

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2014

2014 TOU3 1621

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Flora FRASCARI

Interne des hôpitaux

le 24 Novembre 2014

**PRÉVALENCE DE LA CARENCE EN VITAMINE D CHEZ LES PATIENTS
ATTEINTS D' ICHTYOSE HÉRÉDITAIRE ET FACTEURS DE RISQUE
ASSOCIÉS : ETUDE PROSPECTIVE RÉALISÉE DANS UN CENTRE DE
RÉFÉRENCE FRANÇAIS.**

Directeur de thèse : Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER

JURY

Monsieur le Professeur
Madame le Professeur
Monsieur le Professeur
Monsieur le Docteur
Madame le Docteur
Madame le Docteur

Stéphane DECRAMER
Juliette MAZEREEUW-HAUTIER
Jean-Pierre SALLES
Pierre MOULIN
Isabelle DREYFUS
Aude MAZA

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant
Membre invitée



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2014

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. GERAUD
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
		Professeur Honoraire	M. ARNE JL

Professeurs Émérites

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. AMAR J.	Thérapeutique	M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie	M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion	M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)	M. CALVAS P.	Génétique
M. BONNEVIALLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire	Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. BRASSAT D.	Neurologie	M. CHAIX Y.	Pédiatrie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique	Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BUGAT R. (C.E)	<i>Cancérologie</i>	M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. CARRIE D.	Cardiologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie	M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie	M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie	M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie	M. GAME X.	Urologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
M. DEGUINE O.	O. R. L.	Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie	M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique	M. LAUWERS F.	Anatomie
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.	M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. MAZIERES J.	Pneumologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique	M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale	M. OLIVOT J-M	Neurologie
M. LANGIN D.	Nutrition	M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. LAUQUE D.	Médecine Interne	M. PARIENTE J.	Neurologie
M. LIBLAU R.	Immunologie	M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. MAGNAVAL J.F.	Parasitologie	M. PAUL C.	Dermatologie
M. MALAVAUD B.	Urologie	M. PAYOUX P.	Biophysique
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique	M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses	M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique	M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie	M. RECHER Ch.	Hématologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. RONCALLI J.	Cardiologie
Mme MOYAL E.	Cancérologie	M. SANS N.	Radiologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie	Mme SAVAGNER F.	Biochimie et biologie moléculaire
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie	Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie	M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PERRET B (C.E)	Biochimie	P.U.	
M. PRADERE B.	Chirurgie générale	M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
M. RASCOL O.	Pharmacologie		
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile		
M. SALLES J.P.	Pédiatrie		
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON N.	Médecine Légale		
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

Professeur Associé de Médecine Générale

Dr. MESTHÉ P.

Professeur Associé de Médecine du Travail

Dr NIEZBORALA M.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.
M. ALRIC L.
M. ARLET Ph. (C.E)
M. ARNAL J.F.
Mme BERRY I.
M. BOUTAULT F. (C.E)
M. BUSCAIL L.
M. CANTAGRELA A.
M. CARON Ph. (C.E)
M. CHAMONTIN B. (C.E)
M. CHAVOIN J.P. (C.E)
M. CHIRON Ph.
Mme COURTADE SAIDI M.
M. DELABESSE E.
Mme DELISLE M.B. (C.E)
M. DIDIER A.
M. ESCOURROU J. (C.E)
M. FORTANIER G. (C.E)
M. GALINIER M.
M. GLOCK Y.
M. GRAND A. (C.E)
Mme HANAIRE H.
M. LAGARRIGUE J. (C.E)
M. LARRUE V.
M. LAURENT G. (C.E)
M. LEVADE T.
M. MALECAZE F. (C.E)
Mme MARTY N.
M. MASSIP P.
M. PESSEY J.J. (C.E)
M. PLANTE P.
M. RAYNAUD J-Ph.
M. REME J.M.
M. RITZ P.
M. ROCHE H. (C.E)
M. ROSTAING L (C.E).
M. ROUGE D. (C.E)
M. ROUSSEAU H.
M. SALVAYRE R. (C.E)
M. SAMII E K. (C.E)
M. SCHMITT L. (C.E)
M. SENARD J.M.
M. SERRANO E. (C.E)
M. SOULIE M.
M. SUC B.
Mme TAUBER M.T.
M. VELLAS B. (C.E)

Pédiatrie
Médecine Interne
Médecine Interne
Physiologie
Biophysique
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Hépto-Gastro-Entérologie
Rhumatologie
Endocrinologie
Thérapeutique
Chirurgie Plastique et Reconstructive
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Histologie Embryologie
Hématologie
Anatomie Pathologie
Pneumologie
Hépto-Gastro-Entérologie
Chirurgie Digestive
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Endocrinologie
Neurochirurgie
Neurologie
Hématologie
Biochimie
Ophtalmologie
Bactériologie Virologie Hygiène
Maladies Infectieuses
O. R. L.
Urologie
Psychiatrie Infantile
Gynécologie-Obstétrique
Nutrition
Cancérologie
Néphrologie
Médecine Légale
Radiologie
Biochimie
Anesthésiologie Réanimation
Psychiatrie
Pharmacologie
O. R. L.
Urologie
Chirurgie Digestive
Pédiatrie
Gériatrie

P.U. - P.H.

2ème classe

M. ACCADBLE F.
Mme ANDRIEU S.
M. ARBUS Ch.
M. BERRY A.
M. BONNEVILLE F.
M. BUJAN L.
Mme BURA-RIVIERE A.
M. CHAYNES P.
M. CHAUFOUR X.
M. CONSTANTIN A.
M. DELOBEL P.
M. COURBON
M. DAMBRIN C.
M. DECRAMER S.
M. DELORD JP.
M. ELBAZ M.
M. GALINIER Ph.
M. GARRIDO-STÖWHAS I.
Mme GOMEZ-BROUCHET A.
M. GOURDY P.
M. GROLLEAU RAOUX J.L.
Mme GUIMBAUD R.
M. HUYGHE E.
M. KAMAR N.
M. LAFOSSE JM.
M. LEGUEVAQUE P.
M. MARQUE Ph.
Mme MAZEREEUW J.
M. MINVILLE V.
M. MUSCARI F.
M. OTAL Ph.
M. ROLLAND Y.
M. ROUX F.E.
M. SAILLER L.
M. SOULAT J.M.
M. TACK I.
M. VAYSSIERE Ch.
M. VERGEZ S.
Mme URO-COSTE E.

Chirurgie Infantile
Epidémiologie
Psychiatrie
Parasitologie
Radiologie
Uro-Andrologie
Médecine Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Vasculaire
Rhumatologie
Maladies Infectieuses
Biophysique
Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Pédiatrie
Cancérologie
Cardiologie
Chirurgie Infantile
Chirurgie Plastique
Anatomie Pathologique
Endocrinologie
Chirurgie plastique
Cancérologie
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Chirurgie Générale et Gynécologique
Médecine Physique et Réadaptation
Dermatologie
Anesthésiologie Réanimation
Chirurgie Digestive
Radiologie
Gériatrie
Neurochirurgie
Médecine Interne
Médecine du Travail
Physiologie
Gynécologie Obstétrique
O.R.L.
Anatomie Pathologique

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L
WOISARD V.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactéριο. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactéριο. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
Mme COURBON	Pharmacologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. CORRE J.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDUIT F.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	M. EDOUARD T	Pédiatrie
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
M. GANTET P.	Biophysique	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	M. GASQ D.	Physiologie
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme HITZEL A.	Biophysique	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LOPEZ R.	Anatomie	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MONTOYA R.	Physiologie	Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme MOREAU M.	Physiologie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. PILLARD F.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SILVA SIFONTES S.	Réanimation		
M. SOLER V.	Ophthalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement		
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		
		M. BISMUTH S.	M.C.U.
		Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
			Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

REMERCIEMENTS

Au jury de thèse :

Monsieur le Professeur Stéphane DECRAMER :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Néphrologie - Médecine Interne - Hypertension pédiatrique

Président du jury

Stéphane, tu es de ceux que l'on rencontre en plusieurs fois :

Un samedi quelque part en juin 2010 vers 9h30 du matin.

Tu supervisais la dialyse et l'hospitalisation traditionnelle. C'était ma toute première astreinte en E2. J'étais devant mon charriot d'interne, réfléchissant à ma prescription pour un des enfants hospitalisés dans la nuit.

Tu es arrivé dans le service d'un pas décidé et d'une voix sèche tu as crié : «elle est où l'interne du week-end ?».

Puis, tu m'as lancé : «qu'est ce que tu fais là, tu ne crois quand même pas que tu vas examiner les enfants de neuro en premier ?!! On a une patiente à aller voir ensemble, dépêche toi!!»... Impressionnée, j'ai laissé ma prescription et me suis exécutée.

Je t'ai vu examiner ta patiente, lui parler en choisissant les mots les plus simples et les plus doux. Après un bon moment passé auprès d'elle tu lui as dit : «ah au fait, voici Flora, l'interne du week-end ! Ensemble on va s'occuper de toi.»

Je me suis sentie investie d'une mission extraordinaire.

Un dimanche, un peu plus loin dans mon internat, j'étais à nouveau d'astreinte avec toi. La semaine avait été difficile mais peu importe : fallait assurer ! Ce matin là, j'étais tellement fatiguée que je n'ai pas entendu mon réveil et... je suis arrivée dans le service avec 1h30 de retard !!!! J'étais terrorisée.

Tu étais debout devant le tableau des entrées. Sans même lever les yeux, tu as lancé : «Tu n'as pas eu le temps de déjeuner j'imagine ?». Puis tu as ajouté : «j'ai apporté des croissants, ceux que mes filles adorent !... Va déjeuner ! Après tu as du boulot!»

A mes yeux, ces deux expériences reflètent ton professionnalisme et ta grande humanité.

Merci pour ton enseignement, ton écoute et tes encouragements. Je t'admire tellement. Personne d'autre que toi n'aurait fait meilleur président.

Madame le Professeur Juliette MAZEREEUW-HAUTIER :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Service de dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Directrice de thèse

Juliette, vous m'avez guidée lors de mes premiers pas en dermatologie quand j'étais externe d'abord puis interne ensuite, en m'observant, en m'interrogeant, en me corrigeant puis félicitant; Que vous êtes soutenante! A vos côtés, j'ai acquis progressivement de l'assurance dans ce métier exigeant.

Puis, c'est avec votre confiance, sous votre direction et avec vos encouragements que j'ai entrepris l'élaboration de cette thèse.

J'apprécie particulièrement votre habileté et votre facilité à franchir les frontières, permettant à vos connaissances de servir à la fois le monde de la dermatologie et celui de la pédiatrie.

Vous incarnez pour moi le modèle de la femme moderne, audacieuse, rigoureuse, motivée, attentive, innovante et animée d'une grande curiosité.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris.

Monsieur le Professeur Jean-Pierre SALLES :

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Endocrinologie - Génétique - Gynécologie médicale pédiatrique

Assesseur

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse.

Vous incarnez l'expérience et le recul qui m'ont tant manqué au début.

A moi de vous montrer tout l'intérêt que je porte à la vitamine D.

En espérant que ce travail corresponde à vos attentes, merci pour l'intérêt que vous avez pu y porter.

Monsieur le Docteur Pierre MOULIN :

Praticien Hospitalier - Coordinateur d'équipe

Pédiatrie Générale, Néonatalogie et Endocrinologie pédiatrique

Assesseur

Quel chance de t'avoir rencontré ! Riche d'un savoir et d'une expérience immense, tu m'as donné une vision globale de la pédiatrie et je suis fière de pouvoir te compter parmi les membres de mon jury.

Tu es tout un monde et un vrai modèle. Il y a ton contact avec les enfants, leurs familles, les mots singuliers, précis et simples que tu utilises dans les cours pour tes internes, toutes tes expressions : «c'est T'ok !!!», «pour T'après», ton emploi du temps «pistoche», ta réussite dans ta vie professionnelle et personnelle.

Tu représentes aussi toute l'âme de la pédiatrie montalbanaise, appliquée, humaine et chaleureuse. J'ai trouvé une place toute particulière au sein de votre équipe soudée et si ma vie personnelle me l'avais permise, j'y serais bien restée.

Madame le Docteur Isabelle DREYFUS :

Praticien attaché, Pharmacien

Service de dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Suppléant

Isabelle ma Très Chère !

Si ma thèse était une recette, tu en serais l'ingrédient précieux : celui qui fait toute la différence !

Tu as été largement mise à contribution dans ce travail : tu lui as donné beaucoup de ton temps. Ainsi, s'il pouvait seulement refléter une partie de ton savoir faire et de ton savoir être : j'en serais la plus heureuse !

Faire des statistiques avec toi c'est magique ! Je suis complètement admirative de ton habileté à jongler avec les tableaux excel, et avec MedCalc ! Click, click, click, tout à l'air si simple entre tes mains !

Ton immense richesse vient évidemment de ta grande implication auprès des patients et de ton expérience clinique importante. Car ton travail ne s'arrête pas aux statistiques : tu es aussi une alliée précieuse dans l'interprétation et la discussion de toutes les données, de tous les résultats.

J'ai apprécié tous les jours ton professionnalisme, ta rigueur, ta gentillesse et ta disponibilité. Ces samedis après-midi où tu es revenue à l'hôpital juste comme ça, juste pour moi. Et puis que c'est rassurant de travailler avec toi ! Tu as toujours une solution à tout et une grande capacité à prendre du recul face aux situations.

Bien sûr, dans mon coeur, ta place va bien au delà de ça : tu es une cops magique aussi (cf plus loin)!

Madame le Docteur Aude MAZA :

Praticien hospitalier

Service de dermatologie, Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau

Membre invitée

Aude, j'apprécie l'efficacité et la rigueur de ton travail ainsi que ta facilité à entrer en contact avec les enfants.

Merci de m'avoir ouvert les portes de tes consultations et merci de m'avoir donné des clés pour continuer à enrichir ma formation.

Je te suis extrêmement reconnaissante pour tout ce que tu m'as appris.

À mes proches :

A mes parents, Dominique et Jean-Claude.

