan E. (1890) Hudsygdommene og Veneriske sygdomme. Anden opgave P.G. Philipsens forlag, Kopenhagen. pp 65-7 ».
- [12] « Reicke E. (1900) Über Ichthyosis congenita. Arch Dermatol Syph 54: 289-340 ».

- [13] « Reicke E. (1921) Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Sechste auflage. Jena Verlag, pp 442-52 ».
- [14] « Structures et rôles de la peau - De quoi la peau est-elle composée ? », *Figaro Santé*. <https://sante.lefigaro.fr/mieux-etre/beaute/structures-roles-peau/quoi-peau-est-elle-composee> .
- [15] U. F. O. Themes, « Embryology and Anatomy of the Skin », *OncoHEMA Key*, mars 23, 2017. <https://oncohemakey.com/embryology-and-anatomy-of-the-skin/> .
- [16] « (PDF) Skin melanocytes: Biology and development », *ResearchGate*. https://www.researchgate.net/publication/258924087_Skin_melanocytes_Biology_and_development.
- [17] G. Hoeffel *et al.*, « Adult Langerhans cells derive predominantly from embryonic fetal liver monocytes with a minor contribution of yolk sac-derived macrophages », *J. Exp. Med.*, vol. 209, n° 6, p. 1167-1181, juin 2012, doi: 10.1084/jem.20120340.
- [18] I. Moll, R. Moll, et W. W. Franke, « Formation of Epidermal and Dermal Merkel Cells During Human Fetal Skin Development », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 87, n° 6, p. 779-787, déc. 1986, doi: 10.1111/1523-1747.ep12458993.
- [19] « Comprendre_la_Peau.pdf ». Consulté le: sept. 16, 2020. [En ligne]. Disponible sur: http://julioone.free.fr/Comprendre_la_Peau.pdf.
- [20] « Structure of the epidermis | DermNet NZ ». <https://dermnetnz.org/cme/principles/structure-of-the-epidermis/>.
- [21] O. Reina, « Kératinocytes: leur utilité, leurs sous-types et leur cycle de vie | Tempo Bioscience ». <https://www.tempobioscience.com/blog/?p=410>.
- [22] Jeyashree Sundaram, MBA, « Basal Cells, Keratinocytes and Melanocytes », *News-Medical.net*, févr. 15, 2018. <https://www.news-medical.net/health/Basal-Cells-Keratinocytes-and-Melanocytes.aspx>.
- [23] « Types de cellules. Kératinocyte. Atlas d'histologie végétale et animale ». <https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/8-tipos-celulares/queratinocito.php>.
- [24] C. Prost-Squarcioni, « Histologie de la peau et des follicules pileux », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 2, p. 131-137, févr. 2006, doi: 10.1051/medsci/2006222131.

- [25] Koch et Franke, « Koch et Franke, 1994;Angst et al., 2001;Garrodet al., 2002;Getsios et al. , 2004b », 1994.
- [26] « (revue dans Cowin et Mechanic, 1994 ; Hatzfeld, 1999 ; Anastasiadis et Reynolds, 2000 ; Schmidt et Jager, 2005) ».
- [27] « (Hatsell et Cowin, 2001) ».
- [28] « Kératohyaline: définition et explications », *AquaPortail*.
<https://www.aquaportail.com/definition-8715-keratohyaline.html>.
- [29] « Cours ». http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie11/site/html/1_2.html.
- [30] « enveloppe cornée - [Biologie de la peau] ». <https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot247>.
- [31] S. Ohta *et al.*, « Generation of Human Melanocytes from Induced Pluripotent Stem Cells », *PLoS ONE*, vol. 6, n° 1, p. e16182, janv. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0016182.
- [32] « Mélanocytes et cellules de Langerhans ». http://medcell.med.yale.edu/histology/skin_lab/melanocytes_and_langerhans_cells.php.
- [33] « James G.Marks Jr MD , Jeffrey J. Miller MD , dans Lookingbill and Marks 'Principles of Dermatology (Sixth Edition) , 2019 ».
- [34] « Shaukat Khan , ... Nina Bhardwaj , dans Kelley's Textbook of Rheumatology (Neuvième édition) , 2013 ».
- [35] « Anatomie et fonction de la peau Y. Gilaberte , ... Á. Juarranz , dans Nanoscience in Dermatology , 2016 ».
- [36] « David A. Norris , dans Goldman's Cecil Medicine (Twenty Fourth Edition) , 2012 ».
- [37] J. P. Ortonne, « [The dermo-epidermal junction and its acquired and hereditary pathology. A few recent advances] », *Pathol. Biol. (Paris)*, vol. 40, n° 2, p. 121-132, févr. 1992.
- [38] « Types de cellules. Kératinocyte. Atlas d'histologie végétale et animale ». <https://mmegias.webs.uvigo.es/02-english/8-tipos-celulares/queratinocito.php>.
- [39] « Histology, Dermis Thomas M. Brown 1, Karthik Krishnamurthy 1 In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. 2020 Jul 3. »

- [40] T. M. Brown et K. Krishnamurthy, « Histology, Dermis », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020.
- [41] « Skin histology », *Kenhub*. <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/histology-of-the-skin>.
- [42] http://medcell.med.yale.edu/histology/skin_lab.php.
- [43] « Schmuth M, Gruber R, Elias PM, Williams ML. Le point sur l'ichtyose: vers un modèle fonctionnel de pathogenèse des troubles de la cornification et le rôle des protéines cornéocytaires dans ces troubles. *Adv Dermatol*. 2007; 23: 231–56. »
- [44] « Kuramoto N, Takizawa T, Matsuki M, Morioka H, Robinson JM, Yamanishi K. Le développement de la peau ichtyosiforme compense la fonction de barrière de perméabilité défectueuse chez les souris dépourvues de transglutaminase 1. *J Clin Invest*. 2002; 109 (2): 243–50. »
- [45] A. Vahlquist, J. Fischer, et H. Törmä, « Inherited Nonsyndromic Ichthyoses: An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment », *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 19, n° 1, p. 51-66, févr. 2018, doi: 10.1007/s40257-017-0313-x.
- [46] « Ishida-Yamamoto A, Igawa S. La biologie et la régulation des cornéodesmosomes. *Cell Tissue Res*. 2015; 360 (3): 477–82. »
- [47] « Feingold KR, Elias PM. Rôle des lipides dans la formation et le maintien de la barrière de perméabilité cutanée. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841 (3): 280–94. »
- [48] « Raymond AA, Gonzalez de Peredo A, Stella A, Ishida-Yamamoto A, Bouyssie D, Serre G, et al. Corps lamellaires de l'épiderme humain: caractérisation protéomique par spectrométrie de masse à haut débit et implication possible du CLIP-170 dans leur trafic / sécrétion. *Mol Cell Proteomics*. 2008; 7 (11): 2151–75. »
- [49] « Sato J, Denda M, Nakanishi J, Nomura J, Koyama J. Le sulfate de cholestérol inhibe les protéases impliquées dans la desquamation de la couche cornée. *J Invest Dermatol*. 1998; 111 (2): 189–93. »
- [50] « Sturesdotter Hoppe T. Fonction de barrière cutanée et profils d'expression de l'ARNm chez les patients atteints de dermatite atopique, d'ichtyose vulgaire et d'ichtyose récessive liée à l'X: différences étiopathogènes et impact du traitement hydratant.

