

I Revues générales

Prise en charge des maladies rares de la peau

RÉSUMÉ : Les maladies rares de la peau sont très nombreuses. La France est leader en Europe pour la prise en charge de ces pathologies grâce à un plan national et des centres de référence et de compétences. Celle-ci varie selon la maladie en cause mais présente des caractéristiques communes, comme une approche personnalisée, pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.

À la prise en charge classique, qui comprend l'établissement du diagnostic, la recherche de complications et la mise en place du traitement, il sera nécessaire d'ajouter, si cela est possible, un volet social, psychologique et de l'éducation thérapeutique. Cela se justifie par un impact fort de la maladie sur la qualité de vie et sur la vie au quotidien.

La prise en charge des ichtyoses héréditaires est un bon exemple de la conduite à tenir vis-à-vis d'une maladie rare de la peau.



J. MAZEREUEW-HAUTIER, N. JONCA, A.-M. TRANIER, E. MAY, I. DREYFUS
Centre de référence des Maladies rares de la peau,
Hôpital Larrey, Service de Dermatologie,
TOULOUSE.

■ Les maladies rares

Une maladie est considérée comme rare si sa prévalence est inférieure à 1/2 000 individus. En dermatologie comme dans d'autres spécialités, il existe de nombreuses maladies rares, probablement plus de 4 000. Il s'agit de maladies le plus souvent d'origine génétique, qui débutent habituellement dans l'enfance et entraînent des anomalies de la peau, des muqueuses et/ou des cheveux et des ongles.

La France est leader en Europe pour la prise en charge des maladies rares grâce à un plan national "maladies rares". Ce plan national a débuté en 2004 par le plan n° 1. Le plan n° 3 est en cours d'élaboration. Ces plans ont permis la labellisation de centres experts dits "centres de référence", regroupés en filière (filière dermatologique : FIMARAD) et travaillant avec des centres de compétences répartis sur le territoire français. Les missions de ces centres sont d'assurer

au patient une prise en charge experte et un accès au diagnostic. Les centres ont également des missions de recherche et d'enseignement. Ils travaillent en lien étroit avec les associations de patients.

La prise en charge d'un patient atteint de maladie rare varie en fonction de la maladie en question. Cependant, quelle que soit la maladie, la prise en charge doit répondre au même "cahier des charges" et présente de nombreux points communs. En particulier, cette prise en charge doit être personnalisée. La première étape consiste à établir le diagnostic de la maladie. La dermatologie est une spécialité dans laquelle les signes cliniques ont une grande importance pour établir le diagnostic. Des examens complémentaires sont cependant parfois nécessaires.

Si la maladie est génétique, l'analyse génétique est réalisée lorsque cela est possible. La prise en charge du patient est habituellement pluridisciplinaire

(plusieurs spécialistes sont nécessaires à la prise en charge car il y a souvent plusieurs organes atteints) et pluriprofessionnelle (infirmière, psychologue, assistante sociale, pharmacien, par exemple). Cela nécessite un effort important de coordination du parcours de soins, que le patient décrit comme “le parcours du combattant”. Un accompagnement personnalisé est nécessaire en raison d’un impact fort de la maladie sur la vie du patient, incluant l’évaluation de la qualité de vie ainsi qu’une prise en charge psychologique et sociale.

Nous ne pourrions pas, dans cet article, décrire les spécificités de la prise en charge de toutes les maladies rares de la peau. Nous avons donc choisi de prendre pour exemple la prise en charge des ichtyoses héréditaires, pour lesquelles notre centre a développé une expertise particulière.

■ Les ichtyoses

Les ichtyoses héréditaires forment un groupe d’affections génétiques rares (nombre de cas – hors formes légères – estimé à 850 sur le territoire français), pour lesquelles il existe un trouble de la différenciation épidermique conduisant à la présence de squames sur l’ensemble du corps (**fig. 1**), parfois associées

à d’autres signes cliniques comme une érythrodermie. Il s’agit de maladies monogéniques dues à des mutations de gènes impliqués dans la formation de la barrière épidermique (plus de 50 gènes identifiés à ce jour).

