

# COMMENT J'EXPLORE ...

## le méli-mélo des ichtyoses

T. HERMANS-LÉ (1), M.A. REGINSTER (2), P. QUATRESOOZ (3), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (4),  
G.E. PIÉRARD (5, 6)

**RESUME :** Les ichtyoses sont des maladies héréditaires et parfois acquises de la kératinisation. Elles sont hétérogènes tant par leurs aspects cliniques et histopathologiques, que par la nature des altérations moléculaires et génétiques. Nous présentons les types les plus fréquents d'ichtyoses héréditaires.

**MOTS-CLÉS :** *Ichtyose - Xérose - Kératinisation*

### UNRAVELING THE ICHTHYOSIS MISHMASH

**SUMMARY :** Ichthyoses are hereditary and sometimes acquired diseases of keratinisation. They are heterogeneous according to their clinical and histopathological presentations, as well as to the nature of their molecular and genetic alterations. We present the most frequent types of hereditary ichthyoses.

**KEYWORDS :** *Ichthyosis - Xerosis - Keratinisation*

### INTRODUCTION

Les ichtyoses héréditaires représentent un ensemble de maladies cutanées monogéniques apparaissant durant les premiers mois ou les premières années après la naissance et persistant le reste de la vie (1-4). Les états ichtyosiformes acquis sont la conséquence d'anomalies biologiques et métaboliques aux premiers rangs desquels il faut situer un état paranéoplasique (Fig. 1), des troubles hydro-électrolytiques ou nutritionnels, ainsi que des réactions médicamenteuses (Fig. 2) indésirables (5). Toutes ces anomalies de la kératinisation forment un groupe hétérogène de maladies cliniquement caractérisées par l'accumulation de squames avec ou sans hyperplasie épidermique ou réaction inflammatoire sous-jacente. Leur classification a donné lieu à de nombreuses controverses nosologiques et est en perpétuel remaniement suite à la découverte d'une diversité d'anomalies génétiques (6, 7). Les désaccords ont toujours été alimentés par l'aspect clinique, parfois similaire, identique ou hétérogène de certaines ichtyoses et par la complexité pathogénique et moléculaire inattendue de leur nature.

Quelques ichtyoses principales sont actuellement distinguées (Tableau I) en se basant sur un ensemble de six critères. On doit retenir (a) la date d'apparition des lésions cliniques (à la naissance, au cours des premières années de la vie ou plus tard), (b) le caractère syndromique ou non, (limité à la peau ou associé à des atteintes viscérales), (c) la transmission génétique, (d) la

morphologie histopathologique et ultrastructurale, (e) l'altération moléculaire et (f) la nature proliférative ou rétentionnelle de l'anomalie épidermique. A ce jour, les examens dermatopathologiques et ultrastructuraux représentent la pierre angulaire du diagnostic (8, 9), la corrélation entre le génotype et le phénotype n'étant pas toujours formellement établie.

### ICHTYOSE COMMUNE

L'ichtyose commune autosomique dominante, encore appelée ichtyose vulgaire, se présente soit sous une forme sévère (homozygote avec atteinte des 2 allèles de la profilaggrine) ou discrète (hétérozygote avec atteinte d'un seul allèle de la profilaggrine) (10).

L'ichtyose commune se manifeste dès les deux premières années de la vie, sous la forme de squames blanchâtres, fines et peu adhérentes (Fig. 3a). Dans la forme homozygote, l'atteinte touche les faces d'extension des membres où une kératose pilaire peut se développer (11). Le visage est discrètement affecté. Le respect des grands plis permet de la distinguer de l'ichtyose lamellaire et de l'érythrodermie ichtyosiforme. Les plis palmaires anormalement marqués sont un critère distinctif par rapport à l'ichtyose liée au sexe. Il existe une association fréquente avec différentes formes d'atopie (12, 13).