Résumés numériques complets des mémoires d'Uppsala de la Faculté de médecine, ISSN 1651-6206; 859. Uppsala: Université d'Uppsala; 2013. »

- [51] « Winge MC, Hoppe T, Berne B, Vahlquist A, Nordenskjold M, Bradley M, et al. Le génotype de la filaggrine détermine les altérations fonctionnelles et moléculaires de la peau des patients atteints de dermatite atopique et d'ichtyose vulgaire. *PLoS One*. 2011; 6 (12): e28254. »
- [52] « Paller AS, Renert-Yuval Y, Suprun M, Esaki H, Oliva M, Huynh TN, et al. Un profil immunitaire dominant IL-17 est partagé entre les principales formes orphelines d'ichtyose. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (1): 152–65 ».
- [53] « Zuo Y, Zhuang DZ, Han R, Isaac G, Tobin JJ, McKee M, et al. ABCA12 maintains the epidermal lipid permeability barrier by facilitating formation of ceramide linoleic esters. *J Biol Chem*. 2008;283(52):36624–35. »
- [54] « Vahlquist A. Pleomorphic ichthyosis: proposed name for a heterogeneous group of congenital ichthyoses with phenotypic shifting and mild residual scaling. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(5):454–60. »
- [55] « Lefevre C, Bouadjar B, Karaduman A, Jobard F, Saker S, Ozguc M, et al. Mutations in ichthyin a new gene on chromosome 5q33 in a new form of autosomal recessive congenital ichthyosis. *Hum Mol Genet*. 2004;13(20):2473–82. »
- [56] « Jobard F, Lefevre C, Karaduman A, Blanchet-Bardon C, Emre S, Weissenbach J, et al. Lipoygenase-3 (ALOXE3) and 12(R)-lipoygenase (ALOX12B) are mutated in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13.1. *Hum Mol Genet*. 2002;11(1):107–13. »
- [57] V. Oji *et al.*, « Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009 », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 63, n° 4, p. 607-641, oct. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
- [58] N. V. Marukian et K. A. Choate, « Recent advances in understanding ichthyosis pathogenesis », *F1000Research*, vol. 5, juin 2016, doi: 10.12688/f1000research.8584.1.
- [59] Andrew A Dahl, MD, FACS; Rédacteur en chef: Hampton Roy, Sr, MD, « Ichthyosis: Background, Pathophysiology, Epidemiology », [En ligne]. Disponible sur: <https://emedicine.medscape.com/article/1198130-overview#a6>.

- [60] I. Dreyfus *et al.*, « Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 9, p. 1, janv. 2014, doi: 10.1186/1750-1172-9-1.
- [61] A. JAIT, « Evolution et pronostic des principales formes d'ichtyose chez l'enfant (a propos de 22 cas) », 2012.
- [62] « Wells and Kerr, 1966 R.S. Wells, C.B. Kerr Clinical feature of autosomal dominant and sex-linked ichthyosis in an English population *BMJ*, 1 (1966), pp. 947-950 ».
- [63] « Smith, A.D. Irvine, A. Terron-Kwiatkowski, A. Sandilands, L.E. Campbell, Y. Zhao, Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris *Nat Genet*, 38 (2006), pp. 337-342 ».
- [64] « Nomura et al., 2007 T. Nomura, A. Sandilands, M. Akiyama, H. Liao, A.T. Evans, K. Sakai, et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis *J Allergy Clin Immunol*, 119 (2007), pp. 434-440 ».
- [65] « A. Sandilands, A. Terron-Kwiatkowski, P.R. Hull, G.M. O'Regan, T.H. Clayton, R.M. Watson, et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema *Nat Genet*, 39 (2007), pp. 650-654 ».
- [66] P. Liu *et al.*, « Identification of a Genetic Locus for Ichthyosis Vulgaris on Chromosome 10q22.3–q24.2 », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 128, n° 6, p. 1418-1422, juin 2008, doi: 10.1038/sj.jid.5701191.
- [67] « Anne B. Warwick, Jeffrey S. Dome, in Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology (Sixth Edition), 2016 ».
- [68] S. Chatterjee, T. Humby, et W. Davies, « Behavioural and Psychiatric Phenotypes in Men and Boys with X-Linked Ichthyosis: Evidence from a Worldwide Online Survey », *PLOS ONE*, vol. 11, n° 10, p. e0164417, oct. 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0164417.
- [69] « Ichthyosis, X Linked », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-x-linked/>.
- [70] S. Afzal *et al.*, « A novel nonsense mutation in the STS gene in a Pakistani family with X-linked recessive ichthyosis: including a very rare case of two homozygous female

- patients », *BMC Med. Genet.*, vol. 21, n° 1, p. 20, janv. 2020, doi: 10.1186/s12881-020-0964-y.
- [71] M. Severino-Freire, N. Jonca, M. Pichéry, E. Tounier, N. Chassaing, et J. Mazereeuw-hautier, « Ichtyose épidermolytique : penser à une mosaïque », *Ann. Dermatol. Vénéréologie*, vol. 143, n° 12, Supplement, p. S281, déc. 2016, doi: 10.1016/j.annder.2016.09.408.
- [72] « Orphanet: Ichtyose épidermolytique autosomique dominante ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=312.
- [73] « Ichtyose épidermolytique | Centre d'information sur les maladies génétiques et rares (GARD) - un programme NCATS ». <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/1039/epidermolytic-ichthyosis>.
- [74] T. Cervantes, C. Pham, et J. C. Browning, « Superficial Epidermolytic Ichthyosis: A Report of Two Families », *Pediatr. Dermatol.*, vol. 30, n° 4, p. 469-472, 2013, doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01750.x.
- [75] H. Traupe, J. Fischer, et V. Oji, « Nonsyndromic types of ichthyoses - an update: CME Article », *JDDG J. Dtsch. Dermatol. Ges.*, vol. 12, n° 2, p. 109-121, févr. 2014, doi: 10.1111/ddg.12229.
- [76] « Disorders of Epidermal Maturation (Ichthyosis) K. Morrissey, in Pathobiology of Human Disease, 2014 ».
- [77] « Orphanet: Ichtyose épidermolytique superficielle ». Consulté le: oct. 09, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=455.
- [78] « Ichthyosis hystrix, Curth Macklin type | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program ». <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2954/ichthyosis-hystrix-curth-macklin-type>.
- [79] « Ichthyosis Hystrix, Curth Macklin Type », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-hystrix-curth-macklin-type/>.
- [80] « Orphanet: Ichthyosis hystrix of Curth Macklin ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=79503.