Les ichtyoses doivent être classées selon l’aspect clinique de la peau et sont subdivisées en deux grands groupes : les ichtyoses non syndromiques et les ichtyoses syndromiques (avec anomalies extra-cutanées) [1]. Les ichtyoses non syndromiques comprennent des formes communes, comme l’ichtyose vulgaire ou l’ichtyose liée à l’X, et des formes plus rares, comme les ichtyoses kératinopathiques et les ichtyoses congénitales autosomiques récessives (ARCI).

■ La prise en charge

1. Établissement du diagnostic

Le diagnostic d’une ichtyose est un diagnostic clinique qui ne nécessite aucun examen complémentaire. En revanche, le diagnostic étiologique requiert, après une orientation clinique spécialisée, la réalisation d’examens complémentaires de biologie et de génétique. Les analyses biologiques font appel à des techniques immunohistologiques et histo-enzymologiques, réalisées sur des

biopsies cutanées. Rapides à réaliser, elles donnent des indications sur l’identité du gène impliqué dans l’ichtyose d’un patient donné et permettent d’orienter le choix des mutations à rechercher en priorité. Par exemple, on connaît actuellement 9 gènes en cause dans les ARCI, parmi lesquels le gène *TGM1* (transglutaminase 1) qui est le plus souvent muté. Le résultat du test histo-enzymologique d’activité de la transglutaminase 1 permettra donc d’orienter l’analyse génétique vers le séquençage du gène correspondant ou vers le séquençage “en cascade” des autres gènes en cause dans les ARCI.

Les analyses génétiques sont réalisées par séquençage moléculaire selon la technique classique de Sanger, à partir d’ADN extrait de prélèvements sanguins. Cependant, on utilise actuellement de plus en plus couramment le séquençage de nouvelle génération (NGS). Particulièrement intéressant dans le cas des ichtyoses, ce dernier permet de couvrir simultanément un grand nombre de gènes et d’accélérer la procédure de diagnostic. La technique de Sanger reste alors utilisée pour le séquençage ciblé de gènes et la confirmation des mutations identifiées par NGS. Ces analyses biologiques et génétiques ne sont disponibles que dans certains centres spécialisés comme le nôtre [2].

2. Recherche et prise en charge des complications éventuelles

La présence de complications doit être recherchée lors du diagnostic, puis au cours du suivi. Elle fait appel à d’autres spécialistes d’organes, dans le cadre d’un parcours de soins coordonné. Il s’agit de complications ophtalmologiques (en particulier en cas d’ectropion), de carences en vitamine D ou de surdité (due à l’accumulation de squames formant des bouchons dans les conduits auditifs). Les complications des ichtyoses syndromiques varient selon la forme en cause (anomalie neurologique, ORL, etc.).



Fig. 1.

I Revues générales

3. La prise en charge thérapeutique

Le traitement des ichtyoses reste à ce jour uniquement symptomatique et vise à réduire l'épaisseur des squames, à améliorer l'aspect de la peau, à réduire les symptômes permanents à type d'inconfort cutané, de prurit et de douleurs de la peau.

Ce traitement consiste en la réalisation de bains puis en l'application d'émollients ou de kératolytiques, et ce au minimum 1 fois par jour, plus souvent dans les formes sévères. Il n'existe pas un émollissant ou un kératolytique qui soit à recommander plus qu'un autre. Le choix dépend de l'aspect de la peau (les patients avec érythrodermie ont une peau sensible et utilisent des émollients simples, les patients avec squames épaisses utilisent des kératolytiques). Ces produits sont en général bien tolérés, à condition d'être bien choisis et d'être appliqués au bon endroit (pas de kératolytiques dans les plis ou sur les zones fragiles comme le visage, contre-indication à l'utilisation d'acide salicylique chez l'enfant, par exemple). Le choix dépend aussi de l'avis du patient qui, avec le temps, devient expert de sa maladie. Le coût intervient également dans le choix du traitement. En effet, il existe peu de produits remboursés. Sont remboursés en France les génériques du groupe Dexeryl appelés "Médicaments du groupe générique glycérol 15 % + vaseline 8 % + paraffine liquide 2 %" et les préparations magistrales dans la limite de leur composition (circulaire du 05/11/2008 – Caisse nationale d'Assurance maladie).

