

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Ichtyoses héréditaires

Texte du PNDS

Argumentaire complet

Centres de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses à début
pédiatrique

Filière Santé Maladies Rares Dermatologiques (FIMARAD)

Septembre 2021

Table des matières

Abréviations	5
Préambule	7
Texte	8
1- Introduction	8
(définition, classification/étiologie, présentation clinique, complications, pronostic).....	8
2- Diagnostic différentiel	9
3- Diagnostic positif.....	9
4- Evaluation initiale.....	9
4-1 Objectifs	9
4-2 Professionnels impliqués.....	10
4-3 Examen clinique	11
4-3-1- L'interrogatoire des patients et/ou de la famille.....	11
4-3-2 - L'examen physique	11
4-3-2 L'évaluation de la sévérité	13
4-4 Bilan paraclinique.....	13
4-4-1 Examens para cliniques à visée diagnostique	13
- Le bilan sanguin :.....	13
- La biopsie cutanée.....	14
- L'analyse des cheveux	15
- L'analyse moléculaire.....	15
4-4-2 Examens paracliniques à la recherche de complications.....	17
4-4-3 Examens paracliniques à visée pré thérapeutique	18
Encadré 2 : Que faire lors de l'évaluation initiale ?.....	19
5- Prise en charge / Traitement.....	20
5-1 Objectifs principaux.....	20
5-2 Professionnels impliqués.....	20
5-3 Les traitements disponibles	20
5-3-1 Les soins locaux.....	21
- Les considérations générales	21
- Les émoullients.....	21
- Les kératolytiques et humectants	22
- Les rétinoïdes topiques	23
- Les autres agents topiques.....	23
- Les bains/douches.....	23
- Le traitement du cuir chevelu	24

- Le traitement de la kératodermie palmo plantaire.....	24
- Les soins optimisés.....	25
5-3-2 Les traitements systémiques	25
- L'acitrétine.....	25
- Les autres rétinoïdes (alitrétinoïne et isotrétinoïne)	27
- Le cas particulier des ichtyoses syndromiques	28
5-4 Les nouveaux traitements.....	28
5-4-1 Les essais thérapeutiques en cours	28
- Rétinoïdes topiques.....	28
- Biothérapies ciblées sur les voies de l'inflammation	28
- La thérapie génique topique	29
5-4-2 Les autres perspectives thérapeutiques (hors essais thérapeutiques)	29
- Biothérapies ciblées sur les voies de l'inflammation	29
- Thérapie génique.....	29
- Autres traitements	29
5-5 Les autres mesures de la prise en charge	29
5-5-1 La prise en charge psychosociale	29
5-5-2 L'annonce diagnostique	34
5-5-3 Le conseil génétique	34
5-5-4 Le diagnostic prénatal (DPN) ou pré implantatoire	35
5-6 Le traitement des complications.....	36
5-6-1 Les complications ophtalmologiques.....	36
5-6-2 Les complications ORL	37
5-6-3 Le prurit.....	38
5-6-4 La douleur	39
5-6-5 Les infections cutanées	39
5-6-6 Les retards de croissance et les déficits nutritionnels	40
5-6-7 La carence en vitamine D	40
5-6-8 Les anomalies des ongles et des cheveux.....	41
5-6-9 Les réactions au chaud et au froid	42
5-6-10 Les limitations physiques	42
5-7 Particularités de la prise en charge de certaines formes d'ichtyose	42
6- Le suivi d'un patient atteint d'IH.....	43
6-1 Les objectifs du suivi.....	43
6-2 Les professionnels impliqués	44
6-3 Le rythme de suivi	44

6-4 Le contenu des consultations.....	44
- L'examen clinique.....	44
- Les examens complémentaires	45
7- L'information des patients	45

Liste des annexes :

Annexe 1 : Liste des références

Annexe 2 : Association de patients et coordonnées des centres (référence et compétence)

Annexe 3 : Les Participants

Annexe 4 : Exemples de préparations magistrales

Annexe 5 : Programme de prévention des grossesses sous acitrétine chez la femme en âge de procréer

Annexe 6 : Questionnaires de qualité de vie et leur mode d'emploi

Annexe 7 : Tableaux

*Tableau 1 : Différentes formes d'ichtyose héréditaires classées en forme syndromique ou non syndromique, avec leur mode de transmission, le gène en cause, l'aspect de la peau et les autres caractéristiques cliniques

*Tableau 2 : Synthèse des recommandations concernant l'utilisation des traitements locaux et systémiques, la prise en charge psycho sociale, l'annonce du diagnostic et le conseil génétique

*Tableau 3 : Agents topiques utilisés dans les ichtyoses héréditaires

*Tableau 4 : Principales complications des ichtyoses et leur prise en charge

Abréviations

- AAH : Allocation Adulte Handicapé
- AEEH : Allocation d'Education pour Enfant Handicap
- AGEFIPH : Association de Gestion du Fonds pour l'Insertion Professionnelle des Personnes Handicapées
- AJPP : Allocation Journalière de Présence Parentale
- ALD : Affection de Longue Durée
- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ARC : Arthrogryposis-Renal dysfunction-Cholestasis syndrome
- ARCI : Ichtyose congénitale autosomique récessive
- Béta hCG : Sous-unité de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG)
- CAF : Caisse d'Allocations Familiales
- CDDPAH : Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
- CPDPN : Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré Natal
- CPK : Créatine Phospho Kinase
- DEXA : Absorptiométrie biphotonique
- DMO : Densité Minérale Osseuse
- DPN : Diagnostic Prénatal
- DPNI : Diagnostic Prénatal Non Invasif
- ETP : Education Thérapeutique du Patient
- IH : Ichtyose Hériditaire
- IPS : Ichtyose Prematurity Syndrome
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- KID : Keratitis-Ichthyosis-Deafness (syndrome)
- KPP : Kératodermies Palmo-Plantaires
- MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées
- NFS : Numération Formule Sanguine
- NISCH : Neonatal Ichthyosis and Sclerosing Cholangitis (syndrome)

- NGS : Next-Generation Sequencing
- MSA : Mutualité Sociale Agricole
- PMR : Préparation Magistrale Remboursée
- PPS : Projet Personnalisé de Scolarisation
- PTH : parathormone
- QDV : Qualité De Vie
- QSP : Quantité Suffisante Pour
- RQTH : Reconnaissance Qualité Travailleur Handicapé
- SA : Semaines d'Aménorrhée
- SEPAD : Service d'Education Permanente A Distance
- SESSAD : Service d'Education Spéciale et de Soins A Domicile
- SN : Syndrome de Nétherton
- TSH : Thyroid-Stimulating Hormone
- UE : Usage Externe
- VIIS : Visual Index for Ichthyosis Severity (échelle de sévérité spécifique des ichtyoses)
- VSI : Variant de Signification Incertaine (ou VUS pour variant of uncertain significance)
- WES : Whole Exome Sequencing
- WGS : Whole Genome Sequencing

Préambule

L'objectif de ce protocole national de soins (PNDS) est d'explicitier pour les professionnels de santé la prise en charge optimale diagnostique et thérapeutique actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'ichtyose héréditaire (IH).

Le PNDS a pour but d'homogénéiser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie (QDV) des patients et de leur entourage sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Le présent PNDS décrit la prise en charge des ichtyoses de l'enfant (hors période néonatale) et de l'adulte. Un PNDS dédié à la prise en charge du syndrome de Nétherton (SN) est en cours d'élaboration.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste. Ceci concerne notamment l'établissement du protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Il est à noter que le PNDS ne peut envisager tous les cas spécifiques, toutes les complications ou comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint d'ichtyose. Il devra être mis à jour en fonction de la validation d'éventuelles nouvelles données et l'avancée des connaissances.

Le PNDS sur l'IH a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de l'HAS : www.has-sante.fr). Cette méthode comprend une analyse critique et une synthèse de la littérature (Annexe 1).

Texte

1- Introduction

(définition, classification/étiologie, présentation clinique, complications, pronostic)

Les ichtyoses héréditaires (IH) sont des affections génétiques monogéniques causées par des mutations de gènes codant pour des composants de la barrière cutanée protectrice épidermique. Plus de 50 gènes ont été identifiés dans les différentes formes d'IH. La classification est basée sur l'aspect de la peau et distingue les ichtyoses non syndromiques (dans lesquelles seule la peau est atteinte) et les formes syndromiques (dans lesquelles il existe une atteinte d'un ou plusieurs organes) (1, 2) (Annexe 7 : Tableau 1).

Les IH sont des pathologies rares (hormis les formes communes (ichtyose vulgaire et ichtyose liée à l'X)). Leur prévalence pour la France métropolitaine a été estimée à 13,3 par million d'habitants (IC95%, [10,9 – 17,6]) (3, 4).

Les anomalies cutanées apparaissent en général dès la naissance (bébé prématuré ou non), plus rarement dans l'enfance, voire exceptionnellement à l'âge adulte.

A la naissance, l'enfant se présente le plus souvent sous la forme d'un bébé collodion (nouveau-né recouvert d'une membrane vernissée et rigide entraînant une éversion des lèvres (éclabion) et des paupières (ectropion) et une attitude en flexion). Il peut aussi se présenter sous la forme d'une érythrodermie desquamative ou d'un simple état squameux. Plus rarement, l'enfant peut présenter des érosions/décollements (ichtyose kératinopathique) pouvant faire porter à tort le diagnostic d'épidermolyse bulleuse. Une détresse respiratoire est possible dans la forme IPS (ichthyosis prematurity syndrome).

Les lésions vont ensuite évoluer vers l'aspect définitif de l'ichtyose en quelques semaines. Au cours de la vie, les lésions sont fixes et chroniques, avec des phases d'exacerbation. Rarement, certaines formes vont s'améliorer significativement au cours de la vie. Il existe plusieurs présentations cliniques (Annexe 7 : Tableau 1) mais l'élément constant est la présence de squames et/ou d'une hyperkératose, le plus souvent sur l'ensemble du corps. Il peut exister également une érythrodermie, ainsi que d'autres anomalies cliniques comme une kératodermie palmoplantaire, un ectropion et une alopécie. La peau est habituellement prurigineuse, inconfortable voire douloureuse, notamment en cas de fissures.

Hormis d'éventuelles atteintes syndromiques, il existe de nombreuses complications secondaires incluant des anomalies ophtalmologiques et ORL, un retard de croissance, une carence en vitamine D et / ou en calcium, des infections cutanées, des anomalies des ongles et des cheveux, des réactions au chaud et au froid, des limitations physiques et une altération de la QDV.

Le pronostic vital est rarement engagé (en dehors de la période néonatale et des formes syndromiques avec atteinte multi viscérale létale et/ou neurologique), mais l'IH a généralement un impact majeur sur la QDV, en particulier du fait du prurit et des douleurs de

la peau, de la stigmatisation sociale due à l'aspect inesthétique de la peau, de la perte de squames dans l'environnement, des contraintes liées aux soins locaux.

2- Diagnostic différentiel

Le principal diagnostic différentiel est la xérose, observée par exemple dans la dermatite atopique et chez le sujet âgé.

Les ichtyoses acquises au cours de la vie (habituellement à l'âge adulte), par exemple de cause métabolique ou médicamenteuse (ex : hypocholestérolémiants), constituent également un autre diagnostic différentiel, facile à éliminer par l'interrogatoire.

Les kératodermies palmoplantaires (KPP) constituent un groupe d'affections génétiques caractérisées par un épaissement isolé des paumes et des plantes (5). Il existe des formes de chevauchement avec les IH, mais le plus souvent il n'existe pas d'autres zones cutanées atteintes hors paumes et plantes (ou des zones cutanées très limitées).

3- Diagnostic positif

Le diagnostic d'IH est clinique.

Le diagnostic du type / forme d'ichtyose est orienté par l'expertise clinique et nécessite habituellement la réalisation de tests biologiques (décrits ci-dessous). Dans la majorité des IH (hors ichtyoses communes comme les ichtyoses vulgaires ou liées à l'X), seule l'analyse moléculaire permet un diagnostic de confirmation en identifiant le gène en cause.

4- Evaluation initiale

Le contenu de l'évaluation initiale est résumé dans l'encadré 2 (fin du paragraphe 4).