Maman, Papa, ma vie a commencé au creux de vos bras. J'y ai été tant aimée, tant choyée et si bien armée. Papa, tu as été obligé de passer le relais à Maman ensuite qui, en essayant d'ouvrir un peu plus grand ses bras, a déployé deux ailes immenses, aux couleurs de l'arc-en-ciel et d'une douceur infinie. Maman, tu y as enveloppé tes deux enfants, tu nous as protégés un temps. Puis, quand tu as senti que nous étions prêts, tu as délicatement réouvert tes ailes en t'assurant doucement que nous construisions chacun les nôtres. Aujourd'hui sur mon chemin de femme, tu es mon plus grand modèle et ma plus grande source d'inspiration.

Mes deux parents, je vous aime. Je vous dédie mon travail.

A mon frère, mon Tristan.

Toute mon enfance avec toi : ce petit blondinet toujours collé à mes basques !

Spéciale dédicace à notre «Salut, mec !» en rollers,

à nos chasses aux papillons,

à nos disputes et nos réconciliations «Si tu veux bien encore être ma copine, coche la case : oui»,

à nos chansons à tue-tête «Montrelais, Montrelais tralalilalère...»,

à tous les animaux qu'on a martyrisés : les pauvres hamsters Sissi et Romy que l'on faisait bien chier toute la sainte journée et les escargots qu'on essayait de changer de coquille parce qu'on avait décidé qu'il était temps de déménager !!! «Allez les gars, changement de maison aujourd'hui !!!»

Puis, il y a eu : te voir grandir, réfléchir, tomber amoureux.

Enfin, le bel homme que tu es devenu, intelligent, courageux, drôle et toujours, toujours un des plus grands piliers de ma vie, je t'aime mon fréro.

A mon Grand-Père Jacques, Papoum. C'est sur tes genoux que j'ai goûté mes premières «bouchées» de camembert au beurre salé, c'est accrochée à ton dos que j'ai appris à nager, cramponnée à tes grandes mains que j'ai appris à marcher sur les rochers sans tomber et fascinée par tes récits de voyage que je rêvais à des terres inconnues. Bien assise au fond d'un des sièges de ton camping-car, j'étais prête chaque été pour un nouveau tour de France ! Tu m'as tout montré. Avec toi Papoum, qu'il est beau le monde !

À Anaïs, ma Nanou ! Quelle chance de t'avoir ! Tu as tout connu, tout suivi. A nos années collèges, nos projets d'évasion extra terrestre, nos «complices», «bip 5», nos footballeurs, à notre voyage en Allemagne, à nos fous rires, à Céline Dion et à toutes les bouteilles de shampoing qui nous servaient de micro. A nos années lycées, nos premières fêtes, nos journées entières passées au téléphone. A nos années fac, ta générosité, ta douceur, ton

attention, ta fidélité. Surtout, surtout, à notre amitié, toujours intacte que ni les études de médecine, ni les kilomètres n'auront réussi à entacher.

A ma Paco de tous les temps !!! «Pour un *anchor* avec toi, je ferais n'importe quoi !!». Spéciale dédicace au Liberty parce que sous la lumière de New-York j'ai entrevu une femme exceptionnelle. Tu es une amie merveilleuse, merci pour tout ce que tu m'as donné. Spéciale dédicace à Lou-Ann ta beauté, à ton école Cadillac où j'aime venir me réfugier après avoir reçu un message de ta part : « arrête de bosser, faut que tu décompresses, viens voir tes copines !!». Tu es la seule à savoir me dire ces choses toutes simples qui parlent à mon coeur.

A Gérald, mon Gégé, tu as vécu mes premiers lendemains de garde si catastrophiques, mes journées interminables, mes 90 heures par semaine. Combien de fois en rentrant de l'hôpital à vélo j'ai fait «un crochet par chez Gégé». Tu m'écoutais raconter mes journées tout en mettant l'eau à chauffer et, sur un petit air électro tu lançais : «pâtes au parmesan ce soir?»

A Isabelle, sweet sweet Isa. A notre combo secret du dimanche soir, à ton écoute attentive et tes conseils irremplaçables, à nos skypees interminables quand je suis à l'autre bout de la terre; dans ces moments là : à tes yeux bleus, à tes petites joues, à ton bon sens, à ta voix rassurante.

Au WCS et à mes danseurs et danseuses chouchous : Mathilde (tu m'illumines!) , **Nico Champ** (mon havre de bien être), **Flo** (ma finesse) , **Hélène** (mes éclats de rire), **Laulau** (ma pureté): je vous adore ! Sans vous je serais plus terne : vous êtes chacun un éclat de ma vie ! Vous m'avez tant appris sur le monde de la danse, du lâcher prise, de l'émotion. C'est beau de partager une passion et la volonté de la faire grandir. Vive le stretch qui m'a fait tant de bien toutes ces années !

A Montauban, et son équipe hospitalière et libérale : A Françoise Cascarigny pour ta finesse et ta bienveillance, à **Aurélié Bridier** tellement chaleureuse, à ta rigueur et à ta générosité, à **Sabine Charpentier** à ta force et ta clarté, à **Nicole Almayrac** à ta qualité d'écoute et ton enthousiasme, à **Raphaëlle Honorat** à ton sens de l'interrogatoire, ta précision et tout ton enseignement, à **Chantal Chanchan** à ton accueil, à la zumba, à ton dynamisme, à ta qualité de synthèse des courriers et à ta spontanéité, à **Marie-Lyne** à ta voix douce au téléphone que les parents doivent adorer, à ton sens du détail, à ton rire communicatif, à ton investissement auprès de ton mari pour le bonheur des meilleures compotes de pommes!

A L'hôpital des Enfants de Toulouse :

Mes co-internes, partenaires de crises de larmes, de grandes réflexions physiopathologiques ou de fous rires : **Julie Raignoux** (mon modèle d'intelligence, de rigueur et d'humilité), **Romain Amadiou** (à nos ptis jus de pomme de 16h en néphro, à nos courses à carrefour de 21h, à ta super chérie, et au cardiopédiatre épatant qui se construit doucement en toi), **Odile Dicky** (à notre hiver en pneumo, nos démos de danse pour décompresser entre deux bronchio, tu es une fille brillante mais aussi toute simple comme je les aime), **Lucas Percheron** (à Sofia Coppola, tes grandes idées sociales, à ton énorme sens du bordel et des courriers), à **Cécile Boulanger** (à nos talents de reporters, de texto gaffés et à nos après-midis piscine, à ton extrême délicatesse), à **Ligia Milan** (ma chouchoute !! A nos fous rires, tu es ma pref, ma plus instagrameuse, ma reine du thermomix, et définitivement la plus belle des mariées), à **Pauline Garcin** (la plus grande imitatrice de tous les temps, a ses relations particulières dans le monde de la coiffure), à **Pauline Filoux** (pour ton extravagance et ta grande sensibilité), à **Catie Cessans** (et ton amour de Léon, tes petites barrettes, tes mademoiselle Zozo, mademoiselle nuage, ta jupette de tennis, ton rire communicatif, ta culture cinématographique et littéraire, tes envies soudaines : «Eh Flo, moi si j'arrêtais médecine, je monterais une bibliothèque pour enfant et je leur servais des tartines de pain beurré avec du chocolat râpé dessus»), à **Julie Pharamin** (tu es tellement unique, spéciale dédicace à tes expressions Juliesques, tes danses endiablées : «et là tout d'un coup Julie se lève, monte sur la table, danse et plonge dans la foule», spéciale dédicace à tes petits écarts «hey! on fume une clope?» mais aussi à ta soif d'apprendre, et à ton sens clinique inégalé. Méga dédicace à cette magnifique Céleste, ton amour de petite fille, j'attends encore le secret pour en faire une aussi belle !!), à **Caroline Cortey** (à princesse tam tam, à nos comptes en banque, à ta voix chaleureuse, ta motivation sans faille, ton écoute attentive, tes cuillères de nutella, tes yeux devant le chocolat !).

A mes chefs : si seulement je pouvais être un combo de tout ce que j'aime chez vous : à **Sophie Breinig**, ta rigueur, ta précision, la qualité de ton enseignement, ta douceur, à Victor et Valentine tes deux superbes enfants. **A Marie-Odile Marcoux**, à ton sourire, ton dynamisme, à la touche de féminité que tu mets dans le service. **A Arnaud Garnier**, et aux contre-visites sur pancartes qui donnent envie de te ressembler, à Fat Freddy's Drop, à ta Zeina, la même que toi en femme, à tes 3 adorables mouflets. **A Kildine Crouzet**, quel bonheur de t'avoir dans le service, rassurante, constante, simple, vraie. Maman extra, chef extra, fille extra, quoi de plus équilibré ? **A Lionel Berthomieu**, tu es tellement doué, je suis admirative. Quelle chance d'avoir appris la réa à tes côtés ! A tes petites blagues dès le tour du matin, à la reprise «difficile» du rugby, à l'harmonie du sérieux et de l'amusement que tu représentes. **À Camille Tison**, mon modèle de tous les temps, à ta capacité de travail énorme, ton humanité, à tes deux petites têtes blondes. A tes montres

rose fluo, à ton écriture si ronde et douce, à tes histoires de chasse, à ta thèse, à la meilleure directrice de mémoire de la Terre entière !

A tous les enfants de la Terre qui ont croisé mon chemin.

This work is dedicated to all my favorite american people :

Ronna & Dan : it's so warm to be with you guys. You are my wonderful model of love and humor. **BMac** : this big brain and the funniest man ever ! So much things can arise your curiosity ! I wish I can be like you more ! **René** : Are you ready to go to the game man ? **Rachel** : I can't stop exclaiming about how warm, fun and sweet you are ! **Noelle & Ryan** : It feels so good to be around you both. I could never forget this week-end that we had together with Dawn. I'm so lucky ! Thanks so much for having me in your french house and for sharing the cooking class with me. Can we do this tatoo thing again soon ?!

To **Alan**,

Babe, it's so beautiful ! This work is done now. Finally, it's time for me to jump on your truck, grab your hand and ride through the life !

SERMENT D'HIPPOCRATE

Sur ma conscience, en présence de mes maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la médecine suivant les lois de la morale, de l'honneur et de la probité.

Je pratiquerai scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la société.

TABLE DES MATIERES

PREAMBULE	16
INTRODUCTION	17
PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE	42
MATÉRIELS ET MÉTHODES	43
- MODELE DE L'ETUDE.....	43
- LES DONNÉES CLINIQUES.....	43
- LES DONNÉES BIOLOGIQUES ET RADIOLOGIQUES.....	44
- LES ANALYSES STATISTIQUES.....	45
RESULTATS	46
- LES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION ÉTUDIÉE.....	46
- LES DOSAGES BIOLOGIQUES.....	49
- LES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION CONCERNÉE PAR LA CARENCE EN VITAMINE D...49	
- LES FACTEURS DE RISQUE DE CARENCE EN VITAMINE D.....	51
DISCUSSION	53
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	57
BIBLIOGRAPHIE	58
DOCUMENTS ANNEXES :	
- ANNEXE 1 : article original publié.....	64
- ANNEXE 2 : questionnaire remis aux patients ou à leurs parents afin d'étudier leurs habitudes d'exposition solaire.....	72
- ANNEXE 3 : note d'information de participation à l'étude destinée aux enfants de 4 à 5 ans.....	76
- ANNEXE 4 : note d'information de participation à l'étude destinée aux enfants de 6 à 12 ans.....	77
- ANNEXE 5: note d'information de participation à l'étude destinée aux enfants de 13 à 17 ans.....	78
- ANNEXE 6 : note d'information de participation à l'étude destinée aux parents du patient.....	80
- ANNEXE 7 : note d'information de participation à l'étude destinée aux adultes.....	82

TABLE DES ILLUSTRATIONS au fil du texte

Photographie 1 : Foetus harlequin.....	20
Photographie 2 : Bébé collodion.....	21
Photographie 3 : Erythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse.....	22
Photographie 4 : Ichtyose vulgaire.....	23
Photographie 5 : Hyperlinéarité palmaire dans l'ichtyose vulgaire.....	24
Photographie 6 : Ichtyose récessive liée à l'X.....	25
Photographie 7 : Self improving collodion baby.....	27
Photographie 8 : Bathing suit ichthyosis.....	28
Photographie 9 : Erythrodermie et desquamation d'aspect particulier à type d'ichtyose linéaire circonflexe dans le syndrome de Netherton.....	30
Photographie 10 : Syndrome de Netherton.....	31
Photographie 11: Une cuillère à café d'huile de poissons.....	34
Schéma 1 : Métabolisme général de la vitamine D.....	38
Tableau 1. Définition des statuts en vitamine D.....	44
Tableau 2 : Caractéristiques cliniques des patients (population totale et patients avec carence en vitamine D).....	47-48
Tableau 3 : Résultats des ostéodensitométries osseuses chez les patients carencés en vitamine D.....	50
Tableau 4 : Les facteurs spécifiquement liés à la carence en vitamine D (analyse univariée).....	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

UVB : rayons ultra-violets de type B

25(OH)D : 25 hydroxyvitamine D

1,25(OH)2D : 1,25 dihydroxyvitamine D

UI : unité internationale

VDR : récepteur de la vitamine D

PTH : hormone parathyroïdienne

RXR : récepteur de l'acide rétinoïque

VDRE : élément de réponse à la vitamine D

EVA : échelle visuelle analogique

OR : Odd Ratio

CI : intervalle de confiance

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

HAS : Haute Autorité de Santé

PRÉAMBULE

«Le commencement de toutes les sciences, c'est l'étonnement de ce que les choses sont ce qu'elles sont».

Aristote (384 av. J.-C.- 322 av. J.-C.). Métaphysique.

C'est avec enthousiasme que j'ai entrepris la rédaction de ce travail, véritable reflet de mon parcours d'interne en pédiatrie. Au décours de ma formation pédiatrique, j'ai eu l'opportunité de découvrir la spécialité de la dermatologie puis de réaliser un stage «hors-filière» spécialisé. C'est auprès du Professeur Juliette Mazereeuw-Hautier, coordinatrice du «Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau» de Toulouse, que s'est révélé mon intérêt pour ces maladies débutant à l'âge pédiatrique. Mon observation clinique des patients était double : d'abord, mon examen se faisait par le moyen d'un regard rapproché sur leur peau, motif de la consultation. Ensuite, ma formation pédiatrique permettait à mon champ visuel de s'élargir, m'offrant ainsi une vision globale de l'enfant, du retentissement de sa maladie sur les autres organes et sur sa vie psychique avec des implications familiales et sociales.