- [81] « Stewart, H., Smith, PT, Gaunt, L., Moore, L., Tarpey, P., Andrew, S., Dady, I., Rifkin, R., Clayton-Smith, J. De novo deletion of chromosome 18q chez un bébé atteint d'ichtyose arlequin. *Un m. J. Med. Genet.* 102: 342-345, 2001. [PubMed: 11503161] [Texte intégral] ».
- [82] « Kelsell, DP, Norgett, EE, Unsworth, H., Teh, M.-T., Cullup, T., Mein, CA, Dopping-Hepenstal, PJ, Dale, BA, Tadini, G., Fleckman, P., Stephens, KG, Sybert, VP, et 15 autres. Des mutations dans ABCA12 sous-tendent l'ichtyose arlequine congénitale sévère de la peau. *Un m. J. Hum. Genet.* 76: 794-803, 2005. [PubMed: 15756637 , images] [Texte intégral] ».
- [83] « Kelsell, D. P., Norgett, E. E., Unsworth, H., Teh, M.-T., Cullup, T., Mein, C. A., Dopping-Hepenstal, P. J., Dale, B. A., Tadini, G., Fleckman, P., Stephens, K. G., Sybert, V. P., and 15 others. Mutations in ABCA12 underlie the severe congenital skin disease harlequin ichthyosis. *Am. J. Hum. Genet.* 76: 794-803, 2005.[PubMed »:
- [84] « Akiyama, M., Sugiyama-Nakagiri, Y., Sakai, K., McMillan, J. R., Goto, M., Arita, K., Tsuji-Abe, Y., Tabata, N., Matsuoka, K., Sasaki, R., Sawamura, D., Shimizu, H. Mutations in lipid transporter ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional recovery by corrective gene transfer. *J. Clin. Invest.* 115: 1777-1784, 2005.[PubMed: 16007253, images] [Full Text] ».
- [85] « Zeeuwen, P. L. J. M., Dale, B. A., de Jongh, G. J., van Vlijmen-Willems, I. M. J. J., Fleckman, P., Kimball, J. R., Stephens, K., Schalkwijk, J. The human cystatin M/E gene (CST6): exclusion candidate gene for harlequin ichthyosis. *J. Invest. Derm.* 121: 65-68, 2003.[PubMed »:
- [86] « Akiyama, M. ABCA12 mutations and autosomal recessive congenital ichthyosis: a review of genotype/phenotype correlations and of pathogenetic concepts. *Hum. Mutat.* 31: 1090-1096, 2010.[PubMed: 20672373] ».
- [87] « Lamellar ichthyosis: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/lamellar-ichthyosis/>.
- [88] « Orphanet: Congenital non bullous ichthyosiform erythroderma ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=79394.

- [89] « Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/nonbullous-congenital-ichthyosiform-erythroderma/>.
- [90] « Oeffner F, Fischer G, Happel R, König A, Betz RC, Bornholdt D, Neidel U, Boente Mdel C, Redler S, Romero-Gomez J, Salhi A, Vera-Casaño A, Weirich C, Grzeschik KH. IFAP syndrome is caused by deficiency in MBTPS2, an intramembrane zinc metalloprotease essential for cholesterol homeostasis and ER stress response. *Am J Hum Genet.* 2009;84:459–67. doi: 10.1016/j.ajhg.2009.03.014. [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] ».
- [91] « Zelenski NG, Rawson RB, Brown MS, Goldstein JL. Membrane topology of S2P, a protein required for intramembranous cleavage of sterol regulatory element-binding proteins. *J Biol Chem.* 1999;274:21973–21980. doi: 10.1074/jbc.274.31.21973. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] ».
- [92] « Rawson RB, Zelenski NG, Nijhawan D, Ye J, Sakai J, Hasan MT, Chang TY, Brown MS, Goldstein JL. Complementation cloning of S2P, a gene encoding a putative metalloprotease required for intramembrane cleavage of SREBPs. *Mol Cell.* 1997;1:47–57. doi: 10.1016/S1097-2765(00)80006-4. [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar] ».
- [93] « Conradi Hünemann Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/conradi-hunermann-syndrome/>.
- [94] « Ichthyosis, Netherton Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-netherton-syndrome/>.
- [95] « Trichothiodystrophy », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-trichothiodystrophy/>.
- [96] « Kariminejad A, Barzgar M, Bozorgmehr B et coll. Nouvelles mutations et phénotype neurologique sévère chez les patients atteints du syndrome de Sjögren-Larsson en Iran. *Eur J Med Genet.* 2018 mars 61 (3): 139-44. »
- [97] « Rizzo WB, syndrome de Carney G. Sjogren-Larsson: diversité des mutations et polymorphismes dans le gène de l'aldéhyde gras déshydrogénase (ALDH3A2). *Hum Mutat.* 2005 juillet 26 (1): 1-10. »

- [98] U. Roy, U. Das, A. Pandit, et A. Debnath, « Sjögren-Larsson syndrome: a rare disease of the skin and central nervous system », *BMJ Case Rep.*, p. bcr2016215110, avr. 2016, doi: 10.1136/bcr-2016-215110.
- [99] « Refsum disease: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/refsum-disease/> (consulté le oct. 10, 2020).
- [100] « Orphanet: Syndrome d'ichtyose hypotrichose ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=91132.
- [101] « Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/keratitis-ichthyosis-deafness-syndrome/>.
- [102] « Troubles congénitaux et héréditaires de la peau * Timothy P. Monahan , ... Elaine C. Siegfried , dans Avery's Diseases of the Newborn (huitième édition) , 2005 ».
- [103] « Ichthyosis Prematurity Syndrome disease: Malacards - Research Articles, Drugs, Genes, Clinical Trials ». https://www.malacards.org/card/ichthyosis_prematurity_syndrome.
- [104] V. Oji *et al.*, « Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009 », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 63, n° 4, p. 607-641, oct. 2010, doi: 10.1016/j.jaad.2009.11.020.
- [105] « Ichthyosis Vulgaris », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-vulgaris/> (consulté le oct. 11, 2020).
- [106] J. P. Thyssen, E. Godoy-Gijon, et P. M. Elias, « Ichthyosis vulgaris: the filaggrin mutation disease: Ichthyosis vulgaris », *Br. J. Dermatol.*, vol. 168, n° 6, p. 1155-1166, juin 2013, doi: 10.1111/bjd.12219.
- [107] « Jennifer Y. Zhang, in Animal Models for the Study of Human Disease (Second Edition), 2017 ».
- [108] S. J. Brown et W. H. Irwin McLean, « One Remarkable Molecule: Filaggrin », *J. Invest. Dermatol.*, vol. 132, n° 3, p. 751-762, mars 2012, doi: 10.1038/jid.2011.393.
- [109] « Disorders of Epidermal Maturation (Ichthyosis) K. Morrissey, in Pathobiology of Human Disease, 2014 ».
- [110] « Recessive X-linked ichthyosis | DermNet NZ ». <https://dermnetnz.org/topics/recessive-x-linked-ichthyosis/> (consulté le oct. 11, 2020).