4-1 Objectifs

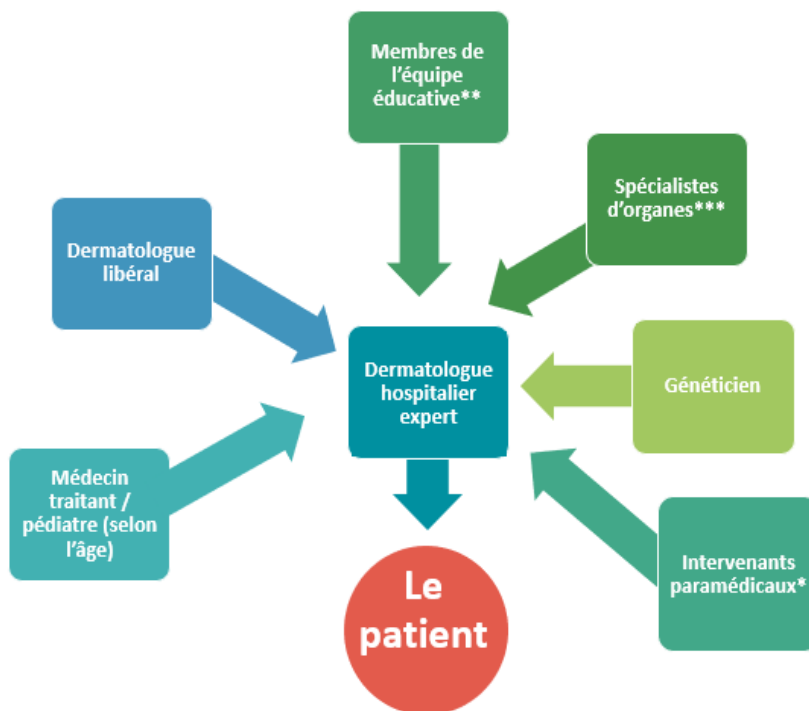
Les objectifs sont les suivants :

- Confirmer le diagnostic d'IH
- Caractériser l'atteinte cutanée : type de lésions, localisation, sévérité et symptômes associés
- Rechercher des anomalies cliniques extra-cutanées associées, correspondant à des complications ou des anomalies s'intégrant à l'IH si elle est syndromique
- Evaluer le retentissement psycho social de la maladie
- Déterminer le bilan initial à réaliser
 - o Afin de rechercher d'éventuelles complications
 - o Afin de déterminer la forme d'IH
 - o A visée pré-thérapeutique

- Envisager les différentes possibilités thérapeutiques (disponibles sur le marché ou à l'étude)
- Déterminer le suivi à mettre en place
- Envisager une enquête familiale / conseil génétique

4-2 Professionnels impliqués

Le parcours de soins du patient atteint d'IH est sous la responsabilité d'un dermatologue référent, spécialiste des IH, qui coordonne un réseau des professionnels de santé (schéma ci-dessous)



Représentation de la coordination de la prise en charge de l'ichtyose héréditaire

Le dermatologue référent est idéalement hospitalier, appartenant à un centre de référence ou de compétence.

Le réseau est idéalement pluriprofessionnel et comprend à la fois les membres de l'équipe du dermatologue référents, et des collaborateurs extérieurs. Le réseau comprend non seulement des médecins (dermatologues, médecins généralistes et pédiatres), mais aussi des pharmaciens et des para-médicaux* (infirmières, psychologues, assistantes sociales, pédicures-podologues, ergothérapeutes, psychomotriciens, kinésithérapeutes, diététiciennes, orthésistes).

De même, idéalement le centre expert réalise de l'éducation thérapeutique du patient (ETP) avec son équipe éducative**.

Ce dermatologue coordonnateur travaille également en lien étroit avec des spécialistes d'organes *** (incluant ORL, ophtalmologue, autres spécialistes selon les atteintes) et le généticien.

Ce dermatologue coordonnateur est également en lien avec les médecins libéraux, et notamment le médecin traitant et/ou le pédiatre libéral, et ce afin de former un réseau ville-hôpital.

Le bilan initial de l'IH est idéalement réalisé dans le centre de référence (ou de compétence), dans le cadre d'une hospitalisation de jour ou d'une consultation pluri professionnelle.

4-3 Examen clinique

4-3-1- L'interrogatoire des patients et/ou de la famille

Cet interrogatoire précise :

- Les antécédents personnels et familiaux (notamment la présence d'autres cas d'IH, à représenter sur un arbre généalogique).
- La présence d'une éventuelle consanguinité dans la famille.
- Le mode de vie et l'environnement familial et social afin d'évaluer le retentissement de la maladie.
- L'aspect de la peau à la naissance ou la date d'apparition des lésions.
- Les traitements passés et en cours (à la fois ceux pour l'ichtyose afin de connaître leurs effets, mais aussi les traitements pour d'autres indications (afin de rechercher par exemple des interactions avec les traitements à prescrire pour l'ichtyose).
- Le retentissement de la maladie (fardeau) sur la famille / les aidants (si applicable) et sur la QDV (Cf paragraphe 5-5-1).
- Les signes fonctionnels : notamment prurit, douleur de la peau, douleur oculaire et troubles de la vision, surdité ou g ne à la mobilité.

4-3-2 - L'examen physique

Il comprend :

L'examen du revêtement cutané :

- o Squames : aspect, sévérité, localisation
- o Hyperkératose : aspect, sévérité, localisation
- o Erythème : intensité et localisation
- o Fissures, notamment palmoplantaires
- o Aspect des paumes et des plantes : hyperlin arit  palmaire, KPP (aspect et sévérité)

- Examen des plis cutanés
- Aspect du pavillon de l'oreille (s'il est mal ourlé, ceci indique que le patient est né sous la forme d'un bébé collodion).
- Autres anomalies cutanées : bulles, eczéma, érosions/ulcérations, croûtes, striction des doigts, etc...
- Signes en faveur d'une infection cutanée bactérienne (pus, lésions odorantes, croûtes jaunâtres), virale, fongique ou parasitaire (gale).
- Recherche de carcinome cutané.
- Examen du cuir chevelu (squames, pustules, croûtes).

L'examen des phanères :

- Cheveux : alopecie (localisée ou diffuse), aspect des cheveux (cheveux non soyeux, d'aspect grossier, cassés court etc.), densité capillaire.
- Cils et sourcils
- Ongles

L'examen des muqueuses (possible carcinome de la muqueuse buccale dans le syndrome Keratitis-Ichthyosis-Deafness (KID)).

L'examen extra cutané à la recherche d'anomalies associées ou de complications :

- Examen ophtalmologique : œil rouge, larmoiement, ectropion et lagophtalmie (impossibilité de fermer complètement les yeux même lors d'un clignement, qui provoque une exposition de la cornée et donc un risque de kératite, voire de perforation cornéenne), entropion, conjonctivite, épiphora (écoulement anormal et excessif des larmes), photophobie, perte de vision.
- Examen ORL : douleur et inflammation du conduit auditif externe (otite externe), squames dans les conduits à l'origine d'une hypoacousie / surdité de transmission. Surdité de perception comme dans le syndrome KID ou KIDAR.
- Examen général : neurologique, palpation abdominale, aires ganglionnaires (adénopathies possibles si érythrodermie)
- Examen ostéo articulaire (notamment chez l'enfant) : rétractions articulaires, mobilité limitée due à l'épaississement de la peau, limitation du périmètre de marche (en cas de kératodermie palmoplantaire, de fissures douloureuses), limitation de la motricité fine, recherche de signes en faveur d'un rachitisme/ostéomalacie (syndrome douloureux diffus mal étiqueté/douleurs osseuses, myopathie, faiblesse musculaire proximale, myalgies/impotence fonctionnelle, asthénie).
- Particularité de l'examen chez l'enfant : Evaluation de la croissance staturopondérale et de l'état nutritionnel (augmentation du renouvellement de l'épiderme, inflammation cutanée, pertes protidiques et caloriques), examen ostéoarticulaire.
- Examen de l'état dentaire (parodontopathie possible sous rétinoïdes oraux).
- Evaluation du retentissement psychologique

4-3-2 L'évaluation de la sévérité

La manière d'évaluer la sévérité de l'IH ne fait pas l'objet d'un consensus (6). Alors qu'une évaluation standardisée, précise, utilisant des outils validés est indispensable en recherche clinique, une évaluation simplifiée paraît indispensable à une évaluation initiale en pratique clinique.

Lors de cette pratique clinique, surtout pour les non experts, on peut recommander d'évaluer l'état cutané en cotant séparément sur une échelle de 0 à 10 (absence d'anomalie -> anomalie extrêmement sévère) les squames/hyperkératose, l'érythème, le prurit et les douleurs. On peut aussi rajouter à cela, une évaluation du retentissement sur la vie quotidienne du patient/ QDV (Cf paragraphe 5-5-1).

Parmi les autres échelles évaluant l'état cutané, on peut citer l'échelle validée VIIS (Visual Index for Ichthyosis Severity) qui est utilisée en recherche. Elle permet de coter la sévérité des squames / hyperkératose et de l'érythème en 4 points, et ce sur 4 régions distinctes du corps. Cette cotation aboutit ainsi à 2 scores distincts (squames/hyperkératose et érythème) sur 16 et un score global de sévérité sur 32 (7).

Il existe aussi un score d'évaluation de la sévérité « globale » basée à la fois sur l'état cutané, mais aussi la présence de complications et le retentissement sur la QDV du patient (8).

4-4 Bilan paraclinique

4-4-1 Examens para cliniques à visée diagnostique

- Le bilan sanguin :

-Examens de routine

Ces derniers peuvent être réalisés si le contexte clinique est compatible avec les formes cliniques décrites ci-dessous, notamment les formes syndromiques. En l'absence d'orientation clinique par manque d'expertise, il n'est pas recommandé de les réaliser avant l'adressage.

- NFS : Hyperéosinophilie dans le syndrome de Netherton (SN), le peeling skin syndrome de type inflammatoire, l'ichtyose de type « prematurity syndrome » et l'ichtyose vulgaire
- IgE totales : augmentées dans le SN, le peeling skin syndrome de type inflammatoire, l'ichtyose de type IPS « ichtyose prematurity syndrome » et l'ichtyose vulgaire.
- Bilan hépatique : cytolyse (et plus rarement cholestase) dans le syndrome de Dorfman-Chanarin, cholestase dans le syndrome NISCH (neonatal ichthyosis and sclerosing cholangitis syndrome) et le syndrome ARC (Arthrogyposis-renal dysfunction-cholestasis syndrome).

- Dosage de la Créatine Phospho Kinase (CPK) : augmentée dans le syndrome de Dorfman-Chanarin.

-Examens à réaliser dans un centre spécialisé :

Ces derniers peuvent être réalisés si le contexte clinique est compatible avec les formes cliniques décrites ci-dessous :

- Dosage leucocytaire de la stéroïde sulfatase (ou arylsulfatase C): activité enzymatique effondrée dans l'ichtyose liée à l'X (syndromique ou non syndromique).
- Recherche de granules lipidiques dans les polynucléaires neutrophiles (frottis sanguin à adresser en histologie) : présents dans le syndrome de Dorfman-Chanarin.
- Dosage plasmatique de l'acide phytanique : très augmenté dans la maladie de Refsum.

- La biopsie cutanée

- L'analyse histologique standard (sur tissu fixé) peut orienter le diagnostic clinique et l'analyse moléculaire dans certaines formes, c'est pourquoi il est intéressant d'en réaliser une et de l'adresser en centre expert. Elle ne doit pas être réalisée chez le bébé collodion avant la disparition de la membrane collodionnée (sauf si le bébé est instable).

Les signes histologiques classiques sont un épiderme hyperplasique accompagné d'un degré variable d'hyperkératose particulière par son caractère compact évocateur d'un trouble de la kératinisation (épaississement de la couche cornée). Une couche granuleuse réduite ou absente est évocatrice d'une ichtyose vulgaire, mais peut aussi être observée dans le cas d'autres ichtyoses comme le SN ou la maladie de Refsum. D'autres signes caractéristiques peuvent être observés, comme : une parakératose (rétention de noyaux dans la couche cornée) dans la kératodermie à loricine, le SN, certaines ichtyoses kératinopathiques et le syndrome de Sjögren-Larsson par exemple ; la présence d'épidermolyse et de bulles intraépidermiques dans le cas d'une ichtyose kératinopathique. Il existe également des signes spécifiques dans certaines ichtyoses syndromiques comme le syndrome de Conradi-Hunermann-Happle, le syndrome de Dorfman-Chanarin.

- L'analyse immuno-chimique et histoenzymologique (sur tissu non fixé) peut orienter le diagnostic. Elle n'est réalisée que dans les centres spécialisés.

Devant une suspicion d'ichtyose congénitale autosomique récessive (ARCI), on peut réaliser :

- o Etude du marquage de la transglutaminase 1 : En cas d'absence de marquage, on peut conclure à une ARCI secondaire à une mutation du gène *TGM1* codant pour la transglutaminase 1. Cependant, ce test n'a pas une bonne spécificité, car un marquage peut être observé dans le cas de certaines mutations du gène *TGM1* n'empêchant pas l'expression de la protéine. La réalisation complémentaire d'un test d'activité est donc recommandée (Cf ci-dessous).

- Etude de l'activité de la transglutaminase 1 (zymographie in situ) : en cas de mutations du gène *TGM1*, ce test montre toujours une absence d'activité sauf dans 2 formes cliniques particulières et rares d'ARCI dues à des mutations de *TGM1* :
 - La forme "en pourpoint" (aussi appelée "en maillot de bain" ou "bathing suit ichthyosis"). Dans cette forme d'ichtyose, les mutations de *TGM1* sont thermosensibles et l'enzyme est inactive dans les zones chaudes (comme les plis ou le tronc) où l'on observe des lésions cliniques. Lors du test d'activité fait à température ambiante, l'enzyme est donc active et le test d'activité positif.
 - Le bébé collodion à guérison spontanée (ou "self healing collodion baby"). Dans cette forme clinique, le phénotype guérit à la naissance car l'activité de l'enzyme, qui était inhibée dans les conditions physico-chimiques rencontrées in utero, redevient normale après la naissance. Le test d'activité est donc soit positif, soit diminué.