Au cours du suivi médical régulier de ces patients, mes collègues et moi-même avons constaté des taux régulièrement bas en vitamine D. Cette observation nous a amenés à débiter cette étude afin d'analyser le statut en vitamine D de ces patients.

En janvier 2013, j'ai présenté les premiers résultats de cette étude sous la forme d'une communication orale lors de la «Séance commune des Société Française de Dermatologie et Société Française de Dermatologie Pédiatrique, consacrée à la Dermatologie Pédiatrique» à Paris ; Puis ce travail a fait l'objet d'un article scientifique publié dans la revue «Orphanet Journal of Rare Diseases» en Août 2014. L'article original est disponible en annexe (document annexe 1).

INTRODUCTION

«Elles n'ont point la peau basanée, comme on le croit en Europe; la plupart sont, au contraire, très blanches; les autres, selon leurs diverses origines, sont brunes, mais d'une peau unie et veloutée, d'une teinte chaude et pleine de vie».

Flora Tristan: Les Femmes de Lima. Revue de Paris, tome 32, 1836.

La peau : une barrière mise à l'épreuve

Pour accomplir sa mission de protection, la peau doit être une barrière résistante et imperméable. Ce rôle revient en grande partie à l'épiderme, directement exposé à l'environnement extérieur (1).

Si le derme est mécaniquement résistant, il est hydrophile, c'est-à-dire friand d'eau. C'est la couche superficielle de l'épiderme ou couche cornée qui rend la peau imperméable et hydrophobe. La couche cornée peut être assimilée à un assemblage de briques (représentées par les cellules cornées ou cornéocytes), soudées entre elles par un ciment (substance lipidique intercellulaire hydrophobe organisée en feuillet) et dont la cohésion est renforcée par des jonctions intercellulaires (les cornéodesmosomes) (2). Cette couche cornée hautement spécialisée est issue de la différenciation épidermique, véritable phénomène orienté au cours duquel les kératinocytes de l'assise basale de l'épiderme, la matrice et les jonctions intercellulaires présentent une série de remaniements métaboliques et structuraux tout au long de leur migration vers la surface de la peau.

L'importance de la barrière épidermique est démontrée par l'effet de son altération au cours de certaines maladies dermatologiques, notamment les ichtyoses: génodermatoses liées à des mutations de gènes exprimés uniquement à un stade tardif de la différenciation kératinocytaire.

Les ichtyoses :

Le terme d'ichtyose provient du grec *ichthys* : poisson. Ce terme, bien que considéré par certains experts comme «non politiquement correct» du fait de sa référence animale, a été conservé, compte tenu de son ancienneté et de sa reconnaissance universelle dans le monde médical.

En dehors des formes communes (ichtyose vulgaire et liée à l'X), les ichtyoses héréditaires sont des maladies très rares dont la prévalence en Europe a été récemment estimée à environ 10 / 1 000 000 (3).

- Physiopathogénie : «pourquoi a-t-on une ichtyose ?»

Une anomalie fonctionnelle de la peau est commune à toutes les ichtyoses : l'anomalie de la barrière cutanée (4,5). Cette anomalie est elle-même secondaire à une anomalie de la couche cornée. Une régulation homéostatique de la prolifération et de la différenciation de l'épiderme permet chez le sujet sain d'entretenir une couche cornée fonctionnelle s'adaptant aux facteurs de l'environnement. Toute anomalie structurale ou fonctionnelle de la couche cornée entraîne des mécanismes compensatoires à type d'hypermétabolisme (excrétion puis sécrétion de lipides) et de prolifération cellulaire à l'origine d'une hyperplasie épidermique avec une couche cornée anormale (squames) et souvent épaisse (hyperkératose).

Toute mutation dans un gène codant pour une molécule impliquée dans les différentes étapes de la formation de la couche cornée (cornification) peut entraîner une ichtyose. La physiopathologie de la cornification est complexe, elle fait intervenir de nombreuses protéines et lipides, des réactions enzymatiques (protéases et anti-protéases) et métaboliques variées. Environ 40 gènes sont actuellement identifiés dont les mutations (génotype) sont à l'origine d'ichtyoses plus ou moins différentes dans leur expression clinique (phénotype).

- Caractère syndromique ou non d'une ichtyose :

Si le produit du gène muté intervient uniquement dans la cornification, l'expression clinique sera uniquement l'ichtyose : il s'agit d'une ichtyose non syndromique.

Si le produit du gène muté intervient dans d'autres tissus que l'épithélium cutané, l'expression clinique s'accompagnera d'autres symptômes: il s'agit d'une ichtyose syndromique. Ces autres symptômes peuvent être également dermatologiques (exemple : ichtyose + alopecie) ou extracutanés (exemple : ichtyose + neuropathie périphérique)

- Les bulles au cours d'une ichtyose :

La présence de bulles au cours d'une ichtyose témoigne d'une fragilité mécanique de l'épiderme surajoutée à l'hyperkératose. La bulle est un signe d'ichtyose épidermolytique, principal sous groupe des ichtyoses kératinopathiques, c'est à dire en rapport avec une mutation des kératines 1 et 10 qui ont un rôle majeur dans la stabilité du cytosquelette des kératinocytes. Ce cytosquelette a un rôle double : il intervient dans la solidité de l'épiderme et dans la barrière épidermique. Une anomalie de la kératine 1 ou 10 entraîne donc une ichtyose avec fragilité surajoutée de l'épiderme donc des bulles.

- Icthyose héréditaire mais pas toujours congénitale :

Sur le plan phénotypique, certaines ichtyoses sont toujours évidentes à la naissance :

- elles peuvent s'exprimer sous la forme d'un phénotype spécifique à la période néonatale :
 - Foetus harlequin (photographie 1): spécifique des ichtyoses congénitales autosomiques récessives avec mutation d'*ABCA12* (ichtyose harlequin, ichtyose lamellaire).
 - Bébé collodion (photographie 2): non spécifique d'un type d'ichtyose.

- elles peuvent s'exprimer sous la forme d'un phénotype non spécifique de la période néonatale :
 - érythrodermie ichtyosiforme (photographie 3) bulleuse (présence de bulles ou d'érosions post bulleuses) ou non. Attention dans ce cas aux diagnostics différentiels qui peuvent se poser avec une érythrodermie d'origine inflammatoire ou, en cas de bulles, avec une épidermolyse héréditaire ou staphylococcique.



Photographie 1 : foetus harlequin. L'aspect à la naissance est caractéristique. L'enfant est enveloppé dans une membrane hyperkératosique qui cause un ectropion (éversion des bords libres de la paupière exposant largement la conjonctive à l'action de l'air) et un éclabion (éversion des lèvres) très sévère ainsi que des déformations du visage donnant un aspect monstrueux.



Photographie 2 : Bébé collodion. Nouveau-né recouvert d'une membrane épaisse avec ectropion, éclabion et oreilles recroquevillées. Les doigts ont un aspect typique ganté avec effacement des dermatoglyphes. La peau est rigide au toucher et les mouvements du bébé sont limités en raison d'un flossum des articulations.



Photographie 3 : Erythrodermie ichtyosiforme congénitale non bulleuse. Erythème cutané et présence de fines squames blanches, plus ou moins abondantes.

Certaines ichtyoses n'apparaissent qu'après un intervalle libre après la naissance :

- l'ichtyose vulgaire (photographies 4 et 5). C'est la plus fréquente des ichtyoses, le gène muté est celui codant pour la filaggrine.
- l'ichtyose liée à l'X (photographie 6). La transmission est récessive, liée à l'X donc seuls les hommes sont atteints. Le gène en cause est le gène *STS* codant pour l'enzyme «stéroïde sulfatase». Les mutations occasionnent donc un déficit enzymatique en stéroïde sulfatase et entraînent une accumulation de cholestérol-sulfate responsable d'une ichtyose par rétention. Même si l'aspect classique ne s'observe qu'au cours de l'enfance, la peau peut être anormale dès la naissance.



Photographie 4 : Ichtyose vulgaire. Les squames sont fines et épargnent le visage et les grands plis, prédominant sur la face antérieure des jambes.



Photographie 5 : Hyperlinéarité palmaire dans l'ichtyose vulgaire. C'est un signe clinique évocateur.



Photographie 6 : Ichtyose récessive liée à l’X. Les squames sont larges, polygonales, épaisses et sombres.

D'autres ichtyoses apparaissent bien plus tard (ex : syndrome de Refsum, autosomique récessif, gènes *PHYH/PEX7*).

- Une ichtyose peut changer avec l'âge :

Le phénotype d'une même ichtyose peut changer avec l'âge :

- le phénotype néonatal de bébé collodion par exemple est toujours transitoire et laisse place à une ichtyose qui peut être de type lamellaire, érythrodermique ou intermédiaire.
- Certaines ichtyoses congénitales s'améliorent considérablement avec l'âge :
 - elles peuvent complètement régresser au cours de la première année de vie : c'est le «self healing collodion baby» qui guérit de son ichtyose spontanément en quelques mois.
 - elles peuvent s'améliorer de manière très importante avec l'âge sans régression complète : on parle alors de «self improving collodion baby» (photographie 7).
 - elles peuvent partiellement régresser : c'est l'ichtyose dite «en maillot de bain» ou «bathing suit ichthyosis» qui est localisée au tronc et aux grands plis (photographie 8).



Photographie 7 : Self improving collodion baby. Cette forme d'ichtyose est très rare, avec une trentaine de cas rapportés dans la littérature. Elle est caractérisée par un aspect de bébé collodion à la naissance qui va guérir en quelques semaines. Puis l'enfant présentera un état squameux modéré.



Photographie 8 : Bathing suit ichthyosis. L'aspect clinique est celui d'une ichtyose lamellaire (larges squames sombres sans érythrodermie) mais qui présente la particularité de ne pas atteindre l'ensemble du corps. Les membres (à l'exception des plis) et le visage ne sont pas atteints car les lésions ne sont situées qu'au niveau des zones tièdes du corps comme le tronc, le scalp et la région axillaire.

- Certains phénotypes comme l'ichtyose circonflexe (photographie 9) pathognomonique du syndrome de Netherton (photographie 10), sont plutôt d'apparition tardive. Ainsi, l'ichtyose circonflexe constitue un aspect tardif du syndrome de Netherton, ce dernier étant congénital.



Photographie 9 : Erythrodermie et desquamation d'aspect particulier à type d'ichtyose linéaire circonflexe dans le syndrome de Netherton.



Photographie 10 : Syndrome de Netherton. Anomalies des cheveux, atteinte inflammatoire du visage avec squames.

De façon plus générale, retenons qu'il existe souvent (mais pas toujours) un phénotype néonatal mais devant lequel il est difficile d'avoir une orientation étiologique clinique précise et donc de donner un pronostic. Il faut souvent quelques mois, voire des années pour voir apparaître le phénotype définitif et s'orienter vers un type précis d'ichtyose.

- Nouvelle nomenclature et classification internationales des ichtyoses :

Les avancées récentes dans le démantèlement et l'identification des mécanismes moléculaires des ichtyoses génétiques (6,7) ont rendu nécessaire une mise à jour de la nomenclature et de la classification des ichtyoses lors d'une réunion de consensus d'experts internationaux à Sorèze en janvier 2009 (8,9). Cette classification moderne facilite la compréhension des mécanismes physiopathogéniques, l'identification des nombreuses formes cliniques d'ichtyoses et l'arbre décisionnel diagnostique. De plus, l'utilisation de cette nouvelle nomenclature internationale facilite les recherches sur le réseau informatique mondial, particulièrement sur «pubmed», le principal moteur de recherche de données bibliographiques de l'ensemble des domaines de spécialisation de la biologie et de la médecine.

- Du point de vue thérapeutique :

Il n'existe malheureusement à ce jour aucun traitement permettant de guérir une ichtyose quel qu'en soit sa forme. Néanmoins, l'utilisation quotidienne de soins émollients et/ou la prise d'un traitement systémique par acitretine dans les formes les plus sévères, permettent d'améliorer le confort et l'aspect de la peau (10,11).

L'ichtyose étant une maladie rare, un site internet appelé «Association Icthyose France» a été créé en 1981 par un groupe de parents. Depuis, de nombreuses informations sur la maladie et les avancées du domaine de la recherche sont disponibles sur le site : www.ichtyose.fr. Par l'intermédiaire de ce site, les patients peuvent également communiquer entre eux.

En effet, l'ichtyose a un retentissement important, voire souvent majeur sur la qualité de vie, et ceci au travers de symptômes chroniques qui perturbent les activités quotidiennes et la vie sociale, comme le grattage, l'aspect très affichant et très inesthétique des lésions et la perte de squames. En raison du caractère visible des lésions, les patients sont confrontés à des réactions psychosociales négatives de la part de l'entourage. Il existe également très probablement un impact de cette maladie sur la productivité au travail, la vie sexuelle et la survenue de phénomènes dépressifs (12-15).

Des complications infectieuses, d'intolérance à la chaleur, et de baisse d'audition due à des bouchons formés de squames dans le conduit auditif viennent souvent se rajouter à l'histoire naturelle de la maladie.

Des taux anormalement bas de vitamine D ont déjà été rapportés de manière sporadique dans la littérature médicale comme une possible complication de la maladie (16-25).

La vitamine D, la vitamine du soleil:

- L'histoire de la vitamine D :

La vitamine D ou vitamine antirachitique fut découverte en 1919 par Sir Edward Mellanby et Mc Collum. ; en 1922 Goldblatt et Soames identifièrent un précurseur de la vitamine D dans la peau lorsque elle est irradiée par le soleil ou les rayons Ultra-Violets de type B (UVB) ; en 1925 Hess prévient le rachitisme des ratons en les exposant au soleil.

La structure de la vitamine D fut identifiée en 1932 par Windaus qui montre que la vitamine D est produite par les UVB à partir de deux précurseurs: le 7 dehydro-cholestérol dans le derme et l'ergostérol dans les végétaux. La vitamine D est synthétisée pour la première fois en 1952 par Woodward qui obtient ainsi le prix Nobel de chimie en 1965.