La forme hétérozygote n'est souvent reconnue que comme une xérose se manifestant surtout sur les faces antérieures des jambes en période sèche hivernale. Près de 10 % de la population en serait affectée. La profilaggrine, composante majeure des granules de kératohyaline dans la couche granuleuse, est considérablement réduite ou absente, conduisant à une hyperkératose compacte de rétention. En fait, le clivage habituel de la profilaggrine en filaggrine puis en peptides hygroscopiques ne se produit pas, ce qui entre-

(1) Maître de Conférence, Consultant Expert clinique, (2) Chef de Laboratoire, (3) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, (6) Professeur Honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

TABLEAU I. PRINCIPALES ICTHYOSES HÉRÉDITAIRES

Ichtyose	Gène(s) impliqué(s)	Incidence	Hérédité	Apparition	Signes cliniques	Pathologie associée
Ichtyose commune	FLG	-1 :400 (2 allèles), 1 :10 (1 allèle)	Autosomique semi-dominant	Première enfance	Squames fines, grands plis normaux, kératose pilaire, paumes ichtyosiques (chipped hands)	Atopie (~35-50%)
Ichtyose récessive liée à l'X	STS	+/- 1 :2 000 à 1 :6000 (sexe masculin)	Récessif lié à l'X	Congénitale ou précoce	Squames polygonales, ichtyose noire, visage, cuir chevelu et grands plis parfois atteints	Opacité cornéenne (~ 50%) Cryptorchidie (~ 25%)
Ichtyose lamellaire	TGM1, ABCA12, CYP4F22, ICHN	> 1 :300 000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (bébé collodion)	Hyperkératose avec grandes squames brunes et lamellaires	Ectropion Hyperépidermo- trophie (ongles, cheveux)
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse	ALOX12B, ALOXE3, ABDH5	>1 :300 000	Diverses formes autosomiques récessives	Congénitale (parfois bébé collodion)	Erythrodermie avec petites squames fines et blanchâtres	Hyperépidermo- trophie (ongles, cheveux).
Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse (épidermolytique)	KRT10, KRT1	1 :200 000	Autosomique dominant	Congénitale (nouveau-né «ébouillanté»)	Première enfance, érythrodermie avec bulles, hyperkératose et régression des poussées bulleuses.	
Ichtyose bulleuse	KRT2	Rare	Autosomique dominant	Congénitale	Première enfance bulles, plus tard hyperkératose discrète	
Ichtyoses complexes	Multiples associations	Rare		Précoce ou tardive	Variables	Variables

tient un état déshydraté de la couche cornée. A l'examen microscopique, la couche granuleuse est absente ou réduite et irrégulière (Fig. 3b, c). Les grains de kératohyaline sont absents ou anormaux en ultrastructure (Fig. 3d).

Le syndrome de Refsum est très rare. Il ressemble cliniquement à une ichtyose commune. Il en est cependant distinct par son apparition tardive et par le développement d'une maladie neurovégétative progressive (14). Ce syndrome est dû à une absence de l' $\alpha$ -hydroxylation de l'acide phytanique. On peut reconnaître cette pathologie par la présence de vacuoles lipidiques dans toutes les lignées cellulaires de l'épiderme et du derme. Il est important de détecter précocement cette affection, car un régime alimentaire sans apport de végétaux permet de contrôler le problème.

#### ICTHYOSE LIÉE AU SEXE

L'ichtyose liée à l'X se transmet sur le mode récessif. Son incidence est estimée entre 1 :

2.000 et 1 : 6.000. Il s'agit d'une hyperkératose de rétention où la kératohyaline et la couche granuleuse sont présentes. La pathologie est due à un déficit en stéroïde-sulfatase. Cette ichtyose peut faire partie des «ichtyoses complexes», associant une atteinte d'autres organes, comme l'hypogonadisme, l'albinisme oculaire, où le phénotype complexe résulte de la combinaison d'altérations géniques contiguës.