En cas de suspicion de SN :

- Anticorps anti-LEKTI : absence de marquage dans le SN (ou plus exceptionnellement marquage très faible).

En cas de suspicion de peeling skin syndrome de forme inflammatoire :

- Anticorps anti-cornéodesmosine : absence de marquage.

En cas de suspicion d'ichtyose en confetti :

- Anticorps anti CK1 ou CK10 : marquage punctiforme des noyaux des kératinocytes.

- L'analyse des cheveux

Elle n'est réalisée que dans les centres spécialisés, elle comprend un examen en microscopie optique et en lumière polarisée.

- Analyse en microscopie optique : présence d'une trichorhexie invaginata (cheveu bambou) dans le SN
- Analyse en lumière polarisée : présence de cheveux tigrés dans la trichothiodystrophie

- L'analyse moléculaire

Elle n'est réalisée que dans les centres spécialisés et n'est pas indispensable à la prise en charge du patient. Hormis pour l'ichtyose vulgaire et liée à l'X, elle est cependant la seule à pouvoir apporter un diagnostic de certitude concernant le type d'ichtyose. Elle permet aussi d'apporter un conseil génétique et de réaliser un diagnostic prénatal s'il est justifié.

Les technologies de séquençage génomique se sont beaucoup développées au cours des 20 dernières années, avec l'essor des méthodes de séquençage de nouvelle génération (« *next-generation sequencing* » ou NGS) qui sont de plus en plus couramment pratiquées par les laboratoires spécialisés (9, 10). Bien que monogéniques, les ichtyoses présentent une grande hétérogénéité génétique. Selon le type d'ichtyose, des mutations causales ont été identifiées dans plus de 50 gènes, tous les gènes impliqués n'ont pas encore été identifiés à ce jour. La transmission est variable (Cf paragraphe 5-5-3).

Plusieurs approches d'analyse moléculaire peuvent être utilisées :

- La technique de séquençage Sanger reste la plus simple et la moins coûteuse. Elle permet l'analyse d'un seul ou de quelques exons seulement. Elle peut être utilisée lorsque l'examen clinique et/ou les données paracliniques orientent clairement vers l'implication de tel ou tel gène. Elle peut aussi être utilisée pour rechercher un variant précédemment identifié au sein de la famille par exemple.
- L'analyse de panels multigéniques par NGS est la méthode utilisée dans la majorité des cas, c'est-à-dire lorsque le phénotype ne peut pas être clairement associé à un gène spécifique. Elle permet l'analyse simultanée d'un panel de gènes (pouvant aller jusqu'à plus de 100). Le taux de détection des mutations causales par cette approche est en général performant, de l'ordre de 90%. Avec l'essor des technologies NGS, complètes et performantes, l'examen de la biopsie cutanée n'est plus aussi indispensable qu'auparavant. Cependant, il peut s'avérer utile dans le cas de l'identification d'une mutation nouvelle (absente des bases de données, non rapportée dans la littérature) appelée « variant de signification incertaine » (VSI ou VUS pour *variant of uncertain significance*). Il peut alors apporter des éléments en faveur de la pathogénicité de la mutation.
- Le séquençage non ciblé de l'ensemble du génome (ou de l'exome) humain (*Whole Exome Sequencing* (WES) ou *Whole Genome Sequencing* (WGS))
Parfois, l'analyse d'un panel de gènes n'aboutit pas à l'identification d'une mutation responsable de l'ichtyose. Dans ce cas, un WES ou WGS peut aboutir à l'identification du gène muté responsable de la maladie.
En France, ces analyses peuvent être réalisées par des laboratoires spécialisés dont la liste peut être consultée sur le site FIMARAD ou ORPHANET (<https://fimarad.org/les-laboratoires-de-diagnostic/>, <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/ClinicalLabs.php?lng=FR>). Ces laboratoires peuvent, le cas échéant, faire appel à l'une des deux plateformes de séquençage à très haut débit organisées selon un réseau national (SeqOIA, AURAGén).

Plusieurs types de prélèvements peuvent être nécessaires :

- L'analyse du cas index est généralement réalisée sur de l'ADN extrait de sang périphérique.
- Toutefois, dans le cas d'une suspicion de mutation en mosaïque (mutation postzygotique), rencontrée notamment dans certains cas de mutations de gènes codant des kératines (ichtyoses kératinopathiques), l'analyse à partir d'ADN extrait d'une biopsie de peau lésionnelle augmente les chances d'identification de la mutation

causale. En effet, dans la majorité des cas, la mutation n'est pas détectable dans la lignée germinale.

- Un prélèvement sanguin (ou d'ADN) des parents du cas index (s'ils sont disponibles) est nécessaire pour l'analyse de la ségrégation parentale des variants identifiés.

4-4-2 Examens paracliniques à la recherche de complications

En fonction des données de l'examen clinique et de la forme suspectée d'IH, les examens suivants pourront être réalisés afin de rechercher des complications éventuelles :

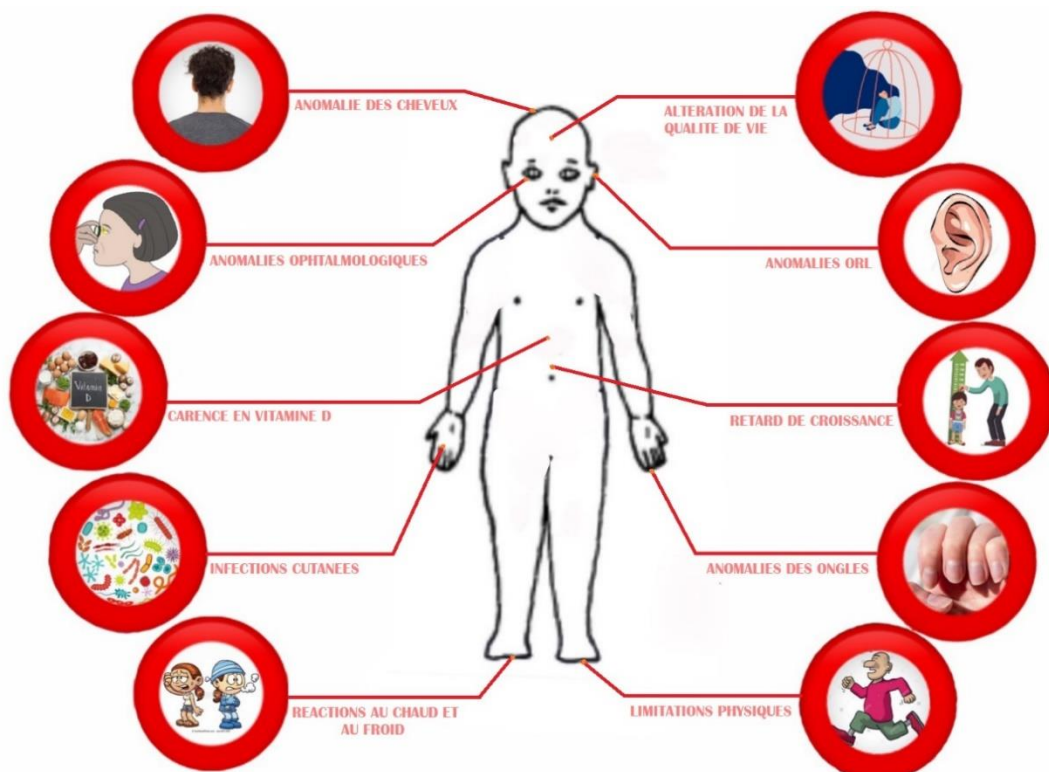


Schéma des complications observées dans les ichtyoses héréditaires

- Examen ophtalmologique à la recherche d'une kératite, voire d'une perforation cornéenne ou d'une conjonctivite. Evaluation de la vision.
- Examen ORL : recherche d'une otite externe et de squames dans le conduit auditif externe. Evaluation de l'audition.
- Bilan nutritionnel chez l'enfant en cas de trouble de la croissance staturopondérale.
- Dosage de la vitamine (25(OH)D) :
Le taux optimal n'est pas consensuel (11, 12) et des recommandations françaises sont en cours de publication. Il convient de recommander des taux > 30 ng/mL (75 nmol/L) pour prévenir une déminéralisation osseuse. Un déficit est défini par un taux < 20

ng/mL (50 nmol/L) et un déficit sévère par un taux < 10 ng/mL (25 nmol/L). Des recommandations proposées pour la supplémentation en vitamine D pour prévenir l'ostéoporose dans les maladies chroniques de l'enfant ont été définies dans un PNDS (www.has-sante.fr/jcms/p_3112119/fr/fragilites-osseuses-secondaires-de-l-enfant) et des recommandations d'experts (13), avec une valeur cible de 30 ng/ml. En cas de déficit sévère, un bilan complémentaire doit être réalisé (dosage plasmatique de la parathormone (PTH), du calcium et du phosphore). Une carence sévère en vitamine D pourra être associée à une réaction parathyroïdienne (valeurs élevées de PTH par hyperthyroïdisme secondaire) et un verrouillage de la calciurie (valeurs de calcium/créatinine en mmol/mmol sur une miction < 0.10). Ces situations doivent être traitées énergiquement par des administrations répétées de vitamine D jusqu'à obtenir la valeur cible, éventuellement en associant une voie parentérale (IM ou IV) en cas de malabsorption ou d'apport alimentaire insuffisant dans les formes sévères d'ichtyose. Il faut prévenir la carence en calcium par un apport alimentaire adéquat jusqu'à positivation de la calciurie et normalisation de la PTH. Une carence en phosphore dans les formes sévères d'ichtyose doit aussi être prévenue.

- Analyse de la densité minérale osseuse (DMO) : elle doit être réalisée en cas de détection d'une déminéralisation voire d'une ostéoporose.

Chez l'enfant, cette analyse peut être faite facilement par absorptiométrie biphotonique (DEXA) (normes pédiatriques adaptées).

Des valeurs basses de DMO peuvent indiquer la nécessité de réaliser un bilan radiologique complémentaire en cas de symptômes cliniques, et en particulier de douleurs.

Le contrôle de la DMO au moins une fois durant l'évolution de la maladie est souhaitable.

En cas de suspicion d'ostéoporose par remaniement osseux, un dosage des marqueurs du remodelage osseux peut être réalisé.

- Examens cliniques « d'organes »

Ils doivent être réalisés en cas d'anomalies cliniques ou de forme syndromique (prouvée ou suspectée) : ex : imagerie hépatique dans le syndrome de Dorfman-Chanarin.

4-4-3 Examens paracliniques à visée pré thérapeutique

Si une prescription de rétinoïdes oraux est envisagée, il convient de réaliser (14):

- Un bilan biologique : NFS, plaquettes, créatinémie, ionogramme sanguin, glycémie à jeun, transaminases, phosphatase alcalines, bilirubine, gammaGT, béta HCG (si patiente en âge de procréer), CPK, cholestérol, triglycérides. (Rajouter le dosage de la TSH si l'alitrétinoïne est envisagée).
- Un bilan radiologique (si prescription envisagée sur le long terme).
Le type de bilan, l'âge de réalisation et le suivi ne font pas l'objet d'un consensus, on peut néanmoins proposer :

- Type de radiographies : rachis cervico-thoracique de profil, hanches de face, chevilles de profil (calcanéum et tendon d'achille), ostéodensitométrie.
- Fréquence : bilan de base en cas de prescription envisagée sur le long cours, à renouveler en cas d'anomalies cliniques. Chez l'enfant, on peut proposer de réaliser ces clichés à l'âge de 5 ans, puis en fin d'adolescence/jeune adulte afin d'avoir une nouvelle image de référence. Privilégier si disponible le système EOS (système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de deux images radiographiques, face et profil, en limitant la dose de rayons X absorbée par le patient), cependant les clichés proposés sont peu irradiants.
- Pour les femmes en âge de procréer : une consultation en gynécologie pour la mise en place d'une contraception et un test de grossesse avant introduction.

Encadré 2 : Que faire lors de l'évaluation initiale ?

Que faire lors de l'évaluation initiale dans le centre spécialisé?

L'examen clinique

- Examen dermatologique : examen du revêtement cutané (sans oublier l'examen des paumes et des plantes), des phanères (cheveux, ongles notamment).
- Examen général : penser aux yeux, aux conduits auditifs

Les examens complémentaires

Pour déterminer la forme d'ichtyose :

- Bilan biologique systématique : NFS, IgE totales, TGO, TGP, GGT, bilirubine, CPK, recherche de granules lipidiques sur le frottis sanguin
- Bilan biologique complémentaire uniquement si orientation vers telle ou telle forme d'ichtyose
- Biopsie cutanée : elle se discute au cas par cas, elle n'est pas indispensable si des techniques modernes d'analyse moléculaire sont disponibles
- Analyse moléculaire :
 - Si elle est toutefois possible, c'est la seule manière d'obtenir un diagnostic de certitude concernant la forme d'ichtyose et d'apporter un conseil génétique.
 - Elle est particulièrement indiquée en cas de projet parental

Pour rechercher des complications :

- Examen ophtalmologique
- Examen ORL
- Dosage de la vitamine (25(OH)D)
- Autres examens uniquement si orientation vers telle ou telle forme d'ichtyose ou anomalies à l'examen clinique
- Evaluation psychologique (idéalement par le/la psychologue du centre de référence)

5- Prise en charge / Traitement

Les différents aspects de la prise en charge sont décrits ci-dessous et les recommandations sont résumées dans l'Annexe : tableau 2.

