

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2012

THESE N°: 173

EVOLUTION ET PRONOSTIC DES PRINCIPALES FORMES
D'ICHTYLOSES CHEZ L'ENFANT
(A PROPOS DE 22 CAS)

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Amina JAÏT

Née le 11 FEVRIER, 1986 à SIDI SLIMANE

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Ichtyoses génétiques – Epidémiologie – Etiopathogénie – Aspects cliniques –
Evolution et Pronostic

JURY

Mr. A. BENTAHILA Professeur de Pédiatrie		PRESIDENT
Mme. F. JABOURIK Professeur Agrégé de Pédiatrie		RAPPORTEUR
Mme. F. MANSOURI Professeur d'Anatomie Pathologique	}	JUGES
Mr. T. BENOUACHANE Professeur de Pédiatrie		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 32





UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

1962 – 1969 : Docteur 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie

6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie

7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie

8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire

9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

17. Pr. BALAFREJ Amina

18. Pr. BELLAKHDAR Fouad

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*

22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

25. Pr. NAJI M'Barek *

26. Pr. SETTAF Abdellatif

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima

28. Pr. BENSAID Younes

29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

30. Pr. IHRAI Hssain *

31. Pr. IRAQI Ghali

32. Pr. KZADRI Mohamed

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali

34. Pr. AMMAR Fanid

35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép. TAOBANE

36. Pr. EL FASSY FHIRI Mohamed Taoufiq

37. Pr. EL HAITEM Naïma

38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

39. Pr. EL YAACOUBI Moradh

40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

41. Pr. LACHKAR Hassan

42. Pr. OHAYON Victor*

43. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib

45. Pr. DAFIRI Rachida

46. Pr. FAIK Mohamed

47. Pr. HERMAS Mohamed

48. Pr. TOLOUNE Farida*

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed

Physiologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Neurochirurgie

Rhumatologie

Cardiologie

Neurochirurgie

Radiothérapie

Médecine Interne

Anesthésie -Réanimation

Immuno-Hématologie

Chirurgie

Cardiologie

Pathologie Chirurgicale

Neurologie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

Pneumo-phtisiologie

Oto-Rhino-laryngologie

Radiologie

Pathologie Chirurgicale

Gastro-Entérologie

Pneumo-phtisiologie

Cardiologie

Chimie-Toxicologie Expertise

Traumatologie Orthopédie

Gastro-Entérologie

Médecine Interne

Médecine Interne

Neurologie

Chirurgie Pédiatrique

Radiologie

Urologie

Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne

Médecine Interne

50. Pr. AOUNI Mohamed
 51. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 53. Pr. CHAD Bouziane
 54. Pr. CHKOFF Rachid
 55. Pr. KHARBACH Aïcha
 56. Pr. MANSOURI Fatima
 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 58. Pr. SEDRATI Omar*
 59. Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
 61. Pr. ATMANI Mohamed*
 62. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM
 64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif
 67. Pr. BENSOUDA Yahia
 68. Pr. BERRAHO Amina
 69. Pr. BEZZAD Rachid
 70. Pr. CHABRAOUI Layachi
 71. Pr. CHANA El Houssaine*
 72. Pr. CHERRAH Yahia
 73. Pr. CHOKAIRI Omar
 74. Pr. FAJRI Ahmed*
 75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 76. Pr. KHATTAB Mohamed
 77. Pr. NEJMI Maati
 78. Pr. OUAALINE Mohammed*
 79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH
 80. Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
 Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed
 82. Pr. BENOUDA Amina
 83. Pr. BENSOUDA Adil
 84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 86. Pr. CHRAIBI Chafiq
 87. Pr. DAOUDI Rajae
 88. Pr. DEHAYNI Mohamed*

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

89. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 91. Pr. FELLAT Rokaya
 92. Pr. GHAFIR Driss*
 93. Pr. JIDDANE Mohamed
 94. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
 95. Pr. TAGHY Ahmed
 96. Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen
 98. Pr. AL BAROUDI Saad
 99. Pr. BENCHERIFA Fatiha
 100. Pr. BENJAAFAR Noureddine
 101. Pr. BENJELLOUN Samir
 102. Pr. BEN RAIS Nozha
 103. Pr. CAOUI Malika
 104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
 105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
 106. Pr. EL AOUAD Rajae
 107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 108. Pr. EL HASSANI My Rachid
 109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
 110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
 111. Pr. ERROUGANI Abdelkader
 112. Pr. ESSAKALI Malika
 113. Pr. ETTAYEBI Fouad
 114. Pr. HADRI Larbi*
 115. Pr. HASSAM Badredine
 116. Pr. IFRINE Lahssan
 117. Pr. JELTHI Ahmed
 118. Pr. MAHFOUD Mustapha
 119. Pr. MOUDENE Ahmed*
 120. Pr. OULBACHA Said
 121. Pr. RHRAB Brahim
 122. Pr. SENOUCI Karimaép. BELKHADIR
 123. Pr. SLAOUI Anas

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*
 125. Pr. ABDELHAK M'barek
 126. Pr. BELAIDI Halima
 127. Pr. BRAHMI Rida Slimane

- Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
- Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Radiothérapie
 Chirurgie Générale
 Biophysique
 Biophysique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Gynécologie Obstétrique
 Immunologie
 Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Chirurgie Cardio- Vasculaire
 Chirurgie Générale
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
- Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Gynécologie Obstétrique

128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
143. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
149. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
150. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
154. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
155. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
156. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
165. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie

- | | |
|-------------------------------|--------------------------|
| 166. Pr. MAHFOUDI M'barek* | Radiologie |
| 167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid | Chirurgie Générale |
| 168. Pr. MOHAMMADI Mohamed | Médecine Interne |
| 169. Pr. MOULINE Soumaya | Pneumo-phtisiologie |
| 170. Pr. OUADGHIRI Mohamed | Traumatologie-Orthopédie |
| 171. Pr. OUZEDDOUN Naima | Néphrologie |
| 172. Pr. ZBIR EL Mehdi* | Cardiologie |

Novembre 1997

- | | |
|--------------------------------|-------------------------|
| 173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan | Gynécologie-Obstétrique |
| 174. Pr. BEN AMAR Abdesselem | Chirurgie Générale |
| 175. Pr. BEN SLIMANE Lounis | Urologie |
| 176. Pr. BIROUK Nazha | Neurologie |
| 177. Pr. BOULAICH Mohamed | O.RL. |
| 178. Pr. CHAOUIR Souad* | Radiologie |
| 179. Pr. DERRAZ Said | Neurochirurgie |
| 180. Pr. ERREIMI Naima | Pédiatrie |
| 181. Pr. FELLAT Nadia | Cardiologie |
| 182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra | Radiologie |
| 183. Pr. HAIMEUR Charki* | Anesthésie Réanimation |
| 184. Pr. KANOUNI NAWAL | Physiologie |
| 185. Pr. KOUTANI Abdellatif | Urologie |
| 186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid | Chirurgie Générale |
| 187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ | Pédiatrie |
| 188. Pr. NAZI M'barek* | Cardiologie |
| 189. Pr. OUAHABI Hamid* | Neurologie |
| 190. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 191. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 193. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 195. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 196. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 197. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 198. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 199. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 200. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 201. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-------------|
| 202. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
|---------------------------|-------------|

203. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
204. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANY Azzedine Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie
229. Pr. CHERTI Mohammed Cardiologie
230. Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah* Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid* Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed* Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae Pédiatrie

242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie
<u>Décembre 2001</u>	
244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSI Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique

282. Pr. MOHSINE Raouf
 283. Pr. NABIL Samira
 284. Pr. NOUINI Yassine
 285. Pr. OUALIM Zouhir*
 286. Pr. SABBAH Farid
 287. Pr. SEFIANI Yasser
 288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 289. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 291. Pr. AMEUR Ahmed *
 292. Pr. AMRI Rachida
 293. Pr. AOURARH Aziz*
 294. Pr. BAMOU Youssef *
 295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 296. Pr. BENBOUAZZA Karima
 297. Pr. BENZEKRI Laila
 298. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 299. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 300. Pr. BICHA Mohamed Zakariya
 301. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 302. Pr. CHKIRATE Bouchra
 303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 305. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 306. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 307. Pr. EL MANSARI Omar*
 308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 310. Pr. HADDOUR Leila
 311. Pr. HAJJI Zakia
 312. Pr. IKEN Ali
 313. Pr. ISMAEL Farid
 314. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*
 315. Pr. KRIOULE Yamina
 316. Pr. LAGHMARI Mina
 317. Pr. MABROUK Hfid*
 318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 320. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne

322. Pr. OUJILAL Abdelilah
 323. Pr. RACHID Khalid *
 324. Pr. RAISS Mohamed
 325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 326. Pr. RHOU Hakima
 327. Pr. SIAH Samir *
 328. Pr. THIMOU Amal
 329. Pr. ZENTAR Aziz*
 330. Pr. ZRARA Ibtisam*

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan
 332. Pr. AMRANI Mariam
 333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 334. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 335. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 337. Pr. BOULAADAS Malik
 338. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 339. Pr. CHAGAR Belkacem*
 340. Pr. CHERRADI Nadia
 341. Pr. EL FENNI Jamal*
 342. Pr. EL HANCHI ZAKI
 343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 345. Pr. HACHI Hafid
 346. Pr. JABOUIRIK Fatima
 347. Pr. KARMANE Abdelouahed
 348. Pr. KHABOUZE Samira
 349. Pr. KHARMAZ Mohamed
 350. Pr. LEZREK Mohammed*
 351. Pr. MOUGHIL Said
 352. Pr. NAOUMI Asmae*
 353. Pr. SAADI Nozha
 354. Pr. SASSENOU ISMAIL*
 355. Pr. TARIB Abdelilah*
 356. Pr. TIJAMI Fouad
 357. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah
 359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*

Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophthalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophthalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale

360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOUSI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie

436. Pr. FELLAT Ibtissam
 437. Pr. FAROUDY Mamoun
 438. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 439. Pr. HARMOUCHE Hicham
 440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad*
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique

475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimi Hachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie
Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie

Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces



Je dédie cette thèse à ...

A mes Très Chers Parents :

Je dédie ce travail à mes chers parents.

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

C'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

J'espère avoir répondu aux espoirs que vous avez fondés en moi.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

*Vous résumez si bien le mot **parents** qu'il serait superflu d'y ajouter quelque chose.*

Que Dieu tout puissant vous garde et vous procure santé, bonheur et longue vie pour que vous demeuriez le flambeau illuminant mon chemin.

*A mes chères sœurs Asmaa et Nissrine et
mon cher frère Mohcine :*

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour.

Vos sacrifices inoubliables, vos encouragements tout au long de ma carrière m'ont permis de concrétiser mes objectifs.

Les phrases me manquent en ce moment pour vous exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite. Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.

A mes chères grands-mères :

Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé, miséricorde et longue vie.

A la mémoire de mes chers grands-pères :

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de vos âmes par sa sainte miséricorde et vous accueillir dans son saint paradis...

A 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.

A mes chers amis :

Veillez accepter l'expression de mon amour, ma gratitude pour votre amitié, compréhension et encouragements.

Je vous souhaite beaucoup de réussite, de bonheur et prospérité.



Remerciements

*A notre maître et président de thèse Mr. Le Professeur
A. Bentahila Professeur de cardiopédiatrie 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 juger
mon travail avec une grande amabilité.*

*Votre savoir, votre sérieux, votre compétence et votre sens du
devoir m'ont énormément marqué.*

*Veillez 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.*

*A Notre Maître et Rapporteur de Thèse Mme. Le
Professeur F. Jabouirik Professeur agrégé 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 de sa réalisation.*

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.*

*Comme je vous appelle si vous me le permettez « la maman des
étudiants », je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde
gratitude tout en vous témoignant mon respect, ma vive
reconnaissance et ma profonde estime.*

*A notre maître et juge Mme. Le Professeur F. MANSOURI
Professeur d'anatomie pathologique à la faculté de médecine et
de pharmacie de Rabat :*

*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.*

*A notre maître et juge Mr. Le professeur T. Benouachane
professeur d'hémato pédiatrie au service de pédiatrie IV de
l'hôpital d'enfants de Rabat :*

Je vous exprime toute ma gratitude pour l'effort fourni, les conseils prodigués, la patience et la persévérance dans le suivi.

J'oublierai jamais les six mois de stage de cursus d'internat que j'ai passer au sein de votre secteur où j'ai appris comment bien gérer son temps et comment bien distinguer le travail du médecin traitant de celui du social.

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.

A tous mes enseignants :

J'adresse également mes remerciements, à tous mes enseignants de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat, qui m'ont donné les bases de la médecine et dont les sages conseils m'ont poussé à surpasser toutes difficultés et à finir cette formation.

Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude et énorme respect pour votre soutien, encouragements, disponibilités, efforts, sacrifices et affection.



Sommaire

I. Introduction	1
II. Rappels :	5
A. Embryologie de la peau	5
B. Histologie de la peau normale	8
III. Historique :	35
IV. Etude analytique :	38
A. Etiopathogénie	38
B. Classification des ichtyoses : aspects cliniques	40
1. Ichtyoses non congénitales :	41
1.1. Formes isolées :	41
a. Ichtyose vulgaire	41
1.2. Formes associées à des signes extra-cutanés :	43
a. Syndrome de Refsum	43
b. CEDNIK syndrome	45
2. Ichtyoses congénitales :	46
2.1. Formes isolées :	46
a. Non bulleuses :	46
a.1- Liée à l'X	46
a.2- Ichtyoses congénitales autosomiques récessives :	48
a.2.1- Ichtyose lamellaire	49
a.2.2- Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse : ECINB	52
b. Bulleuses :	54
b.1- Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse : ECIB	54
b.2- Ichtyose bulleuse de Siemens	56
2.2. Formes associées à des signes extra-cutanés :	58
a. Syndrome de Netherton	58
b. Triochothiodystrophie	60
c. Ichtyose autosomique récessive avec hypotrichose	61
d. Syndrome de Sjogren-Larsson	62
e. Keratitis Ichtyosis Deafness (KID) syndrome	63
f. Ichtyosis Follicularis Alopecia & Photophobia (IFAP) syndrome	64

g. Syndrome de Chanarin-Dorfman.....	65
h. Maladie de Gaucher.....	66
i. Syndrome de Neu-Laxova.....	67
j. Autres.....	67
3. Bébé collodion.....	67
4. Foetus arlequin.....	69
5. Ichtyoses acquises.....	70
C. Etude paraclinique :.....	71
1. Histologie conventionnelle.....	71
2. Microscopie électronique.....	72
3. Trichogramme.....	72
4. Tests enzymatiques.....	73
5. Biologie moléculaire.....	75
6. Tests biologiques standards.....	75
7. Autres tests sanguins.....	75
D. Diagnostic de l'ichtyose :.....	76
1. Diagnostic positif.....	76
2. Diagnostic étiologique.....	81
3. Diagnostic différentiel.....	82
4. Diagnostic anténatal.....	89
E. Traitement :.....	93
1. Traitement symptomatique.....	93
2. Traitement étiologique.....	97
3. Traitement non spécifique.....	99
4. Conseil génétique.....	100
F. Evolution et pronostic.....	102
G. Retentissement de l'ichtyose sur la vie sociale et scolaire de l'enfant.....	104
V. Etude pratique :.....	108
A. Matériel et méthodes.....	108
B. Résultats :.....	109
1. Identité des cas.....	109
2. Antécédents.....	110
3. Etude clinique.....	110
4. Paraclinique.....	120
5. Traitement.....	121

6. Evolution.....	122
VI. Discussion.....	124
A .Sur le plan épidémiologique	124
B .Sur le plan clinique	125
C. Sur le plan paraclinique	127
D. Sur le plan thérapeutique.....	128
E. Conseil génétique.....	130
VII. Conclusion.....	132
Résumé	134
Références	138



Introduction

I. Introduction:

Le terme ichtyose est issu du mot grec *ichthys* qui signifie **écaille de poisson**. Il regroupe un ensemble hétérogène de pathologies congénitales ou acquises caractérisées par une xérose cutanée et la présence d'une desquamation excessive.

Les ichtyoses « génétiques » correspondent à une anomalie de la kératinisation d'origine génétique. Elles se distinguent par leur mode de transmission, l'âge de survenue, leur aspect clinique et l'anomalie génétique causale.

Les progrès des techniques de recherche ont permis ces dernières années d'élucider les bases génétiques et moléculaires de la plupart d'entre elles et ainsi de mieux comprendre la physiologie de la différenciation épidermique.

L'ichtyose acquise est une affection dermatologique rare qui peut être associée ou révéler des maladies systémiques variées. Dans la littérature, de nombreux cas d'ichtyoses acquises sont des syndromes paranéoplasiques.

Différentes classifications ont été proposées basées sur les caractéristiques physiopathologiques, le mode de transmission ou encore les bases moléculaires et génétiques, mais en pratique courante la classification clinique est la plus utilisée.

Une ichtyose est d'abord définie par l'examen clinique : aspect des squames (dimensions, couleur, épaisseur), caractère rétionnel (respect des grands plis) ou prolifératif (non respect des grands plis), existence d'érosions, de bulles.

Les autres éléments permettant de classer les différentes formes sont l'âge de survenue, le type d'hérédité, l'examen de la peau en microscopie optique et électronique. Le typage des différentes formes doit encore progresser avec l'étude des anomalies biologiques en cause et la caractérisation des anomalies génétiques qui sont déjà précisées dans certains cas.

Le diagnostic repose, donc, en grande partie sur la clinique alors que la biologie, l'étude histologique et la génétique vont venir confirmer ce diagnostic.

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et se compose de soins locaux quotidiens parfois associé à des traitements systémiques. Le traitement étiologique est rarement possible mais fait l'objet de nombreuses recherches.

La thérapie génique par la réintroduction d'un gène fonctionnel dans la peau des patients permettrait une guérison temporaire ou définitive. Elle nécessite cependant la connaissance du gène responsable de l'ichtyose, la pénétration du gène fonctionnel dans les kératinocytes, sa transcription de façon prolongée et l'innocuité du vecteur utilisé.

Différentes études sont en cours sur des modèles animaux ou sur des kératinocytes humains en culture.

Le conseil génétique ne se conçoit que pour les formes sévères d'ichtyose où un avortement thérapeutique peut être proposé .Trois techniques sont utilisables :

- ✧ l'étude de biopsies des villosités choriales.
- ✧ l'étude du liquide amniotique.
- ✧ l'étude morphologique des biopsies cutanées du fœtus par voie intra-utérine.

Ce travail a pour objectif de :

- ✧ souligner les dernières connaissances médicales cliniques, histologiques et génétiques des différentes formes d'ichtyose ;
- ✧ mettre en évidence les différents progrès de la biologie moléculaire et la génithérapie dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique des ichtyoses ;
- ✧ mettre le point sur le retentissement de cette maladie sur la vie familiale et scolaire de l'enfant atteint de l'ichtyose héréditaire.



II. Rappel :

A. Embryologie de la peau :

La peau a une double origine embryonnaire : une origine **ectodermique** pour l'épiderme et les annexes folliculaires et une origine **mésodermique** pour le derme et les couches les plus profondes.

D'après Chu, Haake, Holbrook et Loomis, le développement de l'épiderme humain se réalise en trois étapes : on compte le développement embryonnaire, le développement fœtal précoce ou morphogénèse et le développement fœtal tardif ou différenciation.¹

1) Développement embryonnaire :

Chez l'homme, durant les 3 semaines suivant la fécondation, l'embryon passe par la **gastrulation** qui aboutit à la formation de trois feuillets primaires embryonnaires : l'ectoderme, le mésoderme et l'endoderme. Peu après la gastrulation, l'ectoderme se subdivise en neurectoderme et en futur épiderme.

Vers 6 semaines de gestation, l'ectoderme qui recouvre le corps est constitué de **cellules basales** et de cellules superficielles du **périderme**.

A ce stade, les cellules du périderme forment un « épithélium pavimenteux ». Elles sont plus larges et plus plates que les cellules basales sous-jacentes. Leurs surfaces apicales sont en contact avec le liquide amniotique et sont composées de microvillosités. Les jonctions entre les cellules basales de l'épiderme sont assurées par des jonctions serrées. Comme les cellules épithéliales stratifiées, les cellules du périderme expriment les kératines K5 et K14, mais elles expriment également les kératines K8, K18 et K19.¹

2) Développement foetal précoce ou morphogénèse :

Vers la fin de la 8^{ème} semaine de gestation, l'épiderme commence sa stratification et une **couche intermédiaire** se forme entre les deux couches cellulaires préexistantes. Les cellules de cette nouvelle couche sont proches des cellules de la couche épineuse de l'épiderme définitif. Comme les cellules épineuses, elles expriment les kératines K1 et K10 et une protéine desmosomale, la desmogléine. Ces cellules sont toujours hautement prolifératives et pendant cette période de développement, elles forment plusieurs assises qui vont finalement remplacer le périoderme.

La **couche basale** préexistante subit aussi des changements morphologiques : ses cellules deviennent plus cuboïdes et expriment de nouveaux gènes de kératines, K6 et K16 (généralement exprimées dans les tissus hyperprolifératifs). Elles commencent également à élaborer des protéines qui vont finalement s'ancrer à la lame basale, elle-même en train de se développer.¹

3) Développement foetal tardif ou différenciation :

Pendant le développement foetal tardif, une nouvelle spécialisation a lieu : la différenciation des kératinocytes de l'épiderme. Les couches granuleuses et cornées se forment et le périoderme rudimentaire est enfin supprimé. La kératinisation débute à 15 semaines de gestation. La couche granuleuse se développe et des protéines structurales importantes sont élaborées dans les cellules de la couche basale. Les protéines des hémidesmosomes, la plectine et l'intégrine $\alpha 6\beta 4$ sont exprimées et se positionnent. Les cellules les plus superficielles subissent une nouvelle différenciation terminale et les protéines qui unissent les kératines sont exprimées. La formation de l'enveloppe cornée imperméable représente la dernière étape de la différenciation des kératinocytes. Les enzymes telles que la transglutaminase, la LEKTI, la phytanoyl CoA réductase, la stéroïde sulfatase sont toutes importantes dans l'élaboration de l'enveloppe cornée et de la barrière

lipidique. Ainsi des altérations de l'activité de ces enzymes peuvent conduire à des anomalies de formation de la barrière épidermique.¹

4) Des cellules spécialisées de l'épiderme :

Les trois types majeurs de cellules non-épidermiques sont :

- ✧ Les mélanocytes (cellules dérivées de la crête neurale)
- ✧ Les cellules de langerhans (cellules dérivées de cellules précurseurs originaires de la moelle osseuse)
- ✧ Les cellules de Merkel (d'origine neuro- ou ectodermique)

Ces cellules sont détectées au sein de l'épiderme à la fin de la période embryonnaire.

Les mélanocytes sont observés, pour la première fois au sein de l'épiderme à 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.

De même, les cellules de Langerhans, une autre population migrante, sont détectables à 40 jours de gestation.

Les cellules de Merkel sont détectables dans l'épiderme de fœtus humain vers la 11 ou la 12 semaines de gestation.¹

5) La jonction dermo-épidermique :

Aux environs de 8 semaines de gestation, une simple membrane basale sépare le derme de l'épiderme. Les composants spécifiques de la zone de la membrane basale cutanée sont d'abord détectés au moment de la transition embryon-fœtus (à 9 semaines et demi de gestation). A la fin du premier trimestre, ou aux alentours de la période de développement embryonnaire tardif, toutes les protéines de la membrane basale sont en place.

Tous ces processus permettent l'obtention d'un épithélium pluristratifié, formé de 4 à 5 assises cellulaires à la naissance.¹

B. Histologie de la peau normale :

La structure de la peau est complexe. Elle comprend, avec ses annexes, tous les tissus histologiques, sauf les tissus osseux et cartilagineux. Elle se subdivise en 4 régions superposées qui sont de la superficie vers la profondeur : l'épiderme, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme (*fig.1*).

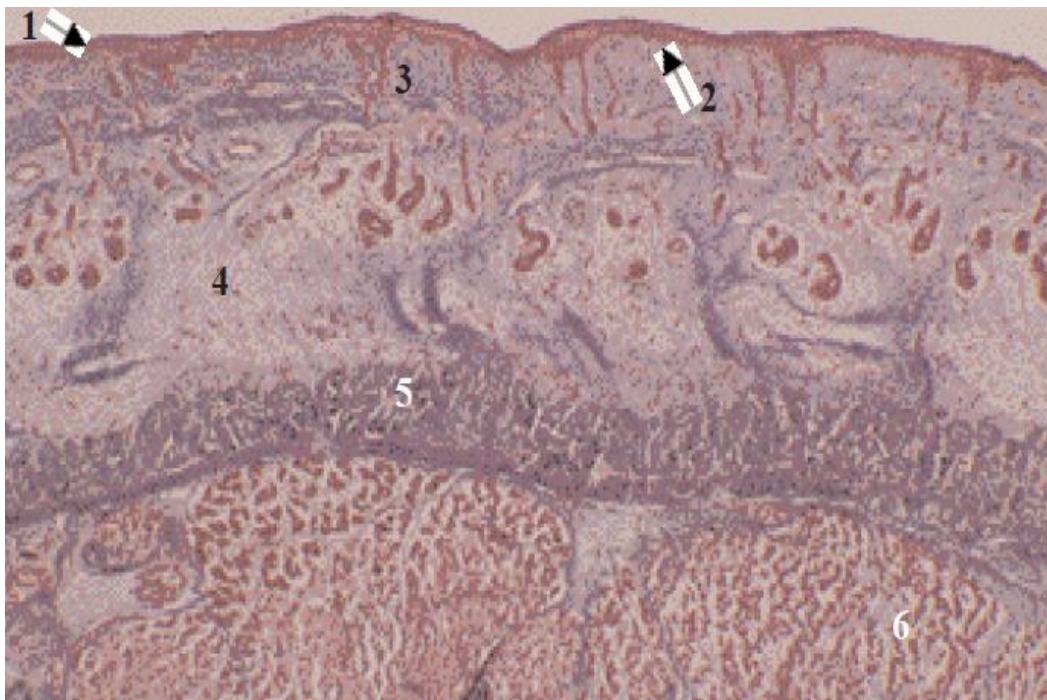


Fig. 1. Les 4 régions de la peau :

- 1 =épiderme
 - 2 = jonction dermo-épidermique
 - 3 = derme
 - 4 = hypoderme
 - 5 = aponévrose
 - 6 =tissu musculaire
- Peau fœtale à 22SG – trichrome ²

1) L'épiderme :

L'épiderme est un épithélium de revêtement, stratifié, pavimenteux et orthokératosique. Il est normalement constitué de 4 types cellulaires : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules immunocompétentes (cellules de Langerhans et lymphocytes $\gamma\delta$) et les cellules de Merkel. (fig. 2). Les kératinocytes représentent 80 % de l'ensemble de ces cellules.

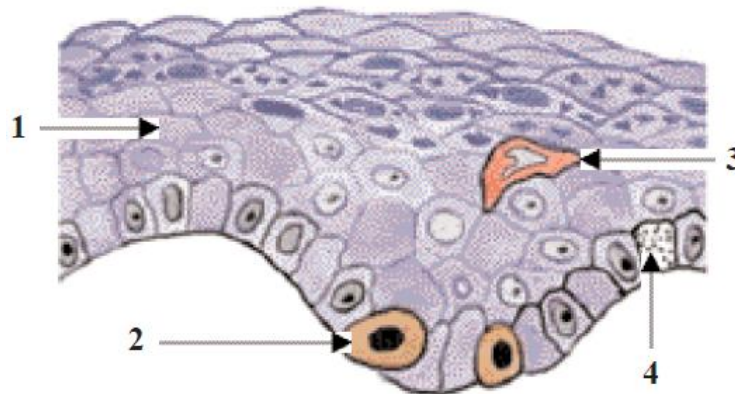


Fig. 2. Les 4 populations cellulaires de l'épiderme

- 1 = kératinocytes
- 2 = mélanocytes
- 3 = cellules immunocompétentes
- 4 = cellules de Merkel

a. Les kératinocytes :

Les kératinocytes, cellules principales de l'épiderme, d'origine ectoblastique, assurent trois grandes fonctions, en rapport avec des structures morphologiquement individualisables:

- la cohésion de l'épiderme en rapport avec le cytosquelette et les systèmes de jonction des kératinocytes entre eux,

- une fonction de barrière entre les milieux intérieur et extérieur en rapport avec la différenciation terminale des kératinocytes en cornéocytes,
- la protection contre les radiations lumineuses en rapport avec les mélanosomes de stade IV qu'ils ont phagocyté.

L'altération de ces fonctions correspond à trois grands groupes de pathologie qui sont respectivement les **maladies bulleuses intra-épidermiques**, les **ichtyoses** et les **albinismes**.

Microscopie optique :

Les kératinocytes de l'épiderme se répartissent dans 4 couches qui sont bien visibles en microscopie optique et dénommées de la profondeur à la superficie : **couche basale**, **couche spineuse**, **couche granuleuse** et **couche cornée** (compacte, puis desquamante). Cette nomenclature désuète correspond à des signes vus en microscopie optique : "les épines" qui hérissent le contour des kératinocytes dans la couche spineuse, "des grains" basophiles dans la couche granuleuse...

La **couche basale** de l'épiderme est formée de l'ensemble des kératinocytes directement en contact avec la jonction dermo-épidermique (JDE) sur laquelle ils s'accrochent. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques, relativement claires, au cytoplasme et au noyau allongés avec un grand axe perpendiculaire à la jonction dermo-épidermique.

Les kératinocytes qui ont quitté la couche basale deviennent polygonaux, tandis que leur noyau s'arrondit et leur cytoplasme devient plus foncé ; la rétraction du cytoplasme due à des artéfacts de préparation en microscopie optique standard, donne un aspect épineux à ces kératinocytes, d'où le nom de **couche spineuse** (*fig.3A et 4A*). Les épines correspondent aux desmosomes qui accrochent les kératinocytes entre eux.

Progressivement, le cytoplasme et le noyau des kératinocytes s'applatissent, leur grand axe devenant parallèle à la jonction dermo-épidermique. C'est l'apparition de

granulations basophiles dans le cytoplasme des kératinocytes qui définit la couche suivante, dite **couche granuleuse** (fig. 3B et 4B).