Les lésions cliniques sont présentes chez le garçon dès la période périnatale. Les femmes porteuses hétérozygotes du gène sont des mères transmettrices dont la seule plainte est une xérose des jambes. Dans sa forme complète hétérozygote chez l'homme ou homozygote chez la femme, l'ichtyose récessive liée à l'X atteint les membres supérieurs et inférieurs de manière symétrique, les faces latérales du visage et les flancs. Les grands plis sont moins respectés et les squames sont en général plus larges et plus épaisses (Fig. 4a) que dans l'ichtyose commune. En revanche, les paumes sont normales et il n'y a pas de kératose pilaire. Les formes extensi-



Figure 1. Ichtyose paranéoplasique (maladie de Hodgkin).



Figure 2. Ichtyose iatrogène.

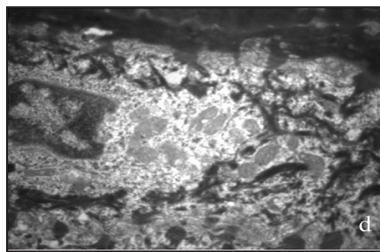
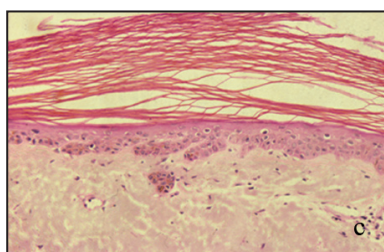
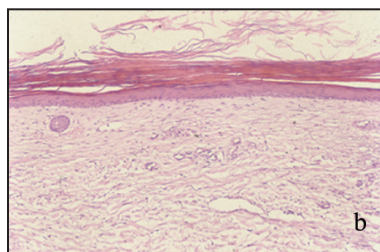


Figure 3. Ichtyose commune; a. Aspect clinique; b. Couche cornée compacte sur un épiderme vivant mince; c. Couche granuleuse discrète ou absente; d. Absence de grains de kératohyaline.

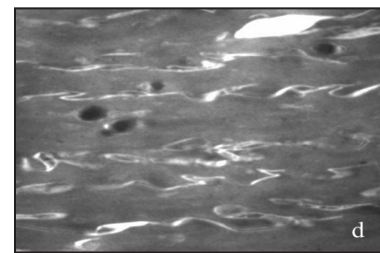
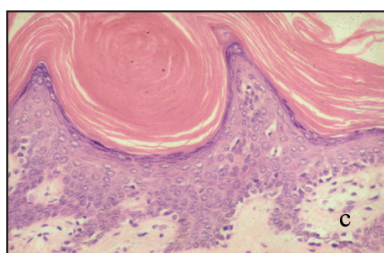
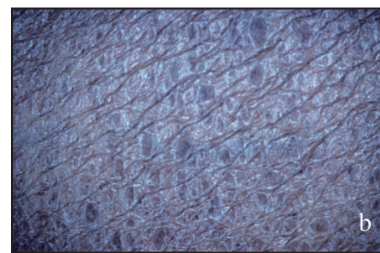
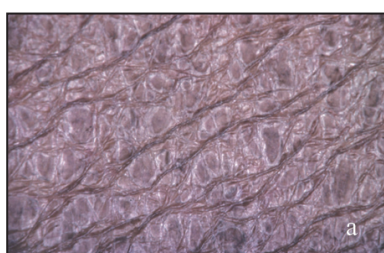


Figure 4. Ichtyose liée au sexe; a. Ichtyose avec larges squames; b. Ichtyose noire; c. Couche cornée compacte et épaisse; d. Persistance des mélanosomes dans les cornéocytes

ves correspondent à la description de l'ichtyose noire (Fig. 4b). L'incidence des cryptorchidies est élevée chez les garçons atteints. Une atteinte oculaire est également à craindre (15). Le déficit génétique en stéroïde-sulfatase affecte également

le placenta, ce qui induit un plus grand nombre de complications obstétricales chez les mères transmettrices par la difficulté de l'effacement du col utérin avec accouchement prolongé.