Ces recommandations sont basées sur les guidelines disponibles dans la littérature (14, 15).

Il existe aussi des guidelines sur l'utilisation des rétinoïdes oraux en Dermatologie (16, 17).

5-1 Objectifs principaux

Les objectifs de la prise en charge et du traitement sont les suivants :

- Améliorer la QDV des patients et le vécu de la maladie, lutter contre la stigmatisation par l'entourage, évaluer le retentissement psychologique de la maladie
- Limiter les symptômes invalidants comme la douleur/l'inconfort cutané, les odeurs, le prurit, les autres douleurs (oculaires, ORL...)
- Réduire les squames et/ou l'hyperkératose (voire l'érythème)
- Limiter l'apparition de bulles dans les formes kératinopathiques
- Prendre en charge les complications de la maladie
- Prendre en charge le versant social de la maladie
- Réaliser un conseil génétique
- Envisager un diagnostic prénatal si cela est indiqué

5-2 Professionnels impliqués

Le plan de prise en charge est déterminé et coordonné par le dermatologue expert, en collaboration avec différents intervenants (Cf 4-2 Professionnels impliqués).

5-3 Les traitements disponibles

La base du traitement repose sur les soins cutanés qui associent la réalisation de bains/douches et l'application d'émollients (+/- enrichis en substances kératolytiques).

Les formes sévères peuvent relever d'une prescription de rétinoïdes par voie orale. D'autres traitements plus ciblés sont en cours d'évaluation.

5-3-1 Les soins locaux

- Les considérations générales

Les soins locaux sont indispensables à l'obtention et au maintien d'un état cutané optimal.

Les topiques constituent la 1^{ère} ligne de traitement ; ils sont décrits dans l'Annexe 7 : Tableau 3. Ils comprennent notamment les émoullients et les kératolytiques.

Les soins locaux aident à diminuer les squames, l'inconfort cutané, le prurit, les odeurs, les douleurs de la peau et à améliorer l'aspect général de la peau.

Ils sont considérés comme essentiels et utilisés de façon quotidienne par presque tous les patients (18). Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association aux traitements systémiques. Le choix de l'agent est basé à la fois sur la présentation clinique de l'IH (squames ou hyperkératose, présence ou non d'une inflammation cutanée et d'érosions, sévérité des squames et de l'érythème, âge du patient) mais aussi sur la formulation du produit, sa texture, son remboursement éventuel et son coût. Il peut s'agir de mélanges commercialisés ou de préparations magistrales.

En pratique, l'application des crèmes étant contraignante (gras laissé sur la peau et dans l'entourage, temps passé parfois > 2H/jour), les préférences du patient doivent être décisives dans le choix du produit. Habituellement, il convient d'éviter les produits désagréables à appliquer, comme les produits trop gras ou malodorants. En effet, tout ceci va conditionner l'acceptabilité et la compliance au traitement, et par voie de conséquence l'efficacité thérapeutique.

Le coût du traitement conditionne également l'acceptabilité. En France, on peut obtenir un remboursement pour :

- Les crèmes du groupe générique Dexeryl® : crème glycérol / vaseline / paraffine liquide 15%/8%/2%.
- Les préparations magistrales dans la limite de leur composition, telles que définies dans la circulaire CIR 58-2008 de la Sécurité Sociale.

Tous les autres produits dermocosmétiques (émoullients ou kératolytiques) disponibles en pharmacie/parapharmacie ne sont pas remboursés. Quand ils doivent être utilisés sur l'ensemble du tégument au long cours (au moins 1 kg/mois), ils peuvent représenter un coût inacceptable pour la grande majorité des patients.

En 1^{ère} intention, notamment en attendant la consultation spécialisée, il est justifié de prescrire aux patients un émoullient, préférence pris en charge.

- Les émoullients

Il existe de nombreux émoullients dont les propriétés dépendent de la formulation galénique (composés lipidiques et rapport « eau dans l'huile » ou « huile dans eau » notamment). Aucun

émollient n'a démontré une efficacité supérieure à un autre, et le choix de tel ou tel émollient varie selon les formes d'ichtyose et les préférences des patients.

Les émollissants sont recommandés pour tous les patients, aussi souvent que nécessaire, au minimum 1 fois par jour et idéalement après le bain ou la douche (pour une hydratation optimale de la peau).

Les émollissants n'entraînent généralement pas d'effets indésirables et sont très bien tolérés (19, 20). Ils peuvent cependant parfois occasionner des sensations de prurit ou de brûlures en cas d'application sur une peau inflammatoire ou érosive. C'est notamment le cas des émollissants contenant de l'urée, même lorsque celle-ci est présente à concentration émollissante (<10%). Ce type d'émollient n'est donc pas recommandé sur une peau inflammatoire, dans les plis ou sur des zones érosives. La survenue d'une allergie de contact n'est que rarement rapportée, mais le risque existe théoriquement en raison de l'altération de la barrière cutanée (21). Les émollissants trop gras (100% lipidiques, type vaseline) doivent être évités en application généralisée car, hormis leur côté désagréable, ils peuvent aussi majorer l'intolérance à la chaleur et entraîner des phénomènes de macération propices à la survenue de surinfections cutanées, notamment en période chaude. Ils peuvent cependant compléter l'arsenal des soins locaux disponibles en application sur des zones limitées.

Pour les patients présentant des squames épaisses (ou une hyperkératose), des agents kératolytiques peuvent s'avérer nécessaires et être incorporés dans une base émollissante.

- Les kératolytiques et humectants

La supériorité des kératolytiques ou des humectants (augmentant l'hydratation de la couche cornée de l'épiderme) sur les émollissants dans la réduction des squames a été démontrée dans plusieurs études anciennes (22-28). Les kératolytiques comprennent : alphahydroxyacides (5–12%), acide glycolique (10 à 20%), acide lactique, acide salicylique (> 2%), urée (> 10%). Les humectants comprennent : urée (concentration d'environ 10%), propylène glycol (> 20%), sorbitol, glycérol (ou glycérine).

Ces produits peuvent être utilisés seuls ou en association. Aucun kératolytique/humectant ou mélange n'a démontré une efficacité supérieure de l'un par rapport à l'autre. L'urée qui est l'actif le plus utilisé, à la fois pour ses propriétés humectantes et/ou kératolytiques, est à privilégier (29). Il peut être utilisé à une concentration pouvant aller jusqu'à 20%, voire 40% pour des zones épaisses localisées.

Les préparations kératolytiques / humectantes sont à appliquer 1 ou 2 fois par jour au départ, puis la fréquence d'application peut être diminuée lorsque le traitement est efficace. Les effets indésirables incluent des sensations de brûlure et d'irritation cutanée. De ce fait, l'application sur des zones fragiles comme le visage, les plis et les zones inflammatoires doit être évitée ou réalisée avec prudence.

En raison de l'anomalie de barrière cutanée, l'absorption percutanée est majorée dans l'ichtyose, justifiant de prendre des précautions, notamment chez les enfants. Ainsi, tout kératolytique doit être évité avant l'âge de 2 ans. L'acide salicylique doit être strictement contre-indiqué avant l'âge de 2 ans (30). Chez les enfants plus âgés, son utilisation doit être restreinte à des zones limitées et à une seule application par jour. L'urée ($\geq 10\%$) n'est pas recommandée avant l'âge d'un an, exception faite d'une application quotidienne sur des zones limitées comme les paumes et les plantes.

- Les rétinoïdes topiques

Il n'existe à ce jour aucun produit ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication. Les rétinoïdes disponibles sur le marché ont une AMM dans l'acné (adapalène, isotrétinoïne, trétinoïne, trifarotène). L'effet des rétinoïdes topiques est rapporté dans 2 petites études ouvertes, utilisant soit le tazarotène (mais ce dernier n'est plus disponible sur le marché en France) ou la trétinoïne (31, 32). Un essai clinique est en cours dans les ichtyoses lamellaires, évaluant cette dernière molécule : le trifarotène (Cf 5-4-1).

Les données disponibles sur la sécurité des rétinoïdes topiques mettent en évidence que l'exposition systémique après application topique est négligeable et qu'il est peu probable que ces produits exposent le fœtus à des effets indésirables. Néanmoins, il est établi que les humains sont parmi les espèces les plus sensibles à la toxicité des rétinoïdes. Dès lors, le principe de précaution s'applique et l'utilisation des rétinoïdes topiques est contre-indiquée pendant la grossesse et chez les femmes planifiant une grossesse.

De même, il est peu probable que les rétinoïdes topiques entraînent un risque de troubles psychiatriques (par ailleurs très débattu pour les formes systémiques).

Par contre, leur tolérance est souvent médiocre dans les ichtyoses inflammatoires et sur les zones fragiles (plis, visage, érosions). Ils ne sont pas recommandés sur de grandes surfaces. Leur usage doit donc être réservé au traitement des zones épaisses localisées.

- Les autres agents topiques

Ils sont peu utilisés en pratique, n'ont pas d'AMM et leur efficacité n'est pas démontrée. Il s'agit du calcipotriol (33) et de la N-acétylcystéine (agent mucolytique, malodorant et parfois irritant) (34, 35).

- Les bains/douches

Le nettoyage de la peau permet de débarrasser la peau des squames et des résidus de crèmes. Le nettoyage de la peau doit être réalisé idéalement lors d'un bain (eau tiède, 30 minutes), ou à défaut une douche, et ce avec un savon doux ou un nettoyant sans savon.

Des additifs pour le bain peuvent être utilisées : huile, gel de glycérolé d'amidon (une poignée dans l'eau du bain), bicarbonate de sodium NaHCO_3 (3-6g/1L) (« Baking soda bath ») (36-38), sel (concentration à 0,9% (« Salt water bath »)).

En cas de squames épaisses, la friction de la peau lors du bain ou de la douche, à l'aide d'une éponge ou d'un gant, voire d'une pierre ponce, peut aider à l'élimination des squames.

Il n'est pas recommandé d'utiliser des antiseptiques de manière régulière, sauf dans les IH compliquées d'infections récurrentes (ex : ichtyoses kératinopathiques, syndrome KID ou le SN). Chez ces patients, un antiseptique peut être utilisé 2 à 3 fois par semaine dans le bain. Les antiseptiques suivants peuvent être utilisés : biocides comme le triclosan, chlorhexidine (dilution 5/1,000-5/10000), octénidine 0,1%, polihéxanide 0,1%, ou eau de javel diluée (hypochlorite de sodium à 0,005%) (« Bleach bath »). Les antiseptiques iodés ne sont pas recommandés (risque de dysfonction thyroïdienne). Ces antiseptiques doivent être rincés.

Les cures thermales et l'hydrothérapie peuvent procurer un bénéfice (8). Certains patients utilisent les bains de vapeurs (attention en cas d'intolérance à la chaleur).

- Le traitement du cuir chevelu

Le traitement des squames situées sur le cuir chevelu, surtout si elles sont épaisses et adhérentes, est difficile en raison de la présence des cheveux. Les gels et les crèmes sont plus efficaces que les shampoings, solutions et mousses, mais sont moins acceptables sur le plan cosmétique.

En pratique, on peut recommander l'application durant quelques heures ou toute la nuit, d'un émoullient ou d'un kératolytique fluide et donc facilement lavable. La périodicité est à déterminer (par exemple tous les soirs en traitement d'attaque, puis 2 fois par semaine). Le produit peut ensuite être éliminé après un shampoing et à l'aide d'un peigne. Il faut être précautionneux en cas de cheveux fragiles (trichothiodystrophie, SN). Certains centres disposent d'un casque vapeur qui aide à l'ablation des squames. Une préparation magistrale de type shampoing contenant un kératolytique dans une base lavante shampoing neutre peut également être envisagée, en alternative totale ou partielle du shampoing habituel.

- Le traitement de la kératodermie palmo plantaire

Dans les formes modérées à sévères, il convient d'utiliser des kératolytiques fortement dosés, comme de l'acide salicylique (à une concentration pouvant aller jusqu'à 25%), ou de l'urée (à une concentration pouvant aller jusqu'à 40%) (39, 40). Ce traitement doit être réalisé 1 ou 2 fois par jour, sur une période limitée dans le temps, et uniquement chez des adultes ou de grands enfants.

Avant l'application du kératolytique, il convient de protéger d'éventuelles fissures avec de la vaseline.

Il est possible d'améliorer l'efficacité du traitement en réalisant une occlusion (à l'aide de gants en vinyl pour les mains, ou de film alimentaire pour les pieds).

La détersion mécanique (à réaliser idéalement par une infirmière experte ou un podologue) est parfois indispensable (Cf « les vidéos éducatives » de la filière FIMARAD : <https://www.youtube.com/watch?v=VkPoB1ngelw&t=2s>).

Dans les formes légères à modérées, les rétinoïdes topiques peuvent être utiles.