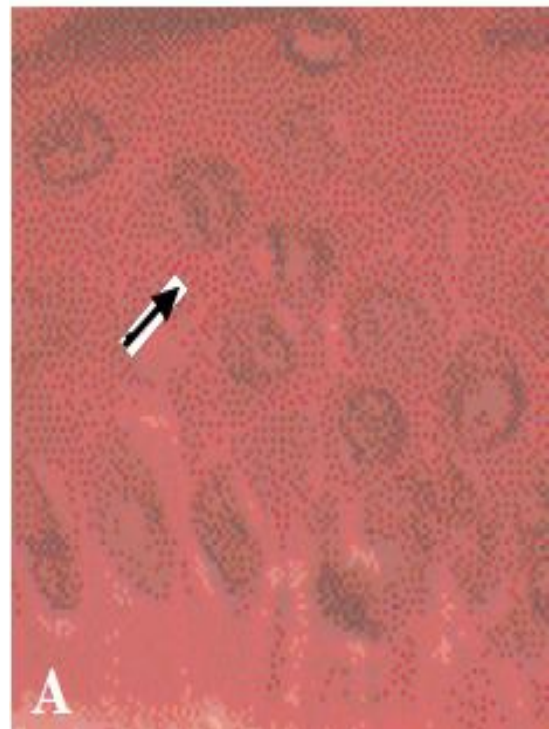
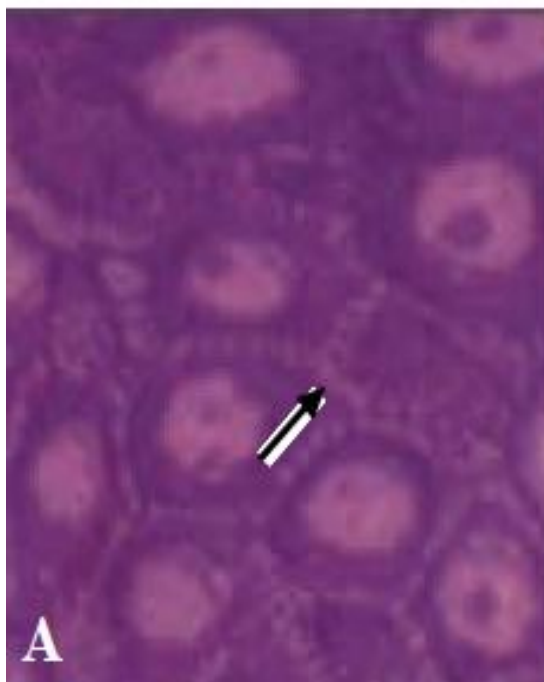
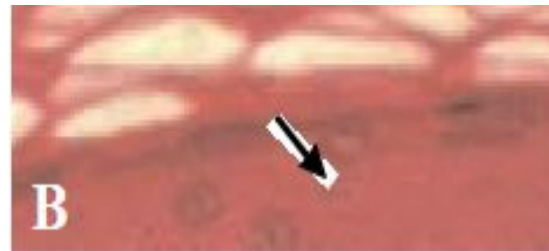


Fig. 3. Peau épaisse
 A. couche spinieuse avec épines
 B. couche granuleuse avec grains
Coupe semi-fine - bleu de toluidine/safranine

Fig. 4. Peau fine
 A. couche spinieuse avec épines
 B. couche granuleuse avec grains
Histologie standard - HE

Finalement, les kératinocytes perdent brutalement leur noyau ; ils deviennent des cornéocytes, cellules à part entière qui constituent **la couche cornée**, compacte en profondeur au contact de la couche granuleuse, desquamante en superficie.

Normalement, la migration d'un kératinocyte à travers l'épiderme se fait en 3 semaines ; ce temps est raccourci dans certains processus pathologiques, comme le psoriasis.

Microscopie électronique :

La microscopie électronique révèle des marqueurs ultrastructuraux cytoplasmiques et membranaires, caractéristiques de la différenciation des kératinocytes de la peau : les **mélanosomes IV**, les **tonofilaments**, les **hémidesmosomes** et les **desmosomes** et surtout dans la couche granuleuse les **grains de kératohyaline**, les **kératinosomes** et dans la couche cornée **l'enveloppe cornée**.

Les **mélanosomes de stade IV**, sont phagocytés en grand nombre par les kératinocytes basaux (*fig. 5*), à partir des mélanocytes où ils ont été produits. Progressivement, ils disparaissent du cytoplasme des kératinocytes des couches supra-basales : cette disparition est rapide dans les peaux claires, lentes dans les peaux foncées ou bronzées.

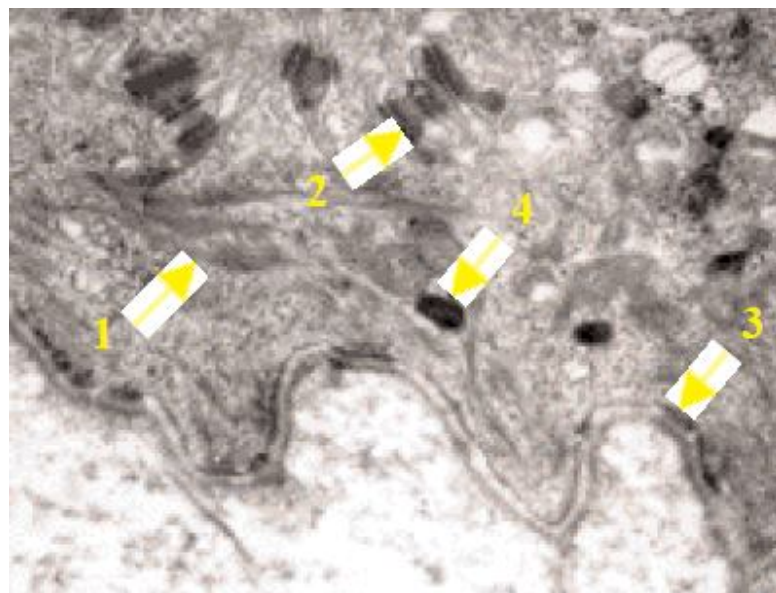


Fig. 5. Les kératinocytes de la couche basale de l'épiderme en microscopie électronique
1 = tonofilaments
2 = desmosomes
3 = hémidesmosomes
4 = mélanosomes IV

Les **tonofilaments** sont des filaments intermédiaires de 10 nm de diamètre rassemblés en trousseaux. Ils sont peu denses dans la couche basale (fig. 5), plus denses dans la couche spineuse et la couche granuleuse expliquant la plus forte colorabilité du cytoplasme des kératinocytes supra-basaux. Ils disparaissent dans la couche cornée où ils sont remplacés par un réseau de filaments intermédiaires vu en négatif au sein de la matrice cytoplasmique. (fig. 6, 7, 8 et 9)

Rappelons que les filaments intermédiaires constituent avec les microfilaments et les microtubules, le cytosquelette des cellules. Dans les kératinocytes, ces derniers sont mal vus en microscopie électronique standard, contrairement aux filaments intermédiaires.

Les hémidesmosomes et **les desmosomes** sont les systèmes de jonction sur lesquels s'accrochent les tonofilaments : les hémidesmosomes accrochent les kératinocytes basaux à la matrice extracellulaire, alors que les desmosomes accrochent les kératinocytes entre eux (fig. 5). Ces derniers sont peu nombreux au niveau de la couche basale et au contraire très nombreux au niveau de la couche spineuse au niveau des interdigitations de la membrane cytoplasmique des kératinocytes, expliquant les "épines" vues en microscopie optique (fig. 6). Ils sont encore très nombreux au niveau de la couche granuleuse (fig. 7 et 8). Ils deviennent des cornéodesmosomes avec une ligne dense très épaisse au niveau de la couche cornée (fig. 9).



Fig. 6. Les kératinocytes de la couche spinuse de l'épiderme en microscopie électronique
 1 = desmosomes
 2 = tonofilaments
 3 = interdigitations de la membrane cytoplasmique

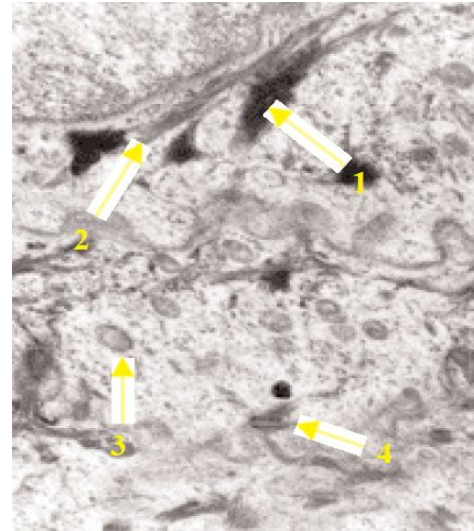


Fig. 7. Les kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme en microscopie électronique
 1 = grains de kératohyaline
 2 = tonofilaments
 3 = kératinosome
 4 = desmosomes

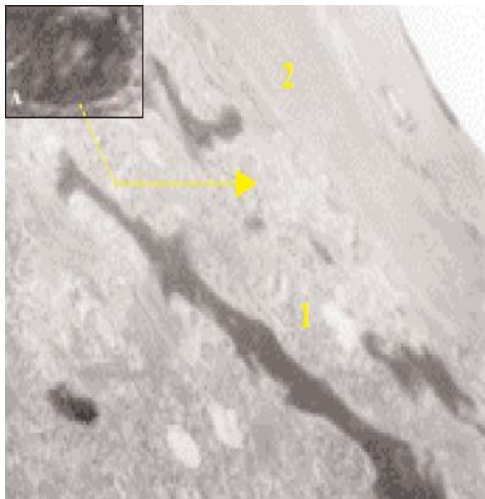


Fig. 8. Interface couche granuleuse/couche spinuse de l'épiderme en microscopie électronique
 1 = couche granuleuse
 2 = couche cornée
 3 = fusion des kératinosomes avec la membrane cellulaire

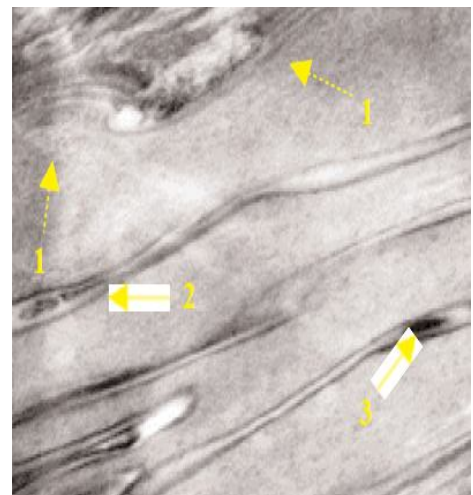


Fig. 9. Cornéocytes de l'épiderme en microscopie électronique
 1 = filaments de kératine
 2 = enveloppe cornée
 3 = cornéodesmosomes

Rappelons que les desmosomes se présentent toujours comme des structures symétriques avec, de part et d'autre d'une ligne dense extracellulaire, une zone claire aux électrons dénommée desmoglée, la membrane cytoplasmique des kératinocytes et une

plaque accolée à la face interne de cette membrane sur laquelle s'accrochent des filaments intermédiaires (*fig. 10*).

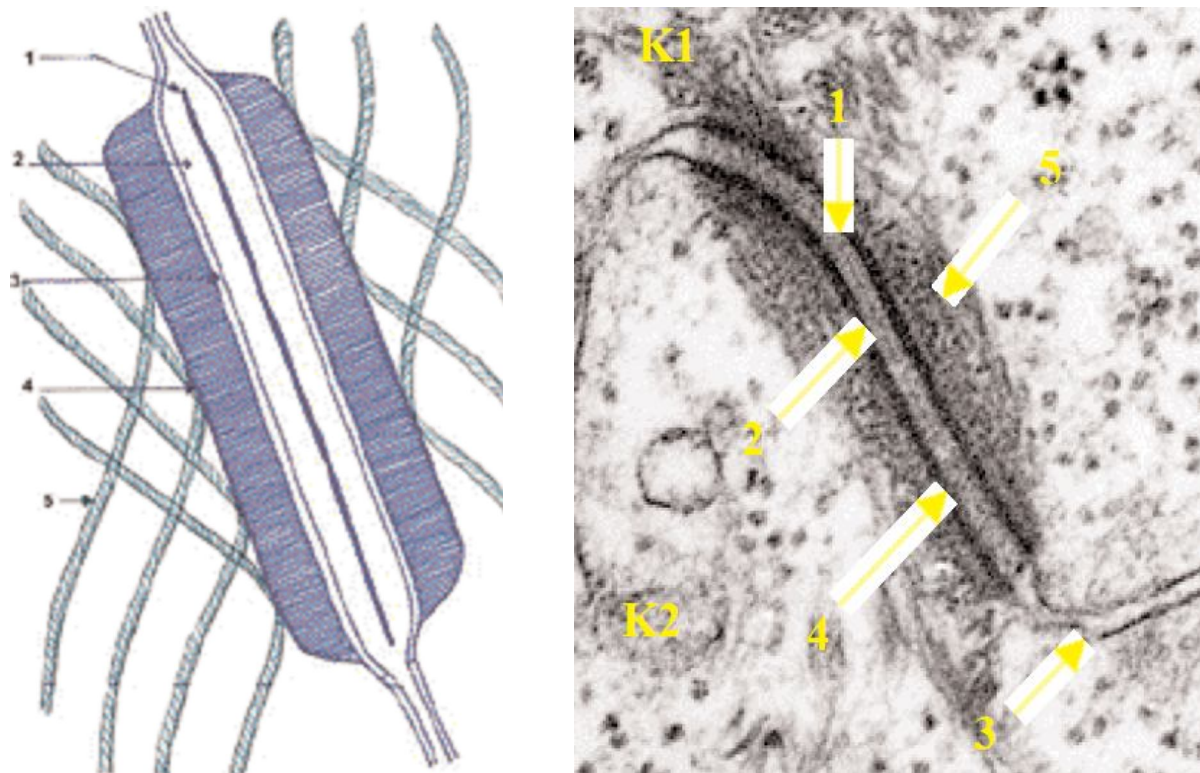


Fig. 10. Desmosomes
 A gauche = schéma
 A droite = microscopie électronique
 1 = ligne dense extracellulaire
 2 = desmoglémie
 3 = membrane cytoplasmique
 4 = plaque
 5 = tonofilaments
 K1 = kératinocytes 1
 K2 = kératinocytes 2

Les **grains de kératohyaline** et les **kératinosomes** sont caractéristiques et spécifiques des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 7*). Ils disparaissent dans la couche cornée.

Les kératinosomes présentent une alternance de lamelles sombres et claires. Ils migrent progressivement de la région périnucléaire à proximité de l'appareil de Golgi vers la membrane cytoplasmique avec laquelle ils fusionnent déversant alors leur contenu dans l'espace extracellulaire (*fig. 8*).

Ainsi, les kératinosomes sont à l'origine du ciment entre les cornéocytes.

L'enveloppe cornée est caractéristique des cornéocytes.

Elle apparaît alors que le noyau des kératinocytes et tous les organites cytoplasmiques disparaissent, sous forme d'un épaissement de 15 à 20 nm d'épaisseur à la face interne de la membrane cytoplasmique (*fig. 9*). Finalement, le cytoplasme des cornéocytes devient floconneux en même temps que se lysent le ciment intercellulaire et les cornéodesmosomes, ce qui aboutit à la desquamation des cornéocytes les plus superficiels.

Au total, la microscopie électronique montre que :

- la couche granuleuse est la couche où apparaissent les marqueurs de la différenciation terminale de l'épiderme,
- la couche cornée est un ensemble de cellules sans noyau, dites "mortes", mais fonctionnelles, réunies entre elles par un ciment, l'ensemble donnant à l'épiderme sa fonction de barrière.

Immunohistochimie :

Les molécules composant les structures que nous venons de voir comme étant caractéristiques de la différenciation kératinocytaire dans la peau, sont de mieux en mieux connues et très nombreuses.

Les molécules des tonofilaments qui sont des filaments intermédiaires, sont comme dans tous les épithéliums, des kératines presque toujours associées en paires (*fig. 11*). Il s'agit de la paire K5 - K14 et K15 dans la couche basale comme dans celle de tous les épithéliums malphigiens et des paires K1 - K10 et K2e - K 11 spécifiques de l'épiderme dans les couches supra-basales.

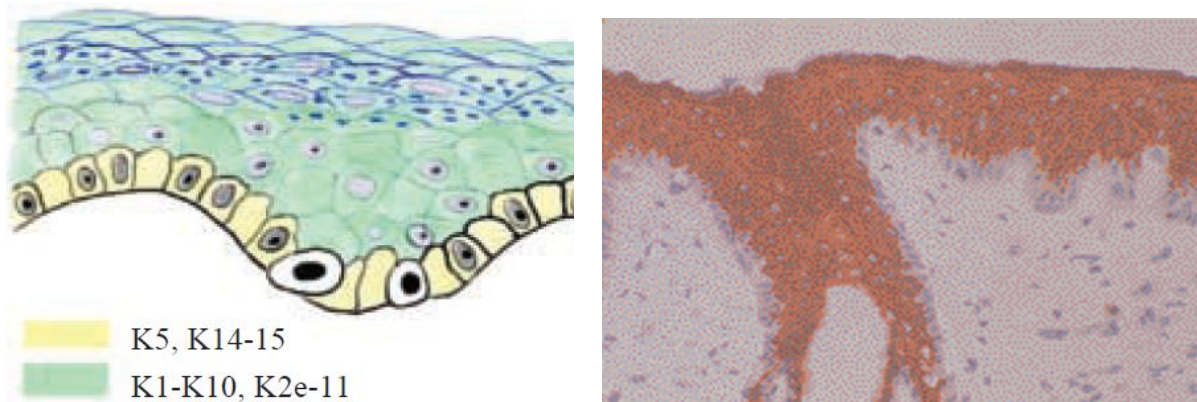


Fig. 11. Les molécules des tonofilaments des kératinocytes de l'épiderme interfolliculaire
 A gauche = distribution kératines basales/supra-basales
 A droite = immuno-marquage en peroxydase des kératines suprabasales (anticorps KL1)

Les **molécules des desmosomes** se répartissent principalement en molécules transmembranaires et en molécules des plaques (*fig. 12*).

- ✧ Les principales molécules transmembranaires sont les desmogléines Dsg1, Dsg2 et Dsg3 qui appartiennent à la famille des cadhérines desmosomales, établissant entre elles des liaisons homophiliques.

Les desmocollines Dsc1, Dsc2 et Dsc3 font aussi partie de la famille des cadhérines desmosomales. La Dsg2 et la Dsc2 ne sont présentes que dans la couche basale. La Dsg3 et la Dsc3 sont présentes dans les kératinocytes basaux et immédiatement suprabasaux de l'épiderme ; elles disparaissent ensuite progressivement alors qu'apparaissent les Dsg1 et Dsc1 dont l'expression devient maximum au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 13*).

- ✧ Les principales molécules des plaques sont les desmoplakines DP1 et DP2, l'envoplakine, la périplakine, la plakoglobine et les plakophilines PP1 et PP2.

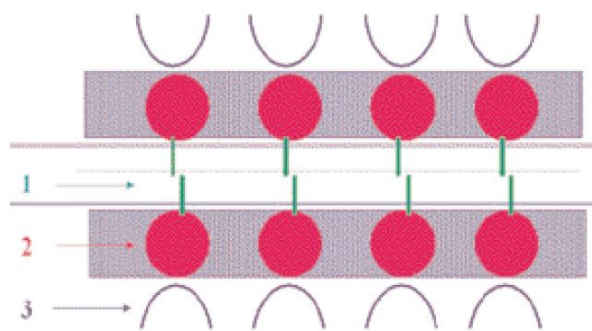


Fig. 12. Schéma des molécules desmosomales
 1 = cadhérines desmosomales (Dsg 1, Dsg 2, Dsg 3, Dsc2, Dsc 3)
 2 = molécules des plaques (desmoplakines I et II, plakoglobine (ou γ -caténine), plakophilines PP1, PP2, PP3, PP4, envoplakine, périplakine)
 3 = filaments de kératine

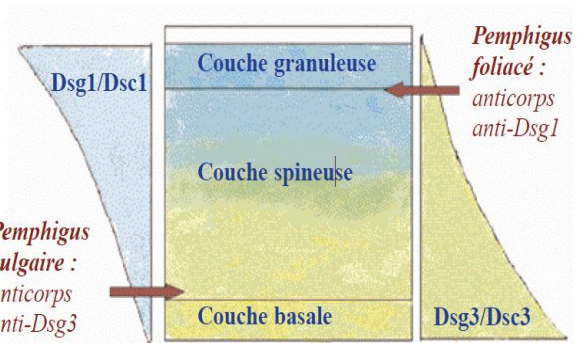


Fig. 13. Les molécules desmosomales gradient de distribution des desmoglénines Dsg1/Dsg3 et des desmocollines Dsc/Dsc3 dans l'épiderme.

La molécule des grains de kératohyaline de la couche granuleuse est la **profilagrine**. Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes (*fig. 14*).

La profilagrine est formée de multiples copies de filagrine, flanquées d'un domaine C-terminal et d'un domaine N-terminal.

Dans la couche cornée, la profilagrine se transforme en filagrine pour former la matrice cytoplasmique des cornéocytes tandis que le domaine N-terminal de la profilagrine migre transitoirement dans les noyaux en apoptose de la couche intermédiaire.

Comme l'indique son nom, la filagrine est capable d'agréger des filaments : elle est responsable du passage de l'organisation en trousseaux des filaments intermédiaires de kératines dans les tonofilaments, à une organisation en réseau où les filaments forment entre eux des ponts disulfures ; il en résulte une diminution du poids moléculaire des kératines extraites de la couche cornée.

La filagrine est ensuite protéolysée en acides aminés polaires libres, en acide urocanique (UCA) et en acide pyrrolidone carboxylique (PCA) qui font partie des "facteurs hydratant naturels (NMF)" de la peau et assurent l'hydratation de la couche cornée en surface. Cette eau est nécessaire au fonctionnement des enzymes impliquées dans la desquamation.

Les molécules des kératinosomes sont de 2 types.

✧ Les bandes claires contiennent des lipides polaires. Plus précisément, ces lipides polaires 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 (*fig. 14*).

✧ Les bandes foncées contiennent des protéines: 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 capable de transformer le sulfate de cholestérol en cholestérol libre et est impliquée dans les **ichtyoses liées au sexe** et la β glucocérébrosidase déficiente dans la maladie de Gaucher. La protéine **LEKTI** impliquée dans la maladie de **Netherton**, fait probablement partie des antiprotéases présentes dans les kératinosomes.

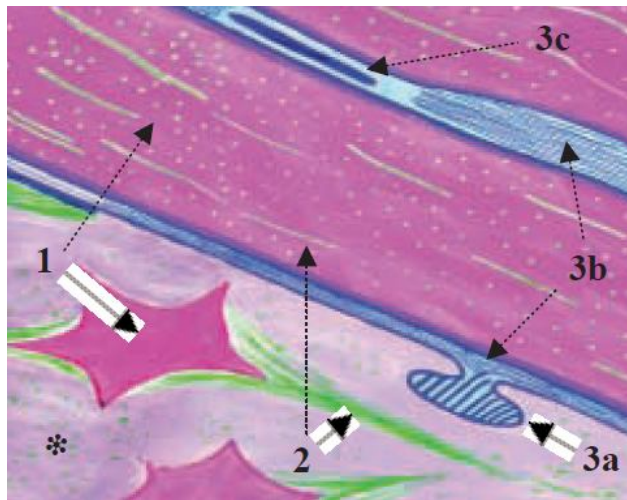


Fig. 14. Les molécules de la différenciation épidermique terminale

- 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

Les molécules de l'enveloppe cornée des cornéocytes sont très nombreuses.

✧ Parmi elles, la loricrine et l'involucrine sont les plus connues et les plus étudiées (*fig. 14*). Toutes ces molécules forment l'enveloppe cornée en s'associant par des ponts disulfures et surtout des liaisons Nε (γ glutamine) lysine grâce à des **transglutaminases** TG k/e dont l'activité catalytique ne se manifeste que dans la couche granuleuse. La loricrine et l'involucrine sont présentes et détectables en immunohistochimie dans le cytoplasme des kératinocytes de la couche granuleuse de l'épiderme interfolliculaire, mais elles ne sont associées à aucune structure morphologiquement individualisable.

La proportion relative de ces molécules est maintenant chiffrée : la loricrine représente à elle seule 70 % des molécules de l'enveloppe cornée et est donc très largement la plus abondante, alors que l'involucrine ne représente que 2 %.

La transglutaminase TG k/e1 intervient dans les premières étapes de la formation de l'enveloppe cornée et sa fixation aux lipides extracellulaires, alors que la TG k/e 3 intervient dans les étapes ultérieures.

b. Les mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième grande population cellulaire de l'épiderme. Ils proviennent des crêtes neurales et ne colonisent que secondairement l'épiderme où, à terme, ils sont exclusivement situés dans la couche basale de l'épiderme (contrairement aux mélanocytes embryonnaires et fœtaux et aux mélanocytes tumoraux).

Leur fonction est la synthèse des mélanines : **phéomélanines** et **eumélanines**, dans des organites spécialisés, les **mélanosomes** qui sont ensuite transférés aux kératinocytes. Les mélanines ont à leur tour deux fonctions : 1- elles donnent à la peau sa "couleur" (**pigmentation constitutive**), les phéomélanines étant des pigments jaunes-rouges et les eumélanines, des pigments brun-noirs ; la pigmentation constitutive s'oppose à la **pigmentation "facultative"** communément appelée **bronzage** qui apparaît après irradiation par les ultraviolets ; 2- les eumélanines ont un rôle photoprotecteur. En revanche, sous

l'action des radiations lumineuses, les phéomélanines sont carcinogènes. La répartition entre les phéomélanines et les eumélanines varie suivant les individus et conditionne leur phototype cutané.

La synthèse des mélanines :

La synthèse de toutes les mélanines commencent par l'hydroxylation de la tyrosine en DOPA sous l'action d'une tyrosinase, puis l'oxydation de la DOPA en dopaquinone sous l'action de cette même enzyme. Ainsi, la DOPA réaction est- elle une réaction histochimique spécifique des mélanocytes.

La poursuite de la synthèse se fait vers la voie des phéomélanines et/ou la voie des eumélanines. La dopaquinone entre dans la voie des phéomélanines si elle rencontre une grande quantité de cystéine ; sinon, elle s'oriente dans la voie des eumélanines où une enzyme de la même famille que la tyrosinase, la TRP2 (*tyrosine related protein 2*), intervient avant la TRP1 (une autre TRP découverte avant la TRP2).

Microscopie optique :

La morphologie des mélanocytes varie avec la technique de préparation des échantillons.

✧ Après fixation et coloration standard (*fig. 15*), les mélanocytes apparaissent le plus souvent comme des *cellules arrondies et claires*, à noyau rond et dense, situées entre les kératinocytes basaux de l'épiderme et faisant souvent saillie dans le derme.

Les dendrites ne sont pas vues. Dans le cas particulier des mélanocytes des peaux de phototypes V ou VI, la pigmentation supranucléaire est visible sur les préparations standards.

✧ Après congélation et DOPA réaction, les mélanocytes apparaissent comme des cellules dendritiques, avec un corps cellulaire situé entre les kératinocytes basaux de l'épiderme (1 mélanocyte pour 10 kératinocytes basaux) et des prolongements entre les

kératinocytes supra-basaux, l'ensemble formant une unité de mélanisation (1 mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et suprabasaux). Ces mélanocytes de morphologie dendritique n'ont rien à voir avec les cellules dendritiques présentatrices d'antigènes, en particulier avec les cellules de Langerhans de l'épiderme.

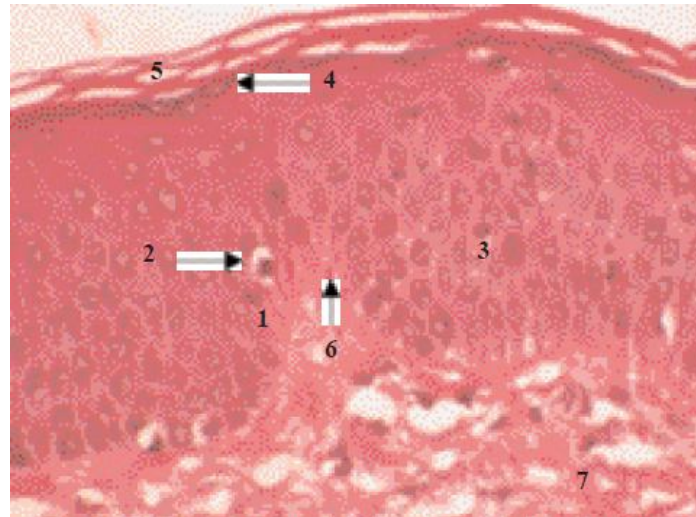


Fig. 15. Les mélanocytes de l'épiderme interfolliculaire

- 1 = couche basale
- 2 = mélanocyte
- 3 = couche spinieuse
- 4 = couche granuleuse
- 5 = couche cornée
- 6 = jonction dermo-épidermique
- 7 = derme

Histologie standard en HE

Microscopie électronique :

En microscopie électronique à faible grossissement, comme en microscopie optique, les mélanocytes apparaissent entre les kératinocytes basaux comme des cellules claires, sans tonofilaments, faisant saillie dans le derme.

À fort grossissement, les mélanocytes présentent des filaments intermédiaires de vimentine, un abondant réticulum endoplasmique, un appareil de Golgi bien développé et surtout des organites pathognomoniques : les mélanosomes à différents stades de maturation. Les mélanocytes n'établissent ni desmosomes avec les kératinocytes avoisinants

ni hémidesmosomes avec la matrice extracellulaire. En revanche, ils présentent des contacts focaux apparaissant comme des densifications de leur membrane cytoplasmique basale.

c. Les cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans, troisième population cellulaire de l'épiderme, représentent 3 à 8 % des cellules épidermiques.

Elles appartiennent au groupe des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes aux lymphocytes T transépithéliales.

Microscopie optique :

Après fixation et coloration standard, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules claires, à noyau encoché, situées le plus souvent au niveau de la couche granuleuse de l'épiderme (*fig. 16*).

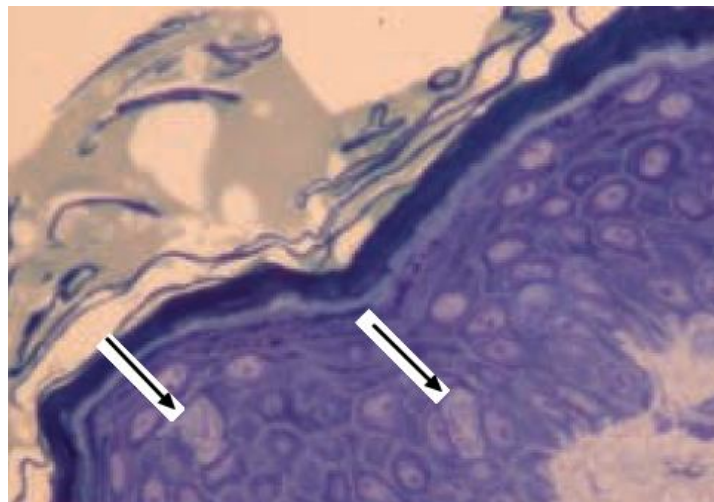



Fig. 16. Les cellules de Langerhans
Cellules claires à noyau encoché ()
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

Après congélation et immunohistochimie des antigènes membranaires, les cellules de Langerhans apparaissent comme des cellules dendritiques avec un corps cellulaire situé le plus souvent au niveau de la couche granuleuse et des prolongements entre les kératinocytes suprabasaux.

Microscopie électronique :

À faible grossissement, les cellules de Langerhans apparaissent tout d'abord comme des cellules claires qui contiennent un réseau peu dense de filaments intermédiaires (vimentine), mais pas de tonofilaments (*fig. 17*). Elles n'établissent pas de desmosomes avec les kératinocytes avoisinants.