Ce n'est qu'en 1968 que De Luca isole une substance active sérique, la 25 hydroxyvitamine D (25(OH)D), produite par le foie à partir de la vitamine D, considérée comme représentative du statut vitaminique D de l'individu ; deux ans plus tard Kodicek et Fraser trouvent un second métabolite, la 1,25 dihydroxyvitamine D (1,25(OH)₂), synthétisée au niveau du tube proximal du rein à partir de la 25(OH)D. En 1975, Howle découvre le récepteur nucléaire du 1,25(OH)₂ et la même année Hausler découvre la protéine sérique transporteuse.

Depuis lors, dans les derniers 20 ans, il a été montré que l'hydroxylation de la 25(OH)D pouvait se réaliser dans d'autres cellules : cellules de Langherans au niveau du pancréas, macrophages, cellules épithéliales.



Photographie 11: Une cuillère à café d'huile de poissons. Les besoins quotidiens en vitamine D ont été basés sur le contenu en vitamine D d'une cuillère à café (teaspoon) d'huile de poissons, une quantité suffisante pour prévenir le rachitisme chez l'enfant ou le raton. Une cuillère à café d'huile de poissons contient au minimum 400 Unités Internationales (UI) de vitamine D soit 10 μg de vitamine D.

- Le métabolisme de la vitamine D :

Quand on parle de vitamine D, on considère indifféremment la vitamine D₃ ou cholécalciférol, d'origine humaine ou animale, et la vitamine D₂ ou ergocalciférol d'origine végétale.

Le terme « vitamine », c'est-à-dire un produit « vital » que l'organisme ne peut pas produire, est très largement inapproprié pour la vitamine D. En effet, bien qu'il existe quelques rares sources alimentaires de vitamine D₃ (principalement les poissons gras marins) et que des suppléments sous forme de vitamine D₃ ou de vitamine D₂ soient disponibles, c'est la peau qui, à partir du 7-dehydrocholestérol, synthétise de la vitamine D₃ sous l'action des rayonnements UVB.

Comprenons bien que ces UVB ne sont présents en France que 6 mois par an environ (entre avril et octobre à Paris par exemple) et que ce n'est qu'à ces périodes que la synthèse cutanée de vitamine D₃ est possible.

Le fait de vivre dans une région ensoleillée n'est pas obligatoirement synonyme de production optimale de vitamine D car de nombreux facteurs peuvent inhiber sa production (26) :

- L'absence de supplémentation systématique du lait, des produits laitiers ou de certains nutriments en vitamine D.
- Les campagnes de prévention contre les cancers cutanés : les crèmes solaires empêchent toute synthèse de la vitamine D.
- L'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité et la diminution de l'activité physique en plein air.
- La moindre synthèse de vitamine D chez les sujets âgés par rapport à celles des sujets jeunes du fait de la diminution de synthèse du 7 dehydrocholesterol.
- La pigmentation variable de la peau, la mélanine diminuant la synthèse cutanée.
- Les habitudes vestimentaires, le port d'habits couvrants étant associé à des déficits profonds.
- les habitudes alimentaires, la consommation de poissons marins augmentant le taux de 25 OHD (comme chez les Inuits, les Norvégiens).
- La saison, le lieu géographique et la pollution atmosphérique, l'exposition solaire étant plus élevée en été surtout dans le sud de la France.

La vitamine D (D₂ ou D₃) ainsi formée doit ensuite être transformée dans le foie, puis dans les reins pour devenir pleinement active en se liant à un récepteur présent dans des tissus cibles qu'elle atteint via la circulation sanguine. Elle peut donc être considérée plutôt comme une « pré-pro- hormone » que comme une vitamine (27) :

- La vitamine D (D₂ ou D₃) est transportée dans le sang par la «vitamin D binding protein»(28) et est hydroxylée dans le foie pour former la 25(OH)D. Cette hydroxylation hépatique est très peu régulée ; plus on ingère ou plus on synthétise de la vitamine D, plus la 25(OH)D sérique augmente. La demie-vie de la 25(OH)D est de l'ordre de 3 semaines et sa concentration sérique représente le statut vitaminique D d'un individu. Cela est un consensus.
- Cette 25(OH)D est de nouveau hydroxylée sous l'action d'une enzyme, la 1 alpha-hydroxylase, pour produire la 1,25(OH)₂D ou calcitriol, le métabolite actif de la vitamine D dont la demie-vie est courte (environ 4 heures). Cette seconde hydroxylation se fait classiquement dans les cellules du tubule proximal rénal, mais on sait aujourd'hui qu'elle est possible dans de très nombreux autres tissus.

La 1,25(OH)₂D, « hormone » ainsi formée, va passer dans le sang pour aller agir sur des tissus cibles où elle se lie au récepteur de la vitamine D (Vitamin D receptor, VDR) situé dans le cytosol de ces cellules.

- L'hydroxylation par la 1 alpha-hydroxylase rénale est très étroitement régulée par les hormones du métabolisme phospho-calcique :

Elle est stimulée en particulier par l'hormone parathyroïdienne (parathyroid hormon, PTH) et inhibée par le FGF23, produit par les ostéocytes et les ostéoblastes, et le calcitriol lui-même.

Ce mécanisme hormonal est la base des effets « classiques » phospho-calciques et osseux de la vitamine D. Il s'agit d'effets génomiques où, une fois qu'il a lié le calcitriol, le VDR s'associe à une autre protéine, le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) et se lie ensuite à l'ADN en des sites spécifiques appelés éléments de réponse à la vitamine D (VDRE), stimulant (ou inhibant) ainsi la synthèse de protéines (29).

Les principaux tissus cible du calcitriol circulant sont : la cellule intestinale où il stimule l'absorption du calcium et du phosphate, l'ostéoblaste où il stimule la synthèse du RANKL, une cytokine dont le rôle dans la résorption osseuse est fondamental, et les parathyroïdes

où il contrôle la sécrétion de PTH. Ces différents effets sont nécessaires à la minéralisation osseuse.

- L'hydroxylation « périphérique » (non rénale) sur le carbone 1 est, elle, indépendante de la régulation phospho-calcique :

Elle peut exister dans de très nombreux tissus pouvant exprimer à la fois le VDR et la 1 alpha-hydroxylase. La 25(OH)D pénètre dans les cellules de ces tissus et y est hydroxylée en 1,25(OH)₂D qui exerce ensuite localement (de manière « intracrine ») des effets génomiques après liaison au VDR et formation d'un complexe avec le RXR (comme pour les effets classiques décrits plus haut). Le calcitriol formé dans ces tissus ne ressort pas de la cellule et ne participe donc pas au métabolisme phospho-calcique sauf dans certaines situations pathologiques (comme dans la sarcoidose qui est souvent associée à une hypercalcémie provenant de l'activité de la 1-alpha hydroxylase dans les macrophages). Ce mécanisme est la base de très nombreux effets potentiels dits « non-classiques » de la vitamine D et des VDRE ont été identifiés sur environ 300 gènes(30).

- Plus récemment des effets non génomiques de la vitamine D ont été identifiés :

Le calcitriol circulant est en effet capable de se lier à des protéines membranaires mal identifiées (incluant probablement des variants du VDR) sur certaines cellules et induire des réactions enzymatiques et des modifications du flux de calcium intracellulaire dans les tissus concernés (31). Ces modifications de concentration de calcium intracellulaire pourraient être impliquées dans la contraction musculaire, ou la sécrétion et l'action de l'insuline.

Schéma 1 : Métabolisme général de la vitamine D.

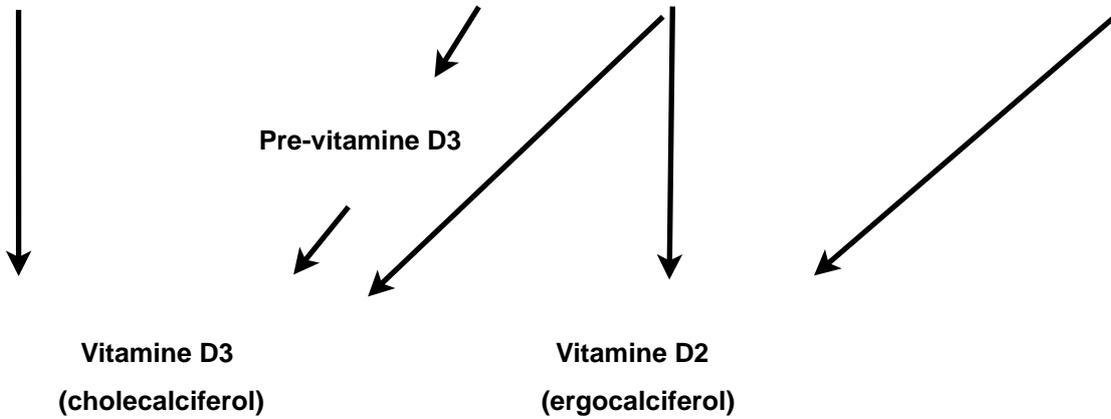
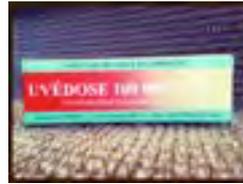
Peu de sources alimentaires



UVB (290-315nm)



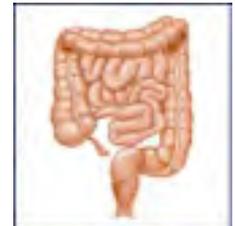
Médicaments



Foie



25(OH)D



PTH, hypoPO4, hypoCa, IGF1

HyperPO4, FGF23, hyperCa



Noyau

Rein

VDR < 1,25(OH)2D < (CYP27B1) < 25(OH)D

Muscles, cellules endothéliales vasculaires, macrophages, lymphocytes T et B, prostate, cerveau, cellules beta pancréas, adipocytes, nombreuses cellules tumorales



1,25(OH)2D
Calcitriol

- Propriétés de la vitamine D :

- effets «classiques» de la vitamine D, effets sur le métabolisme osseux :

La vitamine D par son métabolite actif la 1,25 (OH)₂D stimule l'absorption intestinale du calcium, ce qui est bénéfique à la minéralisation osseuse. Un déficit a pour conséquence une pathologie osseuse caractérisée par un défaut de minéralisation : rachitisme chez l'enfant et une ostéomalacie chez l'adulte (32).

La diminution de l'absorption intestinale du calcium induit une élévation de la concentration de l'hormone parathyroïdienne qui stimule le remodelage osseux et à long terme contribue à l'ostéoporose et à une diminution du contenu minéral osseux, en particulier chez la femme ménopausée ou le sujet âgé (33).

- effets «non classiques» de la vitamine D :

- effets sur le système immunitaire et les maladies infectieuses :

La mise en évidence de l'expression du VDR et des enzymes clés du métabolisme de la vitamine D, notamment la 1-alpha-hydroxylase dans les cellules du système immunitaire est le premier argument indiquant que la vitamine D module le fonctionnement du système immunitaire.

La démonstration du rôle de la vitamine D sur le système immunitaire inné repose avant tout sur des observations réalisées in vitro. Toutes indiquent une action stimulatrice sur les macrophages et les cellules dendritiques (34).

Ce n'est cependant que très récemment que la réalité de l'action modulatrice de la vitamine D sur les macrophages a été apportée in vivo : renforcement des mécanismes effecteurs de défense des macrophages tels que la libération de radicaux libres et de chimiokines (35).

Si l'ensemble de ces données confirme la participation de la voie de la vitamine D à la régulation du système immunitaire inné, la démonstration qu'un supplément en vitamine D réduit chez l'Homme le taux d'infections virales, bactériennes et parasitaires reste encore à apporter (36).

- effets sur le risque coronarien :

La vitamine D joue un rôle important dans la pathogénie de l'hypertension, de l'athérosclérose coronaire, du diabète et des maladies auto immunes (37-43). Des corrélations négatives entre les taux plasmatiques de 25(OH)D, les risques

d'hypertension, d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral ont été mises en évidence (44-46).

Etant donné la forte prévalence de la carence en vitamine D dans la population, la décision d'accroître l'apport alimentaire en calcium et en vitamine D est un problème de santé publique et il n'y a pas à ce jour d'étude contrôlée randomisée, prospective, prenant en compte comme objectif principal le risque coronarien ou cardiovasculaire.

- effets sur le cancer :

L'idée que la vitamine D pourrait participer au risque de survenue de cancers est due à la constatation que les cancers sont en règle plus fréquents dans les pays du nord que dans les pays du sud. L'exposition importante aux UVB entraîne une plus forte photosynthèse de vitamine D résultant en des taux sériques de 25(OH)D plus élevés associés à des risques plus faibles de développer quelques types de cancers (47).

- effets sur les maladies rénales :

La carence en vitamine D est fréquente au cours des maladies rénales chroniques. Cette carence a été longtemps ignorée jusqu'à la publication en 2003 de recommandations internationales de prise en charge des troubles phospho-calciques(48). Le diagnostic et la thérapeutique des anomalies minérales et osseuses au cours de la maladie rénale chronique sont complexes (49). La carence en vitamine D est fréquente et joue un rôle dans ces anomalies (50). De plus, une carence en vitamine D peut accentuer l'immunodépression très fréquente chez l'insuffisant rénal qui présente ainsi un risque accru d'infections et de cancers. De même, la faiblesse musculaire, quasi permanente chez le sujet en dialyse, est améliorée par l'administration de vitamine D (51-54).

- Le statut vitaminique D :

Le statut vitaminique D est évalué par la mesure de la 25(OH)D sérique et non par la mesure de la vitamine D sérique ou de la 1,25(OH)D₂D qui est une hormone (55).

Le dosage de la 25(OH)D sérique peut se faire en utilisant plusieurs techniques de dosage. Les méthodes de détermination de la 25(OH)D ont évolué au cours des 40 dernières années, passant de l'utilisation de la protéine de liaison et des immuno-essais à la chromatographie à haute performance associée plus récemment à la spectrométrie de masse. L'inexactitude et l'imprécision de chaque méthode ainsi que les variations inter-laboratoires rendent difficiles l'interprétation clinique du statut vitaminique D (56).