Des exemples de préparations magistrales sont fournies dans l'Annexe 4.

- Les soins optimisés

L'application quotidienne des crèmes peut être complétée par des soins d'optimisation de l'hydratation cutanée comme les enveloppements. Les enveloppements sont des soins locaux qui consistent, à la suite d'un bain thérapeutique, en l'application de grande quantité de crème sur l'ensemble du corps (pieds compris), suivie d'une occlusion. Les crèmes utilisées concernent des émoullients la majeure partie du temps. Il peut s'agir également de kératolytiques (dont la concentration doit rester modérée en raison de l'occlusion) pour les zones squameuses ou avec hyperkératose importantes. Ces soins permettent de renforcer la pénétration cutanée de la crème afin de majorer l'hydratation cutanée et sa rémanence. (« les vidéos éducatives » de la filière FIMARAD : <https://www.youtube.com/watch?v=nMLS92i1rlQ&t=1s>)

5-3-2 Les traitements systémiques

La mise en place d'un traitement systémique doit être envisagée en complément du traitement local, lorsque ce dernier est insuffisamment efficace et/ou que le patient a besoin de répit vis-à-vis des contraintes des traitements locaux.

A ce jour, le traitement systémique repose essentiellement sur la prescription de rétinoïdes par voie orale. L'acitrétine doit être utilisée en 1^{ère} intention. D'autres traitements plus ciblés sont en cours d'expérimentation.

- L'acitrétine

L'efficacité de l'acitrétine a fait l'objet de plusieurs études, la plupart anciennes et son effet a été rapporté dans de nombreuses formes d'ichtyose (41-46). L'acitrétine a pour effet de réduire les squames et l'hyperkératose et est donc particulièrement indiqué dans les ichtyoses présentant des squames (ou une hyperkératose) modérées à sévères. L'acitrétine améliore également l'hypohidrose, la croissance des cheveux, l'ectropion et limite la formation de bouchons de squames dans les conduits auditifs externes.

L'acitrétine doit être prescrite par un dermatologue expérimenté dans son maniement.

L'acitrétine doit être administrée oralement, 1 fois par jour, à la dose de 10 à 25 mg/jour (dose adulte). La dose optimale dépend de la forme d'ichtyose et varie selon les patients. La dose minimale efficace est recherchée. La plupart des patients ne nécessitent pas plus de 0,5 mg/kg/jour et peuvent être le plus souvent équilibrés avec une dose allant de 10 à 25 mg/jour. Des doses plus élevées, pouvant aller jusqu'à 1 mg/kg/jour (dose maximum autorisée 75mg/jour) peuvent être nécessaires si l'ichtyose est très sévère. Les patients présentant une érythrodermie sévère ne nécessitent que de petites doses (<25-30 mg/j), sous peine de présenter une irritation et une fragilité cutanée accrue, voire la survenue de bulles. L'acitrétine est en général mal tolérée dans les ichtyoses avec fragilité cutanée comme le SN, l'ichtyose kératinopathique ou le peeling skin syndrome. Le traitement doit être commencé à petites doses (ex 10 mg chez l'adulte), tous les jours ou 1 jour sur 2. L'effet doit être évalué après quelques semaines, et la dose augmentée progressivement jusqu'à obtenir un effet suffisant, sans trop d'effets indésirables. Puis la dose peut être diminuée jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. Les effets persistent quelques semaines après l'arrêt. Il est possible, mais souvent difficile, de faire une fenêtre thérapeutique durant la saison chaude et humide.

Chez l'enfant, il n'y a pas d'âge minimum pour l'utilisation de l'acitrétine. Néanmoins, ce traitement doit être réservé aux formes sévères avec un retentissement fonctionnel. Le traitement doit être prescrit idéalement en collaboration avec un pédiatre ou un dermatopédiatre. Il n'existe pas de formulation pédiatrique, ce qui implique de prescrire des préparations magistrales (gélules contenant la dose nécessaire ex : gélules dosées à 3 mg). Le contenu de capsules doit être protégées de la lumière car le médicament est photosensible (en cas d'administration dans un biberon, l'entourer d'un papier d'aluminium). La dose doit être la plus faible possible, idéalement proche de 0,5 mg/kg/j (dose maximale < à 1 mg/kg/j), et ce afin de limiter les effets indésirables potentiels notamment à long terme.

Chez la femme en âge de procréer, il convient de suivre scrupuleusement le programme de prévention des grossesses, en particulier concernant la prise d'une contraception 1 mois avant et 3 ans après l'arrêt, et la réalisation mensuelle d'un bêta HCG (Annexe 5). C'est la contrainte majeure occasionnée par ce traitement.

Sinon, le traitement par acitrétine est en général bien toléré si l'indication est bien posée. Les effets indésirables sont en général acceptables, réversibles et le plus souvent dose dépendants. Exceptionnellement ils sont à l'origine d'un arrêt de traitement. Le rapport bénéfice risque est donc très favorable.

Les effets à court terme sont les suivants : sécheresse des muqueuses, anomalies biologiques lipidiques et hépatiques, chute de cheveux.

Les effets possibles à long terme sont d'ordre musculo squelettiques. Chez l'adulte, ont été rapportées une hyperostose spinale et extraspinale, ainsi que des calcifications des tendons et ligaments (47-49). Ces anomalies osseuses ne peuvent être différenciées des anomalies osseuses liées à l'âge. Le risque de présenter ces anomalies osseuses semble lié à plusieurs facteurs qui sont : un traitement antérieur par étretinate (Tigason®) (non disponible depuis quelques années : l'acitrétine lui ayant été préféré en raison d'une lipophilie moins importante, lui conférant une demi-vie d'élimination plus courte (4 jours versus 100 jours) et

donc une exposition de l'os à de potentiels effets secondaires moins importante), des doses cumulées élevées d'acitrétine (dose + durée de traitement importantes) et un âge élevé.

Le risque d'ostéoporose après un traitement prolongé par acitrétine est controversé (l'existence d'une carence en vitamine D peut également jouer un rôle) (41, 50, 51). La réalisation d'une ostéodensitométrie semble donc justifiée en cas de carence en vitamine D, à renouveler dans le temps en fonction des facteurs de risque (cf paragraphe 4.2)

Chez l'enfant, le rapport bénéfice / risque de l'utilisation d'acitrétine est également favorable. Des fermetures prématurées des épiphyses ont été rapportées, mais uniquement dans un contexte très particulier de traitement par étrétinate à très fortes doses (2,5 mg/kg/j), correspondant à un mésusage pour une ichtyose (52). Cet effet indésirable n'a pas été observé dans d'autres séries avec un suivi à long terme de patients ayant utilisé de l'acitrétine (45, 41).

Le traitement par acitrétine nécessite cependant un bilan initial et un suivi régulier. Il convient également de s'assurer de l'absence de contre-indications ou d'interactions médicamenteuses (cf. Vidal).

- Bilan préthérapeutique : Alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyltransférase, alcaline phosphatase, bilirubine, numération sanguine-plaquettes, électrolytes, glucose à jeun, créatinine, CPK, cholestérol, triglycérides.

- Bilan de suivi : Alanine aminotransférase, aspartate aminotransférase, γ -glutamyltransférase, alcaline phosphatase, bilirubine : toutes 2 à 4 semaines pendant les 2 premiers mois, puis chaque 3 mois pendant 1 an, puis deux fois par an la deuxième année et ensuite une fois par an. La fréquence doit être augmentée en cas de comorbidités (par exemple : prise d'alcool, hyperlipémie) ou chez les patients recevant des doses élevées. Des transaminases à plus de 3 fois la normale, ou d'hypertriglycéridémie > 10 mmol/l doivent conduire à l'arrêt du traitement.

- [Les autres rétinoïdes \(alitrétinoïne et isotrétinoïne\)](#)

En raison de leur durée de vie plus courte, l'alitrétinoïne et l'isotrétinoïne peuvent être une alternative chez la femme ayant un désir de grossesse à court terme (le médicament restant interdit durant la grossesse et jusqu'à un mois après). Ils peuvent également être envisagés dans une autre situation (très rare) correspondant à la présence d'une hypersensibilité aux rétinoïdes aromatiques.

L'alitrétinoïne a montré son efficacité dans les formes avec squames fines et érythème (53). Les doses doivent être adaptées à la sévérité de l'ichtyose et l'augmentation doit être progressive. On peut utiliser une dose de 10 mg/jour chez l'enfant (10 à 30 mg/jour chez l'adulte). En cas de prise d'alitrétinoïne, le bilan de suivi est le même, mais il convient de rajouter une surveillance de la thyroïde.

L'isotrétinoïne a également montré son efficacité (54) mais son profil de sécurité, en particulier osseux est moins bon (risque bien établi d'hypertension intra crânienne, de

myalgies et de toxicité squelettique à long terme (55, 56)), justifiant de limiter l'utilisation à long terme. Les doses doivent être adaptées à la sévérité de l'ichtyose et l'augmentation progressive. On peut utiliser chez l'enfant et l'adulte une dose de 0,25 – 0,3 mg/kg/jour pour démarrer, puis éventuellement monter à 0,5 – 1 mg/kg/jour).

- Le cas particulier des ichtyoses syndromiques

En cas d'ichtyose syndromique comportant une atteinte hépatique comme dans le syndrome de Dorfman-Chanarin (57), ou une atteinte ophtalmologique comme dans le syndrome KID, la prescription d'un rétinoïde par voie orale est possible sous réserve d'un suivi renforcé (58, 59).

La prescription d'un rétinoïde oral améliore en général le prurit du syndrome de Sjogren Larsson.

5-4 Les nouveaux traitements

5-4-1 Les essais thérapeutiques en cours

- Rétinoïdes topiques

- Etude internationale évaluant le trifarotène dans l'ichtyose lamellaire de l'adulte (étude NCT03738800) (doses supérieures à celles des produits disponibles dans l'acné : 100 et 200 vs. 50 µgr/gr).
- Etude américaine et australienne évaluant l'isotrétinoïne (0,05% and 0,1%) dans les IH (incluant l'ichtyose liée à l'X et les ARCI), chez l'adulte et l'enfant de 9 ans et plus.

- Biothérapies ciblées sur les voies de l'inflammation

- Etude américaine évaluant le secukinumab (anticorps monoclonal ciblant spécifiquement l'interleukine (IL)-17A) dans différentes formes d'ichtyose dont les ARCI, les ichtyoses kératinopathiques et le syndrome de Nétherton (NCT 03041038).
- Etude américaine évaluant l'ustekinumab (anticorps dirigé contre l'IL-12 et l'IL-23) chez l'adulte atteint de tout type d'ichtyose (sauf l'ichtyose vulgaire et l'ichtyose liée à l'X) (étude NCT 04549792).
- Etude européenne évaluant le dupilumab (anticorps dirigé contre l'IL-4 et l'IL-13) chez l'adulte atteint dans le syndrome de Nétherton (NCT 04244006) (étude européenne).
- Etude américaine évaluant l'imsidolumab (anticorps dirigé contre l'IL-36R) chez l'adulte et l'enfant de 12 ans et plus) atteints d'ichtyose (hors ichtyose vulgaire, liée à l'X et ichtyose lamellaire) (NCT04697056).

- La thérapie génique topique

Essai en cours chez l'adulte atteint d'ichtyose lamellaire due à des mutations stop du gène *TGM1* (NCT 04047732, étude américaine).

5-4-2 Les autres perspectives thérapeutiques (hors essais thérapeutiques)

- Traitements de remplacement topique

Quelques cas cliniques ont rapporté l'efficacité de l'application topique d'une association de cholestérol et d'une statine (afin d'agir à la fois sur le déficit en cholestérol et l'accumulation de précurseurs stéroïdes) sur certains types d'ichtyoses syndromiques impliquant un trouble du métabolisme du cholestérol (60).

- Biothérapies ciblées sur les voies de l'inflammation

Il existe de nombreux cas cliniques rapportant l'efficacité de différentes biothérapies. Le rationnel de l'utilisation de ces biothérapies est basé sur l'étude du profil cytokinique des ichtyoses (61).

- Thérapie génique

La sécurité et la faisabilité de l'utilisation de greffes d'épidermes reconstruits autologues génétiquement modifiés ont été testées dans une étude non randomisée et ouverte portant sur 6 patients atteints de SN. La technique a montré une faisabilité et une efficacité qui s'est néanmoins montrée temporaire (62).

- Autres traitements

L'utilisation de gel de brimonidine permet de réduire transitoirement (6-7H) l'érythème de la face, comme montré chez une patiente avec un SN (63).

5-5 Les autres mesures de la prise en charge

5-5-1 La prise en charge psychosociale

- L'évaluation de la qualité de vie (QDV)

L'ichtyose a un impact fort sur la QDV et la vie au quotidien, en raison notamment de soins longs et pénibles, de tâches ménagères accrues, d'une stigmatisation par l'entourage, d'un handicap pour le sport et les activités de loisirs (etc..) (64, 65).