À plus fort grossissement, elles se caractérisent par un réticulum endoplasmique et un appareil de Golgi très développés et surtout la présence pathognomonique de granules de Birbeck en raquettes (*encart fig. 17*). Ces granules de Birbeck disparaissent quand les cellules de Langerhans migrent dans le derme, si bien que ni les cellules voilées ni les cellules interdigitées n'en contiennent.

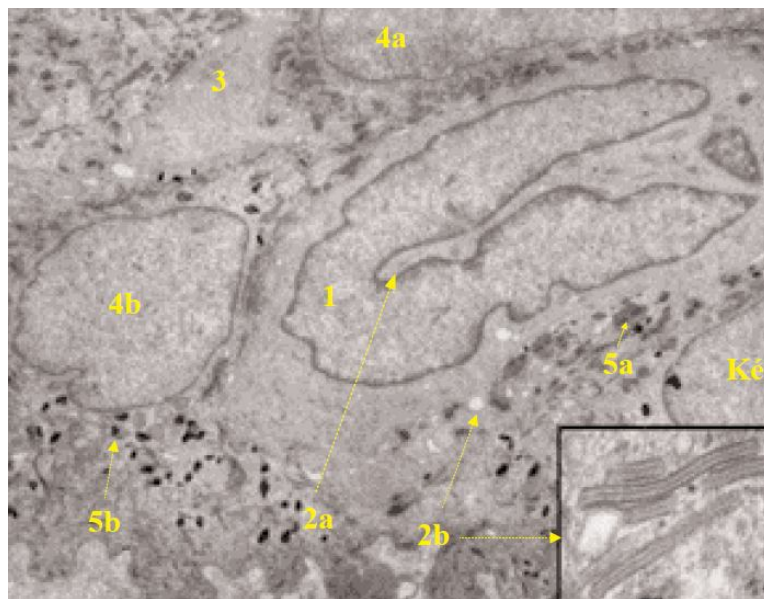


Fig. 17. Cellule de Langerhans en microscopie électronique
1 = noyau encoché de la cellule de Langerhans
2a, 2b et encart = granules de Birbeck
3 = prolongement de la cellule de Langerhans
4a et 4b = noyaux des kératinocytes avoisinants
5a et 5b = mélanosomes IV dans les kératinocytes

Immunohistochimie :

Les cellules de Langerhans de l'épiderme possèdent des marqueurs spécifiques que n'ont pas les autres cellules dendritiques : le *skin homing antigen* CLA, l'E-cadhérine, la langerhine et l'antigène Lag (associé aux granules de Birbeck).

Elles expriment beaucoup d'autres marqueurs au premier rang desquels les molécules de classe II (et I) du complexe majeur d'histocompatibilité CMH.

d. Les cellules de Merkel :

Les cellules de Merkel constituent la quatrième population cellulaire de l'épiderme. Ce sont des cellules neuro-épithéliales, dérivant des cellules souches de l'épiderme fœtal. Elles ont pour fonctions celles de mécanorécepteurs à adaptation lente de type I et/ou des fonctions inductives et trophiques sur les terminaisons nerveuses périphériques et les annexes cutanées (poil, ongle, glandes sudorales).

Microscopie optique :

Les cellules de Merkel ne sont pas visibles en microscopie optique standard.

Microscopie électronique :

À faible grossissement, les cellules de Merkel de l'épiderme interfolliculaire apparaissent en règle comme des cellules isolées, situées entre les kératinocytes basaux, au contact d'une terminaison nerveuse. Ce sont des cellules ovalaires, à grand axe souvent parallèle à la jonction dermo-épidermique, à noyau dense, contourné ou indenté (*fig. 18A*).

À fort grossissement, elles présentent dans leur cytoplasme de très nombreuses "vésicules à cœur dense" : vésicules de 80 à 100 nm de diamètre, à centre très dense aux électrons, entouré d'un halo clair de 8 à 10 nm (*fig. 18B*). Ces vésicules sont regroupées à un pôle de la cellule, en général à proximité d'une terminaison nerveuse, alors que l'appareil de Golgi associé à de nombreuses vésicules claires, est de l'autre côté du noyau.

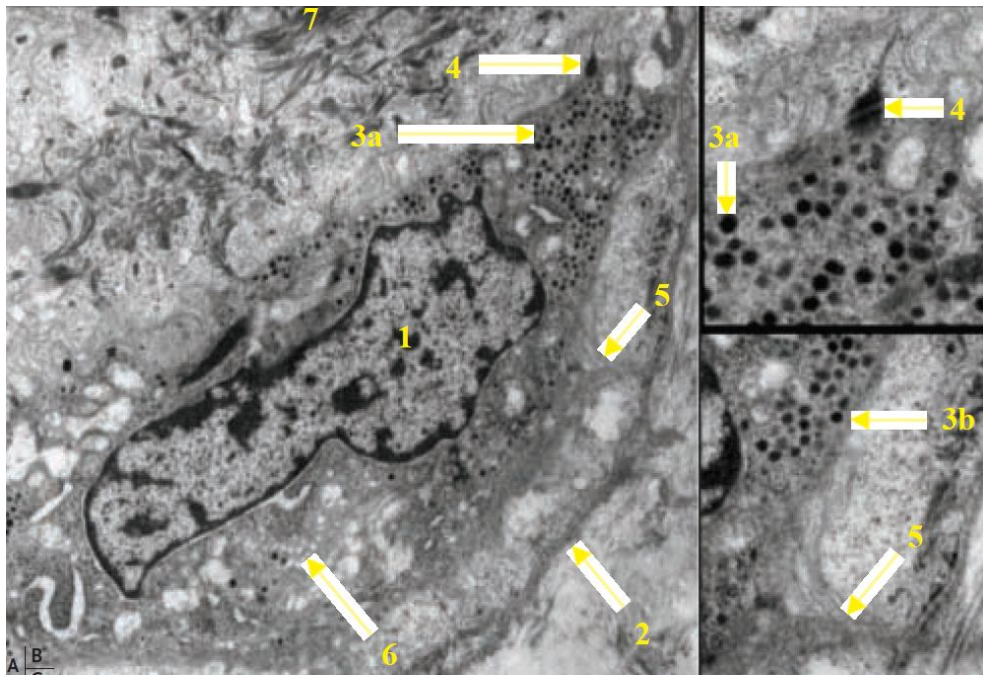


Fig. 18. Cellules de Merkel en microscopie électronique

- 1 = noyau de la cellule de Merkel,
- 2 = jonction dermo-épidermique,
- 3a et 3b = granules à cœur dense,
- 4 = desmosome, 5 = microvillosités
- 6 = vésicules claires, 7 = tonofilaments

Histo et immunohistochimie :

Les cellules de Merkel expriment des marqueurs à la fois des cellules nerveuses et des cellules épithéliales et en particulier la kératine K20.

Il a été montré en immunomicroscopie électronique que les granules à cœur dense contiennent de la chromogranine A et des neuropeptides (parfois plusieurs dans une même cellule) : du VIP (*vasoactive intestinal polypeptide*), de la CGRP (*calcitonine gene related proteine*), de la bombésin et de la pancreastatin.²

2) La jonction dermo-épidermique (JDE):

Microscopie optique :

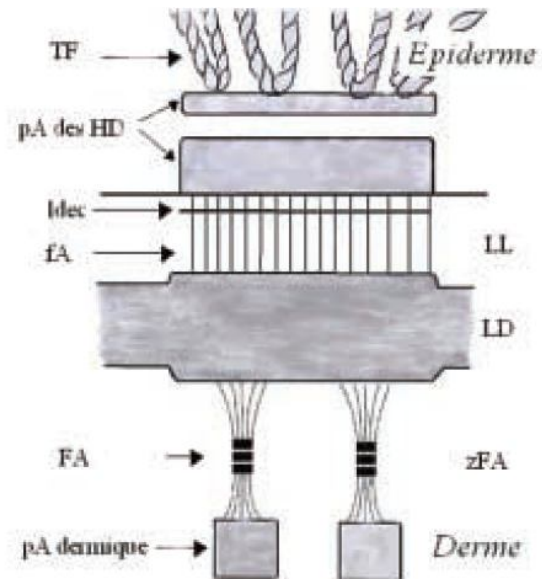
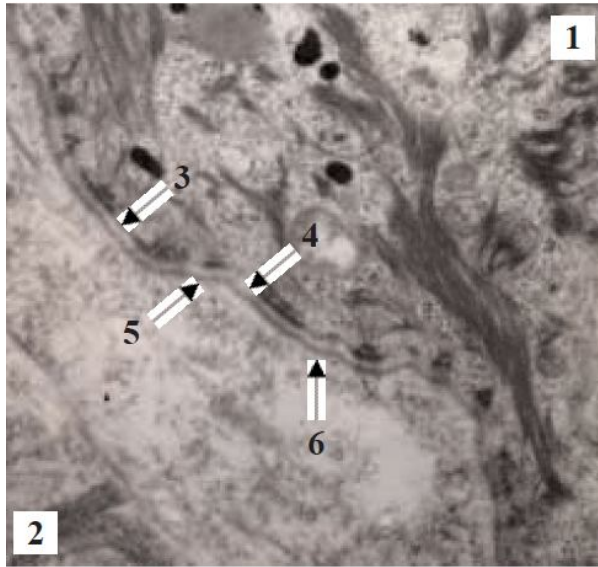
En microscopie optique, la jonction dermo-épidermique n'est pas individualisée après une coloration de routine ; elle n'est vue qu'après colorations spéciales : PAS, coloration argentique ou Giemsa lent sur coupes semi-fines. Elle apparaît entre les kératinocytes basaux et le derme papillaire comme une ligne ondulée, fine et homogène, de 0,5 à 1 μ d'épaisseur, où alternent les saillies de l'épiderme dans le derme dites "crêtes épidermiques" et les saillies du derme dans l'épiderme dites "papilles dermiques".

La JDE se prolonge sans solution de continuité autour des annexes cutanées, follicules pilosébacés et glandes sudoripares.

Microscopie électronique :

Examinée de l'épiderme vers le derme, la JDE comprend : 1- la membrane cytoplasmique des cellules basales de l'épiderme (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), 2- la *lamina lucida* claire aux électrons de 20 à 40 nm d'épaisseur, 3- la *lamina densa* dense aux électrons, d'épaisseur variable avec l'âge (30 à 60 nm) (*fig. 19A*).

En plus de cette ultrastructure basique similaire à celle des autres lames basales de l'organisme, la JDE présente au niveau des kératinocytes basaux des **complexes d'ancrage** de l'épiderme sur le derme, constitués par un hémidesmosome, des filaments d'ancrage, un épaissement de la lamina densa, des fibrilles d'ancrage et des plaques d'ancrage dermiques (*fig. 19A et 19B*).



-A-

-B-

Fig. 19. 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, pA dermique = plaques d'ancrage dermiques

Immunohistochimie :

Les études immunohistochimiques ont montré qu'il existait au niveau de la jonction dermoépidermique des constituants spécifiques, différents des constituants universels des membranes basales, particulièrement importants dans le maintien de l'intégrité dermoépidermique :

- l'antigène BP 230 au niveau de la plaque d'ancrage des tonofilaments des hémidesmosomes,
- l'intégrine $\alpha 6 \beta 4$ et l'antigène BP 180 (ou collagène XVII), molécules transmembranaires des hémidesmosomes,
- la laminine 5 et la laminine 6 au niveau des filaments d'ancrage,
- le collagène VII au niveau des fibrilles d'ancrage.²

3) Le derme et l'hypoderme :

Ce sont des tissus conjonctifs avec tous leurs constituants habituels, richement vascularisés et innervés. Ils ont pour origine le mésoblaste intra-embryonnaire.

L'épaisseur moyenne du derme est de 1 à 2 mm.

Le derme se continue par l'hypoderme sans limite franche. Ce dernier s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des paupières, des oreilles et des organes génitaux masculins où il n'y a pas d'hypoderme (*fig. 1*).

a. ORGANISATION ARCHITECTURALE :

Le **derme** comporte deux régions dont seule la première a une individualité histophysiologique :

- la zone superficielle, entre les crêtes épidermiques ou "**derme papillaire**", formée de tissu conjonctif lâche renferme tout d'abord des fibres collagènes, fines, isolées et orientées le plus souvent perpendiculairement ou obliquement par rapport au plan de la membrane basale et l'arborisation terminale du réseau élastique, mais aussi les anses capillaires terminales et les terminaisons nerveuses (*fig. 20*) ;
- la zone plus profonde ou "**derme réticulaire**" est formée d'un tissu conjonctif dense où les fibres de collagène plus épaisses en faisceaux et les fibres élastiques s'entrecroisent dans toutes les directions dans des plans grossièrement parallèles à la surface cutanée. Le derme réticulaire contient aussi de petites artéριοles et veinules, des petits nerfs, des follicules pilo-sébacés (sauf au niveau des paumes et des plantes) et les canaux excréteurs des glandes sudorales (*fig. 21*).
- **L'hypoderme** est constitué de lobes eux-mêmes subdivisés en petits lobules graisseux séparés par des septums interlobulaires conjonctivo-élastiques servant de passage aux vaisseaux et nerfs destinés au derme.

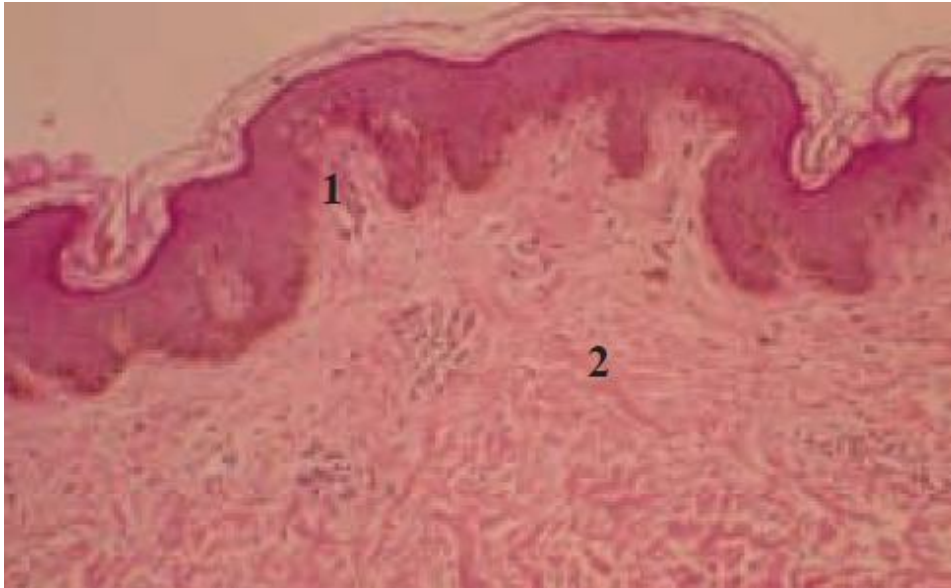


Fig. 20. Le derme
 1 = derme papillaire avec capillaires
 2 = partie superficielle du derme réticulaire
Histologie standard en HES

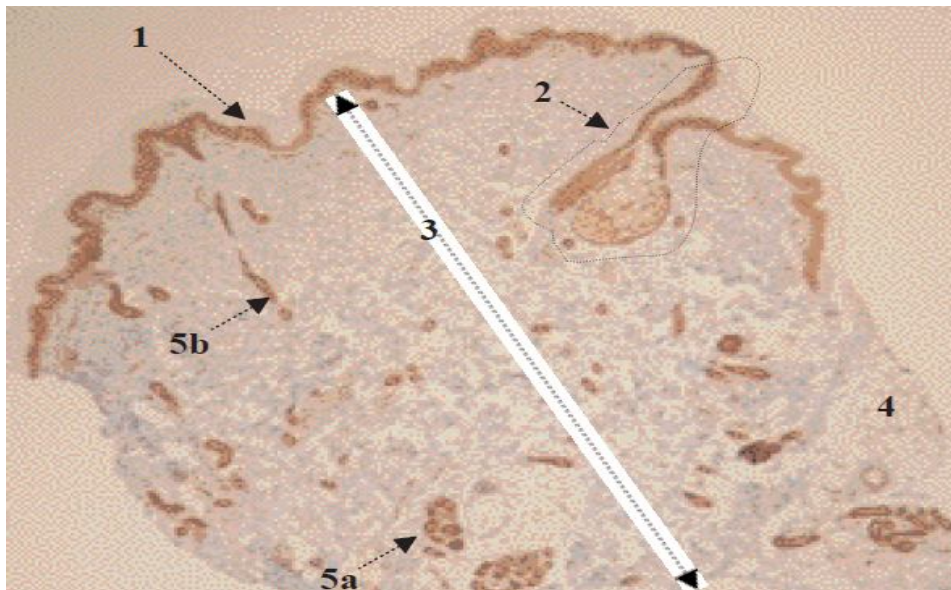


Fig. 21. Derme, hypoderme et annexes épidermiques
 1 = épiderme
 2 = follicule pilo-sébacé
 3 = derme
 4 = hypoderme
 5 = glandes sudorales eccrines (5a = portion sécrétrice, 5b = portion excrétrice)
Immunomarquage en peroxydase, de la bêta-caténine

b. LE TISSU CONJONCTIF DU DERME ET DE L'HYPODERME :

On trouve dans le derme et l'hypoderme tous les éléments du tissu conjonctif :

+ Le réseau élastique :

Le réseau élastique du derme et de l'hypoderme comprend 3 sortes de fibres : les fibres oxytalanes, les fibres d'élaunine et les fibres élastiques proprement dites, matures.

En microscopie optique, seules les fibres oxytalanes et les fibres élastiques matures sont vues en utilisant des colorations spéciales comme l'orcéine.

En microscopie électronique, on peut voir les 3 sortes de fibres du réseau élastique.

Biochimiquement, les plages amorphes des fibres élastiques matures et des fibres d'élaunine sont constituées d'élastine, alors que les microfibrilles qui leur sont associées et les microfibrilles des fibres oxytalanes sont principalement constituées de fibrilline 1 et 2.

+ Les fibres de collagène :

En microscopie optique, les fibres communément appelées "fibres de collagène" sont bien vues après coloration standard par hémateïne-éosine-safran (HES) ou un autre trichrome, comme le trichrome de Masson (*fig. 22*).

"Les fibres de collagène" ainsi définies histologiquement sont constituées de collagènes qui, dans la grande famille des collagènes toujours constitués d'une triple hélice α , appartiennent au groupe des "collagènes fibrillaires à striation périodique". Ce groupe comprend les collagènes I, II, III, V, VI, XII ou XIV. Parmi eux, le derme et l'hypoderme contiennent du collagène I, III et V.

Le collagène I représente 60 à 80 % des collagènes du derme et de l'hypoderme, le collagène III 15 à 25 % et le collagène V 2 à 5 %. Le derme contient aussi du collagène VI à proximité des lames basales vasculaires et les collagènes FACIT XII et XIV.

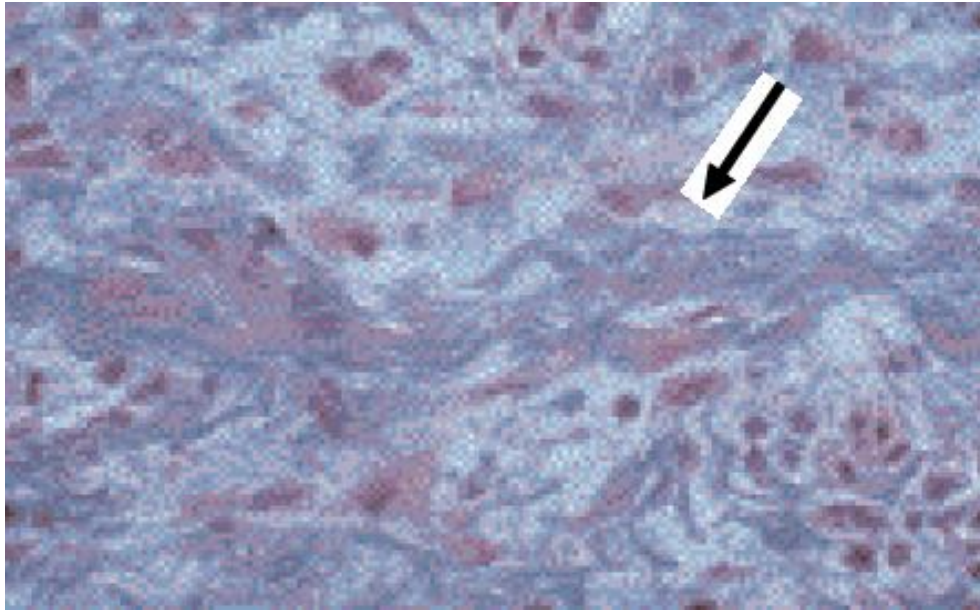


Fig. 22. "Fibres de collagène" en microscopie optique
Trousseau "de fibres de collagène" (→) ondulant du derme réticulaire
Coupe semi-fine - bleu de toluidine

✚ Les fibres de réticuline :

Les fibres de réticuline, mises en évidence en microscopie optique par des techniques d'imprégnation argentique, correspondent en fait au réseau des fibres isolées de collagène III au niveau des lames basales de la jonction dermo-épidermique, des vaisseaux, des nerfs et des cellules adipeuses.

✚ Les cellules :

Les cellules sont plus abondantes au niveau du derme papillaire que du derme réticulaire. Elles englobent des cellules fixes et des cellules mobiles d'origine hématopoïétique.

Les premières sont les fibroblastes et les adipocytes à vésicule uniloculaire des lobules graisseux. Les secondes sont les mastocytes, les macrophages et en faible proportion dans les conditions physiologiques des plasmocytes, des lymphocytes et des granulocytes.

La substance fondamentale :

La substance fondamentale est essentiellement constituée de **mucopolysaccharides acides**, en particulier d'acide hyaluronique (mise en évidence par le bleu Alcian et la réaction métachromatique au bleu de toluidine à pH acide).

c. LES AUTRES ÉLÉMENTS CONSTITUTIFS DU DERME ET DE L'HYPODERME :

En plus des constituants du tissu conjonctif, le derme contient des vaisseaux, des nerfs et du tissu musculaire :

- tissu musculaire lisse des muscles arrecteurs des poils et des plexus musculaires des aréoles mammaires, du pénis, du périnée et du scrotum,
- tissu musculaire strié squelettique au niveau du visage, expansion des muscles peauciers.²

A decorative frame with a dark red border and a white inner border. The frame is open on the top and right sides. The bottom-left corner features a silver and white ornate scrollwork design. The word "Historique" is written in a dark red, cursive font in the center of the frame.

Historique

III. Historique :

Le terme ichtyose vient du grec « ichthys » signifiant poisson et faisant référence à l'apparence clinique d'une peau écailleuse.

L'ichtyose est connue depuis l'antiquité. On la trouve dans d'anciens textes indiens (datant de 200-300 ans avant J.C.). De même, la littérature médicale chinoise la décrit comme « la maladie de la peau de serpent » ou « la maladie de la peau de poisson ».

C'est Plenck, en 1776, qui utilisait le terme « ictiosi » pour nommer cette anomalie cutanée. Willian, en 1908, était le premier à utiliser le terme d'« ichtyose » pour nommer ces désordres squameux de la peau.

Alibert et Fox pensaient alors à des causes externes et à des aberrations mentales pour expliquer leur origine. Puis Cockayne, en 1933, décrivait un modèle de transmission simple mendélien pour l'ichtyose. À partir de là, quatre formes majeures d'ichtyoses étaient décrites : l'ichtyose vulgaire, l'ichtyose liée au sexe, l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme.

Van Scott, Frost et Weinstein proposaient, ensuite, une classification des ichtyoses basée sur les différences de taux de renouvellement épidermique : l'hyperkératose de prolifération et l'hyperkératose de rétention. Plus tard, Williams et Elias, décrivaient de nombreux syndromes ichtyosiformes et d'autres désordres rares, qui sont alors ajoutés aux quatre formes majeures. Cette description est basée sur des données cliniques, génétiques ou biochimiques.

Récemment, une approche génétique et moléculaire de ces désordres héréditaires a permis d'identifier les anomalies à l'origine de plusieurs génodermatoses. Une nouvelle

classification s'est donc développée. En effet, lorsque l'on sait quel gène est muté, il est plus aisé de comprendre le processus pathogénique à l'origine d'une maladie.

Cependant, d'autres travaux sont désormais nécessaires afin de mieux comprendre les mutations génétiques et les dysfonctionnements protéiques, qui aboutissent à une maladie clinique, et de développer, plus tard, des interventions thérapeutiques.⁵



Etude analytique

IV. Etude analytique :

A. Étiopathogénie :

La peau joue un rôle protecteur essentiel pour le corps humain grâce à l'épiderme qui exerce une fonction de barrière cutanée. Ce rôle est assuré par sa partie la plus superficielle, la couche cornée, grâce à sa structure étanche en « briques et ciment » résultat de la différenciation épidermique. Les briques sont représentées par un empilement des cellules très aplaties, les cornéocytes hydrophiles et le ciment par une substance lipidique intercellulaire hydrophobe organisée en feuillets. La cohésion de l'ensemble est renforcée par des jonctions intercellulaires, les cornéodesmosomes qui sont dégradés dans les couches les plus superficielles pour permettre la desquamation.

Les cornéocytes sont des cellules anucléées. Leur cytoplasme, occupé par des filaments de kératine inclus dans une matrice amorphe, est limité en périphérie par une paroi protéique épaisse, l'enveloppe cornée, doublée d'une paroi lipidique qui remplace la membrane plasmique et interagit avec la matrice extracellulaire lipidique.

L'étape clé de la maturation de l'épiderme en couche cornée se trouve dans la couche granuleuse. À ce niveau, les kératinocytes synthétisent, d'une part, des filaments de « cytokératine » et des grains de « kératohyaline » riches en protéines (dont la profilaggrine, la loricrine, la trichohyaline et l'involucrine) qui, associés aux protéines cytoplasmiques, forment la matrice fibreuse et l'enveloppe cornée et, d'autre part, des lipides (esters de cholestérol, acides gras, céramides) et différentes enzymes dont la transglutaminase 1 et la stéroïde sulfatase stockées dans des vésicules intracellulaires, les kératinosomes. Ces derniers, en fusionnant avec la membrane plasmique, libèrent leur contenu dans l'espace intercellulaire, les lipides s'organisant ainsi en feuillets. Enfin, les desmosomes subissent

également des modifications biologiques morphologiques pour aboutir à des cornéodesmosomes. (fig. 23).

Ainsi, une mutation d'un gène codant pour une protéine de structure ou une enzyme impliquée dans la différenciation épidermique peut entraîner une couche cornée anormale et aboutir ainsi à une ichtyose.⁶

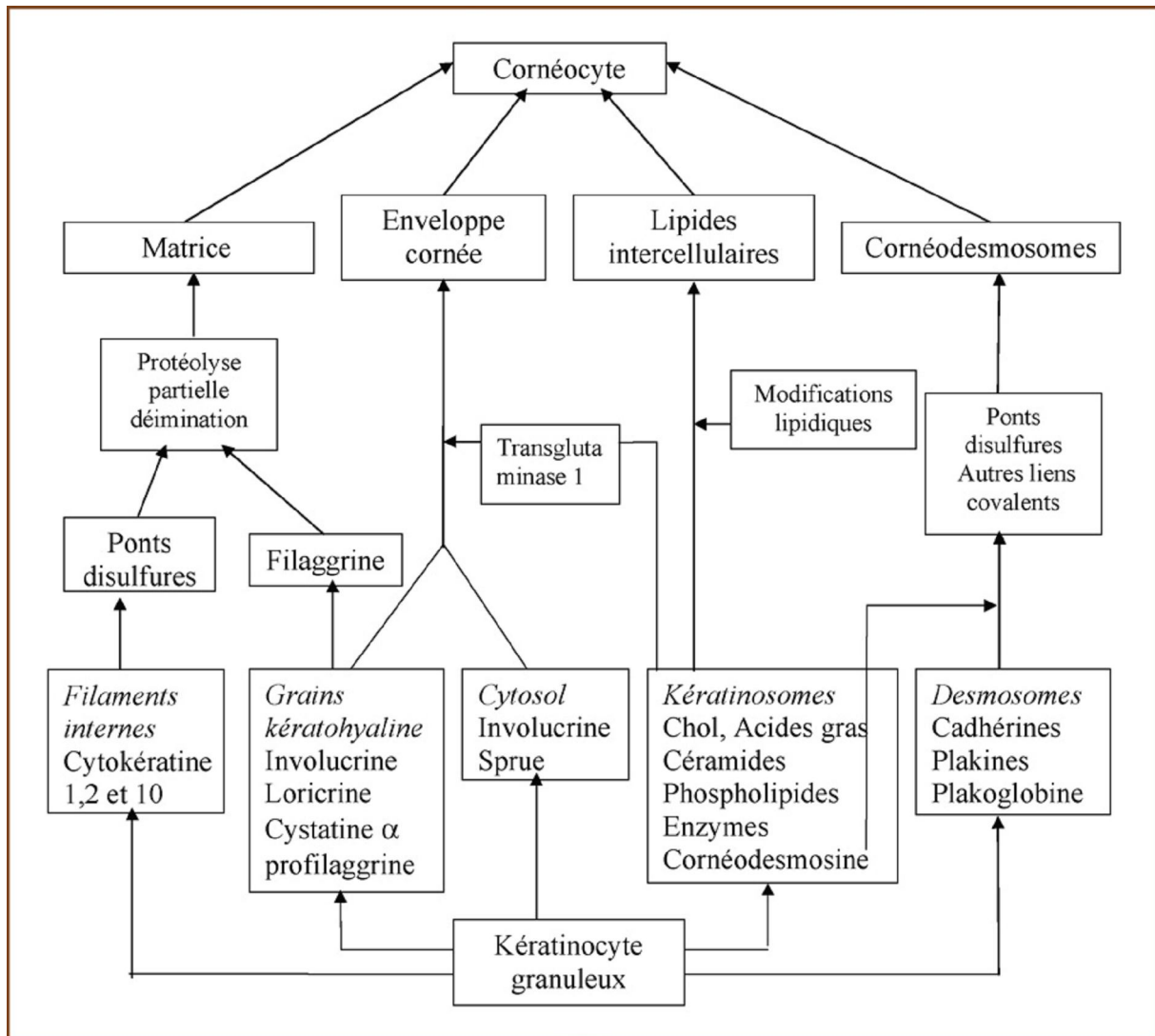


Fig.23. : Différenciation épidermique.

B. Classification des ichtyoses :

Différentes classifications ont été proposées basées sur les caractéristiques physiopathologiques, le mode de transmission ou encore les bases moléculaires et génétiques, mais en pratique courante la classification clinique est la plus utilisée.

Dans ce chapitre on présente les différents aspects cliniques des ichtyoses avec les caractéristiques histologiques, génétiques et pathogéniques de chaque type d'ichtyose (tableau 1).

Tableau 1 : signes cliniques et transmission génétique des principales ichtyoses héréditaires

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	

1) Ichtyoses non congénitales :

1.1- FORMES ISOLÉES :

a. Ichtyose vulgaire :

Génétique :

Il s'agit du trouble de la kératinisation le plus fréquent (1/250). Les premiers signes apparaissent après six mois environ et parfois à l'âge adulte.