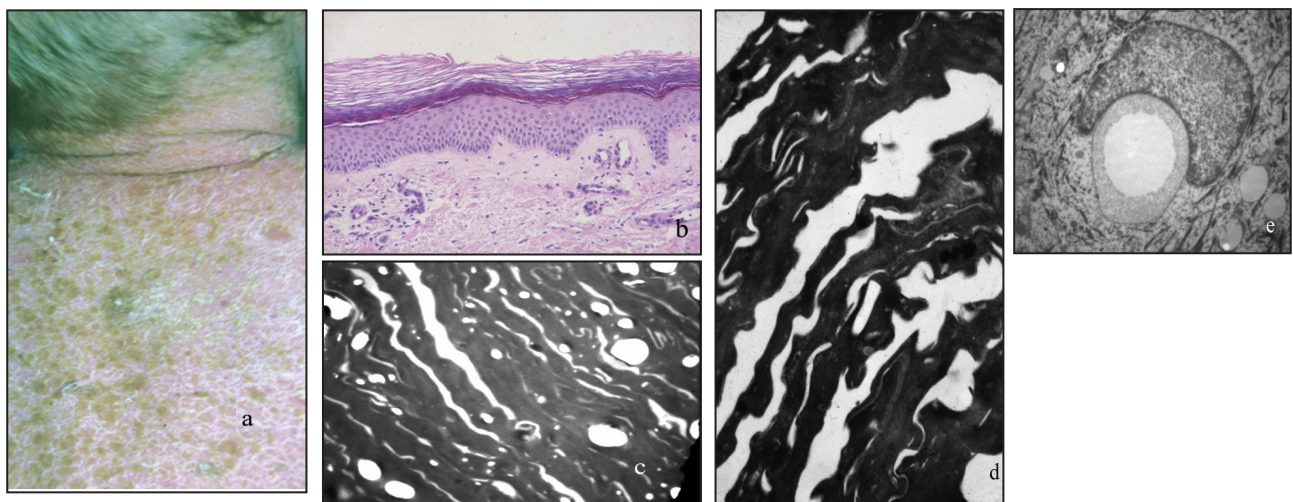


Figure 5. Ichtyose congénitale non bulleuse; a. Erythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse; b. Couche granuleuse et couche cornée épaissies; c. Ichtyose lamellaire de type 1 : nombreuses gouttelettes lipidiques dans la couche cornée; d. Ichtyose lamellaire de type 2 : fente de cholestérol dans les cornéocytes; e. Syndrome de Dorfman-Chanarin : kératinocyte avec vacuoles lipidiques.

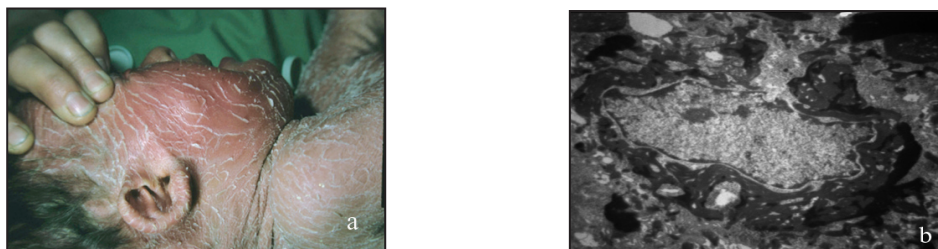


Figure 6. Erythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse; a. Aspect clinique; b. Condensation périnucléaire des tonofilaments.