Lors de la prise en charge, il convient donc d'évaluer cet impact, idéalement en utilisant un questionnaire de QDV spécifique à l'ichtyose (IQoL-32 si ≥ 15 ans) (66), et/ou d'un questionnaire de QDV dermatologique (DLQI: version enfant ou adulte selon l'âge) (67) (différents questionnaires de QDV et mode d'emploi : Annexe 6).

- Le soutien psychologique

Un soutien psychologique est fortement recommandé et doit faire partie de la prise en charge du fait, notamment du caractère affichant de la maladie, des enjeux relationnels et sociaux. Ce soutien psychologique doit être proposé dès que possible, chez l'enfant et l'adulte, au patient et à sa famille. Il doit être apporté par une psychologue lors d'entretiens individuels ou collectifs, mais peut aussi idéalement impliquer d'autres intervenants du parcours de soin, comme le dermatologue, l'infirmière etc...

- Les associations de patients

Les patients doivent être informés de l'existence d'une association de patients et être encouragés à s'en rapprocher (<https://www.ichtyose.fr>).

- L'éducation thérapeutique du patient (ETP)

La participation à un programme d'ETP doit être encouragée (68). Cependant, peu de centres hormis les centres experts proposent des programmes. L'éloignement des patients est un frein, justifiant la mise en place d'e-programmes (Etude « *Therapeutic Education Using an Internet Application in Hereditary Ichthyosis (e-ETPichtyose)* », enregistrée sous le numéro ClinicalTrials [NCT03641261](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03641261), en cours).

- La prise en charge sociale

La prise en charge sociale est justifiée par le coût de la maladie, mais aussi son retentissement sur la vie quotidienne, la vie scolaire, les études et la vie professionnelle.

Les organismes impliqués sont la caisse d'assurance maladie, la caisse d'allocations familiales et surtout la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées) : « Comment constituer son dossier » : vidéo FIMARAD : <https://fimarad.org/videos-educatives/>

Le coût de la maladie est important, avec un reste à charge du patient estimé à 400€ environ, par an et par patient. Ce dernier est lié principalement à l'achat des crèmes (69, 70). Il existe également de nombreuses autres dépenses « annexes » liées à :

- L'usure plus importante des vêtements nécessitant un remplacement plus fréquent (usure des élastiques, fermetures éclair, et boutons par les crèmes, les lavages fréquents, l'ablation manuelle des boules de graisse accumulées après lavage).

- L'usure des machines à laver le linge qui doivent tourner une à deux fois par jour, occasionnant une usure rapide, accrue par le fait que les crèmes détériorent également le matériel, une forte consommation d'eau, d'électricité et l'achat de lessive de bonne qualité. Certaines familles ont d'ailleurs une machine dédiée, et ce afin d'éviter que les boules de grasse ne tâchent le linge de toute la famille. D'autres optent pour l'achat d'un adoucisseur d'eau qui améliore la souplesse de la peau, ce qui peut représenter un coût important.
- L'achat de produits non remboursés (hors émoullients), comme les huiles lavantes, les baumes pour les lèvres (gerçures permanentes en lien avec les traitements par rétinoïdes), les shampoings, les aérosols d'eau l'été ou en cas de chaleur etc.

Les prestations ou aides possibles sont les suivantes :

- L'affection de longue durée (ALD) :

Elle doit être mise en place pour l'obtention d'un remboursement à 100 % par l'assurance maladie. L'ALD permet la prise en charge à 100 % des frais de santé (sur la base du remboursement de la sécurité sociale). Elle est indispensable dans le cadre des hospitalisations et aussi très utile pour le remboursement des transports. La demande initiale d'ALD peut être faite par le médecin hospitalier dans le cadre des maladies rares et renouvelée à 6 mois par le médecin traitant. Il convient de bien cocher la case ALD hors liste (ou « non exonérante »). L'ALD est valable en général pour une durée de 1 à 5 ans. Il est nécessaire de renouveler cette prise en charge à son échéance.

- L'allocation journalière de présence parentale (AJPP) :

L'AJPP est un droit pour tout parent d'un enfant à charge victime d'une maladie, d'un accident ou d'un handicap d'une particulière gravité et nécessitant la présence d'une personne à ses côtés. Elle permet au parent de cesser son activité professionnelle pendant une période. À l'issue de ce congé, le salarié retrouve son précédent emploi ou un emploi similaire, assorti d'une rémunération au moins équivalente. L'allocation journalière de présence parentale est attribuée pour chaque jour de congé de présence parentale dans la limite de 310 jours pour un même enfant. Le droit est ouvert par période de six mois, dans la limite de 3 ans. Depuis la loi du 8 mars 2019 visant à renforcer la prise en charge des cancers pédiatriques par la recherche, le soutien aux aidants familiaux, la formation des professionnels et le droit à l'oubli, il est possible pour les parents dont l'enfant est atteint d'une maladie chronique nécessitant la présence soutenue d'un des parents, d'obtenir une réouverture du droit à l'AJPP à l'issue de l'expiration du droit initial.

Il est versé autant d'allocations que de jours d'absence pris, dans la limite de 22 allocations par mois (correspondant aux jours ouvrables). Le montant de l'allocation est actuellement de 43,87 euros (pour un couple) et de 52,12 euros (pour une personne assumant seule la charge de l'enfant). Cette allocation permet donc d'éviter une perte trop importante de ressources et de soutenir la famille si une réorganisation de vie est nécessaire.

- L'allocation d'éducation de l'enfant handicapé (AEEH) :

L'AEEH a pour objectif de soulager les familles d'une partie des frais supplémentaires entraînés par l'éducation d'un enfant malade ou handicapé. Elle est composée d'une allocation de base et d'une possibilité de complément. Le complément est attribué si le handicap de l'enfant nécessite le recours à une tierce personne ou s'il engendre des dépenses particulièrement importantes. Il existe 6 compléments. Le montant de l'allocation de base est de 132,74 euros par mois et celui des compléments varie selon l'attribution (entre 99,46 et 1125,29 euros par mois). Une majoration au parent isolé bénéficiaire peut être versée en complément de l'AEEH lorsque celle-ci est attribuée pour recours à une tierce personne, que ce recours soit effectivement assuré par le parent lui-même ou par une tierce personne rémunérée à cet effet.

L'AEEH est attribuée par la MDPH sur décision de la Commissions des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDPAH) et versée par la Caisse d'allocations familiales (CAF) ou la Mutualité sociale agricole (MSA). Elle doit être renouvelée à échéance. Compte tenu des délais d'instruction il est recommandé de renouveler le dossier auprès de la MDPH 6 mois avant la date de fin de droits.

- Le projet personnalisé de scolarisation (PPS) et le service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) (<http://tousalecole.fr/content/ichtyose>)

Le PPS a pour objectif de définir les modalités de scolarisation de l'enfant malade. Il prévoit les modalités de déroulement de la scolarité ainsi que les mesures permettant l'accompagnement de celles-ci. Il tient compte des souhaits de l'enfant et de ses parents ainsi que de l'évaluation des besoins, en situation scolaire. Le PPS est élaboré par l'équipe pluridisciplinaire à la demande de la famille ou de l'élève majeur après avoir pris connaissance du projet de formation de l'élève. Il peut être revu régulièrement, même en cours d'année.

La mise en place d'un SESSAD permet à une équipe pluridisciplinaire d'intervenir sur les lieux de vie de l'enfant, permettant d'éviter de multiplier les prises en charge et les déplacements. Ces dispositifs permettent également de pouvoir disposer d'une auxiliaire de vie scolaire qui aide l'enfant dans beaucoup de gestes techniques à l'école, de l'aider dans ses déplacements, mais aussi le soutien dans ses apprentissages en favorisant l'autonomie dans le groupe de classe. Elles ne se substituent pas aux enseignants ni aux professionnels de santé.

- Le service d'éducation permanente à distance (SEPAD) :

Le SEPAD est pour l'adulte l'équivalent du SESSAD pour l'enfant.

- L'allocation d'adulte handicapé (AAH) :

L'AAH est une aide financière versée, sous conditions de ressources, aux adultes déclarés handicapés pour leur assurer un revenu minimum de 902,70 euros par mois pour une personne seule. Elle vient en complément du versement de la pension d'invalidité qui doit être sollicitée en première intention. Pour prétendre à l'AAH, il faut être atteint d'un taux

d'incapacité de 80% minimum. Entre 50 à 79 % d'incapacité, elle peut être versée si l'adulte concerné a une restriction substantielle et durable d'accès à un emploi, reconnue par la CDAPH, et qui ne peut être compensée, notamment par des mesures d'aménagement de poste de travail.

- La prestation de compensation du handicap :

Il s'agit d'une prestation en nature. Elle a pour objet de financer des dépenses d'aides, préalablement définies par les équipes médicales et la commission de la MDPH, en fonction des besoins et du projet de vie de la personne malade et de son entourage. Dans le cadre de l'IH, elle peut financer des aides techniques (ordinateur), des aides humaines (aide à domicile), des aménagements (logement ou véhicule). Pour les aides techniques et les aménagements, il est nécessaire de fournir deux devis comparatifs.

- La carte stationnement et le "coupe file » :

Elle est justifiée en cas de lésions douloureuses des plantes gênant la marche. Le « coupe file » pour éviter de faire la queue au soleil et à la chaleur.

En pratique, la prise en charge sociale dans les maladies rares comme l'ichtyose est très souvent décrite comme laborieuse, comme « un parcours du combattant ». La méconnaissance de la maladie et l'inadaptation des critères opposés entraînent de nombreux refus de prestations et nécessité de recours. Les patients rapportent le sentiment d'être incompris et de voir leurs difficultés minimisées. L'accès à un médecin de la MDPH relève souvent de l'impossible. En appel, la qualité des entretiens médicaux est variable, pouvant aller jusqu'au ressenti d'humiliation.

Pour cela, l'intervention d'une assistante sociale hospitalière impliquée dans la prise en charge des IH est essentielle afin d'évaluer les possibilités d'actions sociales en faveur des malades et de leur famille.

- L'orientation professionnelle

L'orientation professionnelle doit aussi être abordée avec le patient et mûrement réfléchie. En effet, la recherche d'un emploi est plus complexe et certains métiers n'étant pas adaptés, voire inaccessibles à certains patients. Il s'agit par exemple du secteur de l'alimentation en raison des squames, de certains postes en contact avec le public au motif que la vision de leur aspect physique n'est pas souhaitable pour la clientèle, des postes à l'extérieur (exposition au chaud et froid), des postes exposants à des contacts avec des produits irritants ou allergisants (ex : coiffure).

La reconnaissance qualité travailleur handicapé (RQTH)

Demander la RQTH, c'est faire reconnaître officiellement par la CDAPH son aptitude au travail, suivant ses capacités liées au handicap et bénéficier des mesures suivantes :

- Orientation vers un établissement ou service d'aide par le travail, vers le marché du travail ou vers un centre de rééducation professionnelle
- Aménagement des horaires et du poste de travail
- Accès facilité à un emploi par l'obligation d'emploi de personne reconnue en situation de handicap dans le milieu ordinaire (l'accès à la fonction publique par concours ou par recrutement contractuel spécifique).
- Durée d'un préavis de licenciement pouvant être doublée en cas de licenciement ou de rupture du contrat de travail.
- Aides et accompagnement de l'AGEFIPH (association de gestion du fonds pour l'insertion professionnelle des personnes handicapées) et des conseillers du cap emploi dans le projet professionnel (stages de réadaptation, de rééducation ou de formation professionnelle).

5-5-2 L'annonce diagnostique

L'annonce du diagnostic d'ichtyose doit être faite dès que le diagnostic est posé, idéalement lors d'une consultation multidisciplinaire impliquant un psychologue. Les explications vis-à-vis des mutations causales/gène en cause doivent être rendues par le prescripteur et précisées éventuellement par un généticien ou un conseiller en génétique.

5-5-3 Le conseil génétique

Le conseil génétique fait suite à l'annonce diagnostique. Il est apporté au patient ou à ses parents dans le cas d'un jeune enfant atteint. Il va concerner toute la parentèle.

La connaissance du type d'ichtyose et l'identification des mutations responsables chez le cas index permet de définir le mode de transmission, le risque de récurrence au sein du couple et dans la descendance du cas index ainsi que pour les apparentés.

- Dans le cas des ichtyoses (autosomiques ou liées à l'X) dominantes, le risque de transmission à la descendance d'un individu atteint est de 50%. Dans le cas d'une mosaïque postzygotique démontrée, ce risque de 50% reste un maximum lié à l'ignorance de la proportion de cellules germinales mutées (71). L'individu malade peut avoir été victime d'un accident génétique (mutation de novo dans une des cellules germinales) ou avoir reçu la mutation de l'un de ses parents (situation connue en règle générale) et l'analyse parentale vient en général confirmer la généalogie pour les ichtyoses dont la pénétrance est forte.
- Dans le cas des ichtyoses autosomiques récessives, il est important de vérifier le statut hétérozygote de chaque parent et de conforter le risque de récurrence de 25% pour chaque grossesse (d'un même couple). Le conseil génétique pour l'individu malade et ses apparentés sera rassurant car le risque d'hétérozygotie dans la population générale est très faible. Il faut cependant rester attentif aux situations de

consanguinité qui viennent majorer le risque et qui indiquent la proposition de la recherche de la mutation familiale.