La transmission est autosomique dominante. Les 2 sexes sont touchés en proportion égale. Les études génétiques ont localisé le gène responsable en 1q21.

Clinique :

Le tableau clinique se caractérise par la présence de fines squames grisâtres du tronc et de la face d'extension des membres, le respect constant des grands plis et l'accentuation des plis palmoplantaires (fig.24). L'ichtyose vulgaire est souvent associée à une dermatite atopique et une kératose pileaire, en particulier pendant l'enfance.⁷

Dans la plupart des cas, il n'existe qu'une légère xérodémie sur le visage avec les lignes des lèvres de Parrot accentuées. Le cuir chevelu est légèrement pityriasique. Si l'atteinte est plus importante, associée à une kératose pileaire, on peut observer une alopecie cicatricielle diffuse (alopecia ichthyotica).

L'importance de l'atteinte palmaire est un excellent signe clinique prédictif pour distinguer les deux formes d'ichtyose vulgaire causées par l'atteinte de un ou deux allèles du gène FLG codant pour la profilaggrine.

L'ichtyose vulgaire s'aggrave en hiver et s'améliore spontanément en été et dans les climats humides.⁸



Figure 24 : Ichtyose vulgaire chez un enfant de 6ans montrant de fines squames grisâtres intéressant le tronc et la face d'extension des membres avec respect des grands plis

Pathogénie :

L'examen histologique est non spécifique, il montre classiquement une orthohyperkératose contrastant avec une diminution ou une disparition de la couche granuleuse. En microscopie électronique, les granules de kératohyaline sont absents ou réduits. La profilaggrine est le composant majeur des grains de kératohyaline de l'épiderme. Lors de la différenciation terminale, elle est clivée en de nombreux peptides de filaggrine qui s'agrègent aux filaments de kératine.

La matrice résultante est un composant majeur de l'enveloppe cornée.⁷

L'absence ou la diminution de la filaggrine épidermique se traduit alors en deux défauts : une altération de la formation des squames protectrices et une pauvre rétention d'eau.⁸

Biologie moléculaire :

En 2006, deux mutations à l'état homozygote ou double hétérozygote ont été décrites dans le gène codant pour la **filaggrine** chez 15 enfants porteurs d'une ichthyose vulgaire modérée à sévère. Ces mutations étaient semi-dominantes, puisque les sujets simples hétérozygotes présentaient un phénotype très modéré avec une pénétrance variable :

- **Mutation R501X** : c'est le remplacement du nucléotide C par T en position 1501 sur l'exon 3 et le changement de l'Arginine 501 par un codon stop.
- **Mutation 2282 del4** : c'est la délétion de 4 bases à partir de la position 2282. cette mutation donne un codon d'arrêt prématuré situé 107bp en aval.⁷

1.2- FORMES ASSOCIÉES A DES SIGNES EXTRA CUTANÉS :

a.Syndrome de Refsum :

Génétique :

Il s'agit d'une ichthyose rare à transmission autosomique récessive liée aux chromosomes 10p11 et 6q22.

Clinique :

Les premiers signes cutanés apparaissent après l'âge d'un an sous forme d'une desquamation fine avec un aspect de peau ridée et une accentuation des plis palmaires.

Les squames, d'intensité modérée, sont grises ou brunes et sont réparties principalement sur l'abdomen et les cuisses. Elles sont agglutinées aux coudes, aux genoux, aux malléoles. Les grands plis sont respectés.

Ces anomalies cutanées s'associent à des troubles neurologiques sévères d'aggravation progressive (rétinite pigmentaire, perte de la vision nocturne, rétrécissement du champ visuel, anosmie, surdité de perception, neuropathie périphérique). D'autres anomalies, cardiaques, rénales et squelettiques ont été rapportées.

La plupart des auteurs établissent la distinction entre les signes classiques et quasiment constants, qui constituent la tétrade de Refsum et les manifestations moins fréquentes. La tétrade associe rétinite pigmentaire, polynévrite chronique, ataxie cérébelleuse et dissociation albuminocytologique du liquide céphalorachidien.⁹

Pathogénie :

Le syndrome de Refsum est une surcharge lipidique généralisée due à l'accumulation de l'acide phytanique dans les tissus.

En microscopie optique : l'hyperkératose orthokératosique surmonte une couche granuleuse amincie.

L'examen histologique avec coloration des lipides au rouge Soudan montre des gouttelettes lipidiques dans les kératinocytes basaux et les mélanocytes. Le dosage de l'**acide phytanique** sérique retrouve des taux élevés et permet le diagnostic.

Biologie moléculaire :

Le gène responsable code pour une enzyme, la **phytanic acid oxydase**, dont le déficit entraîne une accumulation dans les tissus et les liquides biologiques de l'acide phytanique, responsable de la formation de vacuoles lipidiques dans les couches basales et suprabasales de l'épiderme.¹⁰ Cet acide phytanique a de plus la propriété de se lier aux récepteurs X des r tino ides et d'agir ainsi sur les mécanismes de régulation de la kératinisation.

Le régime pauvre en acide phytanique est surtout efficace sur les manifestations extracutanées.¹¹

b. CEDNIK syndrome :

Génétique et clinique :

Un nouveau syndrome a été récemment (en 2005) décrit à partir de l'étude de deux familles israéliennes, probablement de transmission autosomique récessive. Les enfants sont normaux à la naissance. Les signes cutanés apparaissent entre 5 et 11 mois de vie sous forme d'une ichthyose non inflammatoire associée à une kératodermie palmoplantaire avec une aggravation progressive lors de la seconde année. Les autres symptômes sont une microcéphalie progressive, une dysmorphie faciale (visage allongé, implantation oblique antimongolienne des yeux, discret hypertélorisme, nez aplati), des mouvements anormaux des yeux, une mauvaise tenue de la tête et du tronc et des troubles respiratoires dans les 4 premiers mois de vie. Entre 8 et 15 mois, un retard psychomoteur devient évident avec notamment un retard de l'acquisition de la position assise et de la marche. Il existe une surdité partielle neurosensorielle et des troubles visuels en rapport avec une atrophie maculaire et des anomalies de conductance de la rétine. L'IRM cérébrale montre diverses anomalies non spécifiques.

Pathogénie et biologie moléculaire :

Ce syndrome est dû à une délétion dans le gène **SNAP29** qui code pour une protéine **SNARE** impliquée dans la fusion de vésicules intracellulaires. La diminution de l'expression de cette protéine dans la peau des patients aboutit à une maturation anormale des granules lamellaires, ce qui entraîne une mauvaise localisation des lipides et protéases épidermiques.¹²

2) Ichtyoses congénitales :

2.1- FORMES ISOLÉES :

a. Non bulleuses :

a.1- Ichtyose liée à l'X. :

Génétique :

L'ichtyose liée à l'X est relativement fréquente (1/2000) et atteint les sujets de sexe masculin (Xp22).

Clinique :

Elle ne débute jamais par un tableau de bébé collodion mais habituellement par une fine desquamation à la naissance suivie d'une phase d'amélioration puis vers trois ou quatre mois, d'une aggravation avec apparition de squames de grande taille, brun foncé, du tronc et des membres et d'une hyperkératose de la face d'extension des articulations aboutissant au tableau d'« ichtyose noire » (*fig.25*). Sur le cou, l'hyperkératose est responsable d'un aspect « sale » souvent mal vécu par les patients. Les faces latérales du visage peuvent être atteintes, les régions palmoplantaires sont habituellement épargnées et enfin, l'atteinte des grands plis est inconstante.

À ces signes cutanés s'associent des opacités cornéennes caractéristiques sans retentissement sur la vision, une cryptorchidie dans 25 % des cas et un risque d'accouchement pathologique (travail et/ou délivrance prolongés).¹⁴



Figure 25. Ichthyose liée à l'X.

Les femmes transmetteurs –porteuses hétérozygotes du gène- ont souvent comme seul symptôme une sécheresse cutanée des jambes.

Pathogénie :

L'histologie est non spécifique. En microscopie électronique, la kératine est d'aspect normal. La synthèse des grains de kératohyaline est un peu augmentée avec deux à quatre couches de cellules granuleuses.¹³

L'électrophorèse des lipoprotéines sériques met en évidence une augmentation de la motilité des β et pré- β lipoprotéines.¹⁴

Le rôle pathogénique du bloc enzymatique et de l'accumulation du sulfate de cholestérol au niveau de l'épiderme dans cette maladie est encore mal caractérisé : le sulfate de cholestérol activerait la protéine kinase C comme les esters de phorbol.

Néanmoins, le test biochimique enzymatique ainsi que des tests moléculaires à type de PCR sont d'une grande utilité diagnostique en clinique pour la différenciation de cas graves d'ichtyose récessive liée à l'X.¹³

Biologie moléculaire :

Le gène en cause code pour une **stéroïde sulfatase (STS)** (une des six formes humaines connues de la famille arylsulfatases qui se localise dans les microsomes) responsable de l'hydrolyse du cholestérol sulfate. Son déficit entraîne une modification du ciment intercellulaire et un retard de l'élimination des squames.¹⁴

Ce gène, résistant à l'inactivation de l'X, est localisé sur le chromosome Xp22.3, codé par dix exons qui se répartissent sur 146 kb.

La grande majorité des cas d'ichtyose récessive liée au sexe est causée par des délétions inframicroscopiques comprenant le gène complet de la stéroïde sulfatase STS (85%). Environ 10% des patients avec déficience en STS présentent des mutations ponctuelles dans le gène STS, dont 6 ont été rapportées à cette date : cinq de ces mutations correspondent à une substitution d'un acide aminé par un autre (mutation Trp372Pro, mutation Ser341Leu, mutation His444Arg, mutation Cys446Tyr, mutation Trp372Arg) ; la sixième mutation cause une terminaison prématurée de la transcription.¹³

a.2- Icthyoses congénitales autosomiques récessives :

Les ichtyoses autosomiques récessives sont rares (1/200 000). Le début est congénital le plus souvent sous la forme d'un « bébé collodion », mais elles peuvent aussi débiter d'emblée par une érythrodermie ichtyosiforme.

Le phénotype est ensuite très variable entre deux extrêmes : « **l'ichtyose lamellaire (IL)** » et « **l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse (ECINB)** ». ¹⁵

La classification de ce groupe se complique par le fait que les variantes lamellaires cachent parfois, sous les squames, un phénomène érythémateux qui se révèle pendant le traitement.

a.2.1- L'ichtyose lamellaire :

Génétique :

Elle est caractérisée par une hétérogénéité clinique et moléculaire.

La majorité des cas appartient à l'ichtyose lamellaire de **type 1** provoqué par des mutations du gène TGM1 de la transglutaminase1 dans le chromosome 14q11.

Deux autres types d'ichtyose lamellaires ont été identifiés :

Le **type 2** lié à des mutations de l'ABCA12 dans le chromosome 2q31 et le **type 3** causé par des mutations du CYP4F22 dans le chromosome 19p12.¹⁶

Cette dernière forme d'ichtyose est caractérisée par une atteinte lamellaire moins sévère sur un fond discrètement érythémateux.

Enfin, les mutations de l'ICHTYN avec absence protéique de l'ichthyine se présentent par une atteinte lamellaire modérée d'aspect réticulaire.¹⁷

Clinique :

De grandes squames de couleur brun foncé et adhérentes recouvrent rapidement le corps, le visage avec un ectropion et un eclabion, le cuir chevelu avec une alopécie, les régions palmoplantaires avec une kératodermie palmoplantaire jaune et les grands plis de façon systématique et s'associent à une hyperkératose des coudes et des genoux (*fig. 26*). Il n'y a habituellement pas ou peu d'érythrodermie.

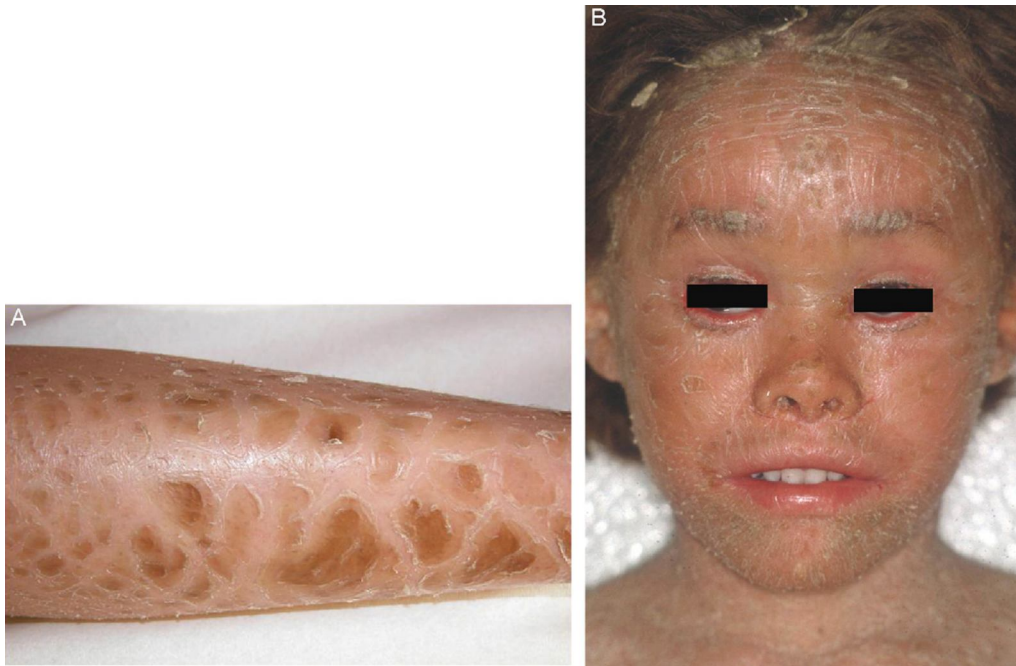


Fig.26. Ichtyose lamellaire.
 A. Atteinte de la jambe avec grosses squames marron.
 B. Atteinte du visage avec ectropion et squames du cuir chevelu.

En ce qui concerne la gravité de cette ichtyose, le déficit complet de l'ABCA12 (kératome malin ou fœtus arlequin) est la forme clinique la plus sévère, suivi du déficit en TGM1. L'ichtyose par mutation d'ICHTYN présente une atteinte palmoplantaire sévère qui contraste avec son phénotype plutôt modéré sur le reste du tégument.¹⁷

Pathogénie :

L'image histologique de l'ichtyose lamellaire est caractérisée par une hyperkératose de prolifération.

Le déficit enzymatique en transglutaminase 1 cause un trouble de la formation de l'enveloppe cornée amincie ou absente et des dépôts de cristaux solubles dans les cornéocytes similaires aux cristaux de cholestérol.

L'ABCA12 appartient à la famille ABC des protéines transporteurs transmembranaires avec des sites cytosoliques de liaison de l'ATP. Il s'agit très probablement d'une pompe de

lipides puisque son déficit résulte en une malformation des granules lamellaires et une rétention cytoplasmique des glucosyl-céramides.

Les déficits en cytochrome CYP4F22 et en ichthyine touchent la synthèse des eicosanoïdes et hépoxilines épidermiques.^{16,17}

Biologie moléculaire :

Les détails de corrélation entre phénotype et génotype ne sont pas complètement définis.

Six loci sont connus à ce jour :

- Le locus 14q11.2 correspondant à l'IL 1 et à l'ECINB 1.
- Le locus 2q34 correspondant à l'IL 2.
- Le locus 19p12-q12 correspondant à l'IL3.
- Le locus 3p21 correspondant à l'ECINB 2.
- Le locus 17p13.1 correspondant à l'IL5 ou l'ECINB1.
- Cinq gènes pour les six loci :
 - Le gène TGM1 situé sur le locus 14q11.2 et codant pour la transglutaminase 1 dans l'IL1.
 - Les 2 gènes ALOXE3 et ALOXE12B situés sur le locus 17p13.1 et codant pour deux lipooxygénases dans l'IL5 ou l'ECINB1.
 - Le gène ABCA12 situé sur le locus 2q34 et codant pour l'adénosine triphosphate binding 12 dans IL2.
 - Le gène CGI58 situé sur le locus 3p21 et codant pour la comparative gene identification dans l'ECINB.¹⁸

Un tiers des patients environ ont des mutations du gène *TGM1* codant pour la transglutaminase 1 kératinocytaire. Cette enzyme intervient dans la synthèse des lipides de l'enveloppe cornée et dans leur interaction avec les protéines de cette même enveloppe.¹⁹ D'autres gènes ont récemment été identifiés.

Des mutations du gène *ABCA12*, codant pour l'*adenosine triphosphate-binding cassette A12* qui jouerait un rôle dans le transport lipidique dans le stratum corneum²⁰ et du gène *FLJ39501* qui code pour une protéine du cytochrome *p450 (CYP4F2)* une ω -hydroxylase des acides gras qui serait impliquée dans la voie de la lipooxygénase, ont été rapportées²¹.

a.2.2- L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse (ECINB) :

Génétique :

Plusieurs gènes sont responsables de l'ECINB : les gènes *ALOXE3* et *ALOXE12B* des lipooxygénases 3 et 12 sur le chromosome 17p13 et le gène *ABDH5* de la CGI58 sur le chromosome 3p21.

Clinique :

Dans l'ECINB, l'érythrodermie est au premier plan et s'associe à de petites squames blanchâtres non adhérentes. Il existe une atteinte palmoplantaire qui s'améliore avec le temps (*fig. 27*).

Comme dans l'IL, l'ECINB peut toucher les phanères mais dans une moindre mesure. En revanche, la croissance accrue des poils et des ongles est d'avantage observée.²²



Figure 27 : de vastes zones d'érythrodermie associées à de fines squames blanchâtres.
 A : au niveau de la face, B : au niveau de l'aisselle, C : au niveau de la jambe

Pathogénie :

L'image histologique est caractérisée par une hyperkératose de prolifération moins marquée que dans l'IL avec parakératose et discrète inflammation de l'épiderme superficiel avec des vaisseaux dilatés.

Pour la protéine codée par CGI58, le mécanisme pathogénique est identique à celui du syndrome de Dorfman-Chanarin, connu par son défaut de stockage des lipides neutres avec atteintes d'autres organes (Foie, cerveau) puisqu'il est causé par des mutations du même gène.

Dans l'ECINB des mutations des gènes codant pour deux lipoxgénases (**ALOXE3** et **ALOX12B**) qui catalysent l'oxydation de l'acide arachidonique en hépoxilines (dérivés epoxy-

hydroxy d'acides gras) et du gène codant pour l'ichthyine, un récepteur membranaire aux hépoxilines, ont récemment (2007) été décrits.²³ Ces hépoxilines pourraient contribuer à la formation de la phase lipidique lamellaire de la barrière cutanée et/ou servir de signal pour promouvoir la différenciation cutanée.^{24,25}

b. Bulleuses :

b.1- Érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (ECIB, hyperkératose épidermolytique) :

Génétique :

Il s'agit d'un groupe d'ichthyoses rares (1/300 000), caractérisées par une transmission autosomique dominante (nombreux cas sporadiques), la présence de bulles et une hyperkératose épidermolytique sur la biopsie cutanée. La transmission du phénotype est liée soit au chromosome 12, soit au chromosome 17 où les gènes des deux classes de kératines sont localisés.

Clinique :

Il existe au moins six phénotypes cliniques différents.

Le début est congénital avec un aspect de brûlure généralisée pouvant en imposer pour une épidermolyse bulleuse.

L'évolution se fait ensuite vers une érythrodermie couverte de bulles flasques avec tendance au décollement cutané et à la surinfection bactérienne. Vers trois à quatre ans, le nombre de bulles diminue et apparaît une hyperkératose jaune brun diffuse et inhomogène responsable d'un aspect en peau de serpent du dos des pieds et des mains. Les bulles disparaissent ensuite complètement mais l'hyperkératose persiste toute la vie. Elle respecte habituellement le visage et touche les régions palmoplantaires de façon variable en fonction du gène atteint. Enfin, cette hyperkératose est le siège d'une surinfection microbienne

constante responsable d'une « odeur nauséabonde », caractéristique très gênante pour l'insertion sociale des patients (Fig. 28).



Figure 28 : l'hyperkératose exfoliative et l'érythème de l'érythrodermie ichthyosiforme bulleuse au niveau du dos du pied d'un enfant âgé de 3 ans

Pathogénie :

L'histologie retrouve une orthohyperkératose et une épidermolyse secondaire à une dégénérescence vacuolaire de la couche granuleuse due à une condensation périnucléaire des tonofilaments dans les granules de kératohyaline.

Du fait de la disposition anormale des tonofilaments en amas autour des noyaux, le cytoplasme des kératinocytes n'est plus renforcé par un réseau complet et diffus de tonofibrilles ce qui conduit au détachement des desmosomes qui n'ont plus appui sur les tonofibrilles condensés, d'où l'acantholyse. De plus la condensation des tonofibrilles entraîne l'apparition de zones œdémateuses conduisant à la cytolyse d'où la kératolyse et l'apparition des bulles.

Biologie moléculaire :

Les gènes en cause codent pour les « **cytokératines 1 et 10** ». Ces protéines s'associent en paires hétérodimérique pour former le cytosquelette des kératinocytes supra basaux. Des

mutations dans l'un de ces gènes entraînent une fragilité kératinocytaire responsable du tableau clinique. Dans de rares cas, ces mutations sont présentes sous forme de mosaïque et correspondent cliniquement à l'hamartome verruqueux épidermolytique qu'il faut savoir dépister. En effet, en cas d'atteinte de la lignée germinale, il existe un risque de transmission du gène muté à la descendance et de développement d'ECIB.^{26,27}

Ces mutations sont localisées normalement dans les régions terminales du domaine α -hélicoïdal central du filament intermédiaire. Il existe une corrélation moins frappante entre le site de la mutation d'une part et la gravité et l'extension clinique du phénotype d'autre part, que pour l'épidermolyse bulleuse simple. Les mutations des variantes généralisées graves se trouvent concentrées au début du domaine α -hélicoïdal (1A) de la kératine k10, les variantes à prédominance acrale à la fin du domaine α -hélicoïdal (2B) de la kératine k1.²⁸

b.2- Ichtyose bulleuse de Siemens :

Génétique :

Cette ichtyose exceptionnelle est également à transmission autosomique dominante, liée au site chromosomique des gènes de kératine de la classe II sur le chromosome 12.

Clinique :

L'aspect clinique est superposable à celui de l'ECIB mais est moins sévère avec une érythrodermie absente ou modérée, une fragilité cutanée pouvant aboutir à de petits décollements bulleux des zones traumatisées (« desquamation exfoliative » ou phénomène de Mausembourg) pendant l'enfance et une hyperkératose limitée aux zones de stress à l'âge adulte (*fig. 29*).



Figure 29 : Phénomène de Mausembourg dans l'ichtyose bulleuse de Siemens

Pathogénie :

L'histologie est superposable à celle de l'ECIB. Comme pour l'ECIB, l'épiderme est fragile, mais cette fragilité est plus superficielle et confinée à la couche granuleuse.

Biologie moléculaire :

Le gène en cause code pour la « **kératine 2** », une kératine exprimée dans la couche granuleuse de l'épiderme.²⁹

Des mutations du gène K2e de la kératine 2, sur le chromosome 12q a été rapportée. La kératine 2 e est un composant majeur du cytosquelette dans la couche granuleuse. Ces mutations ponctuelles se retrouvent particulièrement dans la région carboxyterminale du domaine α -hélicoïdal central.³⁰

2.2- FORMES ASSOCIÉES À DES SIGNES EXTRA CUTANÉS :

a. Syndrome de Netherton :

Génétique :

Cette pathologie est rare, à transmission autosomique récessive.

La localisation du gène a été déterminée en 5q32 par une méthode d'analyse de liaison.³¹

Clinique :

Les signes cutanés sont présents dès la naissance sous forme d'une érythrodermie exfoliative généralisée.

L'évolution se fait inconstamment vers des lésions caractéristiques « d'ichtyose linéaire circonflexe » formées de plaques érythémateuses, annulaires et serpigneuses bordées de squames en double collerette. À ces lésions spécifiques s'associent fréquemment des lésions eczématiformes. Le visage, les paumes et les plantes sont atteints (*fig.30*). Il existe des anomalies des phanères avec une alopécie partielle et des cheveux anormaux dont l'examen en lumière polarisée montre un aspect pathognomonique de « trichorhexie invaginata » ou cheveu en bambou. Ces signes s'associent habituellement à une « atopie » avec des taux élevés d'IgE, une grande fréquence des allergies aux protéines de lait de vache et l'existence de poussées inflammatoires cutanées eczématiformes, une entéropathie, des épisodes de détresse respiratoire et de déshydratation hypernatrémique menaçant le pronostic vital en période néonatale.



Fig.30. Syndrome de Netherton. Anomalies des cheveux, atteinte inflammatoire du visage avec squames.

Pathogénie :

L'histologie cutanée retrouve une parakératose, une diminution ou disparition de la couche granuleuse et un infiltrat inflammatoire dermique.

En microscopie électronique, on observe une diminution du nombre de desmosomes, tonofilaments et des grains de kératohyaline. Des corps ronds, denses, opaques sont trouvés dans la couche granuleuse superficielle et la couche cornée.

Biologie moléculaire :

Le gène responsable de ce syndrome **SPINK5** localisé en 5q31-32 code pour un inhibiteur d'une sérine protéase : l'inhibiteur lymphoépithélial associé au type **Kazal (LEKTI)**.

Les fragments de **LEKT1** inhibent les gènes codant pour les **kallicréines 5, 7 et 14** et contrôlent ainsi la desquamation cutanée.^{32,33}

b. Trichothiodystrophie :

Génétique :

La trichothiodystrophie est un syndrome à transmission autosomique récessive, caractérisé par un déficit en acides aminés soufrés. Une ichthyose est fréquemment présente, associée à différents symptômes.

Clinique :

La forme la plus classique est un **syndrome de Tay**. Il associe une ichthyose congénitale avec parfois un aspect de bébé collodion évoluant vers une ichthyose sévère, avec un respect des grands plis, une hyperkératose palmoplantaire, une dystrophie unguéale et une absence d'ectropion à une alopecie partielle avec des cheveux cassants, un retard mental et staturo-pondéral, une sensibilité aux infections et un hypogonadisme. L'examen des cheveux en lumière polarisée retrouve un « aspect tigré » pathognomonique.³⁴

On identifie aussi le syndrome PIBIDS (photosensitivity, ichthyose, brittle hair, intellectuel impairment, decrease fertility, short stature) qui associe en outre un petit poids de naissance, un retard mental, une cataracte congénitale, un faciès particulier avec micro- et énoptalmie, nez petit et étroit, oreilles en « feuille de chou », hypoplasie mandibulaire. On a décrit aussi des syndromes où les signes sont moins nombreux : BIDS qui ne comprend même pas l'ichthyose et IBIDS, ce dernier pouvant correspondre au syndrome de Tay.³⁵

Pathogénie et biologie moléculaire :

L'histologie est non spécifique. Il existe dans les cheveux une carence en cystine et en proline. Les études génétiques ont démontré une certaine hétérogénéité des gènes touchés mais qui codent tous pour des protéines entrant dans la composition du facteur de

transcription **IIH** et qui interviennent dans les mécanismes de réparation de l'ADN. Il s'agit des gènes **ERCC3/XPB**, **TTDA** et **XP-D**.^{34,36}

c. Ichtyose autosomique récessive avec hypotrichose :

Génétique :

Une nouvelle forme d'ichtyose autosomique récessive associée à une hypotrichose a récemment été décrite à partir d'une famille israélienne (2007).

Clinique :

Les patients présentaient tous une ichtyose non inflammatoire avec des cheveux anormaux débutant ou non par un aspect de bébé collodion.

L'hypotrichose était diffuse de même que la desquamation qui épargnait le visage mais atteignait le cuir chevelu. Les cheveux étaient bouclés, épars, fragiles, fins, secs, ternes et poussaient lentement. Leur examen en microscopie électronique montrait différentes anomalies: cheveux dysplasiques, pili torti, pili bifurcati et central pili monobifurcati. Avec le temps, une amélioration de la croissance des cheveux et de leur aspect ainsi qu'une pigmentation étaient notées. Les patients avaient également une photophobie avec parfois des opacités cornéennes ainsi que des anomalies dentaires inconstantes. Il n'y avait pas d'atrophodermie folliculaire, de kératodermie, d'hyperlinéarité palmoplantaire, d'érythrodermie ni d'atteinte unguéale ou muqueuse. Aucune manifestation d'atopie ou de photosensibilité n'était présente. La sudation était normale. Aucune autre manifestation viscérale n'a été rapportée.

Pathogénie et biologie moléculaire :

Ce tableau est dû à une mutation du gène **ST14** codant pour la « **matriptase** », une serine protéase transmembranaire de type II appartenant à la famille des protéines

trypsine-like. Cette protéine initierait, grâce à l'activation de la prostasine, les trois étapes de la différenciation épidermique terminale : la protéolyse de la profilaggrine, l'extrusion des lipides épidermiques et la desquamation de la couche cornée.^{37,38}

d. Syndrome de Sjögren-Larsson :

Génétique :

Ce syndrome à transmission autosomique récessive est surtout retrouvé au Nord de la Suède (10,2/100 000).

Clinique :

Il s'agit d'une affection neurodégénérative progressive non létale dont le diagnostic est porté sur l'association ichtyose congénitale, diplégie spastique révélée dans les trois premières années et retard psychomoteur.