- [112] « Epidermolytic Ichthyosis (Epidermolytic Hyperkeratosis or Bullous Congenital Ichthyosiform Erythroderma) Clinical Presentation: History, Physical Examination, Complications ». <https://emedicine.medscape.com/article/1112403-clinical#b2> (consulté le oct. 11, 2020).
- [113] « Epidermolytic ichthyosis | DermNet NZ ». <https://dermnetnz.org/topics/epidermolytic-ichthyosis/>.
- [114] « Generalized and Naevoid Epidermolytic Ichthyosis in Denmark: Clinical and Mutational Findings ». <http://www.medicaljournals.se/acta/content/html/10.2340/00015555-1447>.
- [115] « Juge MR, McLean WH, Munro CS. Troubles de la kératinisation. Dans: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, (éditeurs). Manuel de dermatologie de Rook. 8 e éd. Oxford: Wiley-Blackwell; 2010. p. 19.34-6. »
- [116] « Lacz NL, Schwartz RA, Kihiczak G. Hyperkératose épidermolytique: un événement de mutation de la kératine 1 ou 10. *Int J Dermatol* 2005; 44: 1-6. »
- [117] « Basarab T, Smith FJ, Jolliffe VM, McLean WH, Neill S, Rustin MH. et coll . Ichtyose bulleuse de Siemens: rapport d'une famille avec évidence d'une mutation de la kératine 2e, et revue de la littérature. *Br J Dermatol* 1999; 140: 689-95. »
- [118] « Orphanet: Ichthyosis hystrix of Curth Macklin ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=79503.
- [119] « Harlequin Ichthyosis », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-harlequin-type/>.
- [120] « Harlequin ichthyosis: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/harlequin-ichthyosis/>.
- [121] « Orphanet: Lamellar ichthyosis ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=313.
- [122] « Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: MedlinePlus Genetics ». <https://medlineplus.gov/genetics/condition/nonbullous-congenital-ichthyosiform-erythroderma/>.
- [123] « IFAP Syndrome (Ichthyosis Follicularis, Atrichia, Photophobia syndrome », *Dermatology Advisor*, mars 13, 2019.

<https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/ifap-syndrome-ichthyosis-follicularis-atrichia-photophobia-syndrome/>.

- [124] « ConradiHünemann Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/conradi-hunermann-syndrome/>.
- [125] « Ichthyosis, Netherton Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/ichthyosis-netherton-syndrome/>.
- [126] « Orphanet: Trichothiodystrophie ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=fr&Expert=33364.
- [127] H. J. Team, « Trichothiodystrophy, causes, symptoms, diagnosis, treatment & life expectancy », *Health Jade*, sept. 21, 2020. <https://healthjade.net/trichothiodystrophy/>.
- [128] « Orphanet: Syndrome de Sjögren Larsson ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=816.
- [129] « Présentation clinique de la maladie de Refsum: histoire, examen physiqueMis à jour: 22 mai 2020 Auteur: Robert A Schwartz, MD, MPH; Rédacteur en chef: William D James, MD ». <https://emedicine.medscape.com/article/1114720-clinical#b1>.
- [130] « Koh JT, Jeong BC, Kim JH et coll. Modifications sous-jacentes de l'arythmie dans le cœur transgénique surexprimant la protéine associée au gène de la maladie de Refsum. *Biochem Biophys Res Commun* . 2 janvier 2004, 313 (1): 156-62. [Medline] . »
- [131] « Leys D, Petit H, Bonte-Adnet C et al. Maladie de Refsum révélée par des troubles cardiaques. *Lancette* . 1989 mars 18. 1 (8638): 621. »
- [132] « Tran D, Greenhill W, Wilson S. Maladie du refsum infantile avec défauts de l'email: un rapport de cas. *Pediatr Dent* . 2011 mai-juin. 33 (3): 266-70. »
- [133] « Lestringant GG, Kuster W, Frossard PM, Happle R. Ichtyose congénitale, atrophodermie folliculaire, hypotrichose et hypohidrose: une nouvelle génodermatose? *Suis J Med Genet*. 1998; 75: 186–9. »
- [134] « Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G, Aktekin M, Aras N. Syndrome génétique avec ichtyose: ichtyose congénitale, atrophodermie folliculaire, hypotrichose et poils laineux; deuxième rapport. *Br J Dermatol*. 2002; 147: 604–6. »

- [135] « Neri I, Viridi A, Tortora G, Baldassari S, Seri M, Patrizi A. Novel p.Glu519Gln mutation faux-sens dans ST14 chez un patient atteint d'ichtyose, d'atrophodermie folliculaire et d'hypotrichose et revue de la littérature. *J Dermatol Sci*. 2016; 81: 63–6. »
- [136] « Bâle-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, et al. Ichtyose autosomique récessive avec hypotrichose causée par une mutation de ST14, codant pour la sérine protéase matriptase transmembranaire de type II. *Suis J Hum Genet*. 2007; 80: 467–77. »
- [137] « Alef T, Torres S, Hausser I, Metze D, Tursen U, Lestringant GG, et al. L'ichtyose, l'atrophodermie folliculaire et l'hypotrichose provoquées par des mutations de ST14 sont associées à une altération du traitement de la profilaggrine. *J Invest Dermatol*. 2009; 129: 862–9. »
- [138] L. Youssefian *et al.*, « A novel mutation in ST14 at a functionally significant amino acid residue expands the spectrum of ichthyosis-hypotrichosis syndrome », *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 12, n° 1, p. 176, déc. 2017, doi: 10.1186/s13023-017-0728-8.
- [139] « Orphanet: syndrome du KID ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=en&Expert=477.
- [140] « Orphanet: Maladie du stockage des lipides neutres ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=165.
- [141] « Syndrome de prématurité de l'ichtyose Du fœtus à l'âge adulte Su M. Lwin, MRCP, MBBS, BSc (avec distinction)1; Chao-Kai Hsu, MD1; James R. McMillan, PhD2; et al ».
- [142] Nkem Ugonabo MD, MPH, Marvin Turck MD, Susan Burgin MD, « VisualDx - Ichtyose acquise », *VisualDx*. <https://www.visualdx.com/visualdx/diagnosis/acquired+ichthyosis?diagnosisId=52684&moduleId=101> (consulté le nov. 05, 2020).
- [143] « Traupe H. (1989) The Ichthyoses: A guide to clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy. Springer-Verlag, Berlin. »
- [144] « Judge M.R., Harper J.I. (1996) The Ichthyoses. In: Inherited skin diseases (Harper, ed.) Butterworth-Heinemann Ltd, Oxford. Ch 5, pp 69-96 ».
- [145] « Anton-Lamprecht I. (1994) Ultrastructural identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis. *J of Invest Dermatol* 103 (5) Suppl: 6s-12s ».