En dehors de cette situation, le risque faible d'hétérozygotie dans la population générale ne justifie pas de dépistage systématique et encourage une information rassurante. Pour les couples très inquiets et insistants quant à un dépistage, il convient de se rapprocher du laboratoire de génétique pour prendre son avis sur la faisabilité du dépistage, la sensibilité de celui-ci, le risque de variant de signification inconnue et les délais de l'analyse. Tout ceci permettra de décider de façon multidisciplinaire (généticien ou conseiller en génétique + biologiste + couple) si ce dépistage peut être mené ou non.

- Dans le cas des ichtyoses récessives liées à l'X, le risque de récurrence dépend du statut de la mère de l'enfant atteint. Si elle est conductrice, le risque de récurrence est donc de 25% pour un enfant atteint d'ichtyose (50% pour un garçon, et 50% d'avoir une fille conductrice) et justifie une enquête familiale.

Le conseil génétique est donc défini par l'information et l'accompagnement de l'individu malade, de ses parents et de sa parentèle. Il s'appuie sur le diagnostic moléculaire du cas index et sur le cadre réglementaire qui intègre depuis plusieurs années l'obligation d'information de la parentèle.

Le conseiller en génétique ou le généticien travaille en binôme avec un(e) psychologue compte tenu des enjeux éthiques, psychologiques et sociaux soulevés par le quotidien vécu avec une pathologie rare de la peau et les questionnements autour du risque de transmission.

5-5-4 Le diagnostic prénatal (DPN) ou pré implantatoire

Dès lors qu'une pathologie héréditaire est caractérisée au niveau génétique, la demande d'un couple de ne pas voir naître un enfant atteint de la pathologie peut trouver sa réponse dans le diagnostic prénatal ou le diagnostic pré-implantatoire. Ces 2 démarches doivent être expliquées, lors d'une consultation de conseil génétique dispensée par un généticien ou un conseiller en génétique. Lors de cette consultation, sont expliqués l'intérêt, les enjeux et les limites de ce diagnostic prénatal. Chaque demande justifie un accompagnement psychologique et la présentation au centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal/pré-implantatoire.

Dans les ichtyoses, ces demandes pourront être accompagnées dès lors que les mutations en cause sont identifiées et les critères de gravité et d'incurabilité réunis (72).

Le DPN peut être réalisé à partir d'un prélèvement de villosités chorales (à partir de 12 semaines d'aménorrhée (SA)) ou de liquide amniotique (à partir de 15 SA), selon le terme de la grossesse, les contre-indications obstétricales et le choix du couple. Ces prélèvements comportent un risque de fausse couche inférieur à 0,5%.

Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) est réalisé par l'analyse de fragments d'ADN foetaux et maternels, à partir d'un prélèvement de sang maternel (73, 74). Ce DPNI est actuellement

disponible dans certaines conditions en France et maîtrisé par les services de génétique. Au moment de la rédaction de ce PNDS, cette prescription est disponible pour les pathologies autosomiques dominantes paternelles. Pour les pathologies autosomiques récessives pour lesquelles le cas index a un statut hétérozygote composite (c'est-à-dire que la mutation maternelle est différente de la mutation paternelle), le DPNI permettra seulement d'exclure les situations d'un fœtus hétérozygote simple pour la mutation maternelle et homozygote sain du risque de fausse couche par prélèvement invasif. A ce jour, les mises au point d'un DPNI dans ces strictes situations ne sont permises qu'au moment d'une grossesse débutante. Le prélèvement maternel nécessaire au DPNI se fait à partir de 10 SA dans un service de génétique par prescription spécialisée.

Les centres de DPI sont au nombre de 5 en France. Les dossiers de DPI peuvent être montés par un membre d'une équipe de génétique médicale, comme un conseiller en génétique, qui orientera le couple au mieux selon ses projets.

Lors d'une grossesse à risque de transmission d'une IH, L'apport de l'imagerie (échographie (75) ou résonance magnétique (IRM) (76) est tardive et ne permet pas un diagnostic de certitude.

5-6 Le traitement des complications

Les complications des IH sont les suivantes : complications ophtalmologiques, ORL, douleur cutanée, prurit, infections cutanées, retard de croissance, carence en vitamine D et/ou en calcium (cf 4-2), anomalies des cheveux et des ongles, réaction au froid ou au chaud et limitations articulaires. L'ensemble des complications sont détaillées ci-dessous et résumées dans l'Annexe 7 : Tableau 4.

Concernant les recommandations, en l'absence d'études cliniques, elles reposent essentiellement sur des consensus d'experts.

5-6-1 Les complications ophtalmologiques

Les complications ophtalmologiques sont fréquemment observées dans les ichthyoses, en particulier si cette dernière est sévère (77). Elles ont un impact important sur la QDV du patient.

L'objectif principal de la prise en charge des anomalies ophtalmologiques est de maintenir une vision normale et de protéger la surface oculaire vis-à-vis du risque d'anomalie de la cornée.

Il convient de mettre en place un suivi ophtalmologique régulier incluant :

- Une étude de la réfraction.
- Une évaluation de la vision.

- Une évaluation de la surface oculaire par un ophtalmologiste en utilisant une lampe à fente, à la recherche d'anomalies de la surface oculaire et d'anomalies palpébrales.

La fréquence des examens de suivi est variable, allant d'une fois par mois à 1 à 2 fois par an.

En cas de lagophthalmie (impossibilité de fermer complètement les yeux même lors d'un clignement), une lubrification oculaire est indispensable et doit être réalisée au long cours, idéalement à l'aide de collyres sans conservateur (ex : 0,5–1% carboxyméthylcellulose, carmellose-sodium ou acide hyaluronique). Si la lagophthalmie est présente la nuit, une lubrification le soir au coucher peut être utile (pommade ophtalmique à la vitamine A). En cas d'atteinte des paupières, des collyres contenant des lipides peuvent améliorer les symptômes, en particulier en cas de dysfonction des glandes de Meibomius. Ces collyres doivent être appliqués à une fréquence variable (allant de 1 à 2 fois par jour, à 1 fois toutes les 30 min dans les cas les plus sévères).

Concernant le traitement de l'ectropion qui prédispose à la lagophthalmie, il existe plusieurs lignes de traitement.

- La 1^{ère} ligne de traitement repose sur la lubrification oculaire qui est indispensable. La réalisation de massages des paupières (massages verticaux et stretching) peut améliorer les anomalies. D'autres agents locaux comme les rétinoïdes topiques (tazarotène non disponibles à ce jour) ont montré une efficacité dans l'ectropion de l'enfant mais est à risque d'induire une irritation (78).

- La 2^{ème} ligne de traitement, en association à la lubrification, est représentée par l'utilisation de rétinoïdes par voie orale (79). Ces derniers permettent d'améliorer les ectropions modérés à sévères et de limiter l'aggravation. Ils ont cependant pour effets indésirables d'aggraver la sécheresse oculaire.

- La plastie de paupières doit être considérée comme la 3^{ème} ligne de traitement et ne doit être envisagée qu'en cas d'exposition cornéenne symptomatique ou d'épiphora (écoulement de larmes anormalement long et abondant). Le geste doit cependant être réalisé avant la survenue d'une kératinisation définitive de la conjonctive palpébrale. Le principal souci de ce geste chirurgical réside dans la survenue de rechutes rapides. Concernant le type de plastie, il existe plusieurs techniques chirurgicales. Les greffes autologues sont les plus souvent pratiquées. Les sites donneurs sont variés, la muqueuse orale peut être utilisée s'il n'existe pas de zones de peau saine.

Concernant d'éventuelles alternatives thérapeutiques pour le traitement de l'ectropion, on note tout d'abord un cas clinique rapportant l'effet de l'apremilast pour limiter la récurrence d'un ectropion après chirurgie (80) (critères d'évaluation non précisés). On note également l'efficacité et la sécurité d'injections répétées d'acide hyaluronique rapportée chez quelques enfants avec ichtyose sévère (81, 82).

Les complications ORL concernent environ 80% des ichtyoses (83-85). La principale complication ORL est la perte d'audition (le plus souvent bilatérale, mais parfois asymétrique). Elle est lourde de conséquences, en particulier chez l'enfant en raison d'un impact sur le développement du langage et de la communication. En dehors du cas des ichtyoses syndromiques associées à une surdité centrale (syndrome KID), la surdité dans les IH est de transmission. Elle est secondaire à l'accumulation des squames dans le conduit auditif externe, ce risque étant d'autant majoré chez l'enfant en raison de l'étroitesse du conduit. L'épaississement de la couche superficielle du tympan peut également contribuer à cette surdité.

Il est donc nécessaire de réaliser des évaluations auditives régulières, dont la fréquence dépend du type d'ichtyose et de l'âge (on peut recommander une évaluation tous les 6 mois chez les enfants de moins de 6 ans).

Il existe plusieurs méthodes pour limiter/évacuer les squames accumulées dans le conduit auditif externe. Les patients peuvent tout d'abord utiliser quotidiennement des gouttes auriculaires. Il n'existe pas d'études propres à l'ichtyose, mais basé sur les patients présentant du cérumen, on peut conseiller l'utilisation d'une solution de sodium docusate, qui serait plus efficace qu'une solution contenant un polypeptide triéthanolamine (86). En pratique courante, de nombreux patients utilisent des mesures simples comme l'application régulières d'huiles. Attention cependant à ce que la membrane tympanique soit intacte, sinon ce type de traitement est contre-indiqué.

Une évacuation mécanique des squames est souvent nécessaire et plusieurs techniques peuvent être utilisées (micro succion, débridement, curettage). La fréquence des séances d'évacuation mécanique varie selon les patients entre 1 à 4 fois par an. Ces séances doivent être réalisées régulièrement, sous peine d'être réalisées par le patient lui-même, avec un risque de lésions locales et de surinfection secondaire à des microtraumatismes.

Les rétinoïdes par voie orale peuvent réduire la production de squames et donc réduire le blocage du conduit auditif externe.

En dehors de ses évaluations régulières, il convient également d'adresser le patient à un ORL en cas de prurit ou de douleur de l'oreille, d'écoulement, de sensation d'oreille bouchée ou de perte d'audition.

En cas d'otite externe, après un nettoyage du conduit, il convient d'utiliser des gouttes à base d'antibiotiques comme la ciprofloxacine, plus ou moins associés à des corticoïdes ; on peut aussi utiliser chez l'adulte une désinfection à l'eau oxygénée boriquée. L'apparition d'otite externe peut être prévenue par l'application protectrice et régulière d'huile, associée à l'évacuation régulière des squames accumulées. L'éviction aquatique est recommandée, autant que ce peut.

Le prurit est une complication très fréquente des IH. Ce prurit a un impact fort sur la QDV (87). La physiologie du prurit dans l'ichtyose est mal connue et pourrait être secondaire à l'inflammation. Il faut aussi garder à l'esprit qu'une aggravation du prurit doit faire évoquer une infection bactérienne, fongique ou parasitaire (Cf ci-dessous). Le prurit peut être amélioré par l'optimisation des soins cutanés classiques, voire par la réalisation d'enveloppements avec des émoullients. Ce soin a un effet hydratant puissant et aussi un effet rafraichissant (« les vidéos éducatives » de la filière FIMARAD : <https://www.youtube.com/watch?v=nMLS92i1rlQ&t=1s>). Les médications antiprurigineuses utilisées dans d'autres pathologies sont en général peu ou pas efficaces dans les IH (88), mais un antihistaminique peut malgré tout être tenté (pas de molécules en particulier à recommander). Concernant les rétinoïdes, ils peuvent être utiles via l'amélioration de l'état cutané, mais le prurit est lui-même aussi un effet indésirable rapporté lors de la prise de ces médicaments.

5-6-4 La douleur

La douleur est en lien avec l'état cutané du patient, notamment la présence de fissures. Sa prise en charge passe donc par l'amélioration de la peau par les soins locaux, voire les traitements systémiques, comme précédemment décrit. Des antalgiques peuvent être utilisés si nécessaire, mais il n'existe pas de recommandations spécifiques ou de produits à recommander. Il est possible de s'appuyer sur les recommandations émises dans d'autres pathologies dermatologiques comme l'épidermolyse bulleuse ou pour la douleur en général (89-91).

5-6-5 Les infections cutanées

Il n'y a pas d'étude spécifique du microbiome cutané dans les ichtyoses, mais la mauvaise odeur de la peau de certaines IH suggère des perturbations de la flore cutanée. Les patients présentent également fréquemment des infections bactériennes, notamment à staphylococcus aureus et à streptocoque du groupe A (92), parfois résistantes à la méticilline (93). Certaines formes d'IH comme les ARCI, les ichtyoses kératinopathiques, le SN et le syndrome KID (94) semblent plus particulièrement sujettes aux infections cutanées bactériennes.