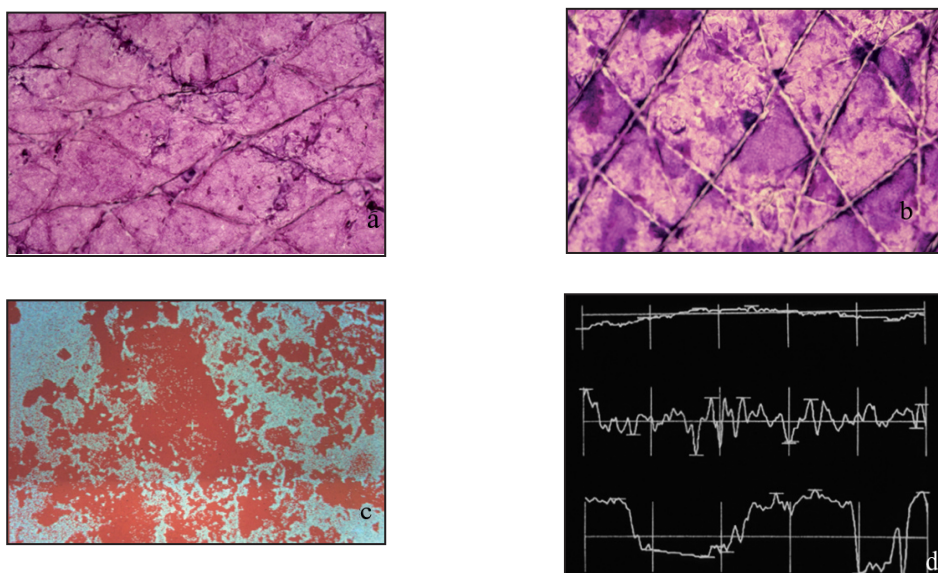


Figure 7. Biopsie de surface au cyanoacrylate; a. Ichtyose discrète; b. Ichtyose modérée; c. Ichtyose modérée (fausses couleurs pour analyse informatisée d'images); d. Aspect du relief cutané par profilométrie avec de haut en bas, surface normale presque lisse, ichtyose modérée et ichtyose sévère.

L'aspect histopathologique révèle un épaississement compact de la couche cornée surmontant une couche granuleuse bien formée (Fig. 4c). Au microscope électronique, les cornéocytes présentent de nombreux desmosomes et mélanosomes (Fig. 4d).

L'ichtyose récessive liée à l'X est parfois associée à l'ichtyose commune (16). Dans ces cas, la maladie se présente dès la naissance sous forme

d'une ichtyose commune discrète qui, plus tard, prend l'allure d'une ichtyose noire sévère.

#### ICTHYOSE LAMELLAIRE ET ÉRYTHRODERMIE CONGÉNITALE ICTHYOSIFORME NON BULLEUSE

Les ichtyoses congénitales non bulleuses (Fig. 5a) sont hétérogènes tant au plan clinique que

moléculaire. Elles se transmettent principalement sur le mode autosomique récessif. La corrélation entre le génotype et le phénotype n'est pas formellement établie.

En dehors des différences cliniques, l'ichtyose lamellaire et l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse présentent une similitude sur le plan histologique, ultrastructural et génétique, et il existe un grand nombre de cas intermédiaires entre ces deux entités, qui peuvent correspondre à des variantes d'une même maladie (17).

Une hyperkératose de prolifération est le point commun entre ces divers types d'ichtyose. Elle est moins marquée dans l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse et s'accompagne d'une parakératose et d'une discrète inflammation avec angiectasies du derme superficiel (Fig. 5b). A l'examen ultrastructural, on distingue cinq types d'anomalies suivant l'aspect des cornéocytes (gouttelettes lipidiques, fentes de cholestérol, complexes membranaires et vésiculaires, ...) (Fig. 5c, d).

La plupart des enfants atteints d'ichtyose non bulleuse naissent avec l'aspect de bébé collodion, avec une peau jaunâtre, vernissée, un ectropion, un ecclabium et des fissures dans les plis ou une érythrodermie congénitale. Il peut s'agir d'une ichtyose lamellaire de type 1 (TG-1) ou 2 (ABCA12). Une érythrodermie congénitale est évocatrice d'une érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse, de l'ichtyose lamellaire type 3 (CYP4F22) et de l'ichtyose lamellaire sur mutation d'ICHYN. Le phénotype typique se développe seulement après quelques semaines de vie.