Dans notre centre, nous avons mis en place un entretien thérapeutique réalisé par le pharmacien du centre, en synergie avec la consultation médicale, et ce afin d'identifier les besoins du patient et d'optimiser la formule de la (ou des) préparation(s) magistrale(s) prescrite(s) (galénique de l'émollissant, pourcentage de l'agent kératolytique, etc.). Nous avons également mis en place des enve-

loppements (comme réalisés dans certaines cures thermales) : après un bain, l'ensemble de la peau est recouverte de grandes quantités de crèmes émollissantes, puis enveloppée dans un film plastique laissé en place 1 heure sous une couverture. Ce soin permet d'obtenir une hydratation intense qui va procurer au patient un confort de plusieurs jours (voire plusieurs semaines) et lui permettre d'alléger les soins locaux. Il se déroule dans un contexte de détente. Il peut être couplé à une séance d'éducation thérapeutique. En cas de prurit intense, il est aussi possible de réaliser des *wet wraps* avec des émollients (application de bandages humides imbibés de crème hydratante).

Les formes sévères nécessitent habituellement d'ajouter à ce traitement local un traitement par voie orale par acitrétine (Soriatane®). Ce traitement nécessite un bilan préalable (incluant notamment un bilan hépatique, lipidique, un bilan radiologique osseux et un β -HCG chez la femme en âge de procréer). Le traitement ne peut être prescrit qu'avec un remplissage strict du carnet de suivi du patient et un suivi régulier est nécessaire. Il peut être utilisé dès l'enfance dans les formes sévères. Il existe peu d'études sur la tolérance à long terme mais elle semble bonne. Ce traitement est en revanche strictement contre-indiqué chez la femme en âge de procréer (contraception obligatoire), avec une grossesse "interdite" dans les 2 années qui suivent l'arrêt du traitement.

Dans le futur, la compréhension des mécanismes biologiques secondaires aux mutations génétiques et conduisant aux signes cliniques de l'ichtyose pourrait permettre d'identifier de nouvelles thérapies.

4. L'évaluation de la qualité de vie

Les patients atteints d'ichtyose présentent généralement une altération importante de leur qualité de vie (QDV) [3-7]. La QDV peut se définir comme étant "la satisfaction ressentie par un

sujet dans les différents domaines de la vie" [8]. Cette donnée n'est pas évaluée par les techniques d'évaluation médicales traditionnelles et n'est habituellement pas corrélée aux autres paramètres d'évaluation classiques comme la sévérité de la maladie. La QDV varie fortement entre les individus mais les ichtyoses sont invalidantes en raison de l'aspect de la peau, des symptômes permanents à type de prurit et de douleurs de la peau, des contraintes liées au traitement, des complications associées, de l'absence de reconnaissance de cette maladie orpheline et de la minimisation de son impact au quotidien.

Nous avons montré que les facteurs associés à une QDV altérée dans l'ichtyose étaient le sexe féminin, l'importance des squames et du prurit [5]. L'évaluation de la QDV permet de repérer les patients ayant besoin d'une aide et de définir le type d'aide : aide psychologique, prise en charge thérapeutique intensifiée, éducation thérapeutique, aide pratique dans la vie quotidienne, aide à l'orientation professionnelle, etc. Elle permet d'orienter notre pratique, notre discours et notre prise en charge. Idéalement, il convient d'utiliser un questionnaire spécifique de la maladie étudiée, comme celui créé dans l'ichtyose par notre équipe [9].

5. La prise en charge psychologique

Le suivi psychologique représente une part essentielle de la prise en charge du patient atteint de maladie rare et de sa cellule familiale. Les maladies rares de la peau, comme les ichtyoses, ont un impact psychologique très fort sur les patients, leur famille et parfois aussi également sur le personnel soignant. Il est lié à la fois au caractère chronique et orphelin de la maladie, à la douleur physique et psychologique et à l'image corporelle qu'ont les patients d'eux-mêmes et qu'ils renvoient à l'entourage.