- [146] « Niemi K.-M., et al. (1994) Clinical, light and electron microscopic features of recessive congenital ichthyosis type I. *Br J Dermatol* 130: 626-33 ».
- [147] « Niemi K.-M., et al.(1991) Recessive ichthyosis congenita type II. *Arch Dermatol Res* 283: 211-8 ».
- [148] « Virolainen E, et al. (2001) Ultrastructural features resembling those of harlequin ichthyosis in patients with severe congenital ichthyosiform erythroderma. *Br J Dermatol* Sep 145(3): 480-483 ».
- [149] « DiGiovanna J J. (1999) Ichthyosiform Dermatoses. In: Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 5th (Freedberg I. M et al. eds.) McGraw-Hill Companies, Inc New York, pp 581-603 ».
- [150] « Anton-Lamprecht I. (1998) The skin. In : Diagnostic ultrastructure of non-neoplastic diseases. (Papadimitrou Jm et al eds.) Persson, Oslo ».
- [151] M. de J. S. Bittencourt, E. R. D. Moure, O. T. C. Pies, A. D. Mendes, M. M. Deprá, et A. L. P. de Mello, « Trichoscopy as a diagnostic tool in trichorrhexis invaginata and Netherton syndrome », *An. Bras. Dermatol.*, vol. 90, n° 1, p. 114-116, févr. 2015, doi: 10.1590/abd1806-4841.20153011.
- [152] « J. Mazereeuw-Hautier, C. Bodemer, la Société française de dermatopédiatrie. Prise en charge étiologique d'une ichtyose congénitale héréditaire. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009 ; p : 917922. »
- [153] Andrew A Dahl, MD, FACS; Rédacteur en chef: Hampton Roy, Sr, MD, « Bilan de l'ichtyose: études de laboratoire, études d'imagerie, autres tests ». <https://emedicine.medscape.com/article/1198130-workup#c3> (consulté le nov. 06, 2020).
- [154] « J. Mazereeuw-Hautiera, C. Bodemerb, la Société française de dermatopédiatrie. Prise en charge étiologique d'une ichtyose congénitale héréditaire. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009 ; 136, 916922. »
- [155] R. Fatnassi, N. Marouen, H. Ragmoun, L. Marzougui, et S. Hammami, « Le bébé collodion: aspects cliniques et intérêt du diagnostic anténatal », *Pan Afr. Med. J.*, vol. 26, mars 2017, doi: 10.11604/pamj.2017.26.118.10025.

- [156] « Harlequin-type ichthyosis », *Wikipedia*. nov. 09, 2020, Consulté le: nov. 12, 2020. [En ligne]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Harlequin-type_ichthyosis&oldid=987874258.
- [157] « Epidermolytic Ichthyosis », *First Skin Foundation*. <http://www.firstskinfoundation.org/types-of-ichthyosis/epidermolytic-ichthyosis>.
- [158] « Orphanet: Autosomal dominant epidermolytic ichthyosis ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=312.
- [159] « Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, Hausser I, Aufenvenne K, Walker T, et al. Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature sensitive phenotype. *Hum Mol Genet*, 2006 ; 15:3083—97. »
- [160] « Huber M., et al. (1997) Consequences of Seven Novel Mutations on the Expression and Structure of Keratinocyte Transglutaminase. *Biol Chem* 272: 21018 – 26 ».
- [161] « Pigg M., et al. (1998) Strong founder effect for a transglutaminase 1 gene mutation in lamellar ichthyosis and congenital ichthyosiform erythroderma from Norway. *Eur J Hum Genet* 6: 589-96 ».
- [162] « Fischer J., et al. (2000) Two new Loci for Autosomal Recessive Ichthyosis on Chromosomes 3p21 and 19p12-q12 and Evidence for Further Genetic Heterogeneity. *Am J Hum Genet* 66: 904-13 ».
- [163] « Virtanen M., et al. (2001) Phenotypic/Genotypic Correlations in Patients with Epidermolytic Hyperkeratosis and the Effects of Retinoid Therapy on Keratin Expression. *Acta Derm Venereol* Jun-Jul 81(3): 163-70 ».
- [164] « Jobsis A.C., et al. (1976) Trophoblast sulphatase deficiency associated with Xchromosomal ichthyosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 120: 1980 ».
- [165] « Traupe H. (1989) *The Ichthyoses: A guide to clinical Diagnosis, Genetic Counseling, and Therapy*. Springer-Verlag, Berlin. »
- [166] « Ibsen H.H., et al. (1986) Lipoprotein Electrophoresis in Recessive X-linked Ichthyosis. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 66: 59-62 ».
- [167] « Anton-Lamprecht I. (1994) Ultrastructural identification of basic abnormalities as clues to genetic disorders of the epidermis. *J of Invest Dermatol* 103 (5) Suppl: 6s-12s ».