La valeur seuil définissant un statut non optimal en vitamine D est difficile à déterminer ; Lips propose de définir le statut non optimal en vitamine D à partir d'une concentration de 25(OH)D en dessous de laquelle il existe des effets délétères pour la santé en particulier pour l'os du fait de l'hyperparathyroïdie et du remodelage osseux qui en découle (57). En effet, la relation 25(OH)D et PTH est la plus intéressante à considérer. Elle permet de définir la concentration au dessous de laquelle une hyperparathyroïdie secondaire peut apparaître. De nombreuses études dans la littérature ont démontré les variations de la PTH sérique inversement liées aux variations de la 25(OH)D sérique chez les sujets adultes ou âgés (58). Les études d'intervention ont une importance majeure pour définir les effets positifs de la vitamine D ; en effet la réduction des fractures ou la réduction de risque de chutes chez le sujet âgé ne surviennent que si la concentration de 25(OH)D est supérieure à 30 ng/mL (58).

Un certain consensus est d'admettre une valeur seuil de 30 ng/mL comme valeur optimale. Une valeur <10 ng/mL constitue une carence (59-65).

PRÉSENTATION DE L'ÉTUDE

Contexte de l'étude :

Le statut en vitamine D des patients atteints d'ichtyose héréditaire n'est pas communément dépisté dans la pratique courante. Pourtant, dans une maladie chronique aux répercussions si multiples et à l'aube du XXIème siècle, une telle complication aux conséquences potentiellement graves pour le patient déjà fragilisé par sa maladie pourrait facilement être évitée.

Objectifs de l'étude :

De cette réflexion clinique simple s'est dégagé un travail en deux temps, commençant par un vrai relevé du statut en vitamine D d'une cohorte de patients atteints d'ichtyose héréditaire. Puis, le travail s'est poursuivi avec la recherche d'un groupe de patients «à risque» de carence en vitamine D afin de guider, au mieux, la démarche et le dépistage du médecin.

L'objectif primaire de cette étude était donc de déterminer la prévalence de la carence en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose héréditaire.

L'objectif secondaire était d'identifier les facteurs de risques associés à la carence en vitamine D.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Modèle de l'étude :

Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique des hôpitaux de Toulouse et déclarée auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective, monocentrique, réalisée dans le Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau de Toulouse. Tous les patients enfants (âgés de 2 ans ou plus) et adultes, suivis dans le Centre de Référence pour une ichtyose et vus en consultation ou en hospitalisation entre janvier 2011 et avril 2012 ont été inclus. Les données ont été recueillies dans le cadre du suivi médical régulier des patients.

Les données cliniques :

Un questionnaire standardisé a été utilisé afin de recueillir les caractéristiques démographiques et cliniques de chaque patient : âge, sexe, forme clinique d'ichtyose du patient.

Pour chaque patient inclus, la sévérité de l'ichtyose a été évaluée. Tout d'abord, deux échelles visuelles analogiques (EVA) allant de 0 à 10 ont permis d'évaluer l'intensité des squames d'une part, et l'intensité de l'érythème d'autre part. La sévérité globale de l'ichtyose a été évaluée indépendamment selon une échelle de Likert à 4 items (ichtyose légère, ichtyose modérée, ichtyose sévère, ichtyose très sévère). Chacune de ces trois échelles a été systématiquement renseignée en présence du patient par l'un des deux investigateurs. Les résultats de cette première évaluation ont été systématiquement revus par le deuxième investigateur de l'étude soit, en présence du patient, soit par l'intermédiaire de supports photographiques.

Les autres informations recueillies étaient les suivantes : phototype du patient, habitudes d'exposition solaire du patient, saison de réalisation des prélèvements biologiques, utilisation par le patient d'un traitement topique et/ou systémique, présence d'une éventuelle supplémentation en vitamine D du patient, présence d'éventuels antécédents de fractures osseuses chez le patient.

Les données biologiques et radiologiques :

Les différents statuts en vitamine D ont été définis comme représenté dans le tableau 1.

Statut en Vitamine D	Statut en 25(OH)D (ng/ml)
Optimal	$x \geq 30$
Suffisant	$20 \leq x < 30$
Insuffisant	$10 \leq x < 20$
Carence	$x < 10$

Tableau 1. Définition des statuts en vitamine D.

Les dosages de la 25(OH)D et de la PTH ont été réalisés par une méthode de immunochimique quantitative : l'elisa («enzyme-linked immunosorbent assay») basée sur une détection par chémiluminescence. Les coefficients de variation de la méthode utilisée pour la 25(OH)D et la PTH respectivement étaient $\leq 7.5\%$ et $\leq 4.5\%$ pour l'intra-assay; et $\leq 13.6\%$ et $\leq 6.5\%$ pour l'inter-assay.

Dans la population représentée par les patients carencés en vitamine D, nous avons en plus réalisé des dosages de la calcémie et de la phosphorémie ainsi qu'une ostéodensitométrie osseuse (66-67).

Les analyses statistiques :

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse descriptive de la cohorte. Cette analyse descriptive s'est intéressée aux critères suivants : âge et sexe du patient, forme clinique de l'ichtyose, sévérité de l'ichtyose (deux EVA pour l'évaluation de l'intensité des squames et de l'érythème, et une échelle de Likert à 4 points pour l'évaluation de la sévérité globale), phototype et habitudes d'exposition solaire du patient, saison de réalisation des dosages sanguins, prise éventuelle d'un traitement systémique (acitrétine) par le patient.

Une corrélation linéaire a été recherchée entre 25(OH) D et PTH (coefficient de corrélation r de Bravais-Pearson).

L'analyse statistique s'est parallèlement attachée à identifier les facteurs de risque ou facteurs associés à une carence en 25(OH)D. Pour ce faire, une analyse par régression logistique (univariée puis multivariée) a été conduite, la population d'étude ayant été dichotomisée selon la valeur de 25(OH)D de 10ng/mL. Deux sous-groupes ont donc été comparés: 25(OH)D < 10 ng/mL versus \geq 10ng/mL) Le modèle testé comprenait les variables suivantes :

- le sexe (hommes *versus* femmes),
- l'âge (âge \geq *versus* < à 25ans (médiane),
- le phototype du patient (IV, V et VI *versus* I, II et III),
- l'intensité de l'érythème (EVA score \geq *versus* < to 5/10),
- l'intensité des squames (EVA score \geq *versus* < to 5/10),
- la sévérité globale de l'ichtyose (sévère – très sévère *versus* peu sévère – modérément sévère),
- la conduite d'un traitement systémique par acitretine (*avec versus* sans Soriatane),
- la saison du dosage (Hiver - Printemps *versus* Été - Automne)
- et les habitudes d'exposition solaire du patient (éviter le soleil *versus* exposition normale).

Ces facteurs de risque potentiels ont tout d'abord été étudiés individuellement par analyse de régression logistique univariée. Les Odds Ratio (OR) ont été déterminés par des tests de Wald χ^2 .

Les facteurs identifiés par l'analyse univariée comme possédant un impact significatif sur le niveau de 25OHD (p-value <0.01) ont secondairement été analysés par régression logistique multivariée (par une procédure de sélection en backward stepwise). Les possibles interactions entre les facteurs et la multicollinéarité ont été étudiées. Si deux ou plus de deux facteurs de risques potentiels étaient fortement corrélés, nous choisissons le facteur prédicteur le plus significatif cliniquement pour l'entrée. Les p-values inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec la version 11.5.1 MedCalc.

RÉSULTATS

Les caractéristiques de la population étudiée :

Au total, 53 patients ont été inclus. Leurs caractéristiques sont présentées dans le tableau 2. La cohorte était jeune avec une moyenne d'âge inférieure à 30 ans et plus d'un tiers des patients était des enfants. Il y avait une majorité de femmes (66%). Concernant la forme clinique de l'ichtyose, environ 50% des patients étaient atteints d'une ichtyose congénitale autosomique récessive et près de 25% d'une ichtyose commune. Environ un tiers des patients avait un phototype foncé (phototype IV à VI) (26%). Près de la moitié des patients déclarait ne jamais s'exposer au soleil (45%). Aucun antécédent de fracture osseuse n'avait été rapporté. Seulement 8 patients avaient déjà pris ou prenaient un traitement systémique par acitretine. La population pédiatrique recevait une supplémentation hivernale usuelle et systématique en vitamine D. A l'inverse, les adultes inclus ne recevaient aucune supplémentation. Aucun autre traitement pouvant influencer le métabolisme de la vitamine D (notamment la photothérapie) n'avait été rapporté par les patients.

	Population totale (n: 53)	Patients carencés en vitamine D (n: 15)
Age		
- Moyenne d'âge (années) (\pm DS)	28 (\pm 20)	25 (\pm 13)
- Enfants (moins de 15 ans et 3 mois)/adultes : n (%)	19 (36)/34 (64)	5 (33)/10 (67)
Genre		
- Femme/Homme : n (%)	35 (66)/18 (34)	9 (60)/6 (40)
Forme clinique de l'ichtyose, selon la classification (5)		
1: Ichtyoses non syndromiques : n (%)	47 (88.7)	13 (86.8)
1.1: Ichtyoses communes	12 (22.6)	0 (0)
1.1.1: Ichtyose vulgaire	6 (11.3)	0 (0)
1.1.2: Ichtyose récessive liée à l'X	6 (11.3)	0 (0)
1.2: Ichtyoses congénitales autosomiques récessives	29 (54.7)	11 (73.4)
1.2.1: Ichtyose lamellaire	16 (30.2)	9 (60)
1.2.2: Erythrodermie ichtyosiforme congénitale	8 (15.1)	1 (6.7)
1.2.3: Ichtyose lamellaire en pourpoint	4 (7.5)	1 (6.7)
1.2.4: Bébé collodion à guérison spontanée	1 (1.9)	0 (0)
1.3 : Les ichtyoses épidermolytiques	3 (5.7)	1 (6.7)
1.4: Autres formes	3 (5.7)	1 (6.7)
1.4.1 : Erythrodermie variabilis	1 (1.9)	0 (0)
1.4.2: Erythrodermie ichtyosiforme congénitale réticulée	1 (1.9)	1 (6.7)
1.4.3 : Autres formes :	1 (1.9)	0 (0)
2: Ichtyoses syndromiques : n (%)	6 (11.3)	2 (13.2)
2.1: Syndrome de Netherton	3 (5.7)	0 (0)
2.2: Ichtyoses à transmission autosomique	2 (3.7)	2 (13.2)
2.3 : Syndromes avec évolution létale	1 (1.9)	0 (0)

	Population totale (n: 53)	Patients carencés en vitamine D (n: 15)
Aspects de la peau		
- Érythème (EVA) moyenne \pm DS [rang]	2.20 \pm 2.5 [0 – 8.5]	2.57 \pm 2.5 [0 – 8.5]
- Squames (EVA) moyenne \pm DS) [rang]	4.25 \pm 2.2 [1.5 – 9]	4.80 \pm 2.6 [1.5 – 9]
Sévérité globale		
- légère à modérée/Sévère à très sévère : n (%)	38 (72)/15 (28)	7 (47)/8 (53)
Phototype		
- I - III/IV - VI : n (%)	39 (74)/14 (26)	8 (53)/7 (47)
Habitudes d'exposition solaire		
- Pas d'exposition solaire : n (%)	21 (45)	6 (46)
Nombre de données manquantes	6	2
Saison du dosage de la vitamine D		
- Hiver – Printemps/Été – Automne : n (%)	30 (57)/23 (43)	13 (87)/2 (13)
Traitements		
- Traitement systémique (acitretine) : n (%)	8 (15)	4 (27)

Tableau 2. Caractéristiques cliniques des patients (population totale et patients avec carence en vitamine D).

Les dosages biologiques :

La moyenne sérique (\pm SD) de la 25(OH)D était de 18.24 ± 10 ng/mL. Sur les 53 patients étudiés, 47 d'entre eux (88.7%) présentaient une valeur non optimale de la 25(OH)D (<30 ng/mL) :

- 18 patients (34%) avaient une vitamine D suffisante (mais non optimale),
- 14 patients (26.4%) avaient une vitamine D insuffisante,
- 15 patients (28.3%) avaient une carence en vitamine D.

La PTH était anormalement élevée pour 10% des patients avec une 25(OH) D ≥ 10 ng/mL et pour 42% des patients avec une 25(OH) D < 10 ng/mL.

Une corrélation linéaire négative a été retrouvée entre la 25(OH)D et la PTH ($r=-0.44$; $p=0.003$) : plus la 25(OH)D diminue, plus la PTH augmente.

Les caractéristiques de la population concernée par la carence en vitamine D :

Les caractéristiques cliniques des 15 patients carencés en vitamine D sont également détaillées dans le Tableau 2.

- Concernant leurs caractéristiques générales :

Aucun patient n'était atteint d'ichtyose vulgaire. Par contre, plus de 70% d'entre eux présentaient une ichtyose congénitale autosomique récessive. Un peu plus de 50% avaient une maladie sévère ou très sévère. Environ 50% également avaient un phototype foncé (phototype IV à VI).

- Concernant les explorations spécifiquement réalisées dans ce groupe :

- Explorations biologiques : tous les patients avaient une calcémie totale normale et une phosphorémie normale.
- Explorations radiologiques : une ostéodensitométrie a pu être réalisée pour 11 des 15 patients carencés. Parmi eux, 6 patients avaient une ostéopénie, dont deux d'entre eux étaient traités par acitrétine (Tableau 3).

Patient no	Âge (années)	Ostéodensitométrie colonne lombaire(SD)	Ostéodensitométrie fémur (SD)	Traitement par acitétine (oui/non)
1	10	-1.5	ND	oui
2	13	-1	ND	non
3	13	-0.8	ND	non
4	24	-1.3	-0.3	oui
5	23	-0.3	0.5	non
6	52	1	-0.9	non
7	27	-1.2	-0.2	non
8	40	-1.7	-0.3	non
9	24	-1.4	-0.2	non
10	36	-0.8	0.2	non
11	30	-0.4	0.2	non

Les mesures des ostéodensitométries osseuses ont été réalisées en utilisant l'absorption de l'énergie des rayons X aux deux zones standards : la colonne lombaire (L2-L4) et le col fémoral. Les résultats sont exprimés en T score pour les adultes et en Z score pour les enfants, en déviation standard (SD).