Dans l'ichtyose lamellaire, l'atteinte est le plus souvent généralisée avec implication constante des grands plis. Les squames sont de grande taille, de couleur brun foncé et adhérentes avec tendance aux fissures douloureuses particulièrement à proximité des petites articulations et au niveau palmo-plantaire. L'ichtyose lamellaire est fréquemment associée à un ectropion, une hyperkératose palmo-plantaire, une alopecie cicatricielle et une hypoplasie du cartilage du pavillon des oreilles.

Il existe des variantes discrètes de l'ichtyose lamellaire de type 1 qui ne touchent que le tronc (18, 19) ou qui guérissent presque complètement après le stade de bébé collodion, avec des mutations ALOX12B, ALOXE3 et TGM1 (20). Le déficit complet de l'ABCA12 est responsable du kératome malin qui est la forme clinique la plus sévère, suivi du déficit en TG-1. Le déficit en transglutaminase (TG)-1 cause un trouble de

la formation de l'enveloppe cornée se traduisant en ultrastructure par une enveloppe cornée amincie ou absente et par des dépôts de cristaux solubles dans les cornéocytes similaires à des cristaux de cholestérol. L'ichtyose par mutation d'ICHYN présente une atteinte palmo-plantaire sévère qui contraste avec l'atteinte plus modérée sur le reste du tégument.

L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse est caractérisée par une érythrodermie généralisée, avec des squames petites, blanchâtres et peu adhérentes. L'érythrodermie s'améliore au cours de l'enfance tandis que, sur les membres inférieurs, les squames deviennent plus larges, comme dans l'ichtyose lamellaire. L'hyperkératose palmo-plantaire ainsi que l'ectropion sont associés, dans la plupart des cas, à l'érythrodermie infantile mais peuvent persister jusqu'à l'âge adulte. Le risque de kératite sèche est bien présent. Les mutations des gènes ALOXE3, ALOX12B et ABCA12 y sont retrouvées (21, 22).

Le syndrome de Dorfman-Chanarin, dû à une surcharge en lipides neutres, est caractérisé par des atteintes systémiques et une érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse. La présence de vacuoles lipidiques dans les cellules épidermiques et les leucocytes sanguins permet de le diagnostiquer.

#### ERYTHRODERMIE CONGÉNITALE ICHTYOSIFORME BULLEUSE

L'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse se transmet sur le mode autosomique dominant, mais de nombreux cas sporadiques suggèrent l'existence d'un taux élevé de mutations.

L'aspect clinique évolue selon l'âge du malade (Fig. 6a). Le nouveau-né sévèrement atteint semble présenter des brûlures généralisées. Peu après, s'installe une érythrodermie avec formation de bulles flasques et de larges décollements, sources d'infections parfois létales. Entre 2 et 4 ans, les bulles s'amenuisent et une hyperkératose jaune-brunâtre à noirâtre, diffuse et inhomogène, devient le seul signe de la maladie. Dans les plis et sur le dos des mains et des pieds, l'hyperkératose évoque une peau de serpent. Il existe une variante à prédominance tronculaire et une autre à prédominance acrale. Dans les deux cas, le visage est respecté. Une odeur nauséabonde, due à la colonisation bactérienne de cette hyperkératose, persiste toute la vie. Chez l'adulte, cette ichtyose ressemble à l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme non bulleuse, cependant, elle

n'est jamais, comme cette dernière, associée à d'autres anomalies complexes.