- [168] A. Kaga, H. Watanabe, H. Miyabayashi, T. Metoki, S. Kitaoka, et S. Kumaki, « A Term Infant of Neonatal Toxic Shock Syndrome-Like Exanthematous Disease Complicated with Hemophagocytic Syndrome », *Tohoku J. Exp. Med.*, vol. 240, n° 2, p. 167-170, 2016, doi: 10.1620/tjem.240.167.
- [169] S. A. Jagtap, P. P. Saple, et S. B. Dhaliat, « CONGENITAL CUTANEOUS CANDIDIASIS: A RARE AND UNPREDICTABLE DISEASE », *Indian J. Dermatol.*, vol. 56, n° 1, p. 92-93, 2011, doi: 10.4103/0019-5154.77564.
- [170] « Omenn syndrome | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program ». <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/8198/omenn-syndrome>.
- [171] « Why Graft Versus Host Disease Occurs », *Verywell Health*. <https://www.verywellhealth.com/graft-versus-host-disease-gvhd-2252210>.
- [172] « Biotinidase deficiency | Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) – an NCATS Program ». <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/894/biotinidase-deficiency>.
- [173] « Amitava Dasgupta PhD , en biotine et autres interférences dans les immunoessais , 2019 ».
- [174] « PHILIP M. FARRELL , HUI-CHUAN LAI , dans Nutrition dans la prévention et le traitement des maladies , 2001 ».
- [175] « VisualDx - Érythrodermie », *VisualDx*. <https://www.visualdx.com/visualdx/diagnosis/erythroderma?diagnosisId=51391&moduleId=101>.
- [176] « Seborrheic Dermatitis and Dandruff: A Comprehensive Review », *J. Clin. Investig. Dermatol.*, vol. 3, n° 2, 2015, doi: 10.13188/2373-1044.1000019.
- [177] J. P. Kim, L. X. Chao, E. L. Simpson, et J. I. Silverberg, « Persistence of atopic dermatitis (AD): A systematic review and meta-analysis », *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 75, n° 4, p. 681-687.e11, oct. 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2016.05.028.
- [178] « Psoriasis in babies: Symptoms and treatment », juin 25, 2019. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/316754> (consulté le nov. 19, 2020).
- [179] L. Feldmeyer *et al.*, « Interleukin 23–Helper T Cell 17 Axis as a Treatment Target for Pityriasis Rubra Pilaris », *JAMA Dermatol.*, vol. 153, n° 4, p. 304, avr. 2017, doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5384.

- [180] B. Selva Folch, R. López Almaraz, R. Sánchez González, et B. Martinez de las Heras, « Diffuse cutaneous mastocytosis. Presentation of 3 cases and therapeutic management review », *An. Pediatria Engl. Ed.*, vol. 84, n° 5, p. 286-288, mai 2016, doi: 10.1016/j.anpede.2015.07.030.
- [181] « Staphylococcal Scalded Skin Syndrome », *NORD (National Organization for Rare Disorders)*. <https://rarediseases.org/rare-diseases/staphylococcal-scalded-skin-syndrome/>.
- [182] C. Siañez-González, R. Pezoa-Jares, et J. C. Salas-Alanis, « [Congenital epidermolysis bullosa: a review] », *Actas Dermosifiliogr.*, vol. 100, n° 10, p. 842-856, déc. 2009.
- [183] « Orphanet: Incontinenti pigmenti ». https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=464.
- [184] « Kindler Syndrome (Poikiloderma, hereditary acrokeratotic; Bullous acrokeratotic poikiloderma of Kindler and Weary; Poikiloderma, congenital with bullae Weary type) », *Dermatology Advisor*, mars 13, 2019. <https://www.dermatologyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/dermatology/kindler-syndrome-poikiloderma-hereditary-acrokeratotic-bullous-acrokeratotic-poikiloderma-of-kindler-and-weary-poikiloderma-congenital-with-bullae-weary-type/>.
- [185] « Prenatal Diagnostic Testing - Women's Health Issues », *MSD Manual Consumer Version*. <https://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/detection-of-genetic-disorders/prenatal-diagnostic-testing> (consulté le nov. 20, 2020).
- [186] « Diagnostic prénatal ». <https://webpath.med.utah.edu/TUTORIAL/PRENATAL/PRENATAL.html>.
- [187] A. M. Hubbard, « Ultrafast fetal MRI and prenatal diagnosis », *Semin. Pediatr. Surg.*, vol. 12, n° 3, p. 143-153, août 2003, doi: 10.1016/s1055-8586(03)00031-3.
- [188] « Prenatal Diagnostic Tests | CS Mott Children's Hospital | Michigan Medicine ». <https://www.mottchildren.org/conditions-treatments/peds-fetal-medicine/prenatal-diagnostic-tests>.
- [189] « [Interpretation of atypical values of maternal serum markers]. - PDF Download Free ». https://docksci.com/interpretation-of-atypical-values-of-maternal-serum-markers_5bd556dbd64ab20ba1707f0a.html.

- [190] « Prenatal Diagnosis and Testing for X-Linked Ichthyosis », *First Skin Foundation*.
<http://www.firstskinfoundation.org/prenatal-diagnosis-and-testing-for-x-linked-ichthyosis>.
- [191] « Bilan de l'ichtyose épidermolytique (hyperkératose épidermolytique ou érythrodermie bulleuse congénitale ichtyosiforme): études de laboratoire, procédures, résultats histologiques ». <https://emedicine.medscape.com/article/1112403-workup#c6>.
- [192] M. S. Golbus, R. W. Sagebiel, R. A. Filly, T. D. Gindhart, et J. G. Hall, « Prenatal Diagnosis of Congenital Bullous Ichthyosiform Erythroderma (Epidermolytic Hyperkeratosis) by Fetal Skin Biopsy », *N. Engl. J. Med.*, vol. 302, n° 2, p. 93-95, janv. 1980, doi: 10.1056/NEJM198001103020205.
- [193] Q.-L. Xia, X. Wang, S. Huang, et J.-N. Li, « Prenatal Diagnosis of Harlequin Ichthyosis: A Case Report », *Matern.-Fetal Med.*, vol. 2, n° 4, p. 244–247, oct. 2020, doi: 10.1097/FM9.0000000000000064.
- [194] Mudunuri Vijayakumari, MD1, , Desai. Kamalakar Reddy, MD2, , Madhavalatha Routhu, DMRD3, , Manasvi Vuchuru, MD4, et , Nallamilli Sunitha Reddy, DNB2, « Vijayakumari et al. - 2020 - Prenatal diagnosis of harlequin ichthyosis a case.pdf ».
- [195]. « Suresh S, Vijayalakshmi R, Indrani S, Lata M. Short foot length: a diagnostic pointer for harlequin ichthyosis. J Ultrasound Med 2004;23:1653-7. »
- [196]. « Vijayaraghavan SB, Lalitha R, Jaleel Ahmed AK. Congenital ichthyosis [Internet]. Coimbatore: TheFetus.net; 2004 [cited 2014 Sep 11]. Available from: <https://sonoworld.com/fetus/page.aspx?id=1448>. »
- [197] « Benoit B. Three-dimensional ultrasonography of congenital ichthyosis. Ultrasound Obstet Gynecol 1999;13:380 ».
- [198] « Bottani A. On the inheritance of Harlequin ichthyosis. Prenat Diagn 1994;14:1099 ».
- [199] « Diagnosis: Lamellar Ichthyosis », *The Dermatologist*. <https://www.the-dermatologist.com/content/diagnosis-lamellar-ichthyosis>.
- [200] D. F. Schorderet *et al.*, « Prenatal diagnosis of lamellar ichthyosis by direct mutational analysis of the keratinocyte transglutaminase gene », *Prenat. Diagn.*, vol. 17, n° 5, p. 483-486, mai 1997, doi: 10.1002/(sici)1097-0223(199705)17:5<483::aid-pd80>3.0.co;2-4.