Les signes cutanés sont présents dès la naissance (sans aspect de bébé collodion) sous la forme d'une hyperkératose papillomateuse jaunâtre ou brune qui évolue en un an vers une ichtyose généralisée plus épaisse aux faces latérales du cou, de l'abdomen et des zones de flexion avec à ce niveau un aspect typique de « lichénification » (fig. 31). Les ongles et les cheveux sont normaux. Le « prurit » est constant et évocateur. Les principaux autres signes cliniques sont neurologiques avec hypotonie, réflexes pathologiques, paralysie des membres inférieurs, convulsion, retard mental et se manifestent entre trois et 14 mois. L'examen du fond d'œil peut retrouver « des points blancs scintillants réiniens » évocateurs et une photophobie est souvent notée.³⁹

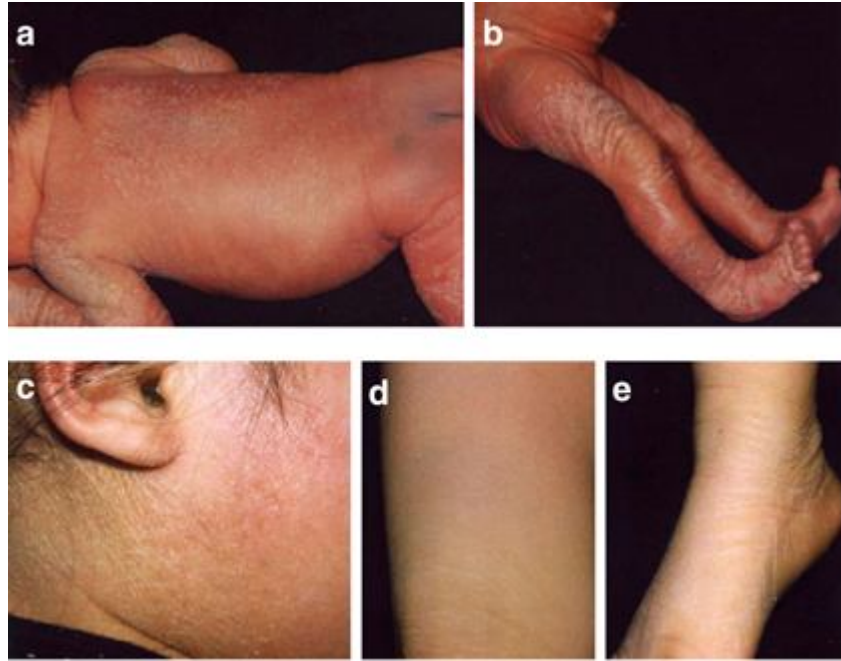


Figure 31: Les caractéristiques cliniques d'un enfant atteint de syndrome de Sjogren-larsson. Dans la période périnatale, la peau était xérotique avec de fines écailles sur le tronc (a) et une hyperkératose sévère sur les jambes. A 2 ans, fines écailles blanchâtres ont été observées sur son joue(c), la cuisse(d), et la face dorsale du pied (e)

Pathogénie :

L'histologie non spécifique montre une parakératose. Le gène en cause est situé sur le chromosome 17 près du gène de la neurofibromatose 1 et code pour la **fatty aldehyde deshydrogenase** dont l'activité sérique peut être mesurée et qui joue un rôle majeur dans l'oxydation d'aldéhydes gras (dont des alcools gras). C'est l'accumulation de ces aldéhydes gras dans les kératinocytes qui serait à l'origine de l'altération de la barrière cutanée épidermique.^{40,41}

e. Keratitis ichthyosis deafness (KID) syndrome :

Génétique :

Ce syndrome à transmission autosomique dominante a une prévalence difficile à estimer. Les cas rapportés sont ubiquitaires avec cependant une nette prédominance des cas survenant chez les sujets blancs.

Clinique :

Il est caractérisé par une kératite, une surdité neurosensorielle, une ichtyose sous forme de plaques érythémateuses hyperkératosiques, symétriques, fixes de la face et des membres et d'une kératodermie palmoplantaire (fig.32). L'hyperkératose folliculaire peut entraîner une alopécie (cuir chevelu, cils, sourcils) et il peut y avoir une augmentation de la sensibilité aux infections ainsi que des cancers cutanéomuqueux.

Une atteinte unguéale et dentaire est possible.



Figure 32 : Alopécie et ichtyose chez un enfant de 10 ans atteint d'un KID syndrome

Pathogénie :

Le gène en cause, **GJB2**, code pour la **connexine 26** qui est impliquée dans les communications intercellulaires dans la peau, les yeux et les oreilles. Dans un cas une mutation du gène **GJB6** codant pour la **connexine 30** a été identifiée.^{42,43}

f. Icthyosis follicularis alopecia and photophobia (IFAP) syndrome :

Ce syndrome rare associe une ichtyose folliculaire congénitale, une alopécie non cicatricielle et une photophobie. La transmission est probablement récessive liée à l'X. L'ichtyose se traduit par des papules kératosiques folliculaires prédominant au cuir chevelu

et à la face d'extension des membres avec un aspect de papier de verre. Il existe une hyperkératose des coudes et des genoux. L'alopecie est congénitale et touche le cuir chevelu, les sourcils et les cils (*fig.33*). Les poils, les dents et les ongles sont normaux. Un retard psychomoteur est souvent rapporté, parfois associé à d'autres anomalies neurologiques.⁴⁴ Le gène en cause est inconnu.



Figure 33 : *Ichthyosis follicularis alopecia and photophobia* (IFAP) syndrome.
Alopecie du cuir chevelu, des sourcils et des cils avec ichtyose folliculaire.

g. Syndrome de Chanarin-Dorfman :

Génétique et clinique :

Il s'agit d'un syndrome très rare de transmission autosomique récessive, décrit principalement dans les pays du Moyen-Orient et en France. Une anomalie du métabolisme non lysosomal des lipides neutres est en cause. Il associe une érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse congénitale quasi constante à divers troubles neurologiques (retard mental, convulsions, nystagmus, strabisme, ataxie. . .) et musculaires.

Pathogénie :

Le gène responsable, **ABDH5**, code pour une protéine appartenant à la famille des estérases/lipases/thioesterases. Le diagnostic peut être évoqué sur une formule sanguine par la visualisation de gouttelettes lipidiques dans les polynucléaires.^{45,46}

h. Maladie de Gaucher :

La maladie de Gaucher est la plus fréquente des sphingolipidoses. Trois formes cliniques ont été décrites en fonction de leur présentation : le type I, le plus fréquent sans atteinte neurologique, le type II avec une atteinte neurologique sévère et un décès précoce vers l'âge de deux ans et le type III avec un début précoce dans l'enfance mais une progression plus lente que dans le type II. Un sous-groupe d'enfants du type II a une évolution plus aiguë avec une anasarque et une ichtyose congénitales et un décès en période néonatale.⁴⁷ Cette ichtyose se présente sous la forme d'un bébé collodion à la naissance qui desquame dans le premier mois laissant place à une érythrodermie modérée ou un aspect de peau normale. Il a été montré récemment que la présence d'anomalies cutanées cliniques et/ou histologiques était un facteur de mauvais pronostic neurologique et vital chez ces enfants.

En microscopie électronique, les feuillettes lipidiques dérivés des corps lamellaires sont malformés et mal assemblés dans le stratum corneum. Il existe par ailleurs une inversion du ratio glucosylcéramide sur céramide au détriment des céramides, composants essentiels de la barrière cutanée.

La maladie de Gaucher est due à un déficit génétique en **β-glucocérébrosidase** (par mutation soit du gène codant pour la β-glucocérébrosidase soit de celui codant pour la **prosaponine**, un activateur de la glucocérébrosidase) qui aboutit à une accumulation de glucocérébroside dans les cellules réticuloendothéliales.

Les traitements substitutifs existent mais n'ont malheureusement pas d'effet sur l'atteinte neurologique, d'où l'importance pronostique de l'atteinte cutanée qui précède les troubles neurologiques.⁴⁸

i. Syndrome de Neu—Laxova :

Ce syndrome rare, à transmission autosomique récessive, est caractérisé par un retard de croissance intra-utérin, une diminution marquée des mouvements fœtaux en rapport avec une restriction cutanée importante, une ichtyose congénitale à type de bébé collodion, une microcéphalie, un cou court, des anomalies du système nerveux central, des membres, une hypoplasie pulmonaire, un œdème généralisé et une dysmorphie faciale (proptosis sévère avec ectropion, hypertélorisme, micrognathie, nez plat et oreilles malformées). Le diagnostic est suspecté sur l'échographie prénatale. Le pronostic est mauvais avec un décès en période périnatale.⁴⁹

j. Autres :

De nombreux autres tableaux associant une ichtyose à d'autres signes systémiques ont été rapportés dans la littérature, mais il apparaît difficile de les individualiser pour l'instant (cas unique ou incomplets). Un tableau associant une ichtyose congénitale à des désordres endocriniens variés et parfois un retard mental a été décrit mais il n'en ressort pour l'instant pas un tableau clinique très clair.⁵⁰

3) Bébés collodion :

Il s'agit d'un tableau clinique. Le bébé collodion est un nouveau-né à haut risque. La prévention des complications métaboliques et infectieuses a permis d'améliorer le pronostic vital. La mortalité a diminué, passant de 33% en 1976 à 11% en 1984.⁵¹

Clinique :

À la naissance, le bébé est entièrement recouvert par une membrane fibreuse rouge jaunâtre et parcheminée qui se fissure, puis disparaît complètement en desquamant en une

à 12 semaines pour laisser place à une peau normale ou ichtyosiforme (fig.34). La peau est luisante, tendue et vernissée comme du collodion desséché. La membrane rigide est responsable d'un syndrome dysmorphique avec ectropion, eclabion, oreilles recroquevillées et doigts fixés en demi-flexion.

Il y a 11% de mortalité et 45 % de complications néonatales par déshydratation hypernatrémique (liée à une augmentation des pertes en eau cutanée), hypothermie et surinfections bactériennes.⁵²



Fig.34. Bébé collodion. Nouveau-né recouvert d'une membrane épaisse avec ectropion.

Pathogénie :

Au niveau pathogénique, le bébé collodion doit être considéré comme phénotype symptomatique pour différentes affections.⁵³

Plusieurs études ont évalué le devenir de ces enfants : 48 % d'entre eux évoluent vers une ECINB, 12 % vers une ichtyose lamellaire, 10 % vers une ichtyose vulgaire et 10 % vers une peau normale. Les cas guérissant spontanément sont secondaires à des mutations particulières de **TGM1**. Aucun signe clinique ne permet d'orienter le diagnostic au stade de bébé collodion. De même, l'histologie de la membrane et de la peau dans les premières semaines est non spécifique.⁵²

Prise en charge :

Il faut particulièrement veiller à une bonne hydratation et régulièrement contrôler l'état général pendant les premiers jours de vie. Il faut également éviter les infections et effectuer régulièrement des contrôles microbiologiques par culture de frottis cutanés. Enfin, il convient d'instaurer un traitement topique inerte tel que la vaseline. En cas d'infection cutanée, un traitement antibiotique systémique est indiqué dès le début de l'infection.⁵³

4) Foetus arlequin : kératome malin

L'ichtyose arlequin est la forme la plus sévère d'ichtyose.

Elle se transmet de façon autosomique récessive. Ce syndrome se traduit cliniquement à la naissance par un nouveau-né enserré dans de larges squames épaisses, jaunâtres, séparées par de profondes crevasses rouges.

La tension cutanée extrême est responsable du faciès de grenouille avec éversion des paupières (ectropion), des lèvres (eclabion), des oreilles (malformation grossière) et du nez. Les extrémités sont oedématisées du fait des strictions par l'épaississement massif de la peau (*fig.35*⁵⁵). Les enfants vivants à la naissance décèdent rapidement en quelques jours de complications respiratoires (la rigidité de la peau hyperkératosique provoque des contractures dermatogènes et entrave la respiration), infectieuses ou de déshydratation.⁵⁴



Fig.35. foetus arlequin

Pathogénie :

En microscopie optique, l'hyperkératose est massive, le stratum corneum est 20 à 30 fois plus épais que le corps muqueux de Malpighi.⁵⁶

Le signe clé ultrastructural et spécifique pour cette maladie est l'absence de disques lipidiques dans les corps lamellaires d'Odland.⁵⁷

L'analyse des protéines épidermiques permet de distinguer trois groupes différents : dans les types 1 et 2, il y a une anomalie du passage de la profilaggrine à la filaggrine, et dans le type 3 une anomalie d'expression de la profilaggrine.⁵⁶

Récemment (en 2006), des mutations du gène **ABCA12** (déjà impliqué dans certaines formes d'ichtyose lamellaire) ont été décrites chez des enfants atteints.⁵⁴

5) Les ichtyoses acquises :

L'ichtyose acquise donne un tableau clinique et un aspect histologique proche de l'ichtyose vulgaire. Elle est souvent associée à un prurit.

C'est une maladie rare qui est probablement due à une prédisposition héréditaire latente.

Elle se développe particulièrement comme syndrome paranéoplasique (maladie de Hodgkin, autres lymphomes et leucémies, carcinomes pulmonaires et mammaires et autres tumeurs solides, maladie de Kaposi, sarcomes), comme symptôme de malnutrition, de réaction médicamenteuse (hypervitaminose A, acide nicotinique, allopurinol, butyrophénone, cimétidine, clofazamine, isoniazide) et dans le cadre de diverses maladies systémiques (insuffisance rénale, lupus érythémateux, sarcoïdose, lèpre, sida, hyperparathyroïdie, hypothyroïdie).

Le traitement de l'ichtyose acquise repose sur le traitement de la maladie sous-jacente et peut s'accompagner d'un traitement topique identique à celui des ichtyoses héréditaires.⁵⁸

C. Etude paraclinique :

1) Histologie conventionnelle : (Tableau 2)

Elle permet d'identifier l'agranulose ou l'hypogranulose de l'ichtyose autosomique dominante, l'hyperkératose épidermolytique de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse et de l'ichtyose bulleuse, les vacuoles lipidiques du syndrome de Dorfman-Chanarin et la kératose folliculaire avec calcification dans la couche cornée de l'ichtyose dominante liée à l'X.

Tableau 2 : Résultats des examens de laboratoire dans les ichtyoses héréditaires isolées

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

2) La microscopie électronique :

Elle est utile pour visualiser l'agrégation des filaments intermédiaires de kératine (tonofilaments) dans l'hyperkératose épidermolytique et l'absence de disques lipidiques dans les corps lamellaires dans le kératome malin.⁵⁹

3) Un trichogramme :

L'analyse des cheveux est un examen simple qui doit être systématique en cas d'alopecie car il peut permettre la mise en évidence d'anomalies pilaires spécifiques.⁶⁰

Dans le syndrome de Netherton, on note en microscopie optique un aspect de cheveu bambou ou trichorrhexie invaginata (*fig.36A*). Cette anomalie spécifique n'apparaît que tardivement dans l'évolution, en général vers l'âge d'un an.

Dans la trichothiodystrophie existe également une anomalie pilaire spécifique qui n'est visible qu'en microscopie polarisée. Il s'agit d'un aspect de cheveu tigré qui se traduit par une alternance régulière de bandes de couleurs différentes (*fig .36B*). Cette anomalie, à l'inverse du syndrome de Netherton, est présente dès la naissance. Cet aspect tigré n'est cependant pas pathognomonique de trichothiodystrophie et ce diagnostic devrait idéalement être confirmé par la mise en évidence en chromatographie d'une diminution des acides aminés soufrés.⁶¹

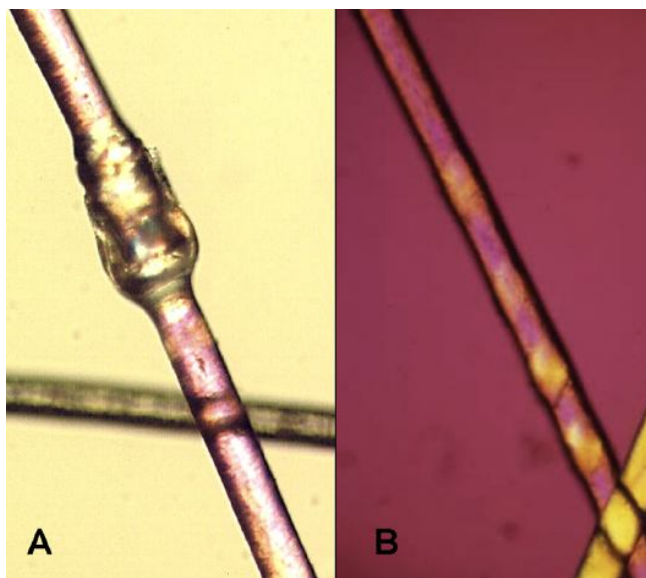


Fig.36. Dysplasies pilaires observées dans les ichtyoses.

A : Syndrome de Netherton : examen en microscopie optique d'une trichorrhexie invaginata.

B : examen en microscopie polarisée d'une trichothiodystrophie (alternance de bandes sombres et claires).

4) Les tests enzymatiques :

De la stéroïde sulfatase et de la transglutaminase kératinocytaire, permettent de poser le diagnostic d'une ichtyose récessive liée au sexe et d'une ichtyose lamellaire déficiente en transglutaminase kératinocytaire.⁵⁹

Ces tests visent à mettre en évidence la perte ou la diminution de l'expression de certaines protéines par immunomarquage ou l'absence ou la diminution de certaines activités enzymatiques sur les cellules en culture. Ces investigations nécessitent fréquemment la mise à disposition de biopsies cutanées fraîches ou congelées. En conséquence, afin d'éviter aux patients de répéter les biopsies, il convient de prévoir d'emblée un prélèvement fixé, un prélèvement congelé, voire une culture cellulaire.

Le choix de la ou des technique (s) à mettre en œuvre va dépendre du gène suspecté.

En cas de suspicion d'ichtyose due à des mutations des kératines 1 ou 10, de LEKTI⁶² ou de la transglutaminase1, on peut demander la réalisation d'un immunomarquage à l'aide d'un anticorps dirigé spécifiquement contre la protéine en cause (*fig.37*). En cas de

marquage absent ou diminué, on s'oriente vers une ichtyose avec mutations du gène correspondant. Néanmoins, un immunomarquage positif n'élimine pas une ichtyose due à un déficit de la protéine ciblée. En effet, certaines mutations conduisent à l'expression d'une protéine qui est présente mais dont l'activité enzymatique est très réduite ou absente. C'est le cas, notamment, des patients atteints d'ichtyose en pourpoint due à des mutations de TGM1 (*fig.37*). Idéalement dans ce cas, l'immunomarquage de la transglutaminase 1 doit donc être couplé à la réalisation d'un **dosage d'activité enzymatique**.

A l'aide de techniques enzymatiques, on peut doser certaines activités enzymatiques sur les cellules en culture. Il s'agit en particulier du dosage de l'activité enzymatique de la Fatty Aldéhyde Deshydrogénase sur biopsie cutanée. La mise en évidence d'une diminution de l'activité enzymatique est en faveur du diagnostic du syndrome de Sjögren-Larsson.⁶¹

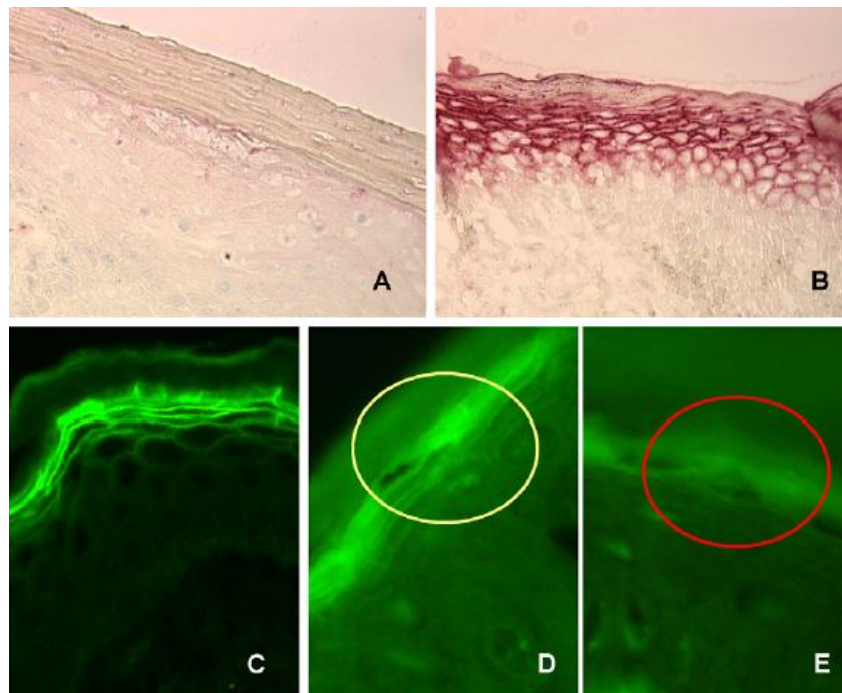


Figure 37 : Analyse de la transglutaminase 1 sur biopsie cutanée.

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.

5) Biologie moléculaire :

Les examens moléculaires des différents gènes impliqués dans les ichtyoses permettent de poser un diagnostic très précis mais sont actuellement coûteux.⁵⁹

Il est donc impératif d'essayer de cibler cette analyse moléculaire par réalisation des examens précédemment décrits.

Ainsi, la mise en évidence d'une anomalie d'expression de la transglutaminase ou d'une perte d'activité enzymatique de la transglutaminase 1 fait suspecter une ichtyose due à des mutations du gène TGM1 et devra conduire à cibler l'analyse moléculaire sur la recherche de défauts moléculaires de ce gène. De même, la mise en évidence d'une anomalie d'expression de LEKTI fait suspecter un syndrome de Netherton et doit conduire à cibler l'analyse moléculaire sur la recherche de défauts moléculaires du gène SPINK5.⁶¹

6) Tests biologiques standards :

Une suspicion de syndrome de Netherton doit conduire à un dosage des Ig E totales et spécifiques (en particulier dirigées contre les trophallergènes), ainsi qu'à un dosage des éosinophiles. Ces paramètres biologiques sont augmentés dans le syndrome de Netherton.⁶¹

7) Autres tests sanguins :

Devant une suspicion de syndrome de Dorfman-chanarin, il convient de rechercher des granules lipidiques dans les polynucléaires. Devant une suspicion de trichothiodystrophie, il convient d'étudier la réparation de l'ADN.⁶¹

D. Diagnostic d'une ichtyose :

1) Diagnostic positif :

Il repose sur une stratégie basée sur un examen clinique suivi d'explorations complémentaires.

a. L'interrogatoire de la famille :

Cet interrogatoire va permettre de relever d'éventuels antécédents personnels ou familiaux d'ichtyose dans la famille, ainsi que l'existence éventuelle d'une consanguinité (la transmission des ichtyoses congénitales est autosomique récessive, à l'exception de l'ichtyose bulleuse qui est de transmission autosomique dominante). Lorsque l'enfant n'a pas été examiné à la naissance, l'interrogatoire va permettre d'informer le médecin sur l'aspect de la peau à naissance.⁶³

b. L'examen clinique :

Plusieurs aspects peuvent s'observer en période néonatale : EICS (Fig. 38A), bébé collodion (Fig. 38B) ou fœtus harlequin (Fig. 38C), forme gravissime et souvent létale. Il faut noter que si l'interrogatoire est défailant, la constatation d'une déformation du pavillon des oreilles peut témoigner d'un état de bébé collodion à la naissance (Fig. 38D).

L'enfant peut aussi présenter des érosions cutanées ou des bulles (Fig. 38E) dans le cas d'une ichtyose bulleuse.

L'aspect néonatal correspond le plus souvent à un état transitoire, en dehors de l'EICS qui va persister.



Figure 38. 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. Ichtyose bulleuse : bulles ou érosions postbulleuses.

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 (Fig. 39A), soit il évolue vers une IL. Cette dernière est le plus souvent généralisée (Fig. 39B). Plus rarement, il s'agit d'une forme en pourpoint (Fig. 39C).⁶⁴ Dans l'ichtyose bulleuse, les lésions bulleuses vont disparaître pour laisser place à des lésions hyperkératosiques.⁶³

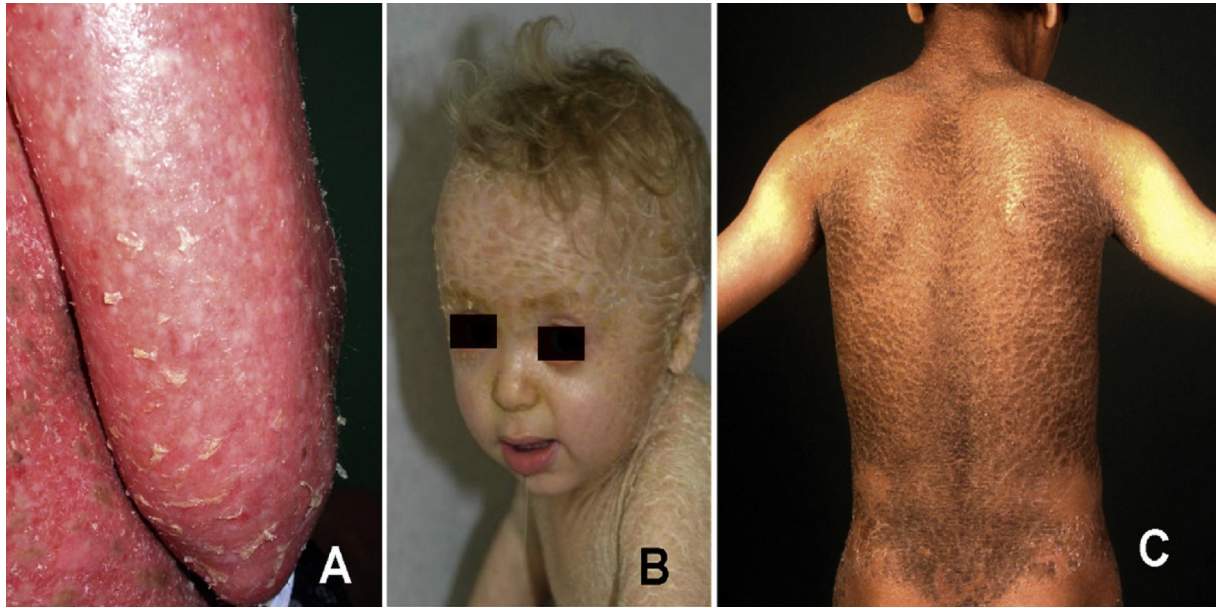


Figure 39. Aspect cliniques observés après la naissance.

A. EICS.

B. IL classique généralisée : présence de larges squames brunâtres sur l'ensemble du corps.

C. IL en pourpoint : larges squames sombres et épaisses atteignant le tronc, le cuir chevelu, les plis à moindre degré, respect du visage et des membres.

Certaines présentations cliniques permettent d'emblée de suspecter le gène causal et de cibler l'analyse moléculaire. C'est le cas du bébé collodion à guérison spontanée (mutations de *TGM1* ou *ALOX12B*), du fœtus harlequin (mutations d'*ABCA12*), de l'ichtyose bulleuse (mutations des *kératines 1* ou *10*) et de l'IL en pourpoint (mutations de *TGM1*).⁶⁴

Certains signes cliniques permettent également de faire suspecter le gène en cause. En présence d'une érythrodermie associée à une desquamation fine des extrémités

(Fig.40A), des poussées inflammatoires ressemblant à une dermatite atopique (Fig.40B), des lésions à type d'ichtyose linéaire circonflexe sur les membres (Fig.40C) ou une alopecie faite de cheveux courts et cassants (Fig.40D), il convient d'évoquer un syndrome de Netherton. Devant une EICS avec alopecie, l'autre diagnostic à évoquer est une trichothiodystrophie.⁶³

L'association d'une atteinte importante du cou et d'une kératodermie palmoplantaire épargnant le centre de la paume fait évoquer préférentiellement une ichtyose due à des

mutations de l'*Ichthyin*. Une hyperlinéarité palmaire et une atteinte périombilicale font évoquer une ichtyose due à des mutations de *CYP4F22*.⁶⁵



Figure 40. 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. Alopecie faite de cheveux cassés courts.

Certaines EICS sont également associées à des anomalies extracutanées (neurologiques, oculaires, hépatiques, musculaires ou atopiques) dont la découverte permet de guider le diagnostic étiologique.

Cette évaluation clinique est fondamentale pour orienter le diagnostic. Néanmoins, à elle seule, elle ne suffit pas à faire le diagnostic étiologique et des investigations complémentaires doivent être mises en œuvre.

c. Les investigations paracliniques :

Le choix des examens à réaliser est basé sur l'étape initiale d'évaluation clinique (Tableau 3).

L'intérêt de ces investigations réside dans l'obtention facile et rapide d'une orientation diagnostique. L'utilisation de ces tests, en préalable à l'analyse moléculaire, permet donc de faciliter cette analyse en la ciblant sur le gène suspecté. L'analyse moléculaire sera donc plus restreinte et par voie de conséquence plus rapide et moins coûteuse.⁶³

Tableau 3 : Tests diagnostiques d'orientation à réaliser selon le type d'ichtyose.

A. Icthyoses sans anomalie associée			
Type d'ichtyose	Gène responsable de l'affection		Test(s) diagnostique(s)
Érythrodermie ichtyosiforme bulleuse	<i>Kératine 1 ou 10</i>		Marquage cutané <i>Kératine 1 et 10</i>
Icthyoses lamellaires ou EICS	Transglutaminase 1 (TG1)		Marquage cutané négatif de la transglutaminase 1
	Lipoxygénases 3, 12B Ichthyn (Récepteurs pour les lipides cutanés) Transporteur <i>ABCA12</i> Cytochrome P450 Autres non identifiés à ce jour		
B. Icthyoses 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	<i>CGI-58</i> et <i>PNPLA2</i>	Vacuoles lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles (frottis sanguin)
Syndrome de Netherton	Dysplasie pileaire Allergies	<i>SPINK5</i> : 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	<i>Fatty aldéhyde déshydrogénase (FALDH)</i>	Déficit en <i>fatty aldéhyde déshydrogénase</i> (culture de fibroblastes ou de kératinocytes)
Icthyose et cholangite sclérosante	Hépatique	Claudin-1	

2) Diagnostic étiologique :

a. Analyse moléculaire :

À ce jour, le diagnostic étiologique de certitude repose sur l'analyse moléculaire. Cette analyse moléculaire est indispensable à la réalisation éventuelle d'un diagnostic prénatal. Il est donc impératif d'essayer de cibler cette analyse par réalisation des examens précédemment décrits.

(Voir chapitre biologie moléculaire dans l'étude paraclinique)

b. Stratégie du diagnostic étiologique :

Le premier cas de figure est l'existence d'une orientation diagnostique après un examen clinique soigneux. Dans ce cas, seront réalisés dans un premier temps les tests diagnostiques rapides, adaptés s'ils sont disponibles (Tableau 3).

Le second cas de figure, qui est le plus fréquent, est l'absence d'orientation diagnostique après l'examen clinique. Dans ce cas, il convient de demander la réalisation des tests disponibles facilement, c'est-à-dire : tests biologiques standards (IgE et éosinophilie), immunomarquage *TGM1* et *LEKTI*, recherche de granules lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles.

Si l'un de ces tests montre une anomalie, il convient alors de demander l'analyse moléculaire du gène correspondant.

Si les tests sont négatifs ou non disponibles, il convient alors de demander l'étude de l'ensemble des gènes.⁶³

c. L'intérêt du diagnostic étiologique :

Quel est l'intérêt de déterminer le type d'ichtyose dont est atteint le patient ?

La détermination du diagnostic étiologique permettra d'améliorer la prise en charge des patients en permettant de :

- dépister précocement, traiter et suivre les anomalies associées qui doivent être dépistées (Tableau 3B) ;
- choisir les traitements adaptés et éviter les traitements non adaptés dans certaines formes d'ichtyose où l'anomalie de barrière cutanée est extrême (tacrolimus, à utiliser avec précaution dans le syndrome de Netherton) ;
- évaluer de manière la plus optimale possible le pronostic en termes de complications et d'évolution à court et long termes ;
- apporter au patient et à sa famille un conseil génétique précis, en particulier concernant le risque de récurrence dans la fratrie ;
- envisager un diagnostic prénatal en cas de souhait de nouvelle grossesse.