Les lignes notées en gras représentent les patients avec ostéopénie.

Tableau 3. Résultats des ostéodensitométries osseuses chez les patients carencés en vitamine D.

Les facteurs de risques de carence en vitamine D :

Après analyse univariée (tableau 4), nous avons pu identifier 4 facteurs prédictifs de carence en vitamine D :

- la saison du dosage (hiver - printemps) : OR [CI95%] : 8.64 [1.59 – 46.81], $p=0.01$,
- la sévérité de l'ichtyose (formes sévères - formes très sévères) : OR [CI95%] : 8 [1.79 – 35.75], $p<0.01$,
- la sévérité des squames (EVA>5) : OR [CI95%] : 5.6 [1.31 – 24], $p=0.02$,
- et le phototype foncé (IV à V) : OR [CI95%] : 4.6 [1.11 – 19.14], $p=0.04$.

A l'inverse, aucune association statistiquement significative n'a été retrouvée avec le sexe du patient, l'âge, l'intensité de l'érythème, les habitudes d'exposition solaire et la prise d'un traitement par acitretine.

Après ajustement en analyse multivariée, 3 facteurs ont été identifiés comme facteurs de risque indépendants de carence en vitamine D :

- la saison du dosage (hiver-printemps) : OR [CI95%] : 21.87 [1.48 – 323.64], $p=0.03$,
- la sévérité globale de l'ichtyose (sévère-très sévère) : OR [CI95%] : 14.61 [1.52 – 140.56], $p=0.02$,
- le phototype foncé (IV à VI) : OR [CI95%] : 10.94 [1.09 – 110.48], $p=0.04$.

Carence en Vitamine D		
	Odds ratio (CI _{95%})	p-value
Genre (homme)	1.64 [0.38 – 7.13]	0.51
Age (≥25 ans)	1.6 [0.41 – 6.19]	0.5
Phototype(IV à VI)	4.6[1.11–19.14]	0.04
Érythème (EVA ≥ 5/10)	0.8 [0.14 – 4.66]	0.8
Squames (EVA ≥ 5/10)	5.6[1.31–24]	0.02
Sévérité globale de l'ichtyose (severe-très severe)	8[1.79 –35.75]	<0.01
Traitement systémique (acitretin)	3.25 [0.66 – 16.04]	0.15
Saison (hiver-printemps)	8.64[1.59–46.81]	0.01
Exposition solaire (Évitement)	1.29 [0.34 – 4.86]	0.71

Les lignes notées en gras représentent les 4 facteurs prédictifs de carence en vitamine D.

Tableau 4. Les facteurs spécifiquement liés à la carence en vitamine D (analyse univariée)

DISCUSSION

Cette étude est remarquable car elle est la première à démontrer la prévalence élevée d'un statut non optimal de vitamine D chez les patients atteints d'ichtyoses. Plus de 80% des patients sont concernés avec environ un tiers des patients qui présente une carence en vitamine D. Trois facteurs de risques ont été identifiés comme indépendamment associés à la carence en vitamine D; ces facteurs étaient : la sévérité globale de l'ichtyose, un phototype foncé, et la réalisation du dosage de la vitamine D en hiver et au printemps.

Mais cette étude comporte aussi certaines limites :

- Le petit nombre de patients inclus dans l'étude est critiquable. Il s'explique par le caractère rare de la maladie (68). Il est en effet logiquement difficile de conduire des études cliniques avec un nombre important de patients dans des maladies rares telles que l'ichtyose.
- L'étude s'est déroulée dans un centre de référence des maladies rares de la peau et ceci peut constituer un biais de sélection. Les patients suivis dans un centre hautement spécialisé présentent souvent les formes les plus sévères de la maladie (68), les formes légères étant en général suivies en ambulatoire. Etant donné que la sévérité de la maladie a été identifiée comme facteur de risque de carence en vitamine D, la prévalence dans la population générale pourrait être légèrement plus faible.
- L'absence d'un groupe témoin est une autre limitation de notre étude. Cependant, nous pouvons d'ores et déjà confronter nos données à celles de la littérature concernant les patients sains :
 - A Boston, Massachussets, l'étude de Mitchel *et al.* a montré que seulement 64% des patients volontaires sains âgés entre 18 et 50 ans avaient un statut non optimal de vitamine D (25(OH) D < 30 ng/mL)(69).
 - En France par contre, l'étude de Vernay *et al.* montrait que 80.1% des patients volontaires sains âgés de 18 à 74 ans avaient un statut non optimal de vitamine D (25(OH)D < 30 ng/mL) mais seulement 4.8% étaient carencés (25(OH)D < 10 ng/mL)(70).

Deux autres études ont également décrit le statut en vitamine D des patients atteints d'ichtyose :

- L'étude française d'Ingen-Housz-Oro *et al.* portait sur une série de 9 adultes (6 européens et 3 africains) vivant tous à Paris et tous atteints d'ichtyose congénitale sévère (71). Tous les patients de cette étude avaient un statut non optimal ($25(\text{OH})\text{D} < 30\text{ng/mL}$) et 3 d'entre eux présentaient une carence en vitamine D ($25(\text{OH})\text{D} < 10\text{ng/mL}$).
- L'étude indienne comparative cas témoins menée par Chouhan *et al.* portait sur 45 enfants et adolescents atteints de forme modérée ou sévère d'érythrodermie ichtyosiforme (incluant des ichtyoses, mais aussi des psoriasis et des pityriasis rubra pilaires). Leurs valeurs de $25(\text{OH})\text{D}$ ont été comparées aux valeurs d'une population témoin saine. Cette étude montrait que 97% des patients avaient une $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/mL}$ contre seulement 71% de la population du groupe témoin. Cette proportion élevée pourrait être expliquée par la présence de nombreux facteurs de risque : tous les patients présentaient un phototype foncé et une maladie sévère). Cette étude retrouvait également un taux de PTH significativement plus élevé chez les cas (72). Etant donné la corrélation linéaire négative que nous avons retrouvée entre le $25(\text{OH})\text{D}$ et la PTH, on peut supposer que cette hyperparathyroïdie secondaire est associée à la carence en vitamine D. Néanmoins, Mistone *et al.* ont récemment montré que les patients atteints d'ichtyose présentaient une hyperparathyroïdie secondaire alors qu'ils n'avaient pas de carence en vitamine D (73).

Comme dans l'ichtyose, des taux anormalement bas en vitamine D ont été rapportés dans une autre maladie chronique de la peau, également caractérisée par une quantité trop importante de squames : le psoriasis. Gisondi *et al.* ont montré récemment que 58% des patients atteints d'un psoriasis présentaient une $25(\text{OH})\text{D} < 20\text{ng/mL}$ contre seulement 30% des patients de la population témoin saine (74).

Concernant les 3 facteurs de risques de carence en vitamine D retrouvés, 2 d'entre eux étaient attendus : La saison du dosage et le phototype.

Concernant la saison : En France, en hiver, les jours sont plus courts, le temps est nuageux et les températures plus fraîches. Les patients se protègent du froid avec des vêtements plus épais, couvrent leurs bras de manches longues et leurs jambes de pantalons. Ces habitudes vestimentaires quotidiennes hivernales limitent la pénétration des photons UVB dans la peau, diminuant les possibilités de synthèse cutanée de la vitamine D. Le risque de carence en vitamine D est augmenté.

Le printemps qui suit l'hiver, est une bonne saison pour réaliser les dosages de vitamine D. Un dosage de vitamine D réalisé au début du printemps est représentatif des taux annuels les plus bas de l'organisme (75).

Le risque de carence en vitamine D est nettement moins important en été, saison la plus ensoleillée et à l'automne, les réserves ayant été constituées en été.

Concernant le phototype : la mélanine est présente en plus grande quantité dans les peaux au phototype foncé. Nous formulons alors l'hypothèse selon laquelle la mélanine pourrait agir comme un filtre qui absorbe les photons UVB les empêchant ainsi d'atteindre le 7-déhydrocholesterol.

Il nous paraît donc important de pointer que les patients atteints d'ichtyose sont susceptibles de présenter une carence en vitamine D en partie pour les mêmes raisons (saison, phototype foncé) que les sujets sains (76).

Le troisième facteur de risque mis en évidence était la sévérité globale de la maladie. Il s'agit là d'un facteur de risque bien spécifique à l'ichtyose. Le mécanisme par lequel un patient atteint d'une ichtyose sévère est plus à risque de carence en vitamine D reste incertain. Cependant nous pouvons formuler plusieurs hypothèses.

Tout d'abord, la sévérité de la maladie pourrait être liée en partie à la sévérité des squames. La sévérité des squames est un facteur de risque qui a été retrouvé dans l'analyse univariée puis probablement intégré à et gommé par la variable «sévérité globale» dans l'analyse multivariée. La présence de squames est associée à une augmentation de l'épaisseur cutanée. Or une peau plus épaisse réduit probablement la pénétration des UVB dans la peau.

Ensuite, le déficit intrinsèque de la fonction barrière de la peau dans l'ichtyose pourrait directement perturber la synthèse du précurseur de la vitamine D dans la peau. De futures études physiopathologiques doivent évidemment être réalisées afin de mieux préciser cette hypothèse.

Concernant l'impact de l'exposition solaire sur le statut en vitamine D, nous n'avons curieusement pas retrouvé d'association significative de la non-exposition au soleil avec la carence en vitamine D. Pourtant, du fait de la stigmatisation liée à leur maladie, il est bien connu que les patients atteints d'ichtyose cachent leur peau, y compris l'été. Au cours de l'été ces patients ont également tendance à éviter la chaleur du soleil qui accroît la douleur cutanée et le prurit. Ainsi, leur surface de peau exposée au soleil pourrait être plus basse que pour la population générale, réduisant ainsi la pénétration des photons UVB et la synthèse cutanée de la vitamine D. Pourtant le facteur «exposition solaire» ne ressort pas comme étant associé à la carence en vitamine D. On peut supposer que ce facteur a été confondu avec la «saison de prélèvement» dans l'analyse. Ceci pourrait être clarifié à l'aide d'une future étude réalisée uniquement durant les saisons ensoleillées et à l'aide

d'un questionnaire dédié et approprié (relevant par exemple les items suivants : temps passé à l'extérieur, utilisation d'une crème solaire, surface de peau exposée, ...).

Compte tenu de nos résultats, nous recommandons un dépistage systématique de la vitamine D lors du suivi des patients atteints d'ichtyose, associé à une supplémentation adaptée en cas de statut non optimal (77-79).

Le nombre impressionnant de publications sur les multiples effets bénéfiques, prouvés ou supposés, de la vitamine D a généré un intérêt certain de la part de la communauté médicale, toutes spécialités confondues. Une des conséquences de ce regain d'intérêt a été une multiplication par dix depuis 2005 du nombre de dosages de 25(OH)D prescrits. Cette augmentation considérable de dosages a généré un coût important qui a incité la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) à saisir la Haute Autorité de Santé (HAS) pour «avis sur le bon usage de la prescription des examens biologiques explorant le statut vitaminique D». La publication de cet avis a été accompagnée d'un communiqué de presse le 30 Octobre 2013 intitulé : «la HAS ne reconnaît pas d'intérêt au dosage de la vitamine D en routine»(80). Néanmoins, selon JC Souberbielle, il ne faut pas passer d'une situation extrême avec beaucoup trop de dosages prescrits à une situation opposée mais tout aussi extrême, avec l'abandon de dosages dans des situations pathologiques où ils sont nécessaires à la bonne prise en charge des patients (81).

Le réel bénéfice d'une supplémentation en vitamine D a également été remis en question par Bolland (82); dans cette méta-analyse récente, les auteurs ont trouvé qu'une supplémentation en vitamine D ne réduisait pas les morbidités squelettiques et non squelettiques des patients carencés. Néanmoins, cette méta-analyse a été réalisée dans la population générale. Les auteurs expliquent bien que les conclusions sont valables pour la population générale et ne peuvent certainement pas être étendues aux populations à haut risque telle que celle constituée par les patients atteints d'ichtyose.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Cette étude observationnelle, prospective, monocentrique portant sur 53 patients atteints d'ichtyose héréditaire permet de répondre aux questions posées :

- La prévalence de la carence en vitamine D est élevée avec une très grande majorité des patients (80%) qui présentent un taux non optimal de vitamine D et un tiers d'entre eux qui sont véritablement carencés.
- les patients présentant une ichtyose sévère, un phototype foncé sont les plus à risque de carence notamment en hiver et au printemps.

Cette étude innovante s'inscrit aux frontières de la pédiatrie, de la dermatologie et de l'endocrinologie. Elle a été réalisée dans le souci d'une prise en charge toujours plus globale et multidisciplinaire d'un patient atteint d'une maladie chronique. Et elle s'inscrit dans une démarche moderne de prévention primaire et secondaire.