L'aspect histopathologique est défini par une hyperkératose épidermolytique avec dégénérescence granuleuse des couches suprabasales de l'épiderme (Fig. 6b) due à une condensation périnucléaire des tonofilaments (Fig. 6c), composés de filaments intermédiaires de kératine (9). Des mutations des gènes des kératines 1 et 10 ont été identifiées dans la grande majorité des cas.

Il existe une forme naevoïde, par mosaïcisme génétique, dont les porteurs risquent de transmettre à leur descendance la forme généralisée, en cas de présence des mutations des kératines 1 et 10 dans la ligne germinale.

### ICTHYOSE BULLEUSE DE SIEMENS

L'ichtyose bulleuse de Siemens, de transmission autosomique dominante, est rare. Sa fréquence réelle reste indéterminée, car elle a été souvent considérée comme une variante de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse.

La présentation clinique est similaire à celle de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, quoique plus discrète (23). L'érythrodermie est absente ou très limitée et l'hyperkératose, moins prononcée, reste localisée aux sites de stress physique, notamment sur les articulations.

L'aspect histopathologique et ultrastructural de l'ichtyose bulleuse ressemble à celle de l'érythrodermie congénitale ichtyosiforme bulleuse, mais les altérations se localisent plus superficiellement dans la couche granuleuse. Une étude génétique aide à résoudre ce diagnostic différentiel (24).

### BIOPSIE DE SURFACE ET DERMOMÉTROLOGIE DES ICTHYOSES

La biopsie de surface au cyanoacrylate est une méthode non invasive et non sanglante collectant la partie superficielle de la couche cornée pour une évaluation morphologique et pour une mesure du relief cutané (25, 26). L'aspect microscopique permet de grader la sévérité de l'ichtyose sans apporter d'argument relatif à la classification nosologique (Fig. 7).

### CONCLUSION

Les ichtyoses sont diverses sur les plans clinique, dermatopathologique, moléculaire et génétique. L'établissement du diagnostic peut

apparaître comme une véritable bouteille à encre. Pour chaque patient concerné, il faut rencontrer les compétences les plus poussées de diverses disciplines médicales afin de mieux cerner le diagnostic. Le conseil génétique, ainsi que le choix et le succès des traitements ciblés en dépendent totalement.

### BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Deleixhe-Mauhin F, et al. Ichtyoses héréditaires. *Rev Med Liège*, 1994, **49**, 503-508.
2. Chiavérini C, la société française de dermatologie pédiatrique.— Ichtyose congénitale. *Ann Dermatol Vénereol*, 2009, **136**, 923-934.
3. Kharfi M, El Fekih N, Ammar D, et al.— Ichtyoses héréditaires en Tunisie : étude épidémiologique de 60 cas. *Tunis Med*, 2008, **6**, 986-986.
4. Oji V, Traupe H.— Ichthyosis : clinical manifestations and practical treatment options. *Am J Clin Dermatol*, 2009, **10**, 351-364.
5. Morizane S, Setsu N, Yamamoto T, et al.— Ichthyosiform eruptions in association with primary cutaneous T-cell lymphomas. *Br J Dermatol*, 2009, **161**, 115-120.
6. Mazereeuw-Hautier J, Bodemer C, la Société française de dermato-pédiatrie.— Establishing the aetiological diagnosis of congenital ichthyosis. *Ann Dermatol Vénereol*, 2009, **136**, 916-922.
7. Oji V, Tadini G, Akiyama M, et al.— Revised nomenclature and classification of inherited ichthyoses : results of the first ichthyosis consensus conference in sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol*, 2010, Epub Jul 17.
8. Niemi KM, Kanerva L, Kuokkanen K, et al.— Clinical, light and electron microscopic features of recessive congenital ichthyosis type I. *Br J Dermatol*, 1994, **130**, 626-633.
9. Ross R, DiGiovanna JJ, Capaldi L, et al.— Histopathologic characterization of epidermolytic hyperkeratosis: a systematic review of histology from the National Registry for ichthyosis and related skin disorders. *J Am Acad Dermatol*, 2008, **59**, 86-90.
10. Zhang X, Liu S, Chen X, et al.— Novel and recurrent mutations in the filaggrin gene in Chinese patients with ichthyosis vulgaris. *Br J Dermatol*, 2010, Epub Mar 5.
11. Hwang S, Schwartz RA.— Keratosis pilaris : a common follicular hyperkeratosis. *Cutis*, 2008, **82**, 177-180.
12. Oji V, Seller N, Sandilands A, et al.— Ichthyosis vulgaris: novel FLG mutations in the German population and high presence of CD1a+ cells in the epidermis of the atopic subgroup. *Br J Dermatol*, 2009, **160**, 771-781.
13. Akiyama M.— FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema : spectrum of mutations and population genetics. *Br J Dermatol*, 2010, **162**, 472-477.
14. Lorand T, Piérard-Franchimont C, Delcour C, et al.— Maladie de Refsum. *Ann Dermatol Vénereol*, 1983, **110**, 744-734.
15. Fernandes NF, Janniger CK, Schwartz RA.— X-linked ichthyosis : an oculocutaneous genodermatosis. *J Am Acad Dermatol*, 2010, **62**, 480-485.