La détermination du diagnostic étiologique permettra également d'étudier la corrélation génotype-phénotype et de permettre la mise en place de nouvelles approches thérapeutiques et pharmacologiques, en particulier à type de thérapie de remplacement.⁶³

3) Diagnostic différentiel :

Généralement le diagnostic positif de l'ichtyose est aisé ; il est évident devant la constatation de squames visibles sur une peau épaisse. Il est d'autant plus aisé s'il se révèle par un tableau de bébé collodion ou de fœtus arlequin. Cependant des doutes peuvent survenir lorsqu'on est confronté à des ichtyoses se révélant par une érythrodermie néonatale et dans ce cas on doit écarter toutes les autres étiologies du « bébé rouge » ou à des ichtyoses comportant des éruptions bulleuses évoquant les autres causes de dermatoses bulleuses du nouveau-né.

a. ERYTHRODERMIE NEONATALE :

a.1. L'infection :

La majorité des infections périnatales ou néonatales se traduisent par une éruption cutanée, le plus souvent causée par le streptocoque A. Cependant, une minorité se manifeste par une érythrodermie.

✚ Le syndrome du choc septique :

Il est dû au staphylococcus aureus et ses toxines. Il se manifeste à la naissance ou juste après par une fièvre, une hypotension et un état de choc suite à la transmission du S. aureus toxigène à partir d'une infection utérine ou au moment de l'accouchement. Le rash cutané initial est extensif et ressemble à la scarlatine et peut évoluer en une érythrodermie.

✚ La candidose cutanée congénitale :

Le mode de transmission est ici prénatal. L'éruption cutanée est inconstante. Elle débute dès la naissance par des macules érythémateuses évoluant vers des vésiculopustules touchant le tronc, les paumes et les plantes et parfois les ongles avec périonyxis associé. La région du siège et les muqueuses sont souvent épargnées.

a.2. Les syndromes d'immunodéficience :

Ces syndromes sont rarement symptomatiques à la naissance du fait de l'action protectrice des anticorps maternels.

✚ Le syndrome d'OMENN :

Il s'agit d'un tableau associant une érythrodermie néonatale résistante aux traitements locaux, un retard staturo-pondéral, des adénopathies diffuses siège d'une prolifération de cellules de type histiocytaire, associée à une alopecie diffuse, une hépatosplénomégalie, des infections. Cette maladie rare, transmise selon un mode autosomique récessif, due à des mutations des gènes Rag1 et Rag2, est caractérisée par une infiltration massive de

lymphocytes T activés au niveau de l'épiderme, du derme et de l'épithélium digestif et hépatique.

L'évolution était fatale avant la greffe de moelle osseuse.

La réaction greffon contre hôte :

Elle se rencontre surtout chez les enfants avec une immunodéficience touchant les lymphocytes T, mais aussi chez les nouveau-nés immunocompétents, après passage transplacentaire de lymphocytes maternels au cours de la vie intra-utérine. Les manifestations cliniques associent fièvre, rash morbilliforme, pouvant évoluer dans les formes sévères vers une érythrodermie avec hépatosplénomégalie et des adénopathies. Sur le plan biologique, on retrouve une lymphocytose et une éosinophilie.

Chez les enfants immunodéficients, la réaction greffon contre l'hôte survient au cours des trois premières semaines de vie, mais peut être présente à la naissance sous forme d'une érythrodermie. Par contre, chez les nouveau-nés immunocompétents avec un nombre réduit de cellules transférées, la symptomatologie clinique est minime, et peut consister en un rash maculaire transitoire.⁶⁶

a.3. Les désordres métaboliques :

Déficit en biotinidase :

Il se manifeste en moyenne vers le troisième mois de vie par une hypotonie, une léthargie et des convulsions. Les lésions cutanées ressemblent à celle de l'acrodermatite entéropathique et l'alopécie est irrégulière. Du fait de la faible concentration de biotine dans le lait maternel, les bébés nourris au sein peuvent être symptomatiques plus tôt que les bébés nourris au lait artificiel.

Avec une substitution précoce en biotine, la symptomatologie cutanée et neurologique disparaît complètement.

✚ Déficit en holocarboxylase synthétase :

Il se manifeste par une érythrodermie néonatale et une alopecie. Les nouveau-nés présentent un tableau aigu avec une acidose, une déshydratation et un coma. En l'absence de traitement, la majorité d'entre eux meurent au cours de la première semaine.

✚ Déficit en acides gras essentiels :

Il est connu pour être responsable d'une érythrodermie ichtyosiforme. Ce déficit peut être le résultat d'une malabsorption, d'une maldigestion, d'une gastroentérite, d'une malnutrition ou encore d'une fibrose kystique.⁶⁷

a.4. Les médicaments :

L'érythrodermie néonatale a été rapportée pour la ceftriaxone et la vancomycine qui causent un érythème généralisé et une hypotension par libération d'histamine.

a.5. Les pathologies dermatologiques :

✚ La dermatite séborrhéique infantile :

Elle se manifeste typiquement au cours des premiers mois de vie. Elle se caractérise par une desquamation jaunâtre et inflammatoire du scalp avec atteinte des plis cutanés de la nuque, des aisselles et de l'aîne. Rarement, elle se présente sous la forme d'une érythrodermie qui dans 50% des cas évolue vers un psoriasis.

✚ La dermatite atopique : (figure 41)

Elle se manifeste rarement par un tableau d'érythrodermie néonatale. En faveur de ce diagnostic, on retiendra surtout la topographie des lésions au début (convexités, face d'extension des membres, respect du siège) mais aussi les antécédents familiaux d'atopie, un état général souvent conservé et une réponse rapide au traitement symptomatique (dermocorticoïdes).



Figure 41 : Dermatite atopique sévère avec cheveux courts et secs.

✚ Le psoriasis :

Il est exceptionnel à la période néonatale. Il peut être similaire à l'EICS, avec cependant une histoire familiale positive et des zones de peau saine. Cette forme de psoriasis est la plus difficile à traiter et peut se compliquer par une pustulose et une arthropathie précoce.⁶⁸

✚ Le pityriasis rubra pilaris :

Il est rare et caractérisé par des plaques squameuses et érythémateuses similaires au psoriasis et l'hyperkératose folliculaire. Sa forme congénitale a déjà été décrite. Elle est transmise selon un mode autosomique dominant et peut persister toute la vie, contrairement à la forme acquise.

✚ La mastocytose cutanée diffuse :

Elle peut être présente à la période néonatale avec une peau épaissie de façon diffuse, parfois pâteuse. On peut observer de multiples papules oranges ou une érythrodermie diffuse, ainsi que des bulles extensives mimant un syndrome cutané staphylococcique. Le signe de Darier, à savoir une réaction vive de la peau au frottement, est positif.⁶⁶

b. DERMATOSE BULLEUSE NEONATALE:

b.1. Dermatose bulleuse infectieuse :

✚ Epidermolyse aigue staphylococcique :

Elle survient lors d'une infection par un staphylocoque de type phagique II le plus souvent, au niveau d'un foyer habituellement périonifical. Ce staphylocoque va sécréter une toxine exfoliante responsable d'un décollement de l'ensemble du revêtement cutané donnant à l'enfant l'aspect classique du « bébé ébouillanté ». La peau se décolle (au niveau de la couche granuleuse) à la moindre traction (signe de Nikolsky).

✚ Pemphigus syphilitique de la syphilis congénitale :

Il est exceptionnel. Il s'agit de lésions souvent macérées, érosives, croûteuses et inflammatoires, périonificielles et palmoplantaires.

Le diagnostic repose sur les sérologies spécifiques de la mère et de l'enfant.⁶⁹

b.2. Dermatose bulleuse congénitale :

✚ L'épidermolyse bulleuse congénitale :

Elle est rare et due à un défaut de cohésion dermoépidermique ou intraépidermique d'origine génétique. Cette fragilité cutanée se traduit souvent dès la naissance par des bulles et des érosions postbulleuses cutanées et parfois muqueuses.

L'épidermolyse bulleuse simple est caractérisée par un début tardif et un respect total des muqueuses; par opposition, l'épidermolyse bulleuse de Herlitz est une forme très grave, avec un début intra-utérin et une participation importante des muqueuses.⁶⁹

L'incontinentia pigmenti :

C'est une génodermatose rare liée à l'X, classée parmi les syndromes neurocutanés. La maladie doit son nom à l'incontinence pigmentaire dermique observée à la phase tardive de l'éruption cutanée. Dans 50 % des cas, l'IP a une expression purement dermatologique évoluant classiquement en quatre phases successives. Les signes cutanés apparaissent dans les 6 premières semaines de vie dans plus de 90% des cas.⁷⁰

La poikilodermie bulleuse type Weary :

C'est une génodermatose rare, à transmission autosomique dominante. Les lésions bulleuses ne sont habituellement pas congénitales, mais apparaissent plutôt dans les six mois de vie. Elles s'estompent dans l'enfance ou l'adolescence laissant place à une poikilodermie. Le pronostic est bon.

c. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DU BEBE COLLODION :

L'aspect classique du bébé collodion ne pose aucun problème de diagnostic. Dans ses formes atypiques, le diagnostic différentiel reste centré sur les ichtyoses congénitales surtout celles se révélant par une érythrodermie néonatale telle l'EICB, ainsi que sur le fœtus arlequin.

D'autres pathologies de part leurs révélations néonatales particulières peuvent prêter à confusion avec le bébé collodion ; tel est le cas du psoriasis érythrodermique néonatal et de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée à l'X qui s'observe volontiers à la naissance avec un aspect collodionné de la peau, moins intense, suivi d'une desquamation en grands lambeaux.⁶⁶

4) Diagnostic anténatal :

Le diagnostic anténatal en dermatologie recouvre deux types de situations :

- Le diagnostic anténatal des génodermatoses dans les familles à risque, c'est-à-dire lorsqu'il existe des antécédents familiaux ;
- Le diagnostic lors d'une échographie prénatale systématique d'anomalies cutanées ou orientant vers une génodermatose, malgré l'absence de risque particulier connu à priori.

a. Echographie ou IRM anténatale :

Ces techniques non invasives ont l'inconvénient d'être bien plus tardives que la biopsie de trophoblaste (deuxième ou troisième trimestres).

Dans le contexte d'une grossesse à risque, elles permettent de détecter certaines anomalies morphologiques cutanées ainsi que diverses anomalies extracutanées associées plus ou moins spécifiques (figure 42). La qualité des informations recueillies reste dépendante de l'expérience de l'utilisateur.



Figure 42 : la peau fœtale sur l'épaule à 29 semaines de la grossesse montrant un épaissement et une desquamation.

Seul le fœtus arlequin a des caractéristiques échographiques particulières ; un faciès particulier avec un profil plat et un nez absent, un ectropion, un eclabion, des oreilles dysplasiques, des membres fixés en flexion et un retard de croissance intra-utérin. Ces éléments sont mieux visibles par une échographie trois dimensions.

Par ailleurs, en l'absence de tout antécédent familial, une échographie anténatale systématique peut dépister une affection cutanée héréditaire ou non, une malformation associée ou une anomalie du liquide amniotique (figure 43).



Figure 43 : image échographique du liquide amniotique d'un fœtus male atteint d'ichtyose à 33 semaines d'aménorrhée démontrant une échogénicité marquée du liquide amniotique.

b. Biopsie de peau fœtale :

Cette technique a longtemps été la seule disponible pour le diagnostic prénatal des génodermatoses comportant une anomalie de structure cutanée détectable par microscopie électronique ou immunofluorescence directe. Le prélèvement cutané guidé par échographie ou sous fœtoscopie ne peut être effectué que lorsque la peau fœtale est suffisamment mature (vers la 20^e semaine de gestation). Cette technique a donc le désavantage d'être plus tardive et d'interprétation plus difficile que le diagnostic génotypique. Elle garde

cependant un intérêt lorsque le gène est encore inconnu (foetus arlequin) ou, même si le gène est connu, lorsque le diagnostic génotypique est en échec.

c. Prélèvement de villosités choriales :

Le prélèvement de villosités choriales s'effectue entre 10 et 13 semaines de gestation. Les avantages d'un diagnostic prénatal précoce doivent être comparés au risque de perte fœtale par prélèvement précoce (1 à 2 %). L'extraction de l'ADN sans culture cellulaire préalable et la rapidité des résultats (1 semaine) de l'étude génotypique constituent ses avantages.

d. Etude du liquide amniotique :

L'amniocentèse vers la 15^e ou la 16^e semaine d'aménorrhée permet d'étudier les cellules (amniocytes) et la composition du liquide amniotique.

L'étude du liquide amniotique et le dosage des œstrogènes urinaires de la mère permettent le diagnostic d'ichtyose récessive liée à l'X.

L'amniocentèse permet une étude biochimique optimale (activité enzymatique, dosage de métabolites). Elle peut aussi être utilisée pour l'étude de cellules desquamatives.

Les cellules amniotiques peuvent, quant à elles, faire l'objet d'une mise en culture pour une étude de l'ADN ou une étude morphologique.

Le risque de l'amniocentèse est qu'elle est à l'aiguille peut être compliquée de blessures superficielles se manifestant à la naissance par des fossettes cutanées.

e. Diagnostic génotypique :

• Direct :

Il consiste à rechercher directement une mutation spécifique et reconnue comme pathogène, ce qui permet un diagnostic de certitude. Diverses techniques de biologie moléculaire, dont la plupart sont basées sur la PCR, sont utilisées. Certaines ne permettent que la détection de mutations préalablement connues. D'autres permettent la détection

puis la caractérisation de mutations inconnues : SSCP (étude du polymorphisme de conformation de l'ADN simple brin), DGGE (recherche de polymorphisme par électrophorèse en gradient dénaturant), clivage d'hétéroduplex, DHPLC (chromatographie haute performance de l'ADN en phase liquide dénaturante), séquençage direct du gène.

• **Indirect :**

Il est indiqué pour les maladies à gène inconnu mais dont la localisation chromosomique est connue. Il est parfois utilisé même lorsque le gène est connu car il permet d'éviter le travail de détection des mutations. Il consiste à étudier la transmission de marqueurs polymorphes génétiquement liés au locus de l'affection, intragéniques ou juxtagéniques. Il s'agit le plus souvent de polymorphismes de répétition de l'ADN (microsatellites, analysés par PCR). L'analyse de l'ensemble de la famille détermine quels sont les marqueurs informatifs de la région, qui seront utilisés pour étudier l'ADN du fœtus. Contrairement au diagnostic direct, il s'agit là d'un diagnostic probabiliste. Le risque d'erreur (très faible) dépend de la distance génétique entre les marqueurs et le gène étudié.⁷³⁻⁷⁵

E. Traitement :

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et se compose de soins locaux quotidiens parfois associé à des traitements systémiques. Le traitement étiologique est rarement possible mais fait l'objet de nombreuses recherches. Une prise en charge pluridisciplinaire au sein d'équipes spécialisées, le plus souvent hospitalière, est nécessaire en collaboration avec les praticiens de ville.

1) Traitement symptomatique de l'ichtyose :

Les cibles du traitement dermatologique sont :

- i. la « xérose cutanée », responsable du prurit et de l'inconfort du patient ;
- ii. « L'épaississement de la peau » responsable d'un aspect inesthétique, de fissures, de crevasses, de limitation de l'amplitude de certaines articulations et d'une diminution de la sensibilité cutanée ;
- iii. « La diminution de la fonction barrière cutanée » responsable de l'augmentation des pertes hydriques cutanées avec risque de déshydratation et de surinfections cutanées bactériennes.⁷⁶

a. Soins locaux :

a.1- Hydratation :

L'hydratation cutanée est essentielle. Elle est obtenue par l'humidification de l'air, des bains prolongés additionnés ou non d'huiles de bain et l'application de crème émoullientes sur peau humide.

Les bains peuvent également être l'occasion, grâce au ramollissement des squames, de l'élimination de l'hyperkératose, manuelle ou par des éponges abrasives.⁷⁷

a.2- Kératolytiques :

Leur but est d'éliminer l'hyperkératose et d'augmenter l'hydratation cutanée. Du fait de la diminution de la fonction barrière de la peau des patients, l'absorption des topiques est très importante et doit inciter à la prudence en particulier avant l'âge d'un an. L'application sur des zones alternées diminue le risque d'intoxication.

De nombreuses préparations sont disponibles sur le marché contenant de l'urée, des α -hydroxyacides (acide lactique, acide glycolique), de l'acide salicylique ou du propylène glycol.

Les préparations à base d'urée à des concentrations entre 5 et 10 % ou d'acide salicylique doivent être évitées en particulier sur des grandes surfaces du fait du risque d'intoxication. L'acide lactique est utilisé à la concentration de 5 %, le propylène glycol peut être utilisé seul jusqu'à 60 % (en particulier en occlusion sur des zones limitées, très hyperkératosiques) ou en association à 20 % avec l'acide lactique à 5 % ou de l'urée à 5%.

Peu d'études méthodologiquement valables sont disponibles concernant l'efficacité de ces produits. L'association propylène glycol 20 % et acide lactique 5 % semble être plus efficace que l'urée seule à 5 % ou le propylène glycol à 20 %.

Le principal effet secondaire est une irritation cutanée.

Le rythme d'application doit être défini par le malade pour obtenir le meilleur rapport efficacité-tolérance et varie d'une à deux applications par jour en général.^{78,79}

a.3- Rétinoïdes :

La vitamine A acide à 0,05 ou 0,1 % (acide tout-transrétinoïque, ATTR) et le tazarotène semblent également efficaces en particulier sur les ichtyoses congénitales non bulleuses, mais sont souvent irritants. Des schémas d'application alternée sur les différentes parties du corps permettent d'améliorer sa tolérance. Ces produits n'ont cependant pas d'AMM dans cette indication. Deux essais anciens montrent une efficacité de l'ATTR à des concentrations

de 0,1 % sur les ichtyoses lamellaires. Des cas cliniques rapportent également une efficacité du tazarotène de 0,05 à 0,1 % à raison d'une fois par jour pendant deux semaines, puis de trois fois par semaine diminué éventuellement à une fois par semaine sur différents types d'ichtyose mais aucune étude contrôlée n'est disponible. De plus, une étude récente montre un risque de passage systémique du tazarotène en particulier lors d'une application quotidienne sur plus d'un tiers de la surface du corps, et ce, pendant plus d'un mois. Ces données doivent donc inciter à la prudence.^{80,81}

a.4- Pimécrolimus et tacrolimus :

Ils ont été proposés dans le traitement du syndrome de Netherton pour lutter contre l'inflammation cutanée. La plus grande absorption percutanée de ces patients doit rendre prudent, en particulier avec le tacrolimus, et justifie un suivi des taux sériques ainsi qu'une surveillance de la fonction hépatique et rénale.

Aucun consensus n'existe sur les schémas d'application du tacrolimus, seul disponible en France, mais aux vues de cas rapportés, il semble raisonnable de commencer par un dosage à 0,03 % à raison de deux applications par jour et de limiter son utilisation à des surfaces réduites et pour de courtes périodes en cas de poussée. En effet, l'utilisation prolongée semble favoriser un phénomène de tachyphylaxie. Des cas d'inefficacité et/ou d'intolérance locale ont été décrits. L'utilisation du pimécrolimus pourrait peut-être diminuer les risques de passage systémique, mais ce produit n'est toujours pas disponible en France. Par ailleurs, ces produits n'ont cependant pas l'AMM dans cette indication et aucune étude contrôlée comparative n'est disponible.^{82,83}

a.5- Autres :

Le « calcipotriol » aurait également une certaine efficacité mais une dose maximale de 50 g par semaine est recommandée et il est irritant. Le tacalcitol n'aurait pas d'effet bénéfique sur les ichtyoses dites rétentionnelles, c'est-à-dire sans hyperprolifération

kératinocytaire. Aucune étude contrôlée n'est disponible, rendant l'interprétation de ces résultats difficile.

Deux cas cliniques portant sur un adulte et un nouveau-né montraient une efficacité de la « N-acétylcystéine topique à 10 % » (émulsion eau dans huile) à raison de deux applications par jour dans le traitement de l'ichtyose lamellaire avec une bonne tolérance clinique après cinq semaines et six mois de traitement.

Enfin, le « liarozole », un dérivé imidazolé, est le premier représentant de sa classe, les inhibiteurs du métabolisme de l'acide rétinoïque, a montré dans une étude contrôlée contre placebo droite-gauche en double insu portant sur 12 patients atteints de différents types d'ichtyoses génétiques, une efficacité de cette molécule sous forme topique à 5 %. Un passage systémique existait en particulier chez les patients atteints d'ichtyose bulleuse sans conséquence hématologique ni « biochimique » ni urinaire. Une diminution du taux d'estradiol était notée ainsi qu'une sensation de peau poisseuse après application de la crème.⁸⁴⁻⁸⁶

b. Traitement systémique :

Les rétinoïdes (acitrétine, Soriatane®) sont le traitement de choix des ichtyoses sévères, en particulier des ichtyoses lamellaires et bulleuses. Leur utilisation améliore l'état cutané en diminuant l'hyperkératose et en augmentant la tolérance à la chaleur, elle prévient ou améliore les ectropions. Pour les ichtyoses bulleuses, la posologie initiale doit être basse (0,3 mg/kg par jour) et augmentée très progressivement du fait du risque de poussée bulleuse. Pour les ichtyoses lamellaires, la dose initiale est plus élevée (0,5–1 mg/kg par jour), puis augmentée en fonction des résultats. Chez l'enfant, à propos de 46 cas, il a été établi que la posologie moyenne efficace était de 0,5 mg/kg par jour. Après obtention d'un résultat satisfaisant, la dose minimale efficace devra être recherchée : l'efficacité de l'acitrétine est purement suspensive, nécessitant un traitement au long cours. Il convient

également de privilégier les traitements intermittents et de favoriser les associations avec des topiques kératolytiques ou émollients.

Un bilan préthérapeutique est nécessaire incluant un hémogramme, un bilan lipidique, hépatique et un test de grossesse chez la femme en âge de procréer, puis surveillé régulièrement. Chez la femme, un traitement par isotrétinoïne peut être essayé. En effet, à la différence de l'acitrétine qui nécessite de poursuivre une contraception trois ans après l'arrêt du médicament, seul un mois est nécessaire. Enfin, en cas d'utilisation prolongée, une atteinte squelettique est possible avec soudure prématurée des cartilages de conjugaison chez l'enfant et calcifications des tendons et des ligaments, hyperostose ou ostéoporose chez l'adulte nécessitant un bilan osseux initial, puis une surveillance annuelle de la courbe de croissance et des radiographies.

Les autres effets secondaires sont classiques, sécheresse cutanéomuqueuse, prurit, effluvium télogène, fragilité unguéale, troubles digestifs, élévation des transaminases et anomalies du bilan lipidique.⁸⁷⁻⁹⁰

2) Traitement étiologique :

a. Thérapie de remplacement :

La thérapie de remplacement consiste à apporter directement sur la peau dans un topique ou par voie systémique la protéine manquante ou une protéine située en aval de la protéine déficiente.

Un essai contrôlé, randomisé, en double insu gauche-droite effectué in vivo sur cinq patients atteints du syndrome de Netherton n'a malheureusement pas montré de supériorité de l'alpha 1 antitrypsine par rapport au placebo.

Dans la maladie de Gaucher, la thérapie substitutive par β -galactosidase n'a malheureusement que peu d'action sur l'atteinte neurologique responsable du décès précoce des enfants avec atteinte cutanée (type II).⁹¹

b. Régime spécifique :

Dans le syndrome de Refsum, le régime pauvre en acide phytanique, peu efficace sur la peau, est surtout utile pour le pronostic extracutané.

c. Thérapie génique :

Les techniques de thérapie génique, bien que trouvant aujourd'hui leurs limites dans les systèmes de transfert et d'expression, ouvrent un champ prometteur de la recherche médicale.

La peau, et notamment l'épiderme, offre un modèle de recherche particulièrement adapté pour des expériences de thérapie génique somatique. En effet, elle présente divers avantages : les conditions de culture permettant la croissance rapide des kératinocytes, sont bien maîtrisées ; des kératinocytes à forte capacité multiplicative, dérivés directement des cellules souches peuvent être maintenus en culture et transduits ; la culture de kératinocytes est utilisée en routine pour réaliser des greffes autologues dans le cas de traitement de grands brûlés avec maintien de la greffe à long terme ; dans le cas de problèmes tels qu'une réaction de rejet ou de toute autre complication, la greffe peut être facilement enlevée et d'une façon générale elle constitue un tissu particulièrement accessible pour les transferts de gènes curatifs in vivo. En outre, la thérapie génique cutanée répond à des objectifs divers ayant des implications dans le traitement des génodermatoses, des troubles de la cicatrisation, des affections systémiques, dans la modulation de la réponse immunitaire et les cancers de la peau.

Dans les ichtyoses, la thérapie génique par la réintroduction d'un gène fonctionnel dans la peau des patients permettrait une guérison temporaire ou définitive. Elle nécessite cependant la connaissance du gène responsable de l'ichtyose, la pénétration du gène fonctionnel dans les kératinocytes, sa transcription de façon prolongée et l'innocuité du vecteur utilisé.

Différentes études sont en cours sur des modèles animaux ou sur des kératinocytes humains en culture.

Pour les ichtyoses lamellaires type 1, les kératinocytes de patients atteints n'exprimant pas la transglutaminase 1 ont été transduits par des constructions rétrovirales porteuses de la forme sauvage de l'enzyme, puis greffés sur des souris immuno-déficientes. L'épiderme ainsi reconstitué montre une expression restaurée de TGM1 et une réversion phénotypique complète sur la base de critères cliniques, histologiques et fonctionnels. Cependant, la limite de cette expérience réside dans la durée d'expression du transgène, qui n'a pu dépasser un mois.

L'ichtyose liée à l'X généralement moins sévère que l'ichtyose lamellaire est caractérisé par une hypertrophie épidermique et un défaut de desquamation imputable au défaut d'expression de l'arylsulfatase C. La transfection de l'ADNc sauvage correspondant a permis de mettre en évidence une amélioration de la maturation cellulaire et une correction partielle du phénotype des kératinocytes de patients. Plus récemment, une correction du phénotype pathologique de kératinocytes de patients, évalué en termes d'architecture tissulaire, d'apparence clinique et de fonctionnalité, a été observée après transfert rétroviral et greffe chez des souris. En effet, les kératinocytes transduits reconstituent un épithélium complet après greffe sur souris athymique, possédant les mêmes caractéristiques que l'épithélium issu de donneurs sains, toutefois, l'expression du gène correcteur n'a pu être prolongée au-delà d'un mois.^{92,93}

3) Traitement non spécifique :

a. Symptomatologie extracutanée :

Les manifestations extracutanées devront faire l'objet d'une prise en charge spécifique par les médecins référents dans la spécialité impliquée.

La prise en charge des enfants ichtyosiques doit être dominée par la surveillance de la bonne croissance et d'un développement psychomoteur normal.

L'exposition solaire réduite peut conduire à une carence en vitamine D. la kinésithérapie motrice contrôlera les risques de flossum des doigts.

Les complications sensorielles de l'ichtyose (kératite, bouchons auditifs) nécessitent des consultations spécialisées régulières.

La surveillance de la courbe staturo-pondérale et des apports vitaminiques constituent les temps essentiels de la consultation.⁹⁴

b. Douleur :

Les ichtyoses génétiques sont à l'origine de douleurs physiques et psychiques à la fois du patient et de leur famille qui doivent être pris en charge par un algologue et un psychologue.

c. Nutrition :

Du fait de la desquamation parfois importante de la peau et de l'érythrodermie qui s'y associe dans certaines formes, les apports caloriques quotidiens nécessaires doivent être évalués et la courbe de croissance étroitement surveillée avec l'aide d'une diététicienne et d'un médecin nutritionniste.

De même, un bilan biologique nutritionnel (vitamines, oligoéléments, protidémie) annuel paraît raisonnable dans les formes les plus graves.⁷²

4) Conseil génétique :

Le conseil génétique permet d'informer le couple dont la famille a un cas identifié d'ichtyose, sur les risques de récurrence et la gravité de l'ichtyose congénitale chez la descendance.

Il ne se conçoit que pour les formes sévères d'ichtyose où un avortement thérapeutique peut être proposé (ichtyoses lamellaires, ichtyoses bulleuses, syndrome de Refsum, de Netherton, de Sjögren-Larsson et trichothiodystrophie).

Le conseil génétique est indiqué pour :

- ✧ Les couples ayant des antécédents personnels d'ichtyose congénitale.
- ✧ Les couples ayant des antécédents familiaux d'ichtyose congénitale et une consanguinité.
- ✧ Les couples ayant eu un premier enfant atteint.

L'examen de l'ensemble des membres de la famille, atteints ou indemnes, est souhaitable. Il permet en particulier d'identifier des signes mineurs ayant pu passer inaperçus chez certains individus, du fait d'une expressivité variable. La connaissance du mode de transmission permet d'estimer le risque à priori pour un couple de donner naissance à un enfant atteint. Lorsqu'il existe plusieurs individus atteints dans une famille, le mode de transmission peut généralement être déterminé sans grande difficulté.

Par la suite, un caryotype avec une analyse des chromosomes des parents et des individus atteints dans la famille permet avec quasi-certitude de savoir s'ils sont porteurs ou non d'un gène défectueux.^{71,72}

F. Evolution et pronostic :

L'évolution et le pronostic diffère selon la forme d'ichtyose et dépendent aussi des complications secondaires et même des variations saisonnières pour certaines formes.

1) L'ichtyose vulgaire :

Elle est compatible avec la vie normale. L'évolution est indéfinie et irrégulière avec une aggravation lente au cours de l'enfance et une atténuation possible à la puberté. Des rémissions peuvent être observées en été et sont favorisées par tous les facteurs qui augmentent la transpiration et une aggravation relative peut être observée en hiver.

2) L'ichtyose récessive liée à l'X :

Elle s'améliore aussi par la chaleur mais, contrairement à l'IV, elle s'aggrave avec l'âge sans retentissement cependant ni sur l'état général ni sur l'espérance de vie.

3) L'ichtyose lamellaire :

L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche est une affection invalidante et incompatible avec la vie sociale normale. L'évolution peut être émaillée de période d'amélioration dans l'enfance et surtout après la puberté, notamment en été, mais ces malades supportent mal la chaleur. Souvent l'érythème diminue mais l'hyperkératose peut s'aggraver et un prurit dû à la rétention sudorale peut compliquer la situation.

Pour les autres types d'ichtyose lamellaire, ils ne s'améliorent pas avec l'âge.

4) L'érythrodermie ichtyosiforme congénitale bulleuse :

L'évolution est difficile à prévoir. Des problèmes infectieux peuvent survenir au cours des premiers mois de vie. De ce fait, le taux de mortalité et de morbidité n'est pas négligeable.

Dans l'enfance, les bulles deviennent de moins en moins fréquentes. Elles persistent jusqu'à l'âge de 7-8 ans, devenant rares à l'âge adulte. L'ichtyose est très invalidante car particulièrement inesthétique avec une hyperkératose qui devient épaisse formant des plaques brunes et réalisant l'aspect d'ichtyosis hystrix.

5) Bébés collodion :

Le pronostic vital du bébé collodion est généralement bon. Le pronostic vital immédiat du bébé collodion a été considérablement amélioré par les progrès de la médecine néonatale. La mortalité a diminué, passant de 33% en 1976 à 11% en 1984.⁵¹

Plusieurs études ont évalué le devenir de ces enfants : 48 % d'entre eux évoluent vers une ECINB, 12 % vers une ichtyose lamellaire, 10 % vers une ichtyose vulgaire et 10 % vers une peau normale.