Concernant les autres types d'infections, certaines formes d'ichtyose (ARCI ou syndrome KID) semblent sujettes à développer des infections à dermatophytes (95). Le diagnostic est difficile sur une peau présentant squames et/ou un érythème dus à l'ichtyose. L'infection peut alors se traduire par une aggravation de la symptomatologie et une accentuation du prurit. Des infections candidosiques sont décrites également chez les patients avec un syndrome KID (96) ou une ARCI. Des infections à papillomavirus sont rapportées fréquemment chez les patients ayant un SN (cf PNDS dédié en cours d'élaboration). Enfin, la gale est souvent difficile à

diagnostiquer sur la peau atteinte d'ichtyose car les lésions élémentaires pathognomoniques sont souvent absentes. Dans ce cas on peut observer une détérioration de l'état cutané et une aggravation du prurit.

En cas de suspicion d'infections cutanées, des prélèvements à visée infectieuse pourront être réalisés. Le traitement en cas d'infection ne diffère pas de celui d'un patient sans ichtyose, (traitement local pour les formes localisées et traitement systémique pour les formes étendues), mais avec parfois un recours plus facile au traitement systémique. Il convient de garder à l'esprit le risque de passage transcutané accru des topiques, notamment chez l'enfant, et notamment sur le cuir chevelu.

5-6-6 Les retards de croissance et les déficits nutritionnels

Comme pour d'autres maladies chroniques, il peut exister un retard de croissance dans l'ichtyose. Certaines formes semblent plus à risque, notamment les formes inflammatoires sévères (97). De manière générale, ce retard est lié aux pertes cutanées (perte protéino-caloriques et perte en eau) et à l'inflammation chronique.

La dénutrition (définition et recommandations : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3118872/fr/diagnostic-de-la-denutrition-de-l-enfant-et-de-l-adulte) semble fréquente chez l'enfant atteint d'ichtyose (32%), avec la présence de déficit en sélénium, fer, vitamine D et/ou calcium et zinc (97).

Il peut aussi exister dans certaines formes d'IH une atteinte digestive avec entéropathie marquée et malabsorption modérée des graisses sans atteinte pancréatique (98). Dans le syndrome ARC, il existe une malabsorption potentiellement favorisée par la cholestase et la tubulopathie.

Chez l'enfant, il conviendra donc de surveiller à intervalles réguliers la taille et le poids, et ceci à une fréquence inversement proportionnelle à l'âge. En cas de retard de croissance, il conviendra de prendre l'avis d'un gastro pédiatre et/ou d'un pédiatre endocrinologue. Certains enfants pourront nécessiter une nutrition entérale ou bénéficier d'un traitement par hormone de croissance, notamment en cas de SN (99). Concernant le traitement systémique par rétinoïdes, il a pu améliorer le retard de croissance de certains enfants atteints d'ichtyose sévère. Il convient également de rechercher un déficit en sélénium, fer, vitamine D et/ou calcium et zinc.

A l'adolescence, une attention particulière devra être portée à rechercher des signes de retard pubertaire.

5-6-7 La carence en vitamine D

Le risque de carence en vitamine D dans l'IH est bien établi, notamment chez l'enfant. Cette carence peut être sévère et s'associer à des signes cliniques et radiologiques de

rachitisme/ostéomalacie (100-106) ou d'ostéoporose (cf www.has-sante.fr/jcms/p_3112119/fr/fragilites-osseuses-secondaires-de-l-enfant) (107). Certaines formes pourraient être plus à risque que d'autres, notamment les ARCI et les formes kératinopathiques (106). Les autres facteurs de risque sont la sévérité de l'ichtyose, les phototypes foncés et les saisons d'hiver et de printemps (100, 104, 105). Le risque de carence en vitamine D en cas de prise de rétinoïdes par voie orale est controversé (108).

Il est souhaitable de doser la vitamine D (25 (OH)D) de manière répétée, si possible dans le même laboratoire et ce 1 à 2 fois par an en cas de facteurs de risque associés et dans les formes sévères d'ichtyose (Cf paragraphe 4-4-2). Un contrôle de la normalisation du taux de 25 (OH) D doit être effectué après supplémentation. Un dépistage d'une carence en calcium doit être réalisé et une éventuelle carence supplémentée (Cf paragraphe 4-4-2).

Concernant la supplémentation prophylactique, il n'y a pas de recommandations propres à l'IH. Il convient donc de suivre les recommandations générales émises pour l'adulte (109) ou l'enfant. Chez l'adulte, un traitement d'entretien est habituellement nécessaire. Chez l'enfant, les recommandations sur la supplémentation en vitamine D en France sont en cours de mise à jour par la Société Française de Pédiatrie (PNDS en cours de validation), de concert avec les recommandations internationales (110). Idéalement tous les enfants de 0 à 18 ans pourraient avoir une supplémentation de 400 à 800 UI par jour de vitamine D. La cible serait de 400 UI par jour pour les enfants sans facteur de risque. Cette supplémentation sera faite quotidiennement entre l'âge de 0 et 2 ans. Chez les enfants de plus de 2 ans, l'administration peut également rester quotidienne. Cependant, compte tenu de la compliance habituellement faible, une administration tous les 3 ou 6 mois peut également être envisagée (possible également chez les enfants de moins de 2 ans). Il faut insister sur les populations à risque, notamment migrantes, chez qui on voit réapparaître des formes symptomatiques sévères de rachitisme, ces risques s'ajoutant à ceux liés à l'ichtyose (111). Ce type de patient doit recevoir une dose de 800UI et faire l'objet d'une surveillance et d'adaptation de dose en fonction du suivi biologique.

A noter par ailleurs une alerte de la Société Française de Pédiatrie sur une augmentation de l'administration de vitamine D via des « compléments alimentaires », et non par la vitamine D médicamenteuse, avec un risque d'intoxication vitaminique D (<https://www.sfpediatrie.com/actualites/alerte-prescription-vitamine-pediatrie>).

Il n'existe pas d'argument suffisant pour considérer que la vitamine D améliore les signes cutanés de l'ichtyose, et son innocuité n'est pas démontré (103).

5-6-8 Les anomalies des ongles et des cheveux

Hormis les formes d'IH syndromique comportant une alopecie (ex : SN, trichothiodystrophie), une alopecie peut être observée dans certaines formes d'ichtyose (112, 113). Son origine reste incertaine et il n'existe pas de traitement spécifique à ce jour. Il convient de rechercher d'éventuels facteurs aggravants : carence en fer, dysfonction thyroïdienne, médicaments (il

est à noter que les rétinoïdes oraux peuvent entraîner une chute de cheveux). Le bénéfice d'un traitement local intensif des squames du cuir chevelu sur la prévention n'est pas établi. En cas d'alopecie modérée à sévère, une prothèse capillaire peut être prescrite.

Il peut exister des anomalies des ongles dans les ichtyoses, elles surviennent essentiellement sous rétinoïdes oraux et se présente souvent sous la forme d'une fragilité unguéale.

5-6-9 Les réactions au chaud et au froid

Concernant le chaud, il existe une mauvaise tolérance à la chaleur due à une hypohidrose, elle-même secondaire à l'occlusion des canaux sudoraux par l'hyperkératose. Il ne s'agit cependant probablement pas de la seule cause, car une mauvaise tolérance peut s'observer dans des formes légères à modérées d'HI.

L'optimisation des soins locaux peut améliorer cette intolérance à la chaleur en réduisant l'hyperkératose. Un effet favorable des rétinoïdes oraux est possible mais non prouvé (114).

Durant les heures chaudes de la journée, il est recommandé d'éviter les températures extrêmes et les activités extérieures. En cas de fortes chaleurs, il convient de refroidir la peau en pulvérisant de l'eau (avec un spray par exemple), de prendre des douches ou des bains, ou en d'appliquer des packs de froid.

Concernant le froid, il est souvent mal toléré dans les formes inflammatoires. Le froid peut aussi aggraver les fissures, notamment aux mains et aux pieds.

5-6-10 Les limitations physiques

Les formes sévères d'HI peuvent entraîner une rigidité de l'enveloppe cutanée à l'origine d'une limitation physique. On peut alors proposer de la kinésithérapie et/ou le port d'attelles, et ce en association aux traitements locaux et systémiques.

Du fait des anomalies cutanées des mains et notamment de la pulpe, les patients atteints d'HI ont souvent une motricité fine altérée et peuvent bénéficier d'appareillages comme par exemple des stylos adaptés ou des outils pour décapsuler les bouteilles. L'utilisation d'écrans tactiles peut-être gêné, voire impossible.

5-7 Particularités de la prise en charge de certaines formes d'ichtyose

- Formes sévères : les formes sévères nécessitent le plus souvent la mise en place de l'ensemble des mesures citées dans ce PNDS : traitement local intensif, traitement oral par acitrétine, prise en charge des complications, prise en charge psychosociale.

Ceci nécessite l'intervention et la coordination étroite des différents spécialistes et professionnels paramédicaux dont les infirmières, kiné, pédicure/podologues, algologues.

- Formes syndromiques :
 - SN : Cf PNDS dédié en cours d'élaboration.
 - Prise en charge comprend le suivi des anomalies d'organes (ex : surveillance hépatique, oculaire dans le syndrome de Dorfman-Chanarin).
 - Maladie de Refsum : mise en place d'un régime pauvre en acide phytanique, indispensable pour limiter l'évolution de la maladie.
 - Syndrome de Sjoëgren Larsson : introduction possible de zileuton (agit par blocage de la formation de leucotriènes à partir de l'acide arachidonique). Son effet sur les anomalies neurologiques n'est pas connu sur le long terme. L'effet sur les signes dermatologiques et le prurit n'a pas été démontré dans un essai randomisé contrôlé de petite taille (115). Le prurit peut être amélioré par les rétinoïdes oraux.

- Dépistage de tumeurs cutanées dans certaines formes d'ichtyose :
 - Le SN (Cf PNDS dédié en cours d'élaboration)
 - Le syndrome KID (tumeurs cutanées et de la muqueuse buccale)
 - L'ichtyose en confettis (116)
 - Il y a aussi quelques publications de carcinomes spinocellulaires survenant chez des patients avec une ARCI.

6- Le suivi d'un patient atteint d'IH

En dehors des cas d'amélioration spontanée observés dans les formes à type de self-healing collodion baby ou de self-improving collodion baby, les IH sont des maladies chroniques, persistant toute la vie. L'introduction d'un traitement par rétinoïdes topiques peut modifier l'aspect de la peau. Les patients rapportent fréquemment des périodes transitoires d'exacerbation, sans facteurs déclenchant identifiés, en dehors de contexte de stress, d'infection générale ou de changement climatique.

6-1 Les objectifs du suivi

Les objectifs sont les suivants :

- Adapter les traitements locaux et systémiques en fonction de l'état cutané.
- Rechercher l'apparition d'éventuelles complications/anomalies, ou les surveiller si elles existent.
- Réaliser le suivi des différents traitements (ex : rétinoïdes oraux).

6-2 Les professionnels impliqués

Le suivi des patients atteints d'IH est idéalement coordonné par le dermatologue spécialiste, en lien avec l'ensemble des professionnels de santé impliqués (Cf paragraphe 4-2). En cas de survenue d'une poussée de la maladie ou d'une complication (comme une infection cutanée par exemple), une hospitalisation en service de dermatologie (ou de pédiatrie pour les enfants) peut s'avérer nécessaire.

En cas de passage aux urgences, un document « Ichtyoses héréditaires » est disponible sur « Orphanet Urgences » :

https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Ichtyoseshereditaires_FR_fr_EMG_ORPHA183435.pdf

6-3 Le rythme de suivi

Ce rythme de suivi doit être adapté à plusieurs paramètres :

- L'état clinique du patient.
- La sévérité de l'ichtyose.
- L'évolution de l'ichtyose sous traitement.
- Les demandes du patient.
- Le type de traitements utilisés.
- La survenue d'événements intercurrents.

Le rythme de suivi est au minimum annuel.

6-4 Le contenu des consultations

6-4-1 L'examen clinique

- L'examen clinique

Il est identique à celui réalisé lors de l'évaluation initiale. Il s'attachera à préciser plus particulièrement :

- Le contrôle de la maladie et l'évolution de sa sévérité (Cf paragraphe 4-3-2).
- L'absence d'effets indésirables liés au traitement.
- Le vécu de la maladie.
- Les attentes et demandes du patient.

- Les examens complémentaires

L'évaluation de l'efficacité du traitement est clinique. Des examens complémentaires peuvent être nécessaires pour le suivi des complications et du traitement.

7- L'information des patients

Les patients ou leur famille doivent être informés de tous les aspects concernant leur maladie.

Ainsi, ils doivent être informés de l'existence des centres de référence / compétence experts de leur maladie, ainsi que des centres offrant un programme d'ETP (Annexe 2).

Ils doivent être également informés de l'existence d'une association de patients (Ichtyose France www.ichtyose.fr). L'association peut contribuer à mieux connaître la maladie, apporter des informations, apporter du réconfort et soutenir les patients, permettre des échanges d'expérience entre les malades concernant la vie au quotidien, renforcer les liens entre les patients et les professionnels de santé et orienter les patients vers les centres de référence ou de compétence. Elle peut ainsi contribuer à une meilleure prise en charge globale de la maladie.

Enfin, en cas de nécessité de se présenter aux urgences, ils doivent être informés de l'existence du document «Ichtyoses héréditaires » disponible sur « Orphanet Urgences » : https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/Ichtyoseshereditaires_FR_fr_EMG_ORPHA183435.pdf