Elle est utile à la fois pour le médecin et pour le patient lui-même. Les médecins d'une part sont guidés dans leur stratégie de dépistage d'une population à haut risque. Les patients chroniques d'autre part, que la médecine d'aujourd'hui tend à plus responsabiliser et qui sont pour la plupart acteurs de leur maladie sont mieux informés quant à l'existence de ce risque.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

Professeur S. DECRAMER
Néphrologie - Médecine Interne
Hôpital des Enfants
 TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Kanitakis: **Anatomy, histology and immunohistochemistry of normal human skin.** *European Journal of Dermatology* 2002; **12**: 390–401.
- (2) Jackson SM, Williams ML, Feingold KR, Elias PM: **Pathobiology of the stratum corneum.** *Western Journal of Medicine* 1993; **158** : 279–285.
- (3) Hernández-Martín A, Garcia-Doval I, Aranegui B, de Unamuno P, Rodríguez-Pazos L, González-Enseñat MA, Vicente A, Martín-Santiago A, Garcia-Bravo B, Feito M, Baselga E, Círia S, de Lucas R, Ginarte M, González-Sarmiento R, Torrelo A. **Prevalence of autosomal recessive congenital ichthyosis: A population-based study using the capture-recapture method in Spain.** *J Am Acad Dermatol* 2012, **67**: 240-4.
- (4) Elias PM, Williams ML, Holleran WM, Jiang YJ, Schmuth M: **Pathogenesis of permeability barrier abnormalities in the ichthyoses: inherited disorders of lipid metabolism.** *J Lipid Res* 2008, **49**: 697-714.
- (5) Schmuth M, Gruber R, Elias PM, Williams ML: **Ichthyosis update: towards a function-driven model of pathogenesis of the disorders of cornification and the role of corneocyte proteins in these disorders.** *Adv Dermatol* 2007, **23**: 231-56.
- (6) Oji V, Tadini G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, et al: **Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009.** *J Am Acad Dermatol* 2010, **63**:607-41.
- (7) Oji V. **Clinical presentation and etiology of ichthyoses. Overview of the new nomenclature and classification.** *Hautarzt* 2010; **61**: 891-902.
- (8) Akiyama m, Shimizu H. **An update on molecular aspects of the non-syndromic ichthyoses.** *Exp Dermatol* 2008; **17**: 373-82.
- (9) Vahlquist A. **Pleomorphic ichthyosis: proposed name for a heterogeneous group of congenital ichthyoses with phenotypic shifting and mild residual scaling.** *Act Derm Venereol* 2010; **90**: 454-60.
- (10)Vahlquist A, Ganemo A, Virtanen M. **Congenital ichthyosis: an overview of current and emerging therapies.** *Acta Derm Venereol* 2008, **88**: 4-14.
- (11)Oji V, Traupe H. **Ichthyosis: clinical manifestations and practical treatment options.** *Am J Clin Dermatol* 2009, **10**: 351-64.
- (12)Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, Serrentino L, Bourdon-Lanoy E, Ezzedine K, Maza A, Aujoulat I, Le Rhun A: **Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups.** *Br J Dermatol* 2012, **166**:646-8.

- (13) Dreyfus I, Bourrat E, Maruani A, Bessis D, Chiavérini C, Vabres P, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J: **Factors associated with impaired quality of life in adult patients suffering from ichthyosis.** *Acta Derm Venereol* 2013, in press.
- (14) Dreyfus I, Pauwels C, Bourrat E, Bursztejn AC, Maruani A, Chiavérini C, Maza A, Mallet S, Bessis D, Barbarot S, Ezzedine K, Vabres P, Mazereeuw-Hautier J. **Burden of inherited ichthyosis: a French national survey.** *Acta Derm Venereol* 2014 [Accepted for publication]
- (15) Holme SA, Man I, Sharpe JL, Dykes PJ, Lewis-Jones MS, Finlay AY. **The children's Dermatology Life Quality Index : validation of the cartoon version.** *Br J Dermatol* 2003; **148**: 285-90.
- (16) Kumar V, Kalra S, Mutreja D, Arya A: **Rickets associated with ichthyosis.** *Paediatr Int Child Health* 2012, **32**:119-20.
- (17) Sethuraman G, Khaitan BK, Dash SS, Chandramohan K, Sharma VK, Kabra M, Verma KK, Goswami R, Thulkar S: **Ichthyosiform erythroderma with rickets: report of five cases.** *Br J Dermatol* 2008, **158**:603-6.
- (18) El Khateeb EA: **Bullous congenital ichthyosiform erythroderma associated with hypocalcemic vitamin D-resistant rickets.** *Pediatr Dermatol* 2008, **25**:279-82.
- (19) Sathish Kumar T, Scott XJ, Simon A, Raghupathy P: **Vitamin D deficiency rickets with lamellar ichthyosis.** *J Postgrad Med* 2007, **53**:215-7.
- (20) Taskin E, Akarsu S, Aygun AD, Ozlu F, Kilic M: **Rickets with Dorfman-Chanarin syndrome.** *Acta Haematol* 2007, **117** : 16-9.
- (21) Bhagat SB, Bhagat SS, Sharma HK, Naik M, Amin P, Pandit J: **Severe bilateral rachitic genu valgum in patients with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: a report of two cases and review of literature.** *J Pediatr Orthop B* 2007, **16** : 423-8.
- (22) Nayak S, Behera SK, Achariya B, Sahu A, Mishra D: **Epidermolytic hyperkeratosis with rickets.** *Indian J dermatol Venereol Leprol* 2006, **72**: 139-42.
- (23) André E, Till M, Descargues P, Cordier MP, Fouilhoux A, Haftek M, Hovnanian A, Lachaux A: **Netherton syndrome: a type of infantile erythroderma with failure to thrive, immune deficiency, rickets. Report of 3 cases.** *Arch Pediatr* 2005, **12**: 1364-7.
- (24) Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Darmstadt GL: **Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene.** *Pediatrics* 2004, **114**: e119-23
- (25) Dayal D, Kumar L, Singh M: **Non-bullous ichthyosiform erythroderma with rickets.** *Indian Pediatr* 2002, **39** : 207-8.
- (26) Holick MF, Chen TC, Lu Z, Sauter E: **Vitamin D and skin physiology : a D-lightful story.** *J Bone Miner Res* 2007, **22**:V28-V33.
- (27) Norman A. **From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health.** *Am J Clin Nutr* 2008, **88**:491S-499S.
- (28) Speckert M, Huang G, Delanghe J: **Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism.** *Clin, Chim, Acta* 2006; **372**: 33-42.
- (29) Bikle D. **Nonclassic actions of vitamin D:** *J Clin Endocrinol Metab* 2009, **94**: 26-34.

- (30) Nemere I, Schwarz Z, Pedroso H, Sylvia VL, Dean DD, Boyan BD: **Identification of a membrane receptor for 1,25-dihydroxyvitamin D₃ which mediates rapid activation of protein kinase C.** *J Bone Miner Res* 1998, **13**: 1353-1359.
- (31) Bouillon R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M: **Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice.** *Endocrine Rev* 2008, **29**: 726-776.
- (32) DeLuca HF: **Overview of general physiologic features and functions of vitamin D.** *Am J Clin Nutr* 2004, **80**(6Suppl): 1689S-96S.
- (33) Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavalier E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A: **Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice.** *Autoimmun Rev* 2010, **9**: 709-15.
- (34) Liu PT, Stenger S, Li H, Wenzel L, Tan BH, Krutzik SR, Ochoa MT, Schaubert J, Wu K, Meinken C, Kamen DL, Wagner M, Bals R, Steinmeyer A, Zügel U, Gallo RL, Eisenberg D, Hewison M, Hollis BW, Adams JS, Bloom BR, Modlin RL: **Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response.** *Science* 2006, **311**: 1773-1774.
- (35) Yamshchikov AV, Desai NS, Blumberg HM, Ziegler TR, Tangpricha V: **Vitamin D for treatment and prevention of infectious diseases: A systematic review of randomized controlled trials.** *Endocr Pract* 2009, **15**: 438-449.
- (36) Van der Aar AM, Sibiryak DS, Bakdash G, van Capel TM, van der Kleij HP, Opstelten DJ, Teunissen MB, Kapsenberg ML, de Jong EC: **Vitamin D₃ targets epidermal and dermal dendritic cells for induction of distinct regulatory cells.** *J Allergy Clin Immunol* 2011, **127**: 1532-1540.
- (37) Wang LU, Manson JA, Song Y: **Systematic review: Vitamin D supplementation in prevention of cardiovascular events.** *Ann. Int Med* 2010, **152**: 315-323.
- (38) Giovannucci E, Liu Y, Hollis BW: **25-Hydroxyvitamin D and risk of myocardial infarction in men.** *Arch. Int Med* 2008, **168**: 1174-1180.
- (39) Melamed ML, Michos E, Post W: **25-Hydroxyvitamin D levels and risks of mortality in general population.** *Arch Int Med* 2008, **168**: 1629-1637.
- (40) Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: **The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis.** *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**: 2017-29.
- (41) Hewison M: **Vitamin D and innate immunity.** *Curr Opin Investig Drugs* 2008, **9**: 485-90.
- (42) Delvin E, Souberbielle JC, Viard JP, Salle B: **Role of vitamin D in acquired immune and autoimmune diseases.** *Crit Rev Clin Lab Sci* 2014, **51**: 232-47.
- (43) Wuerzner G, Burnier M, Waeber B: **Hypertension and vitamin D: not again.** *Rev Med Suisse* 2011, **7**: 121-4.
- (44) Holick MF: **Vitamin D deficiency.** *New Engl J Med* 2007, **357**: 266-280.

- (45)Schleithoff SS, Zimmerman A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R: **Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure.** *Am J Clin Nutr* 2006, **83**:754-759.
- (46)Li YC: **Vitamin D regulation of the renin angiotensin system.** *J Cell Biochemistry* 2003, **88**:327-331.
- (47)Krishnan AV, Feldman D: **Mechanisms of the anti-cancer and anti-inflammatory actions of vitamin D.** *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011, **51**:311-336.
- (48)Pelletier S, Roth H, Bouchet JL, Druke T, Hannedouche T, London G, Fouque D; les investigateurs de l'observatoire PhosphoCalcique français: **Mineral and bone status in French maintenance hemodialysis patients: A comparison between June 2005 and June 2008.** *Nephrol Ther* 2010, **6**:11-20.
- (49)Urena-Torres P, Metzger M, Haymann JP, Karras A, Boffa JJ, Flamant M, Vrtovsnik F, Gauci C, Froissart M, Houillier P, Stengel B; NephroTestStudyGroup: **Association of Kidney Function, Vitamin D Deficiency, and Circulating Markers of Mineral and Bone Disorders in CKD.** *Am J Kidney Dis* 2011, **58**:544-553.
- (50)Bouvard B, Annweiler C, Sallé A, Beauchet O, Chappard D, Audran M, Legrand E: **Extraskelétal effects of vitamin D: Facts, uncertainties, and controversies.** *Joint Bone Spine* 2011, **78**:10-16.
- (51)Stockton KA, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL: **Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: A systematic review and meta-analysis.** *Osteoporosis Int* 2011, **22**:859-871.
- (52)Jean G, Lafage-Proust MH, Massy ZA, Drüeke TB: **[Guidelines for vitamin D prescription in dialysis patients].** *Nephrologie & thérapeutique* 2009, **5**:520-532.
- (53)Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, Appleby D, Nessel L, Bellovich K, Chen J, Hamm L, Gadegbeku C, Horwitz E, Townsend RR, Anderson CA, Lash JP, Hsu CY, Leonard MB, Wolf M: **Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease.** *Kidney Int* 2011, **79**:1370-1378.
- (54)Pelletier S, Roth H, Bouchet JL, Druke T, London G, Fouque D; French Phosphorus and Calcium Observatory investigators: **Mineral and bone disease pattern in elderly haemodialysis patients.** *Nephrol Dial Transplant* 2010, **25**:3062-3070.
- (55)Holick MF: **Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application.** *Ann Epidemiol* 2009, **19**:73-8.
- (56)Lips P: **Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly; consequence of bone loss and fractures and therapeutic implications.** *Endocrine Rev* 2001, **22**:477-501.
- (57)Aloia JF, Talwur SA, Pollack S,Feuerman M, Yeh JK: **Optimal vitamin D status and serum parathyroid hormone concentrations in African-American women.** *Am J Clin Nutr* 2006, **84**:602-609.
- (58)Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society: **Evaluation, treatment, and prevention**

of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**: 1911-30.

- (59) Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J: **Prevention of non vertebral fractures with vitamin D and dose dependency.** *Arch Inter Med* 2009, **169**: 551- 561.
- (60) Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada: **Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada.** *CMAJ* 2010, **182**: E610-8.
- (61) Cavalier E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle J-C: **Vitamin D: current status and perspectives.** *Clin Chem Lab Med* 2009, **47**: 120-7.
- (62) Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: **Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes.** *Am J Clin Nutr* 2006, **84** :18-28.
- (63) Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB: **Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.** *Washington (DC): National Academics Press (US)*; 2011.
- (64) Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society; Endocrine Society of Australia; **Osteoporosis Australia: Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement.** *Med J Aust* 2005, **182**: 281-5.
- (65) World Health Organisation (WHO) Scientific Group: **Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level : report of a WHO scientific group: 5-7 May 2004; Brussels.** World Health Organization; 2004.
- (66) Bishop N, Braillon P, Burnham J, Climaz R, Davies J, Fewtrell M, Hogler W, Kennedy K, Mäkitie O, Mughal Z, Shaw N, Vogiatzi M, Ward K, Bianchi ML: **Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions.** *J Clin Densitom* 2008, **11**: 29-42.
- (67) Priemel M, von Demarshaus C, Klatt TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M: **Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 Patients.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**: 305-12.
- (68) Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, Henner S, Chiavérini C, Maza A, Pascal S, Rodriguez L, Vabres P, Martin L, Mallet S, Barbarot S, Dupuis J, Mazereeuw-Hautier J. **Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method.** *Orphanet J Rare Dis* 2014, **9**:1.
- (69) Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SA: **Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults.** *Endocr Pract* 2012, **18**: 914-23.

- (70)Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon M, Castetbon K: **Statut en vitamine D de la population adulte en France : l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006-2007)**. *BEH* 2012, (16-17):189-201.
- (71)Ingen-Housz-Oro S, Boudou P, Bergot C, Ibrahim F, Souberbielle JC, Dubertret L, Blanchet-Bardon C: **Evidence of a marked 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with congenital ichthyosis**. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, **20**: 947-52.
- (72)Chouchan K, Sethuraman G, Gupta N, Sharma VK, Kabra M, Khaitan BK, Sreenivas V, Ramam M, Kusumakar S, Thulkar S, Paller AS: **Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin**. *Br J Dermatol* 2012, **166**: 608-15.
- (73)Milstone LM, Bale SJ, Insogna KL. **Secondary hyperparathyroidism in patients with ichthyosis is not caused by vitamin D deficiency or ingestion of retinoids**. *Arch Dermatol* 1993, **129**: 648.
- (74)Gisoni P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G: **Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis**. *Br J Dermatol* 2012, **166**: 505-10.
- (75)Melamel ML, Michos ED, Post W, Astor B: **25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population**. *Arch Intern Med* 2008, **168**: 1629-37.
- (76)Trouvier M, Deschasaux M, Montourcy M, Sutton A, Charnaux N, Kesse-Guyot E, Assmann KE, Fezeu L, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Guinot C, Latreille J, Malvy D, Galan P, Hercberg S, Le Clerc S, Souberbielle JC, Ezzedine K: **Determinants of Vitamin D Status in Caucasian Adults: Influence of Sun Exposure, Dietary Intake, Sociodemographic, Lifestyle, Anthropometric, and Genetic Factors**. *J Invest Dermatol* 2014, *in press*.
- (77)Souberbielle J.-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E, Cormier C: **Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status**. *Ann Endocrinol* 2008, **69**: 501-10.
- (78)Cavalier E, Faché W, Souberbielle JC: **A randomised, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel Study of Vitamin D3 Supplementation with Different Schemes Based on Multiples of 25,000 IU Doses**. *Int J Endocrinol* 2013, **2013** : 327265.
- (79)Souberbielle JC, Cavalier E: **Supplementation, optimal status, and analytical determination of vitamin D: where are we standing in 2012?** *Anticancer Agents Med Chem* 2013, **13**: 36-44.
- (80)HAS: **Utilité clinique du dosage de la vitamine D**. Rapport d'évaluation technologique St-Denis, HAS (2013).
- (81)Souberbielle Jc, Cortet B, Roux C, Benhamou CL, Fardelonne P, Rousière M, Thomas T: **[Authors' response to the letter on the editorial: "HAS report on vitamin D measurement: Don't go from an extreme situation to another as extreme situation"]**. *Presse Med* 2014, **43**: 1154-1155.
- (82)Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR: **The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis**. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, *In press*.