6) Le fœtus arlequin :

Il s'agit d'une affection incompatible avec la vie. Beaucoup meurent in utero. Le décès précoce, dès les premiers jours ou les premières semaines de vie est la règle par insuffisance respiratoire, trouble de l'alimentation, infection, hémorragie ou hyperthermie majeure.

L'évolution des formes les moins sévères ou des cas traités précocement par les rétinoïdes s'est faite vers un aspect d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale sèche.⁹⁵

G. Retentissement sur la vie familiale et scolaire :

1) Introduction :

Un naevus congénital géant, un angiome étendu, ou situé sur le visage, une ichtyose, une maladie de Von Recklinghausen, des cicatrices de brûlures, pour ne citer que les principales, modifient parfois gravement l'aspect d'un individu ; elles interviennent sans doute d'une façon déterminante dans l'image que se fait le sujet de son corps. D'une façon plus complexe, toute modification de la peau lors d'une maladie quelle qu'en soit la cause n'est pas indifférente au plan psychologique.

Il existe pourtant d'extraordinaires différences au niveau de la demande des patients au dermatologiste. Certains patients porteurs de dermatoses altérant fortement leur physionomie n'auront aucun désir de réparation esthétique alors que chez d'autres une anomalie (ou un état perçu comme tel) aussi discret qu'une légère chute de cheveux fera l'objet d'une recherche éperdue de réparation.

De nombreuses maladies de la peau ont une aura de saleté qui intervient aussi bien dans les rapports sociaux et familiaux du patient que dans la perception de son corps. L'utilisation de traitements salissants et/ou malodorants doit être analysée par le prescripteur dans la double perspective d'une aggravation de ce préjudice et aussi de la « punition » que le patient « acceptera » de façon variable selon sa structure psychologique.⁹⁶

2) Retentissement de l'ichtyose sur la vie familiale et scolaire des enfants :

Chez l'enfant, le dermatologue ne doit pas limiter son action à l'atteinte cutanée, mais il doit s'attacher à prévenir les conséquences de ces affections sévères sur l'avenir de ces patients. La mise à disposition des professionnels de santé d'un outil d'évaluation spécifique

destiné à évaluer le fardeau de l'ichtyose devient nécessaire pour une évaluation objective et constructive.

Les pathologies chroniques comme l'ichtyose, qui reste une maladie rare et invalidante, sont difficiles à évaluer par les seuls éléments cliniques ou de qualité de vie tant leur impact peut être multidimensionnel.

Bien qu'il n'existe pas de questionnaire de qualité de vie spécifique, plusieurs questionnaires existants tentent d'évaluer l'une ou l'autre de ces dimensions. Un questionnaire fait à Paris en 2011 pour évaluer le fardeau familial de l'ichtyose de l'enfant montrait que le concept de fardeau pouvait être structuré autour de 5 dimensions : sensation douloureuse, vie quotidienne, relations familiales et personnelles, travail, impact psychologique. La création d'un « module enfant » destiné aux enfants pouvant répondre de façon autonome s'est avérée nécessaire. Le « debriefing cognitive » réalisé dans les conditions habituelles a permis de vérifier la bonne compréhension de chacune des questions posées.

Ce questionnaire le « Family Burden Ichtiosis » prend toutes ces dimensions en considérations pour explorer au sens large le handicap généré par l'ichtyose afin d'exprimer au travers d'un questionnaire le fardeau de la maladie sur la vie quotidienne des patients et de leur famille pour mieux l'anticiper et le prendre en charge.⁹⁷

Une enquête réalisée, en France, auprès d'enfants atteints d'ichtyose héréditaire à l'aide d'un questionnaire envoyé entre le 1^{er} avril 2010 et le 31 mai 2010 aux adhérents de l'association ANIPS ainsi qu'aux patients suivis dans les services hospitaliers de dermatologie pédiatrique conclue que les ichtyoses héréditaires de l'enfant ont un retentissement important sur la vie familiale et scolaire ainsi que sur la qualité de vie qui justifie la mise en œuvre d'actions spécifiques.

Cette étude montre que l'ichtyose a des conséquences temporelles et financières sur la vie de la famille, 38% des familles passaient plus de 30 min/j à appliquer les topiques, 67%

des familles estimaient que l'ichtyose occasionnait plus de travaux ménagers et 87,3% qu'elle occasionnait des dépenses spécifiques (>1000 euro/an dans 20%).

A l'école, l'ichtyose a un impact important sur les performances et les activités : 51% considéraient que les résultats scolaires étaient affectés par la maladie, 43,3% bénéficiaient d'une mesure particulière, essentiellement à type de protocole d'accueil individualisé. Les enfants se sentaient délaissés lors de la formation des groupes dans 48% et n'étaient pas invités aux anniversaires dans 54%. Parmi eux, 76% considéraient que l'ichtyose les gênait dans la pratique du sport. 23% n'allaient pas à la piscine en raison d'une gêne et 12% étaient interdits de piscine.

De ces résultats découlent plusieurs axes de recherche. Tout d'abord la nécessité d'une meilleure information à la fois des professionnels de santé, des patients et des enseignants.

Sur le plan médical, la prise en charge de la douleur et du prurit doit être d'avantage prise en considération. Des mesures d'éducation thérapeutique doivent être instaurées.⁹⁸

3) Prise en charge sociale :

En France, les ichtyoses génétiques sévères sont prises en charge à 100 % par la Sécurité sociale. Cependant, des soins longs, quotidiens parfois coûteux, sont nécessaires, obligeant parfois un membre de la famille à diminuer ou interrompre son activité professionnelle. Un aménagement du lieu d'habitation peut être nécessaire (baignoire). La scolarité ou l'insertion professionnelle peut être difficile. Les familles doivent être alors orientées vers une assistante sociale pour ouvrir un dossier auprès de la maison départementale du handicap qui peut, en fonction du handicap et de revenus des parents, verser différentes aides et allocations.⁷²



Etude pratique

V. Etude pratique :

A. Matériel et méthode:

1) Présentation de l'étude :

Notre étude, rétrospective, porte sur une série de 22 cas d'ichtyoses génétiques chez des enfants dont l'âge varie entre 04 mois et 12 ans, suivis en consultation de dermatologie pédiatrique au service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat durant la période allant de 2008 à 2011

2) But de l'étude :

Le but de cette étude est de :

- ✚ réaliser une étude épidémiologique des cas d'ichtyose recrutés dans notre service de pédiatrie IV.
- ✚ réaliser une description des signes cliniques dermatologiques observés chez les enfants atteints de cette maladie.
- ✚ décrire l'évolution des lésions chez ces enfants.

B. Résultats :

1) Identité des malades:

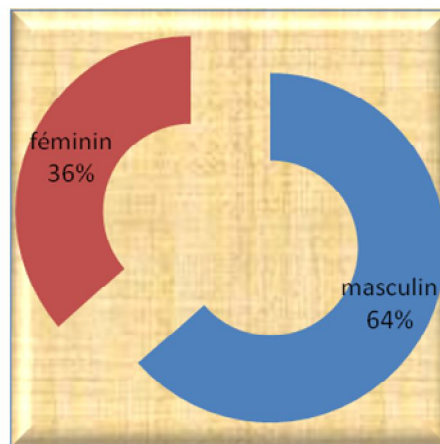
a. L'âge :

L'âge moyen à l'admission des malades de notre série est de 6,16 ans avec des extrêmes allant de 4 mois à 12 ans.

b. Le sexe :

Parmi les 22 enfants concernés dans notre étude, 14 sont de sexe masculin (63,63%) et 8 sont de sexe féminin (36,36%) avec un sexe ratio (M/F) de 1,75.

répartition des patients selon le sexe



2) Antécédents :

a. Antécédents personnels :

5 de nos patients avaient une rhinite allergique, 4 avaient un eczéma atopique et 1 cas avait un asthme. Tous ces malades sont atteints actuellement d'une ichtyose vulgaire.

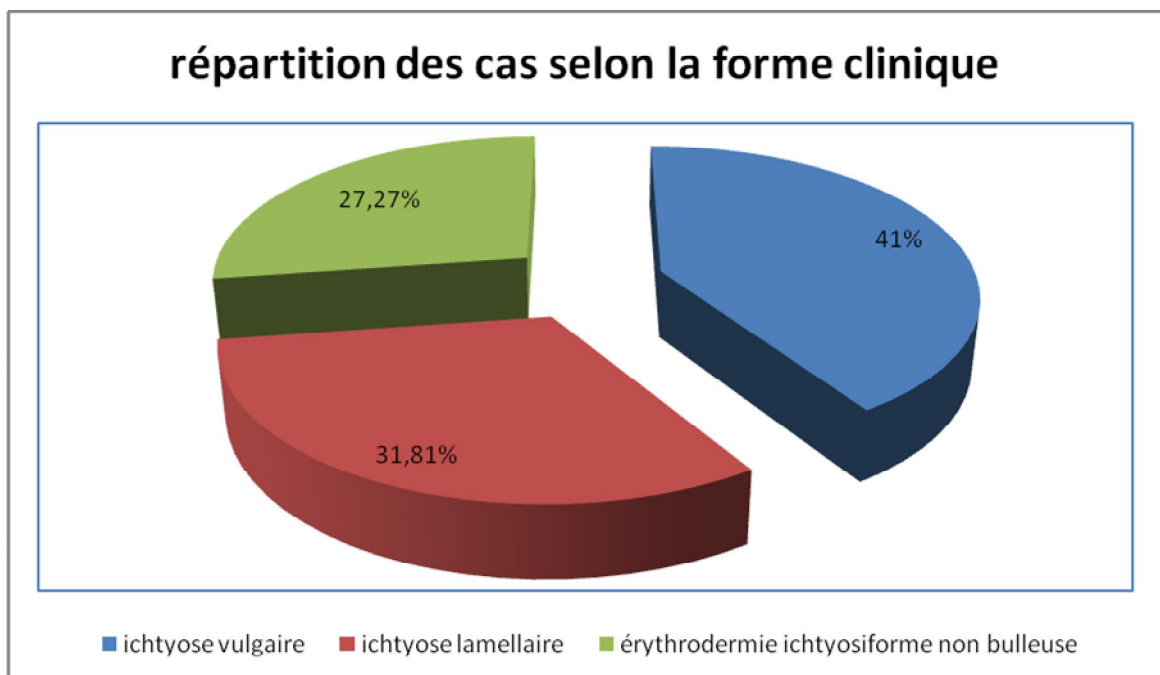
b. Antécédents familiaux :

Tous nos cas avaient la notion d'une consanguinité familiale.

D'autre part, la moitié des cas avaient une notion d'atopie familiale.

3) Etude clinique :

Notre étude a rapporté 9 cas d'ichtyose vulgaire, 7 cas d'ichtyose lamellaire et 6 cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse.



On va diviser ce chapitre en 3 parties selon la forme clinique d'ichtyose et par ordre de fréquence :

a. L'ichtyose vulgaire :

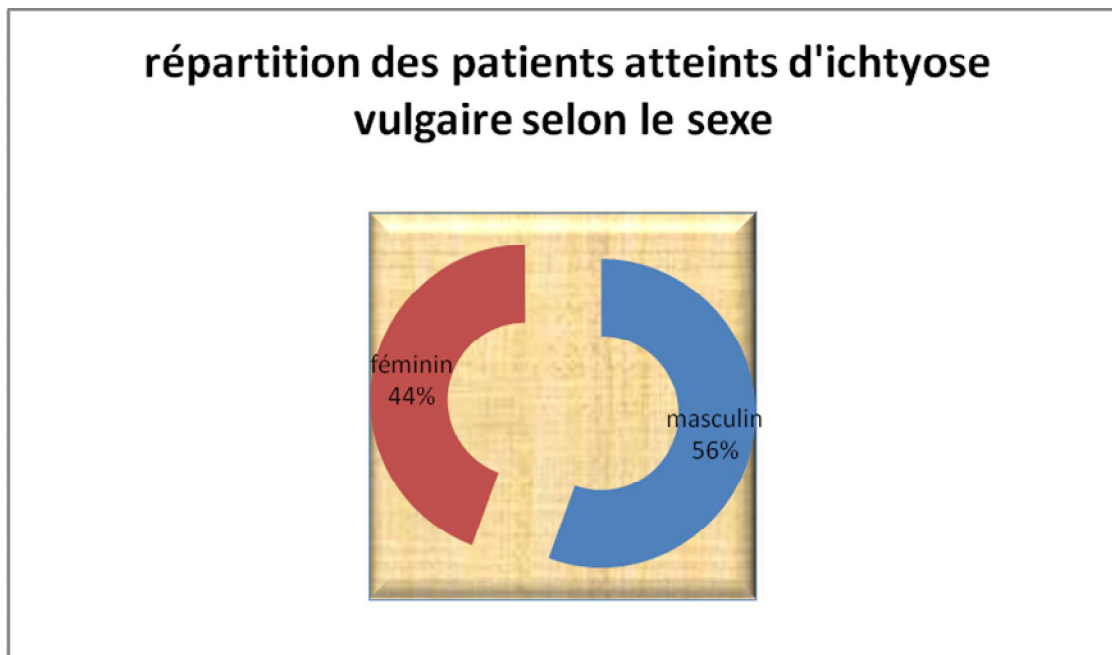
Il s'agit du trouble de la kératinisation le plus fréquent. Les premiers signes apparaissent après six mois environ et parfois à l'âge adulte. La transmission est autosomique dominante.

✧ **Age :**

L'âge des malades atteints d'ichtyose vulgaire à l'admission est variable allant de 7 mois à 6 ans. L'âge de début de la maladie était variable mais toujours supérieur à 3 mois.

✧ **Sexe :**

On a noté 9 cas d'ichtyose vulgaire dont 5 cas de sexe masculin et 4 cas de sexe féminin.



✧ **Signes cliniques :**

Il s'agit de lésions squameuses à type de squames fines blanchâtres ou grisâtres, localisées au niveau du tronc, du dos et de la face d'extension des membres. Ces lésions sont associées parfois à une hyperkératose discrète au niveau des coudes, des genoux ou des chevilles.

On a noté une hyperstriation des paumes des mains et des plantes des pieds. Le cuir chevelu est finement squameux. Une hyperkératose pilaire est associée au niveau des bras avec ou sans atteinte des cuisses chez certains malades (fig. 44, 45 et 46).



Figure 44 et 45 : Ichtyose vulgaire : à gauche des lésions blanchâtres squameuses au niveau du tronc et de la face d'extension des membres, à droite accentuation des plis des mains.



Figure 46 : Ichtyose vulgaire au niveau de : a : tout le corps ; b : dos ; c : face ; d : jambe avec hyperkératose discrète des genoux ; e et f : membres inférieurs

✧ Evolution :

Les lésions susdécrites s'améliorent spontanément en été et dans les climats humides et s'aggravent en hiver.

✧ Association :

Parmi les 9 cas d'ichtyose vulgaire, 5 enfants avaient une rhinite allergique, 4 avaient un eczéma atopique et 1 cas avait un asthme.

✧ **Traitement :**

Le traitement dermatologique a été à base de :

- Crème lavante à pH neutre.
- Emollient
- Crème hydratante
- Antiseptique sur les zones fissurées.

Le tableau ci dessous résume les données qu'on a recueillies chez les patients atteints d'ichtyose vulgaire :

Tableau 4 : tableau récapitulatif des données sur l'ichtyose vulgaire chez les patients recrutés

Forme clinique	Ichtyose vulgaire
Nombre de cas	9 cas
Age des patients	De 7 mois à 6 ans
Age de début	>3 mois
Sexe	5 M 4 F
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ➤ squames fines blanchâtres au niveau du tronc, du dos et de la face d'extension des membres. ➤ +/- hyperkératose discrète au niveau des coudes, des genoux ou des chevilles. ➤ hyperstriation des paumes et des plantes. ➤ Le cuir chevelu est finement squameux. ➤ +/- hyperkératose pilaire des bras +/- cuisses.
Evolution	Amélioration l'été et dans les climats humides et aggravation l'hiver
Association	<ul style="list-style-type: none"> ➤ rhinite allergique (5 cas) ➤ eczéma atopique (4cas) ➤ un asthme (1 cas)
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Crème lavante à PH neutre. ➤ Emollient ➤ Crème hydratante ➤ Antiseptique sur les zones fissurées.

b. Ichtyose lamellaire :

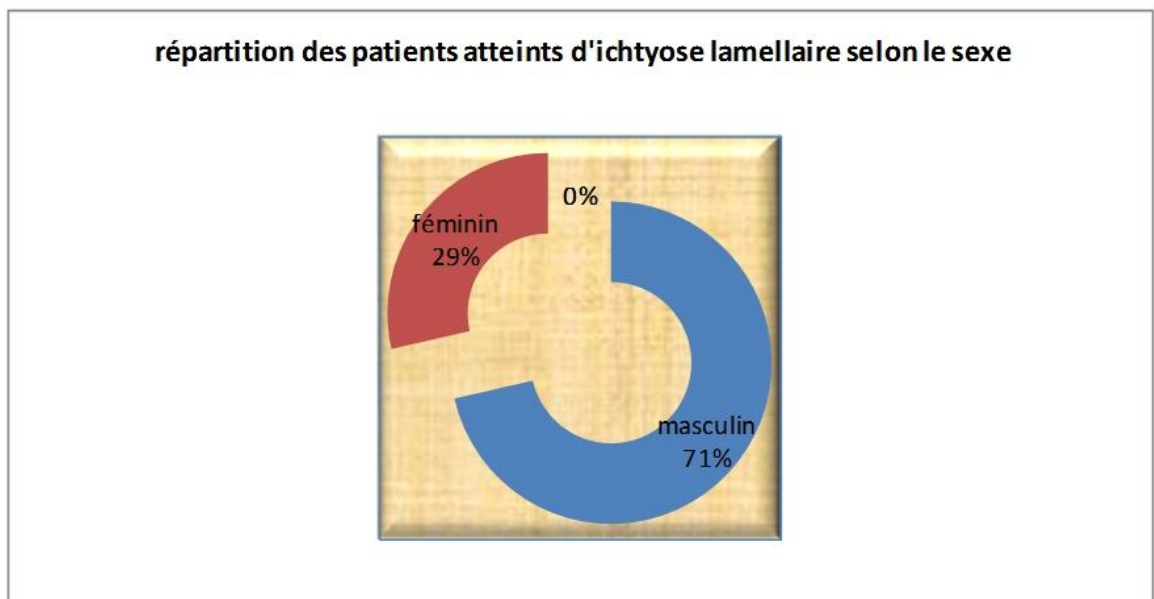
C'est une forme d'ichtyoses congénitales autosomiques récessives. Le début est congénital le plus souvent sous la forme d'un « bébé collodion », mais elles peuvent aussi débiter d'emblée par une érythrodermie ichtyosiforme.

✧ Age :

L'âge des malades atteints d'ichtyose lamellaire à l'admission est variable entre 12 mois et 12 ans. Le début était à la naissance par un aspect de bébé collodion ou par une érythrodermie ichtyosiforme.

✧ Sexe :

7 cas d'ichtyose lamellaire sont suivis dans notre service de pédiatrie IV dont 5 cas sont de sexe masculin et 2 cas sont de sexe féminin.



✧ Signes cliniques :

De grandes squames lamellaires de couleur brun foncé et de grande taille recouvrent presque tout le corps. Elles sont adhérentes, généralisées avec la présence de fissures douloureuses palmoplantaires et articulaires. Les cheveux sont secs et fragiles (fig.47).



Figure 47 : Ichtyose lamellaire : de grandes squames lamellaires au niveau de : a et b : tout le corps avec fissures articulaires, c, d et e : jambes, f : avant bras, g : membre inférieur.

✧ Association :

Cette forme d'ichtyose est caractérisée par une hétérogénéité clinique avec association d'hyperkératose palmoplantaire dans les formes modérées.

5 malades de notre série présentent une hyperkératose palmoplantaire.

✧ Evolution :

Cette forme d'ichtyose pose un problème esthétique majeur. C'est une affection invalidante et incompatible avec la vie sociale normale. Presque tous nos patients ont présenté une dépression et une isolation. Un suivi psychologique était assuré en parallèle.

On a noté aussi la fréquence de kératite sèche chez cette catégorie de malade qu'on a adressé en consultation d'ophtalmologie pour suivi.

✧ Traitement :

Le traitement dermatologique a été à base de :

- Bains huileux
- Emollients
- Vaseline simple
- Antiseptiques locaux.

Le tableau ci dessous résume les données qu'on a recueillies chez les patients atteints d'ichtyose lamellaire :

Tableau 5 : tableau récapitulatif des données sur l'ichtyose lamellaire chez les patients recrutés

Forme clinique	Ichtyose lamellaire
Nombre de cas	7 cas
Age des patients	De 12 mois à 12 ans
Age de début	Naissance par aspect de bébé collodion ou érythrodermie ichtyosiforme
Sexe	5 M 2 F
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none">➤ Grandes squames lamellaires brunes foncées➤ Généralisées, de grande taille➤ Adhérentes➤ Fissures douloureuses palmoplantaires et articulaires➤ Cheveux secs et fragiles
Evolution	<ul style="list-style-type: none">➤ Problème esthétique➤ Isolation, dépression➤ Kératite sèche
Association	<ul style="list-style-type: none">➤ Hyperkératose palmoplantaire
Traitement	<ul style="list-style-type: none">➤ Bains huileux➤ Emollients➤ Vaseline simple➤ Antiseptiques locaux.

c. Erythrodermie ichtyosiforme non bulleuse :

C'est une forme d'ichtyoses congénitales autosomiques récessives. L'érythrodermie est au premier plan et s'associe à de petites squames blanchâtres non adhérentes.

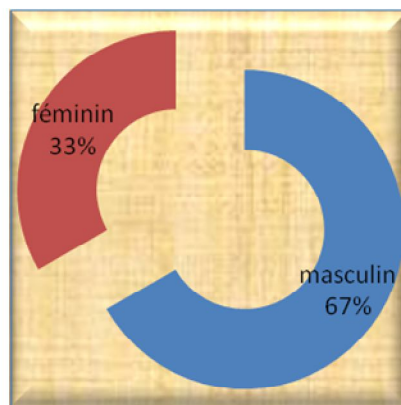
✧ Age :

L'âge à l'admission, des malades suivis pour une érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse est variable entre 4 mois et 5 ans. Le début était, comme l'ichtyose lamellaire, à la naissance par un aspect de bébé collodion ou une érythrodermie ichtyosiforme.

✧ Sexe :

6 cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse sont suivis dans notre service dont 4 cas sont de sexe masculin et 2 cas sont de sexe féminin.

répartition des patients atteints d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse selon le sexe



✧ **Signes cliniques :**

Il s'agit d'une érythrodermie foncée généralisée associée à de petites squames blanchâtres moins adhérentes au niveau du tronc et de la tête. Au niveau des membres, les squames sont larges avec un aspect +/- lamellaire (fig. 48).



Figure 48 : Erythrodermie ichthyosiforme non bulleuse : a et b : aspect lamellaire au niveau de la face et des deux membres inférieurs chez un même nourrisson, c : érythrodermie foncée au niveau du tronc, d, e et f : érythrodermie généralisée avec squames blanchâtres peu adhérentes.

✧ **Association :**

Il existe une hyperkératose palmoplantaire qui s'améliore avec le temps.

✧ **Evolution :**

Les lésions susdécrites s'aggravent en été. Les malades supportent mal la chaleur.

Un prurit dû à la rétention sudorale peut compliquer la situation. Notamment, on peut observer des poussées secondaires à une surinfection des lésions de grattage.

✧ **Traitement :**

Le traitement dermatologique a été le même que celui de l'ichtyose lamellaire, à savoir :

- Bains huileux
- Emollients
- Vaseline simple
- Antiseptiques locaux.
- Macrolides (voie orale) en cas de poussées secondaires à une surinfection.

4) Paraclinique :

Aucun des patients de notre série n'a nécessité le recours à une biopsie cutanée pour confirmer le diagnostic et aucun bilan pré-thérapeutique n'a été prescrit.

Tableau 6 : tableau récapitulatif des données sur l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse chez les patients recrutés

Forme clinique	érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse
Nombre de cas	6 cas
Age des patients	De 4 mois à 5 ans
Age de début	Naissance par aspect de bébé collodion ou érythrodermie ichtyosiforme
Sexe	4 M 2 F
Signes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ➤ érythrodermie foncée ➤ atteinte généralisée ➤ squames petites blanchâtres moins adhérentes au niveau du tronc et de la tête. ➤ Au niveau des membres, les squames sont larges avec un aspect +/- lamellaire
Evolution	<ul style="list-style-type: none"> ➤ aggravation en été ➤ prurit dû à la rétention sudorale
Association	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Hyperkératose palmoplantaire
Traitement	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Bains huileux ➤ Emollients ➤ Vaseline simple ➤ Antiseptiques locaux. ➤ Macrolides (voie orale) en cas de poussées secondaires à une surinfection.

5) Traitement :

Dans notre étude, tous les malades ont été traités par un traitement local.

Dans l'ichtyose vulgaire, le traitement dermatologique a été à base de crèmes lavantes à pH neutre, des émoullients, des crèmes hydratantes et des antiseptiques sur les zones fissurées.

Alors que dans les cas d'ichtyoses congénitales autosomiques récessives, le traitement dermatologique a été fait de bains huileux, des émoullients, de la vaseline simple et d'antiseptiques locaux.

Les antibiotiques n'ont été prescrits que dans les cas de poussées secondaires aux surinfections.

Tous nos malades ont été adressés au généticien pour assuré un conseil génétique.

6) Evolution :

La réponse thérapeutique a été favorable chez la totalité de nos malades à l'exception de quelques aggravations lésionnelles saisonnières dues à la chaleur qui peut induire le prurit. Celui-ci provoque des lésions de grattage qui peuvent se surinfecter et s'aggraver la situation en absence de suivi. En revanche, l'ichtyose vulgaire, s'améliore l'été et dans les climats humides par une augmentation de la transpiration.

Le suivi en consultation dermatologique a été assuré à un rythme mensuel au début, ensuite d'une manière trimestrielle et enfin chaque semestre.

Un suivi psychologique a été assuré surtout pour les patients atteints d'ichtyose lamellaire qui pose un problème d'insertion sociale.

En parallèle, on a adressé en consultation d'ophtalmologie les malades ayant une kératite sèche pour suivi.



Discussion

VI. Discussion :

A. Sur le plan épidémiologique :

Les ichtyoses sont des génodermatoses correspondant à une anomalie de la kératinisation qui sont rares 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.

Elles touchent de façon égale les deux sexes sauf l'ichtyose récessive liée à l'X qui se manifeste beaucoup plus fréquemment chez les garçons.

La notion de consanguinité est retrouvée dans les ichtyoses congénitales à transmission autosomique récessive.

Dans notre étude, nous rapportons 22 cas d'ichtyoses dont 9 cas d'ichtyose vulgaire, 7 cas d'ichtyose lamellaire et 6 cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse. Ces formes figurent parmi les formes d'ichtyose les plus fréquentes.

En outre, l'ichtyose vulgaire représente la forme la plus fréquente des ichtyoses (1/250) dans la littérature. Dans notre étude, elle a été aussi la forme fréquente représentant 41 % des cas.

Une prédominance masculine (64% des cas) a été notée malgré qu'on ne possède pas de cas d'ichtyose liée à l'X, ceci peut être expliqué par la petite dimension de notre échantillon.

L'âge de survenue était variable entre 4 mois et 12 ans. L'âge de début pour les ichtyoses autosomiques récessives a été à la naissance par un aspect de bébé collodion ou par une érythrodermie ichtyosiforme ce qui est compatible avec la littérature.

Tous nos cas avaient la notion d'une consanguinité familiale. D'autre part, la moitié des cas avaient une notion d'atopie familiale.

B. Sur le plan clinique :

L'examen clinique doit préciser les caractéristiques des ichtyoses : taille, couleur, forme, adhérence des squames, présence ou non d'une érythrodermie, de bulles ou d'une fragilité cutanée, d'une hyperkératose, d'un ectropion ou d'une alopecie, extension des lésions et en particulier atteinte palmoplantaire, des grands plis et du visage.

Un examen clinique général recherchera en particulier un retard staturo-pondéral, des troubles neurologiques ou des malformations associées et des signes d'atopie . Un examen ophtalmologique recherchera une dystrophie cornéenne.

Les principales caractéristiques cliniques des ichtyoses sont :

- ✚ L'ichtyose vulgaire est caractérisée par la présence de fines squames grisâtres du tronc et de la face d'extension des membres, le respect constant des grands plis et l'accentuation des plis palmoplantaires. Elle est souvent associée à une dermatite atopique et à une kératose pilaire, en particulier pendant l'enfance.

Dans notre étude, chacun des patients correspond cliniquement à une forme particulière d'ichtyose :

Les malades atteints d'ichtyose vulgaire présentent de fines squames grisâtres du tronc et de la face d'extension des membres avec l'accentuation des plis palmoplantaires (paumes ichtyosiques) et une hyperkératose pilaire des bras. Ces lésions sont caractéristiques de l'ichtyose vulgaire. 4 cas / 9 (44%) présentent un eczéma atopique. Dans la littérature, 30% des malades présentent une atopie.

- ✚ L'ichtyose lamellaire est caractérisée par de grandes squames brunes foncées et adhérentes recouvrant le corps, le visage avec un ectropion et un eclabion, le cuir chevelu avec une alopécie, les régions palmoplantaires avec une kératodermie palmoplantaire jaune et les grands plis de façon systématique et s'associent à une hyperkératose des coudes et des genoux. Il n'y a habituellement pas ou peu d'érythrodermie.

Dans notre série, les malades atteints d'ichtyose lamellaire ont présenté de grandes squames lamellaires brunes foncées adhérentes et généralisées avec des fissures (dus à l'hyperkératose) articulaires et palmoplantaires. Ces lésions sont caractéristiques de l'ichtyose lamellaire décrite dans la littérature.

- ✚ Dans l'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse, l'érythrodermie est au premier plan et s'associe à de petites squames blanchâtres non adhérentes. Il existe une atteinte palmoplantaire qui s'améliore avec le temps.

Dans notre étude, chacun des patients atteints d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse a présenté une érythrodermie foncée généralisée avec de petites squames blanchâtres non adhérentes. Il existe une hyperkératose palmoplantaire associée. Ce qui contraste avec les lésions décrites dans la littérature.

Ainsi, dans notre série, le diagnostic a reposé sur la clinique vu que chacun de nos malades a présenté des lésions caractéristiques de telle ou telle forme d'ichtyose. Le diagnostic différentiel peut poser un problème à la naissance en cas d'aspect de bébé collodion dont l'évolution vers une forme d'ichtyose ne peut être prédite ou en cas d'érythrodermie ichtyosiforme bulleuse qui, à la naissance, peut en imposer pour une épidermolyse bulleuse.

C. Sur le plan paraclinique :

Aucun des patients dans notre étude n'a nécessité le recours à une biopsie cutanée pour confirmer le diagnostic et aucun bilan pré-thérapeutique n'a été prescrit.