La méconnaissance de l'ichtyose dans la population générale suscite questionnement, compassion mais aussi inquiétude

Revue générale

POINTS FORTS

- Les maladies rares sont nombreuses, leur prise en charge comprend des points communs.
- Elles ont habituellement un impact fort sur la qualité de vie.
- La prise en charge doit être personnalisée, pluridisciplinaire et pluriprofessionnelle.
- Elle doit comprendre un versant social et psychologique et être en lien avec les associations de patients.

et fréquemment rejet. Certaines périodes de la vie sont particulièrement sensibles sur le plan psychologique :

- la naissance et la période néonatale où le premier contact parents-enfants peut être affecté par la peau anormale du nouveau-né ;
- le début de la scolarisation ;
- l'adolescence avec toutes les difficultés inhérentes aux maladies chroniques et amplifiées par l'atteinte de l'image corporelle et de l'estime de soi.

Le soutien du patient et de sa famille est donc essentiel, et ce tout au long de la vie.

6. L'éducation thérapeutique du patient

L'éducation thérapeutique du patient (ETP), selon la définition de l'Organisation mondiale de la Santé, est un processus continu de soins médicaux centrés sur le patient, permettant aux personnes affectées par des maladies chroniques et à leurs familles de mieux connaître et gérer leur affection, ainsi que d'en prévenir autant que possible les complications afin d'acquiescer au quotidien une autonomie avec une amélioration de leur qualité de vie.

L'ETP dans les maladies a été mise en place dans quelques centres spécialisés comme le nôtre. Dans l'ichtyose, le programme d'ETP mis en place a pour objectif d'aider le patient à acquiescer les

connaissances (au sujet de la maladie et des traitements) et les compétences d'auto-soin qui lui sont nécessaires afin d'améliorer sa vie au quotidien avec la maladie. Après réalisation d'un diagnostic éducatif individuel et le choix conjoint de micro-objectifs, le programme personnalisé pour un patient sera réalisé par l'alternance d'entretiens individuels et d'ateliers collectifs, en utilisant des outils éducatifs adaptés (image du mur, chromosomes virtuels, atelier de préférence galénique, métaplan, *brainstorming*, théâtre forum, arbre de vie...). Une évaluation des acquis réalisés, ainsi que du bénéfice apporté en termes d'amélioration de la QDV du patient, est réalisée en fin de programme.

7. La prise en charge sociale

Elle est très souvent ressentie comme douloureuse par le patient. La méconnaissance de la maladie et la difficulté à remplir de manière adéquate les dossiers entraînent de nombreux refus de prestations. La nécessité d'effectuer des recours, de se confronter sans cesse à l'incompréhension est très mal vécue par les patients. Un entretien, puis un suivi par une assistante sociale connaissant les problématiques des maladies rares, est d'une grande aide pour les malades et leur famille. Cette prise en charge sociale, variable selon la maladie, peut comprendre une reconnaissance du handicap, des aides comme l'allocation

enfant ou adulte handicapé, la reconnaissance de travailleur handicapé, la carte d'invalidité, la prise en charge du coût des crèmes non remboursées par le régime général.

8. Évaluation du retentissement de la maladie sur l'école et la vie professionnelle

Le retentissement de la maladie sur la vie à l'école et la vie professionnelle doit être abordé avec les patients ou les familles. En effet, ce retentissement est habituellement important, comme montré dans une enquête récente [7]. Une aide peut être apportée aux patients sous la forme d'intervention en milieu scolaire pour expliquer la maladie. Sur le plan professionnel, les patients doivent être orientés de manière adéquate. Par exemple, dans l'ichtyose, il est difficile d'avoir un métier en contact avec le public, un métier dans l'alimentaire (perte de squames) ou en atmosphère trop chaude (malaises) ou trop froide.