- [201] B. Bingol *et al.*, « Prenatal diagnosis of Comel-Netherton syndrome with PGD, case report and review article », *J. Assist. Reprod. Genet.*, vol. 28, n° 7, p. 615-620, juill. 2011, doi: 10.1007/s10815-011-9568-y.
- [202] E. Bitoun *et al.*, « Prenatal diagnosis of a lethal form of Netherton syndrome by SPINK5 mutation analysis », *Prenat. Diagn.*, vol. 22, n° 2, p. 121-126, févr. 2002, doi: 10.1002/pd.247.
- [203] R. A. Quintero *et al.*, « In utero Diagnosis of Trichothiodystrophy by Endoscopically-Guided Fetal Eyebrow Biopsy », *Fetal Diagn. Ther.*, vol. 15, n° 3, p. 152-155, 2000, doi: 10.1159/000020995.
- [204] K. Tabsh, W. B. Rizzo, K. Holbrook, et N. Theroux, « Sjögren-larsson syndrome: Technique and timing of prenatal diagnosis », *Obstet. Gynecol.*, vol. 82, n° 4, p. 700-703, oct. 1993, doi: 10.1097/00006250-199310000-00055.
- [205] H. G. K. Blaas, K. Å. Salvesen, D. Khnykin, F. L. Jahnsen, et S. H. Eik-Nes, « Prenatal sonographic assessment and perinatal course of ichthyosis prematurity syndrome », *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 39, n° 4, p. 473-477, 2012, doi: <https://doi.org/10.1002/uog.9014>.
- [206] R. J. Wanders, H. R. Waterham, et B. P. Leroy, « Refsum Disease », in *GeneReviews®*, M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, et A. Amemiya, Éd. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993.
- [207] « 4. Sbidian E, Feldmann D, Bengoa J, et al. Germline mosaicism in keratitisichthyosis-deafness syndrome: pre-natal diagnosis in a familial lethal form. Clin Genet 2010;77:587–92. »
- [208] F. Okmen, I. Hortu, U. Jafarova, M. Imamoglu, H. Ekici, et A. M. Ergenoglu, « Antenatal Findings of Keratitis-Ichthyosis-Deafness Syndrome », *J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC*, vol. 42, n° 4, p. 504-506, 2020, doi: 10.1016/j.jogc.2019.06.005.
- [209] « Todt I, Mazereeuw-Hautier J, Binder B, et al. Dandy-Walker malformation in patients with KID syndrome associated with a heterozygote mutation (p.Asp50Asn) in the GJB2 gene encoding connexin 26. Clin Genet 2009;76: 404–8. »

- [210]. « Mhaske PV, Levit NA, Li L, et al. The human Cx26-D50A and Cx26-A88V mutations causing keratitis-ichthyosis-deafness syndrome display increased hemichannel activity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2013;304:C1150–8. »
- [211] « Egawa M, Hayashi S, Yang L, et al. Chorioamniotic membrane separation after fetoscopic laser surgery for twin-twin transfusion syndrome. *Prenat Diagn* 2013;33:89–94. ».
- [212] « Homeida L, Wiley RT, Fatahzadeh M. Oral squamous cell carcinoma in a patient with keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: a rare case. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:e226–32. »
- [213] P. G. Pryde, E. Bawle, F. Brandt, R. Romero, M. C. Treadwell, et M. I. Evans, « Prenatal diagnosis of nonrhizomelic chondrodysplasia punctata (Conradi-Hünemann syndrome) », *Am. J. Med. Genet.*, vol. 47, n° 3, p. 426-431, sept. 1993, doi: 10.1002/ajmg.1320470327.
- [214] « Pavez Lorie E, Ganemo A, Borgers M, Wouters L, Blockhuys S, van de Plassche L, et al. Expression of retinoid-regulated genes in lamellar ichthyosis vs. healthy control epidermis: changes after oral treatment with liarozone. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(1):12–20. »
- [215] « Virtanen M, Törmä H, Vahlquist A. Keratin 4 upregulation by retinoic acid in vivo: a sensitive marker for retinoid bioactivity in human epidermis. *J Invest Dermatol.* 2000;114(3):487–93. »
- [216] « Virtanen M, Gedde-Dahl T Jr, Mork NJ, Leigh I, Bowden PE, Vahlquist A. Phenotypic/genotypic correlations in patients with epidermolytic hyperkeratosis and the effects of retinoid therapy on keratin expression. *Acta Derm Venereol.* 2001;81(3):163–70. »
- [217] « Vahlquist A. Treatment of rare keratinization disorders: what's new? *Expert Rev Dermatol.* 2011;6:211–6. »
- [218] « Okano M, Kitano Y, Yoshikawa K. A trial of oral 1 alpha-hydroxyvitamin D3 for ichthyosis. *Dermatologica.* 1988;177(1):23. »

- [219] « Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al. Vitamin D: a new promising therapy for congenital ichthyosis. *Pediatrics*. 2016;137(1):1–5. »
- [220] « Chouhan K, Sethuraman G, Gupta N, Sharma VK, Kabra M, Khaitan BK, et al. Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin. *Br J Dermatol*. 2012;166(3):608–15. »
- [221] « Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, Verma R, Moorchung N, Chatterjee M. Vitamin D deficiency after oral retinoid therapy for ichthyosis. *Pediatr Dermatol*. 2015;32(4):e151–5. »
- [222] « Esterly NB, Maxwell E. Nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: a case treated with methotrexate. *Pediatrics*. 1968;41(1):120–2. »
- [223] « O'Shaughnessy RF, Choudhary I, Harper JJ. Interleukin-1 alpha blockade prevents hyperkeratosis in an in vitro model of lamellar ichthyosis. *Hum Mol Genet*. 2010;19(13):2594–605. »
- [224] « Aufenvenne K, Rice RH, Hausser I, Oji V, Hennies HC, Rio MD, et al. Long-term faithful recapitulation of transglutaminase 1-deficient lamellar ichthyosis in a skin-humanized mouse model, and insights from proteomic studies. *J Invest Dermatol*. 2012;132(7):1918–21. »
- [225] « Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I, Duarte B, Oji V, Nikolenko H, et al. Topical enzyme-replacement therapy restores transglutaminase 1 activity and corrects architecture of transglutaminase-1-deficient skin grafts. *Am J Hum Genet*. 2013;93(4):620–30. »
- [226] « Cottle DL, Ursino GM, Ip SC, Jones LK, Ditommaso T, Hacking DF, et al. Fetal inhibition of inflammation improves disease phenotypes in harlequin ichthyosis. *Hum Mol Genet*. 2015;24(2):436–49. »
- [227] « Khavari PA, Rollman O, Vahlquist A. Cutaneous gene transfer for skin and systemic diseases. *J Intern Med*. 2002;252(1):1–10. »
- [228] « Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al. Vitamine D: une nouvelle thérapie prometteuse pour l'ichtyose congénitale. *Pédiatrie*. 2016; 137 (1): 1–5. »