Les examens complémentaires qui peuvent orienter ou confirmer le diagnostic d'une ichtyose sont :

L'histologie conventionnelle :

Pour la plupart des ichtyoses, la biopsie cutanée n'a que peu d'intérêt car l'histologie est peu spécifique. En revanche, elle permet d'identifier l'agranulose ou l'hypogranulose de l'ichtyose autosomique dominante, l'hyperkératose épidermolytique de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse et la kératose folliculaire avec calcification dans la couche cornée de l'ichtyose dominante liée à l'X.

Les tests enzymatiques :

De la stéroïde sulfatase et de la transglutaminase kératinocytaire, permettent de poser le diagnostic d'une ichtyose récessive liée au sexe et d'une ichtyose lamellaire déficitaire en transglutaminase kératinocytaire.

La biologie moléculaire :

Les examens moléculaires des différents gènes impliqués dans les ichtyoses permettent de poser un diagnostic très précis mais sont actuellement coûteux.

Les tests biologiques standards :

L'électrophorèse de lipoprotéines sériques pour l'ichtyose liée à l'X ou le taux d'Ig E pour le syndrome de Netherton peuvent orienter le diagnostic.

Dans notre étude, on n'a pas eu recours à aucun examen complémentaire car les aspects cliniques observés chez nos malades ont été suffisants pour évoquer telle ou telle forme d'ichtyose. En revanche, l'étude histologique et la génétique reste un examen de confirmation du diagnostic d'une ichtyose.

Dans notre contexte, l'analyse moléculaire est un examen très coûteux pour notre population marocaine et nécessite des tests d'orientations préalables et des centres spécialisés.

D. Sur le plan thérapeutique :

Le traitement est le plus souvent uniquement symptomatique et se compose de soins locaux quotidiens parfois associé à des traitements systémiques. Le traitement étiologique est rarement possible mais fait l'objet de nombreuses recherches.

Le traitement local fait appel à l'hydratation cutanée par des bains chauds quotidiens prolongés et l'application de vaseline et d'émollients, et à des kératolytiques à base d'urée, d' α -hydroxyacides, de propylène glycol et d'acide salicylique.

Les moyens systémiques se résument aux rétinoïdes qui constituent le traitement de choix des ichtyoses sévères.

Dans notre étude, tous les malades ont reçu un traitement symptomatique. Dans l'ichtyose vulgaire, il était à base de crèmes lavantes à pH neutre, des émollients, des crèmes hydratantes et des antiseptiques sur les zones fissurées. Alors que dans les cas d'ichtyoses congénitales autosomiques récessives, le traitement dermatologique était fait de bains huileux, des émollients, de la vaseline simple, d'antiseptiques locaux et des macrolides en cas de poussées secondaires à une surinfection.

La réponse thérapeutique a été favorable chez la totalité de nos malades avec une évolution souvent favorable en dehors des aggravations saisonnières et des surinfections liées aux lésions de grattage et aussi de l'observance thérapeutique de certains malades.

Les manifestations extracutanées devront faire l'objet d'une prise en charge spécifique par les médecins référents dans la spécialité impliquée. Ainsi, nos malades atteints d'ichtyose lamellaire qui pose un problème psychologique ont été adressés vers une consultation de psychiatrie, et ceux présentant des problèmes oculaires ont été adressés vers une consultation d'ophtalmologie.

La prise en charge des enfants ichtyosiques doit être dominée par la surveillance de la bonne croissance et d'un développement psychomoteur normal.

L'exposition solaire réduite peut conduire à une carence en vitamine D. la kinésithérapie motrice contrôlera les risques de flossum des doigts.

E. Conseil génétique :

Il ne se conçoit que pour les formes sévères d'ichtyose où un avortement thérapeutique peut être proposé. C'est le cas pour les ichtyoses lamellaires, les ichtyoses bulleuses, le syndrome de Refsum, de Netherton, de Sjögren-Larsson et la trichothiodystrophie.

Dans notre étude, c'est les cas d'ichtyose lamellaire qui constituent un motif pour un conseil génétique.

Tous nos cas avaient la notion d'une consanguinité familiale. L'examen de l'ensemble des membres de la famille, atteints ou indemnes, est souhaitable. Il permet en particulier d'identifier des signes mineurs ayant pu passer inaperçus chez certains individus, du fait d'une expressivité variable.

La connaissance du mode de transmission permet d'estimer le risque à priori pour un couple de donner naissance à un enfant atteint. Lorsqu'il existe plusieurs individus atteints dans une famille, le mode de transmission peut généralement être déterminé sans grande difficulté.

On a adressé tous les malades atteints d'ichtyose chez le généticien car ça permet d'informer le couple dont la famille a un cas identifié d'ichtyose, sur les risques de récurrence et la gravité de l'ichtyose congénitale chez la descendance.



Conclusion

VII. Conclusion :

Les ichtyoses génétiques sont des maladies rares puisque leur incidence a été estimée à 1/300 000 dans la littérature. Elles se définies par une desquamation cutanée excessive secondaire à une anomalie génétique de la kératinisation.

Elles se distinguent par leur mode de transmission, l'âge de survenue, leur aspect clinique et l'anomalie génétique causale. Les progrès des techniques de recherche ont permis ces dernières années d'élucider les bases génétiques et moléculaires de la plupart d'entre elles et ainsi de mieux comprendre la physiologie de la différenciation épidermique.

Les ichtyoses peuvent être isolées ou associées à des signes extra-cutanés.

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.

Le diagnostic est essentiellement clinique. L'histopathologie et la génétique restent un examen de confirmation.

Le traitement des ichtyoses comprend dans tous les cas des soins locaux. Le traitement systémique n'est utilisé que dans les formes graves.

Notre étude a rapporté vingt-deux cas d'ichtyoses génétiques chez des enfants suivis en consultation de dermatologie au service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat sur une période de trois ans. Il s'agit de neuf cas d'ichtyose vulgaire, sept cas d'ichtyose lamellaire et six cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse.

L'âge de survenue était variable entre quatre mois et douze ans. On a noté une prédominance du sexe masculin.

Le diagnostic s'est basé sur la clinique et les données anamnestiques vu que dans notre contexte nous sommes limités par les moyens, mais il est à noter que dans la littérature les examens complémentaires ne sont préconisés que dans un deuxième temps afin de confirmer le diagnostic.

Le traitement a été symptomatique à base de kératolytiques, d'émollients, de baumes et de crèmes lavantes antiseptiques avec une bonne évolution chez tous les malades.

Un conseil génétique a été préconisé chez tous nos malades.

Une prise en charge pluridisciplinaire a été indiquée chez les malades présentant des signes extra-cutanés.

Les enfants atteints sont toujours suivis en consultation de dermatologie pédiatrique à l'hôpital d'enfants de Rabat.



Résumé

RESUME

Titre: Evolution et Pronostic des principales formes d'ichtyoses chez l'enfant (A propos de 22 cas)

Auteur: AMINA JAIT

Mots clés: ichtyoses génétiques- épidémiologie-étiopathogénie-aspects cliniques-Evolution et Pronostic

L'ichtyose (ichthus : écaille de poisson) est une génodermatose caractérisée par une anomalie de la kératinisation qui se manifeste par une xérose cutanée et la présence d'une desquamation excessive.

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.

Le diagnostic est surtout clinique. L'étude histologique et la génétique reste un examen de confirmation.

Le traitement est essentiellement symptomatique, cependant la thérapie génique reste le traitement d'avenir, de même que le conseil génétique.

Notre étude a rapporté vingt-deux cas d'ichtyoses génétiques chez des enfants suivis en consultation de dermatologie au service de pédiatrie IV à l'hôpital d'enfants de Rabat sur une période de trois ans. Il s'agit de neuf cas d'ichtyose vulgaire, sept cas d'ichtyose lamellaire et six cas d'érythrodermie ichtyosiforme non bulleuse.

L'âge de survenue était variable entre quatre mois et douze ans. On a noté une prédominance du sexe masculin. Le diagnostic était clinique et le traitement était symptomatique avec une bonne évolution chez tous les malades.

ABSTRACT

Title : the evolution and the pronostic of the main clinical forms of genetic ichthyosis (about twenty-two cases)

Author: AMINA JAIT

Key words: genetic ichthyosis- epidemiologie- etiopathogenie-main clinical forms- evolution and pronostic

The Ichthyosis (ichthys: fish scale) is a genodermatosis characterized by abnormal keratinization which is manifested by cutaneous xerosis and the presence of an excessive desquamation.

The main clinical forms are: ichthyosis vulgaris, ichthyosis X-linked recessive, autosomal recessive congenital ichthyosis which there are several phenotypes in particular lamellar ichthyosis and non bullous ichthyosiform erythroderma, and finally, bullous ichthyosiform erythroderma.

Diagnosis is mainly clinical. The histology and genetics remains a confirmatory examination.

Treatment is essentially symptomatic; however, gene therapy remains the treatment of the future, as well as genetic counseling.

Our study reported twenty-two cases of genetic ichthyosis in children followed in dermatologic consultation to the pediatric ward IV to Children's Hospital of Rabat over a period of three years. There are nine cases of ichthyosis vulgaris, seven cases of lamellar ichthyosis and six cases of non-bullous ichthyosiform erythroderma. The age of onset varied between four months and twelve years. There was a male predominance. The diagnosis was clinical and the treatment was symptomatic with a good evolution in all patients.

ملخص

العنوان: تطور وتكهن الحالات الرئيسية للسماك عند الأطفال (بصدد 22 حالة)

من طرف: أمينة اجعيط

الكلمات الأساسية: السمك الوراثي – وبائيات – سبب تولد المرض – الحالات السريرية – التطور والتكهن.

السماك (Ichtyus:على نطاق سمك) هو مرض جيني يتميز بعيب في التقرن ويتصف بجفاف جلدي ووجود

تقشر مفرط.

الأشكال السريرية الرئيسية هي: السمك الشائع، السمك المتتحي المرتبط بالإكس، السمك الخلقى الجسمي

المقهور المتتحي الذي يحتوي على عدة أنماط ظاهرية منها السمك الصفاحي واحمرار الجلد السماكي الشكل اللا فقاعي،

وأخيرا، احمرار الجلد السماكي الشكل الفقاعي.

التشخيص سريري في المقام الأول. وعلم الأنسجة وعلم الوراثة يشكلان الفحص التأكيدي. العلاج هو عرضي

أساسا ولكن يظل العلاج الجيني العلاج المستقبلي، فضلا عن تقديم المشورة الوراثية.

دراستنا تقوم على إثنين و عشرين حالة من حالات السمك الوراثية لدى أطفال متابعين في عيادة الطب الجلدي

بجناح طب الأطفال IV بمستشفى الأطفال بالرباط، وذلك على مدى فترة ثلاث سنوات. وهي تدور حول تسع حالات من

السماك الشائع، وسبع حالات من السمك الصفاحي و ست حالات من احمرار الجلد السماكي الشكل الغير فقاعي.

سن ظهور السمك يتراوح في هذه الدراسة بين أربعة أشهر واثني عشر عاما. كانت هناك هيمنة للذكور. كان

التشخيص سريريا والعلاج عرضيا مع تطور جيد في جميع الحالات.



Références

- [1] CHU D.H., HAAKE A.R., HOLBROOK K., LOOMIS C.A. The structure and development of skin. In : Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.S. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, Volume I, 6 ed. , MCGraw-Hill, New-York, 2003; chap.6, 58-88.
- [2] CRICKX Béatrice. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes : Structure de la peau, Structure of the skin, Understanding the skin. *Annales de dermatologie et de vénéréologie A*, 2005; vol. 132, CAH2, pp. 8S7-8S32.
- [3] KUMAR S., SEHGAL V.N., SHARMA R .C. Common genodermatoses. *Int. J. Dermatol* 1996; 35, (10), 685-694.
- [4] HOHL D. Les ichtyoses. In : Saura J-H., Grosshans E., Laugier P., Lachapelle J-M. (eds). *Dermatologies et infection sexuellement transmissibles*, 3eme éd, Masson, Paris, 2004; 207-214.
- [5] Digiovanna J.J. Ichtyosiform dermatoses. In : Freedberg I.M., Eisen A.Z., Wolff K., Austen K.F., Goldsmith L.A., Katz S.S.. *Fitzpatrick's Dermatology in general medicine*, Volume I, 6th ed., MCGraw-Hill, New York, 2003; chap. 51 : 481-505.
- [6] C. Chiavérini. Ichtyoses génétiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009 ; 136 : p.923.
- [7] Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 337-42.
- [8] Sandilands A. et Coll. *Nat.Genet.*, 2007 ; 39(5), 650.
- [9] Hochner I., Blichle JF., Brogard IM. La maladie de Refsum. *Rev Med Interne*, 1996 ; 17 : 391-398.
- [10] Jansen GA, Hogenhout EM, Ferdinandusse S, Waterham HR, Ofman R, Jakobs C, et al. Human phytanoyl-CoA hydroxylase : resolution of the gene structure and the molecular basis of Refsum's disease. *Hum Mol Genet*, 2000 ; 9:1195—200.

- [11] van den Brink DM, Wanders RJ. Phytanic acid: production from phytol, its breakdown and role in human disease. *Cell Mol Life Sci* 2006 ; 63:1752-65.
- [12] Sprecher E, Ishida-Yamamoto A, Mizrahi-Koren M, Rapaport D, Goldsher D, Indelman M, et al. A mutation in SNAP29, coding for a SNARE protein involved in intracellular trafficking, causes a novel neurocutaneous syndrome characterized by cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, and palmoplantar keratoderma. *Am J Hum Genet* 2005 ; 77:242—51.
- [13] Carole Hazan MD., Seth J Orlow MD PhD, and Julie V Schaffer MD X-linkedrecessive ichthyosis *Dermatology Online Journal*, 2005 ; 11(4) : 12.
- [14] Arndt T, Pelzer M, Nenoff P, Pelzer S, Lindeke A, Steinmetz A, et al. Lipoprotein and apolipoprotein electrophoresis in X-chromosome recessive ichthyosis. *Hautarzt* 2000 ; 51:490—5.
- [15] Akiyama M, Sawamura D, Shimizu H. The clinical spectrum of nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol* 2003 ; 28:235—40.
- [16] Lefevre C. et Coll., *Hum. Mol. Genet.*, 2006 ; 15,767.
- [17] Lefevre C. et Coll., *Hum. Mol. Genet.*, 2004 ; 13, 2473.
- [18] Vinzenz Oji, Heiko Traupe. Ichthyoses : Differential diagnosis and molecular genetics. *Eur J Dermatol*, 2006 ; 16(4), 349-59.
- [19] Esposito G, Tadini G, Paparo F, Viola A, Ieno L, Pennacchia W, et al. Transglutaminase 1 deficiency and corneocyte collapse: an indication for targeted molecular screening in autosomal recessive congenital ichthyosis. *Br J Dermatol*, 2007 ; 157:808—10.
- [20] Uitto J. The gene family of ABC transporters — novel mutations, new phenotypes. *Trends Mol Med*, 2005 ; 11:341—3.
- [21] Lefevre C, Bouadjar B, Ferrand V, Tadini G, Megarbane A, Lathrop M, et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet*, 2006 ; 15:767—76.
- [22] J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. Lipsker, L. Thomas. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 5ème éd., Masson, Paris, 2009 ; Chapitre 5, p : 241.

- [23]** Epp N, Furstenberger G, Muller K, de Juanes S, Leitges M, Hausser I, et al. 12R-lipoxygenase deficiency disrupts epidermal barrier function. *J Cell Biol*, 2007 ; 177:173—82.
- [24]** Yu Z, Schneider C, Boeglin WE, Brash AR. Epidermal lipoxygenase products of the hepoxilin pathway selectively activate the nuclear receptor PPARalpha. *Lipids*, 2007 ; 42:491—7.
- [25]** Brash AR, Yu Z, Boeglin WE, Schneider C. The hepoxilin connection in the epidermis. *FEBS J*, 2007 ; 274:3494—502.
- [26]** Burton JL. Keratin genes and epidermolytic hyperkeratosis. *Lancet*, 1994; 344:1103—4.
- [27]** Rothnagel JA, Dominey AM, Dempsey LD, Longley MA, Greenhalgh DA, Gagne TA, et al. Mutations in the rod domains of keratins 1 and 10 in epidermolytic hyperkeratosis. *Science*, 1992 ; 257:1128—30.
- [28]** Hohl D. *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1995, 122, 162.
- [29]** Rothnagel JA, Traupe H, Wojcik S, Huber M, Hohl D, Pittelkow MR, et al. Mutations in the rod domain of keratin 2 in patients with ichthyosis bullosa of Siemens. *Nat Genet*, 1994 ; 7: 485—90.
- [30]** Jones DO., Watts C. A new keratine 2e mutation in ichthyosis bullosa of Siemens. *J. Invest. Dermatol*, 1997 ; 108 : 354-356.
- [31]** Chanavas S., Garner C., Bodemer C. et al. Localisation of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32 by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet*, 2000 ; 66 : 914-921(38).
- [32]** Chavanoz S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet*, 2000 ; 25:141—2.
- [33]** Deraison C, Bonnart C, Lopez F, Besson C, Robinson R, Jayakumar A, et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell*, 2007 ; 18:3607-19.
- [34]** Stefanini M, Lagomarsini P, Arlett CF, Marinoni S, Borrone C, Crovato F, et al. Xeroderma pigmentosum (complementation group D) mutation is

present in patients affected by trichothiodystrophy with photosensitivity. *Hum Genet*, 1986 ; 74:107—12.

- [35]** Van Neste D. Trichothiodystrophie : recent advances. *Eur. J. Pediat Dermatol*, 1991 ; 1 : 45-50.
- [36]** Giglia-Mari G, Coin F, Ranish JA, Hoogstraten D, Theil A, Wijgers N, et al. A new, tenth subunit of TFIIH is responsible for the DNA repair syndrome trichothiodystrophy group A. *Nat Genet*, 2004 ; 36:714-9.
- [37]** List K, Currie B, Scharschmidt TC, Szabo R, Shireman J, Molinolo A, et al. Autosomal Ichthyosis with hypotrichosis syndrome displays low matriptase proteolytic activity and is phenocopied in ST14 hypomorphic mice. *J Biol Chem*, 2007 ; 282:36714-23.
- [38]** Basel-Vanagaite L, Attia R, Ishida-Yamamoto A, Rainshtein L, Ben Amitai D, Lurie R, et al. Autosomal recessive ichthyosis with hypotrichosis caused by a mutation in ST14, encoding type II transmembrane serine protease matriptase. *Am J Hum Genet*, 2007 ; 80:467—77.
- [39]** Morice F, Leaute-Labreze C. Syndrome de Sjögren-Larsson. *Ann Dermatol Venereol*, 2006 ; 133:83-90.
- [40]** Rizzo WB, Craft DA, Somer T, Carney G, Trafrova J, Simon M. Abnormal fatty alcohol metabolism in cultured keratinocytes from patients with Sjögren-Larsson syndrome. *J Lipid Res*, 2008 ; 49:410-9.
- [41]** Rizzo WB. Sjögren-Larsson syndrome: Molecular genetics and biochemical pathogenesis of fatty aldehyde dehydrogenase deficiency. *Mol Genet Metab*, 2007 ; 90:1-9.
- [42]** Mazereeuw-Hautier J, Bitoun E, Chevrant-Breton J, Man SY, Bodemer C, Prins C, et al. Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome: disease expression and spectrum of connexin 26 (GJB2) mutations in 14 patients. *Br J Dermatol*, 2007 ; 156:1015-9.
- [43]** Richard G, Rouan F, Willoughby CE, Brown N, Chung P, Ryyanen M, et al. Missense mutations in GJB2 encoding connexin-26 cause the ectodermal dysplasia keratitis-ichthyosis- deafness syndrome. *Am J Hum Genet*, 2002 ; 70:1341—8.
- [44]** Hamm H, Meinecke P, Traupe H. Further delineation of the ichthyosis follicularis, atrichia, and photophobia syndrome. *Eur J Pediatr*, 1991 ; 150:627-9.

- [45]** Demerjian M, Crumrine DA, Milstone LM, Williams ML, Elias PM. Barrier dysfunction and pathogenesis of neutral lipid storage disease with ichthyosis (Chanarin-Dorfman syndrome). *J Invest Dermatol*, 2006 ; 126:2032-8.
- [46]** Schleinitz N, Fischer J, Sanchez A, Veit V, Harle JR, Pelissier JF. Two new mutations of the ABHD5 gene in a new adult case of Chanarin-Dorfman syndrome: an uncommon lipid storage disease. *Arch Dermatol*, 2005 ; 141:798-800.
- [47]** Eblan MJ, Goker-Alpan O, Sidransky E. Perinatal lethal Gaucher disease: a distinct phenotype along the neuronopathic continuum. *Fetal Pediatr Pathol*, 2005 ; 24:205-22.
- [48]** Finn LS, Zhang M, Chen SH, Scott CR. Severe type II Gaucher disease with ichthyosis, arthrogryposis and neuronal apoptosis: molecular and pathological analyses. *Am J Med Genet*, 2000 ; 91:222—6.
- [49]** Manning MA, Cunniff CM, Colby CE, El-Sayed YY, Hoyme HE. Neu-Laxova syndrome: detailed prenatal diagnostic and postmortem findings and literature review. *Am J Med Genet A*, 2004 ; 125:240—9.
- [50]** Pandhi D, Khanna D, Singal A, Madhu SV. A novel congenital ichthyosiform syndrome with associated panhypopituitarism, corneal opacities and mental retardation. *Arch Dermatol Res*, 2007 ; 299:457—60.
- [51]** Larregue M. et Coll., *Ann. Dermatol. Venereol.*, 1986 ; 113, 773.
- [52]** Taieb A, Labreze C. Collodion baby: what's new? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002 ; 16:436-7.
- [53]** Bitoun E. et Coll. *Hum. Mol. Genet.* 2003 ; 12, 2417.
- [54]** Thomas AC, Cullup T, Norgett EE, Hill T, Barton S, Dale BA, et al. ABCA12 is the major harlequin ichthyosis gene. *J Invest Dermatol*, 2006 ; 126:2408-13.
- [55]** Masashi Akiyama. Harlequin ichthyosis and other autosomal recessive congenital ichthyoses: the underlying genetic defects and pathomechanisms. *Journal of Dermatological Science*, 2003 ; Manuscript No. JDS-05-332, p : 193.

- [56]** Akiyama M, Sugiyama-Nakagiri Y, Sakai K, et al. Mutations in ABCA12 in harlequin ichthyosis and functional rescue by corrective gene transfer. *J Clin Invest*, 2005 ; 115 : 1777-1784.
- [57]** Akiyama M et Coll. *J clin. Invest*, 2005 ; 115, 1777.
- [58]** Hohl D. Les ichtyoses, In : Saura J-H, Grosshans E., Laugier P., Lachapelle JM. *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 3ème éd., Masson, Paris, 2004 ; 207-214.
- [59]** J.-H. Saurat, J.-M. Lachapelle, D. Lipsker, L. Thomas. *Ichtyoses. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 5ème éd., Masson, Paris, 2009 ; Chapitre 5, p : 244-245.
- [60]** Lopez E, Mazereeuw-Hautier J. Les dysplasies pilaires. *Ann Dermatol Venereol*, 2002 ; 129:813—6.
- [61]** 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 : 917-922.
- [62]** Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, Bonnart C, Tartaglia-Polcini A, Cobbold C, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet*, 2003 ; 19:2417-30.
- [63]** 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, 916-922.
- [64]** 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.
- [65]** Lefèvre C, Bouadjar B, Ferrand V, Tadini G, Mégarbané A, Lathrop M, et al. Mutations in a new cytochrome P450 gene in lamellar ichthyosis type 3. *Hum Mol Genet*, 2006 ; 15:767-76.

- [66] Pruszkowski Anna MD, Christine Bodemer. Neonatal and infantile Erythrodermas : A retrospective study of 51 patients. Arch Dermatol, 2000 ; 136 : 875-880.
- [67] PH Hoeger, JI Harper. Neonatal erythroderma : differential diagnosis and management of the « red baby ». Arch Dis Child, 1998 ; 79 : 186-191.
- [68] Salleras M, Sanchez-Regana M, Umbert P. Congenital erythrodermic psoriasis : case report and literature review. Pediatr Dermatol 1995 ; 12 : 231-234.
- [69] Frederic Cambazard Jean-François Nicolas. Dermatoses bulleuses de l'enfant. Encycl Med Chir, Pédiatrie/Maladies infectieuses, 1992 ; [4-113-D-30].
- [70] Redouani-Kherbaoui L, Goizet C et Léauté-Labrèze C. Incontinentia pigmenti. Encycl Med Chir. Dermatologie, Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, 2003 ; 98-260-A-10,6p.
- [71] Hadj-Rabia S, Bodemer Ch, DE Prost Y, Lyonnet S. Diagnostic prénatal en dermatologie. Ann Dermatol Vénéréol, 1999 ; 126 : 981-991.
- [72] C. Chiavérini, la Société française de dermatologie pédiatrique. Ichtyoses génétiques. Annales de dermatologie et de vénéréologie, 2009 ; 136 : 931.
- [73] Hovnanian A, DE Prost Y. Prenatal diagnosis of cutaneous genetic diseases by the study of fetal DNA. Ann Dermatol Venereol, 1995 ; 122 : 173-185.
- [74] Vabres P, Bonneau D. Diagnostic anténatal en dermatologie. Génodermatoses et malformations. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles, 5ème éd., Masson, Paris, 2009 ; 10 : 485-487.
- [75] S. V. Phadnis, D. R. Griffin, R. A. Eady, C. H. Rodeck, L. S. Chitty. Prenatal diagnosis and management strategies in a family with a rare type of congenital ichthyosis. Ultrasound Obstet Gynecol, 2007; 30: 908–910.
- [76] Shwayder T. Disorders of keratinization: diagnosis and management. Am J Clin Dermatol, 2004 ; 5:17-29.

- [77] Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol*, 2003 ; 4:771-88.
- [78] Rudeiz Nelly MD Abdul-ghani Kibbi, MD. Management of ichthyosis in infants and children. *Clinics in Dermatology*, 2003 ; 21 : 325-328.
- [79] Ganemo A, Virtanen M, Vahlquist A. Improved topical treatment of lamellar ichthyosis: a double-blind study of four different cream formulations. *Br J Dermatol*, 1999 ; 141:1027-32.
- [80] Barbarot S, Acher-Chenebaux A, Stalder JF. Intérêt du tazarotène dans les ichtyoses congénitales. *Ann Dermatol Venereol*, 2006 ; 133:66-7.
- [81] Nguyen V, Cunningham BB, Eichenfield LF, Alio AB, Buka RL. Treatment of ichthyosiform diseases with topically applied tazarotene: risk of systemic absorption. *J Am Acad Dermatol*, 2007 ; 57:S123-5.
- [82] Saif GB, Al-Khenaizan S. Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. *Int J Dermatol*, 2007 ; 46:290-4.
- [83] Henno A, Choffray A, De La Brassinne M. Amélioration par pimécrolimus topique de l'érythrodermie du syndrome de Netherton chez deux soeurs adultes. *Ann Dermatol Venereol*, 2006 ; 133:71-2.
- [84] Kragballe K, Steijlen PM, Ibsen HH, van de Kerkhof PC, Esmann J, Sorensen LH, et al. Efficacy, tolerability, and safety of calcipotriol ointment in disorders of keratinization. Results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, right/left comparative study. *Arch Dermatol*, 1995 ; 131:556-60.
- [85] Godic A, Dragos V. Successful treatment of Netherton's syndrome with topical calcipotriol. *Eur J Dermatol*, 2004 ; 14:115-7.
- [86] Gicquel JJ, Vabres P, Dighiero P. Utilisation de la Nacétylcystéine en application topique cutanée dans le traitement d'un ectropion bilatéral chez un enfant atteint d'ichtyose lamellaire. *J Fr Ophtalmol*, 2005 ; 28:412-5.
- [87] Zhang X, He Y, Zhou H, Luo Q, Li C. Severe ichthyosis-related disorders in children: response to acitretin. *J Dermatolog Treat*, 2007 ; 18:118-22.

- [88]** Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, van de Kerkhof PC. Acitretin in the treatment of lamellar ichthyosis. *Br J Dermatol*, 1994 ; 130:211-4.
- [89]** Steijlen PM, van Dooren-Greebe RJ, Happle R, van de Kerkhof PC. Ichthyosis bullosa of Siemens responds well to low-dosage oral retinoids. *Br J Dermatol*, 1991 ; 125:469-71.
- [90]** Lacour M, Mehta-Nikhar B, Atherton DJ, Harper JL. An appraisal of acitretin therapy in children with inherited disorders of keratinization. *Br J Dermatol*, 1996 ; 134: 1023-9.
- [91]** Mazereeuw-Hautier J, Cope J, Ong C, Green A, Hovnanian A, Harper JL. Topical recombinant alpha1-antitrypsin: a potential treatment for Netherton syndrome? *Arch Dermatol*, 2006 ; 142:396-8.
- [92]** J Vailly, JP Ortonne, G Meneguzzi. Thérapie génique cutanée : acquis et perspective. *Médecine/sciences*, 2000 ; 16 :1371-7.
- [93]** Spirito F, Meneguzzi G, Danos O, Mezzina M. Cutaneous gene transfer and therapy: the present and the future. *J Gene Med*, 2001 ; 3:21-31.
- [94]** L Dubertret, S Aractingi, H Bacheley, C Bodemer, O Chosidow, B Cribier, P Joly. Ichtyoses. *Thérapeutiques dermatologiques. Médecine-Sciences Flammarion Paris*, 2001 ; p : 380.
- [95]** C. Chiavérini, la Société française de dermatologie pédiatrique. Ichtyoses génétiques. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2009 ; 136, 923-934
- [96]** Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM. *Peau et psyché. Précis de dermatologie et de vénéréologie*, Masson, Paris, 1989 ; 17 :600.
- [97]** Bodemer C, Dufresne H, Taieb C. Développement d'un questionnaire évaluant le fardeau familial de l'ichtyose de l'enfant. *JDP*, 2011 ; A68.
- [98]** Pauwels C, Dreyfus I, Bourrat E, Maruani A, Chiaverini C, Lacour JP, Taieb A, Ezzedine K, Bessis D, Bursztejn AC, Verly MC, Chevrant Breton J, Mallet S, Barbarot S, Vabres P, Mazereeuw J pour le groupe de recherche de la société française de dermatologie pédiatrique. Vivre avec une ichtyose héréditaire : enquête nationale auprès de 63 enfants. *Annales de dermatologie et de vénéréologie*, 2010 ; 137S : A143.

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 أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

- أبأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأبأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- وأبأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- وأبأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأبأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأبأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأبأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأبأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأبأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

**تطور وتكهن الحالات الرئيسية
للسماك عند الأطفال**
بصدد 22 حالة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

الآنسة: أمينة اجعيط

المزادة في: 11 فبراير 1986 بسيدي سليمان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: السمك الوراثي – وبانيات – سبب تولد المرض – الحالات السريرية – التطور والتكهن.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهييلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة مبرزة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: فاطمة منصوري

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: التهامي بنوشن

أستاذ في طب الأطفال