9. Le réseau de soins

Il est important que les patients puissent être vus au moins une fois par an dans un centre de référence, et ce afin de pouvoir bénéficier d'une prise en charge globale et personnalisée, comme décrite ci-dessus. Cette prise en charge doit se faire en collaboration étroite avec les acteurs de proximité, comme les médecins traitants et spécialistes, mais aussi les infirmières. Ces dernières ont un rôle de formation de leurs collègues de ville, notamment pour les soins cutanés complexes.

10. Les associations de patients

Les associations de patients jouent un rôle très important dans la prise en charge des maladies rares. Elles contribuent à améliorer l'accès des patients aux informations, au réseau de centres de référence. Elles facilitent le partage d'expérience quant à la vie quotidienne et aux problèmes rencontrés.

BIBLIOGRAPHIE

1. 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;63:607-641.
2. MAZEREEUW-HAUTIER J, BODEMER C; la Société française de dermato-pédiatrie. Establishing the aetiological diagnosis of congenital ichthyosis]. *Ann Dermatol Venereol*, 2009;136:916-922.
3. GÄNEMO A, LINDHOLM C, LINDBERG M *et al.* Quality of life in adults with congenital ichthyosis. *J Adv Nurs*, 2003;44: 412-419.
4. GÄNEMO A, SJÖDEN PO, JOHANSSON E *et al.* Health-related quality of life among patients with ichthyosis. *Eur J Dermatol*, 2004;14:61-66.
5. DREYFUS I, BOURRAT E, MARUANI A *et al.* Factors associated with impaired quality of life in adult patients suffering from ichthyosis. *Acta Derm Venereol*, 2014;94:344-346.
6. MAZEREEUW-HAUTIER J, DREYFUS I, BARBAROT S *et al.* Factors influencing quality of life of inherited adult ichthyosis: a qualitative study using focus groups. *Br J Dermatol*, 2012;166: 646-648.
7. DREYFUS I, PAUWELS C, BOURRAT E *et al.* Burden of inherited ichthyosis: a French national survey. *Acta Derm Venereol*, 2015;95:326-328.
8. PATRICK DL, ERICKSON P. Assessing Health-related quality of life for clinical decision making. In: Walker SR, Rosser RM (eds). *Quality of life: assessment and application*. MTP Press, London, 1987.
9. DREYFUS I, TAÏEB C, BARBAROT S *et al.* IQoL-32: a new ichthyosis-specific measure of quality of life. *J Am Acad Dermatol*, 2013;69:82-87.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

BULLETIN D'INSCRIPTION AUX 13^{ES} JIRD À RETOURNER À :

PERFORMANCES MÉDICALES – 91, AVENUE DE LA RÉPUBLIQUE – 75011 PARIS

Nom :

Prénom :

Adresse :

Ville/Code postal :

Téléphone :

Fax :

E-mail :

■ Mode de paiement

■ Par chèque (à l'ordre de Performances Médicales)

■ Par carte bancaire n°

(à l'exception d'American Express)

Date d'expiration : Cryptogramme : Signature:

■ Droits d'inscription

Les droits d'inscription comprennent :

- L'accès aux conférences
- L'accès aux pauses-café et aux déjeuners-buffet

Médecins

■ Totalité du congrès : 200 €

■ 1 jour de congrès : 150 €

Précisez le jour : Jeudi 19 ☐ Vendredi 20 ☐

DES/DIS/Étudiants

■ Totalité du congrès : 150 €

■ 1 jour de congrès : 110 €

Précisez le jour : Jeudi 19 ☐ Vendredi 20 ☐

■ Transports



☐ SNCF : 20 % de réduction sur les trajets aller/retour. Je souhaite un fichet SNCF.

☐ Transport aérien : lors de la confirmation de votre inscription, un numéro d'agrément vous sera transmis. Il vous permettra d'obtenir des réductions sur les transports aériens.

■ Hébergement

☐ Je souhaite recevoir une liste d'hôtels proches du Palais des Congrès de Versailles (liste également disponible sur le site Internet: www.jird.info)