- [229] « Virtanen M, Törmä H, Vahlquist A. Régulation positive de la kératine 4 par l'acide rétinoïque in vivo: un marqueur sensible de la bioactivité des rétinoïdes dans l'épiderme humain. *J Invest Dermatol*. 2000; 114 (3): 487–93. »
- [230] « Virtanen M, Gedde-Dahl T Jr, Mork NJ, Leigh I, Bowden PE, Vahlquist A. Corrélations phénotypiques / génotypiques chez les patients atteints d'hyperkératose épidermolytique et les effets de la thérapie rétinoïde sur l'expression de la kératine. *Acta Derm Venereol*. 2001; 81 (3): 163–70. »
- [231] « Okano M, Kitano Y, Yoshikawa K. Un essai de 1 alpha-hydroxyvitamine D3 par voie orale pour l'ichtyose. *Dermatologica*. 1988; 177 (1): 23. »
- [232] « Sethuraman G, Marwaha RK, Challa A, Yenamandra VK, Ramakrishnan L, Thulkar S, et al. Vitamine D: une nouvelle thérapie prometteuse pour l'ichtyose congénitale. *Pédiatrie*. 2016; 137 (1): 1–5. »
- [233] « Chouhan K, Sethuraman G, Gupta N, Sharma VK, Kabra M, Khaitan BK, et al. Carence en vitamine D et rachitisme chez les enfants et adolescents atteints d'érythrodermie ichtyosiforme dans la peau de type IV et V. *Br J Dermatol*. 2012; 166 (3): 608-15. »
- [234] « Neema S, Mukherjee S, Vasudevan B, Verma R, Moorchung N, Chatterjee M. Carence en vitamine D après un traitement oral aux rétinoïdes pour l'ichtyose. *Pediatr Dermatol*. 2015; 32 (4): e151–5. »
- [235] « sterly NB, Maxwell E. Érythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse: un cas traité avec du méthotrexate. *Pédiatrie*. 1968; 41 (1): 120–2. »
- [236] « Hoste E, Kemperman P, Devos M, Denecker G, Kezic S, Yau N, et al. Caspase-14 is required for filaggrin degradation to natural moisturizing factors in the skin. *J Invest Dermatol*. 2011;131(11):2233–41. »
- [237] « O'Shaughnessy RF, Choudhary I, Harper JI. Le blocage de l'interleukine-1 alpha prévient l'hyperkératose dans un modèle in vitro d'ichtyose lamellaire. *Hum Mol Genet*. 2010; 19 (13): 2594–605. »
- [238] « Cottle DL, Ursino GM, Ip SC, Jones LK, Ditommaso T, Hacking DF, et al. L'inhibition fœtale de l'inflammation améliore les phénotypes de la maladie dans l'ichtyose arlequin. *Hum Mol Genet*. 2015; 24 (2): 436–49. »

- [239] « Aufenvenne K, Rice RH, Hausser I, Oji V, Hennies HC, Rio MD, et al. Récapitulation fidèle à long terme de l'ichtyose lamellaire déficiente en transglutaminase 1 dans un modèle de souris humanisé par la peau, et perspectives d'études protéomiques. *J Invest Dermatol.* 2012; 132 (7): 1918–21. »
- [240] « Aufenvenne K, Larcher F, Hausser I, Duarte B, Oji V, Nikolenko H, et al. La thérapie de remplacement enzymatique topique restaure l'activité de la transglutaminase 1 et corrige l'architecture des greffes cutanées déficientes en transglutaminase-1. *Suis J Hum Genet.* 2013; 93 (4): 620–30. »
- [241] « Nemes Z, Marekov LN, Fesus L, Steinert PM. A novel function for transglutaminase 1: attachment of long-chain omega-hydroxyceramides to involucrin by ester bond formation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(15):8402–7. »
- [242] « Abdul-Wahab A, Qasim W, le juge McGrath. Thérapies géniques pour les troubles cutanés héréditaires. *Semin Cutan Med Surg.* 2014; 33 (2): 83–90. »
- [243] « Dyer JA, Spraker M, Williams M. Soins du nouveau-né atteint d'ichtyose. *Dermatol Ther.* 2013; 26 (1): 1–15. »
- [244] « Haenssle HA, Finkenrath A, Hausser I, Oji V, Traupe H, Hennies HC, et al. Traitement efficace de la thermodérégulation sévère par les rétinoïdes oraux chez un patient atteint d'ichtyose lamellaire congénitale récessive. *Clin Exp Dermatol.* 2008; 33 (5): 578–81. »
- [245] « Washio K, Fukunaga A, Terai M, Hitomi K, Yamanishi K, Nishigori C.L'hypohidrose joue un rôle crucial dans le cercle vicieux de l'ichtyose du maillot de bain: un cas d'exacerbation estivale. *Acta Derm Venereol.* 2014; 94 (3): 349–50. »
- [246] « Sigurdsson H, Baldursson BT. Les sutures inversées avec des rétinoïdes systémiques et une lubrification peuvent corriger l'ectropion dans l'ichtyose. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2016; 32 (5): e112–3. »
- [247] « Patients with ichthyosis more likely to have depression, anxiety ». <https://www.healio.com/news/dermatology/20200203/patients-with-ichthyosis-more-likely-to-have-depression-anxiety> (consulté le nov. 29, 2020).
- [248] « Vidit D. Majmundar ; Kalgi Baxi .Ichtyose vulgaire héréditaire et acquise - StatPearls - Bibliothèque NCBI ».

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
 - وأبأن أأحترم أساتذتي وأأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
 - وأبأن أأمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتا صحة مريضى هدفى الأول.
 - وأبأن لا أفشى الأسرار المعهودة إلى.
 - وأبأن أأحافظ بكل ما لدى من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
 - وأبأن أأعتبر سائر الأطباء إخوة لى.
 - وأبأن أقوم بواجبى نحو مرضاى بدون أى اعتبار دينى أو وطنى أو عرقى أو سياسى أو اجتماعى.
 - وأبأن أأحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
 - وأبأن لا أستعمل معلوماتى الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
 - أبأن هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسمتا بالله.
- واللهعلى ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 442

سنة: 2020

تشخيص السماك قبل الولادة ودراسة الكروموسوم..

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف

السيد: أسامة المرتاوي

المزاداد في الرباط 23/03/1994

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: السماك الوراثي- السريرية – خريطة الكروموسوم – التشخيص قبل الولادة.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس
ومشرف
عضوة

عضوة

السيد عبد العالي بن تهيل

أستاذ في طب الأطفال

السيدة فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في علم الكيمياء الحيوية