16. Gruber R, Janecke AR, Grabher D, et al.— Evidence for genetic modifiers other than filaggrin mutations in X-linked ichthyosis. *J Dermatol Sci*, 2010, **58**, 72-75.
17. Akiyama H, Sawamura D, Shimizu H.— The clinical spectrum of non bullous congenital ichthyosiform erythroderma and lamellar ichthyosis. *Clin Exp Dermatol*, 2003, **28**, 235-240.
18. Oji V, Hautier JM, Ahvazi B, et al.— Bathing suit ichthyosis is caused by transglutaminase-1 deficiency: evidence for a temperature-sensitive phenotype. *Hum Mol Genet*, 2006, **15**, 3083-3097.
19. Trindade F, Fiadeiro T, Torrelo A, et al.— Bathing suit ichthyosis. *Eur J Dermatol*, 2010, **20**, 447-450.
20. Vahlquist A, Bygum A, Ganemo A, et al.— Genotypic and clinical spectrum of self-improving collodion ichthyosis: ALOX12B, ALOXE3, and TGM1 mutations in Scandinavian patients. *J Invest Dermatol*, 2010, **130**, 438-443.
21. Jobard F, Lefevre C, Karaduman A et al.— Lipoxxygenase-3(ALOXE3) and 12(R)-lipoxxygenase (ALOX12B) are muted in non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma (NCIE) linked to chromosome 17p13, 1. *Hum Mol Genet*, 2002, **11**, 107-113.
22. Sakai K, Akiyama M, Yanagi T et al.— ABCA12 is a major causative gene for non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma. *J Invest Dermatol*, 2009, **129**, 2306-2309.
23. Tsubota A, Akiyama M, Sakai K, et al.— Congenital ichthyosiform erythroderma mimicking ichthyosis bullosa of Siemens. *Br J Dermatol*, 2008, **158**, 191-194.
24. Akiyama M, Tsuji-Abe Y, Yanagihara M, et al.— Ichthyosis bullosa of Siemens : its correct diagnosis facilitated by molecular genetic testing. *Br J Dermatol*, 2005, **152**, 1353-1356.
25. Piérard GE, Masson P, Rodrigues L, et al.— EEMCO guidance for the assessment of dry skin (xerosis) and ichthyosis. *Skin Res Technol*, 1996, **2**, 3-11.
26. Piérard-Franchimont C, Petit L, Piérard GE.— Skin surface patterns of xerotic legs : the flexural and accretive types. *Int J Cosmet Sci*, 2001, **23**, 121-126.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au  
Pr GE. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU  
de Liège, 4000 Liège, Belgique  
Email : gerald.pierard@ulg.ac.be