DOCUMENTS ANNEXES

Document annexe 1 : article original publié

Référence de l'article :

Frascari F, Dreyfus I, Rodriguez L, Gennero I, Ezzedine K, Salles JP, Mazereeuw-Hautier J: **Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: a French prospective observational study performed in a reference center.** *Orphanet J Rare Dis* 2014, **9**:127.

RESEARCH

Open Access

Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: A French prospective observational study performed in a reference center

Flora Frascari^{1*}, Isabelle Dreyfus¹, Lauriane Rodriguez¹, Isabelle Gennero^{2,3}, Khaled Ezzedine⁴, Jean-Pierre Salles^{2,5} and Juliette Mazereeuw-Hautier¹

Abstract

Background: To date, few studies have investigated serum vitamin D status in patients with inherited ichthyosis. The aim of this study was to determine the prevalence of vitamin D deficiency (defined as serum level <10 ng/mL) in a French cohort of patients and to identify associated risk factors.

Methods: This was a prospective observational study performed in a hospital reference center with expertise for rare skin diseases. Patients' clinical characteristics were recorded. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone were determined. For patients with vitamin D deficiency, serum calcium, serum phosphorus and bone mineral density were also investigated. Comparisons between groups (25-hydroxyvitamin D <10 ng/mL versus ≥10 ng/mL) were conducted by univariate and multivariate logistic regression.

Results: Of the 53 included patients, 47 (88.7%) had serum 25-hydroxyvitamin D below the optimal level of 30 ng/mL: 18 (34%) had vitamin D sufficiency, 14 (26.4%) had vitamin D insufficiency, and 15 (28.3%) had vitamin D deficiency. A negative linear correlation was found between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels for the whole study population. Serum calcium and phosphorus levels were normal for the 15 patients with vitamin D deficiency. Bone mineral density was investigated for 11 of these latter 15 patients, and six of them had osteopenia. Winter/spring seasons of vitamin D measurement, severity of ichthyosis, and phototypes IV–VI were identified as independent risk factors for vitamin D deficiency.

Conclusions: Clinicians should be aware of the risk of vitamin D deficiency in the management of patients with inherited ichthyosis, especially in winter and spring, and in case of dark skin or severe disease.

Keywords: Inherited ichthyosis, Genodermatosis, Vitamin D deficiency, Prevalence, Risk factors

Background

Inherited ichthyoses are monogenic disorders of cornification due to mutations in genes involved in skin barrier function. Skin changes involve most of the tegument, and are characterized by scales of various forms and severities, and these are often associated with erythema. According to a recent ichthyosis expert consensus, the classification should be clinically based, and distinguishes syndromic

from nonsyndromic ichthyoses [1]. No curative treatment is available; however, skin condition is usually improved by emollients, and acitretin may be used for severe cases. Quality of life is usually affected, in particular because of troublesome symptoms such as cutaneous pain and pruritus [2,3]. Ichthyoses may be complicated by episodes of skin infection, heat intolerance, and deafness due to accumulation of scales in the ear canal. Abnormally low vitamin D (vitD) levels have also been reported as a possible complication of the disease [4–13].

The role of vitD in bone mineralization is well documented [14], but it is also thought to have an effect on

* Correspondence: frascari.flora@gmail.com

¹Paul Sabatier University and Department of Dermatology, Rare Skin Diseases Reference Center, Larrey Hospital, CHU Toulouse, Toulouse, France
Full list of author information is available at the end of the article

cancer and immune disorders [15,16]. The main source of vitD occurs when skin is exposed to UV B from sunlight, when provitamin D is converted into previtamin D. VitD may also be provided by food sources. Whatever its origin, vitD requires enzymatic conversion in the liver followed by enzymatic conversion in the kidneys to become active [vitD is converted to 25-hydroxyvitamin D (25-(OH) D) and then to 1,25-dihydroxyvitamin D, the active form of vitD]. Serum 25-(OH) D level is considered to be the best indicator of overall vitD level [17].

It is difficult to define properly normative values of vitD because the level varies according to various factors, including sun exposure, diet, and vitD supplementation. The definitions of vitD status including optimal, sufficiency, and insufficiency are not universally agreed upon; however, deficiency status of vitD is commonly accepted to be 25-(OH) D <10 ng/mL [18-24].

The aim of this study was to determine the prevalence of vitD deficiency in a French cohort of patients suffering from inherited ichthyosis, and to identify the factors associated with this deficiency.

Methods

Study design

This study was both approved by the Ethics Committee of Toulouse University Hospital and by the CNIL, the French national authority for registers. It was designed as a monocentric, prospective, observational study performed in a hospital reference center with expertise for rare skin diseases. All children (aged ≥ 2 years) and adults with ichthyosis, seen in our center between January 2011 and April 2012, were included. Data were collected during regular follow-up.

Clinical data

A standardized questionnaire was used to record the following characteristics for all patients: age, sex, and form of ichthyosis. With regard to disease severity, we evaluated both erythema and scales [using visual analog scale (VAS) 0–10], and overall severity (mild, moderate, severe, or very severe). This was evaluated first by one of the two investigators and then systematically reviewed by the second using photography. Phototype, sun exposure habits, season of vitD measurement, systemic and topical treatment, intake of vitD supplements, and medical history of fractures were also recorded.

Biological and radiological data

VitD status was defined as shown in Table 1. Serum concentration of 25-(OH) D and parathyroid hormone (PTH) were measured by chemiluminescent immunoassay. Coefficients of variation of the method were $\leq 7.5\%$ and $\leq 4.5\%$ for the intra-assay variation, and $\leq 13.6\%$ and $\leq 6.5\%$ for the inter-assay variation, for

Table 1 Definitions of vitamin D status [18-24]

VitD status	25 (OH) D status (ng/ml)
Optimal	$x \geq 30$
Sufficiency	$20 \leq x < 30$
Insufficiency	$10 \leq x < 20$
Deficiency	$x < 10$

25-(OH) D and PTH, respectively. For patients with vitD deficiency, we also investigated serum calcium, serum phosphorus, and bone mineral density (BMD) [25-27].

Statistical analysis

Descriptive attributes were recorded to characterize the population. A linear correlation (Pearson coefficient r) was conducted between 25-(OH) D and PTH status. To identify factors associated with vitD deficiency, comparisons between two groups [25-(OH) D <10 ng/mL vs. ≥ 10 ng/mL] were conducted by univariate and multivariate logistic regression. The model included sex, age, phototype, intensity of erythema and scales, overall severity of ichthyosis, treatment with acitretin, season of vitD measurement, and sun exposure habits. All these potential predictors of vitD deficiency were first assessed individually. The odds ratio (OR) significance was determined by the Wald χ^2 test. Predictors with $p < 0.10$ were subsequently assessed using multivariate analysis with a backward stepwise selection procedure. Possible interactions and multi-collinearity were examined. Whenever two or more potential risk factors were highly correlated, the predictor that was known as being more clinically significant was selected for entry. Tests were two-sided and p values < 0.05 were considered significant. All statistical analyses were performed using Medcalc version 11.5.1.

Results

Characteristics of the study population

A total of 53 patients were included and their characteristics are presented in Table 2. The study population was young (mean age <30 years, and more than one-third were children). There was a majority of females. With regard to the clinical form of ichthyosis, half of the patients had autosomal recessive congenital ichthyosis (ARCI) and $\sim 25\%$ had common forms. Nearly one-third of the patients had dark skin (phototype IV–VI). Nearly half of the population declared that they strictly avoided sun exposure. There was no past medical history of bone fracture. Only eight patients had been treated by acitretin or were still receiving treatment. The pediatric population received usual systematic supplementation with vitD; however, adults did not receive any supplements. No other treatment influencing vitD metabolism (including phototherapy) was noted.

Table 2 Patient characteristics (entire study population and patients with vitD deficiency)

	Total study population (n:53)	Patients with vitamin D deficiency (n:15)
Age		
- Mean age (years) (\pm SD)	28 (\pm 20)	25 (\pm 13)
- Children (less than 15 years and 3 months)/adults : n (%)	19 (36)/34 (64)	5 (33)/10 (67)
Gender		
- Female/Male : n (%)	35 (66)/18 (34)	9 (60)/6 (40)
Form of ichthyosis		
- Non syndromic ichthyosis : n (%)	47 (88.7)	13 (86.8)
- Common ichthyoses	12 (22.6)	0 (0)
- Ichthyosis vulgaris	6 (11.3)	0 (0)
- Recessive X-linked ichthyosis	6 (11.3)	0 (0)
- Autosomal recessive congenital ichthyosis	29 (54.7)	11 (73.4)
- Lamellar ichthyosis	16 (30.2)	9 (60)
- Congenital ichthyosiform erythroderma	8 (15.1)	1 (6.7)
- Bathing suit ichthyosis	4 (7.5)	1 (6.7)
- Self-healing collodion baby	1 (1.9)	0 (0)
- Keratinopathic ichthyosis (epidermolytic ichthyosis)	3 (5.7)	1 (6.7)
- Other forms	3 (5.7)	1 (6.7)
- Erythrokeratoderma variabilis	1 (1.9)	0 (0)
- Congenital reticular ichthyosiform erythroderma	1 (1.9)	1 (6.7)
- Keratosis linearis - ichthyosis congenital - keratoderma	1 (1.9)	0 (0)
- Syndromic ichthyosis : n (%)	6 (11.3)	2 (13.2)
- Netherton syndrome	3 (5.7)	0 (0)
- KID syndrome	2 (3.7)	2 (13.2)
- Neutral lipid storage disease	1 (1.9)	0 (0)
Skin features		
- Erythema (VAS) mean \pm SD [range]	2.20 \pm 2.5 [0 - 8.5]	2.57 \pm 2.5 [0 - 8.5]
- Scaling (VAS) mean \pm SD [range]	4.25 \pm 2.2 [1.5 - 9]	4.80 \pm 2.6 [1.5 - 9]
Overall severity		
- Mild to moderate/Severe to very severe : n (%)	38 (72)/15 (28)	7 (47)/8 (53)
Phototype		
- I to III/IV to VI : n (%)	39 (74)/14 (26)	8 (53)/7 (47)
Sun exposure habits		
- Avoiding strictly sun exposure : n (%)	21 (45)	6 (46)
Number of patients with missing data		
	6	2
Season of vitamin D measurement		
- Winter - spring/Summer - autumn : n (%)	30 (57)/23 (43)	13 (87)/2 (13)
Treatments		
- Systemic therapy (acitretin) : n (%)	8 (15)	4 (27)

Biological investigations

The mean (\pm SD) serum level of 25-(OH) D was 18.24 \pm 10 ng/mL. In 47 of the 53 patients (88.7%), serum 25-(OH) D was below the optimal status of 30 ng/mL: 18 patients (34%) had vitD sufficiency, 14 (26.4%) had vitD insufficiency, and 15 (28.3%) had

vitD deficiency. Serum PTH was abnormally high for 10% of the patients with vitD sufficiency or insufficiency, and for 42% of the patients with vitD deficiency. A negative linear correlation was statistically found between 25-(OH) D and PTH levels ($r = -0.44$; $p = 0.003$).

Characteristics of the population with vitD deficiency

The clinical characteristics of the 15 patients with vitD deficiency are detailed in Table 2. There was no common ichthyosis in this group and >70% had ARCI. Fifty-three percent had severe or very severe disease. Nearly half had dark skin (phototype IV–VI). Serum calcium and phosphorus levels were normal for all 15 patients. BMD was investigated for 11 of these 15 patients: six of them had osteopenia, two of whom were on acitretin (Table 3).

Factors associated with vitD deficiency

Using univariate analysis (Table 4), we identified four factors that were predictors of vitD deficiency: season of vitD measurement (winter and spring) with an OR of 8.64 [95% confidence interval (CI): 1.59–46.81], $p = 0.01$; severity of ichthyosis (severe/very severe): 8 (1.79–35.75), $p < 0.01$; intensity of scales (VAS >5/10): 5.6 (1.31–24), $p = 0.02$; and phototype (IV–VI): 4.6 (1.11–19.14), $p = 0.04$. In contrast, no statistically significant association was found with sex, age, intensity of erythema, sun exposure behavior, and acitretin therapy. After adjustment, in multivariate analysis, only three factors were identified as independent risk factors: season of vitD measurement [OR (95% CI): 21.87 (1.48–323.64), $p = 0.03$]; severity of ichthyosis (severe/very severe) [OR (95% CI): 14.61 (1.52–140.56), $p = 0.02$]; and phototype (IV–VI) [OR (95% CI): 10.94 (1.09–110.48), $p = 0.04$].

Discussion

This is believed to be the first study to evaluate the prevalence of nonoptimal vitD status in a European population with inherited ichthyoses. More than 80% did not have an optimum status of vitD, with nearly one-third having vitD deficiency. High grades of ichthyosis severity, dark skin, and winter/spring seasons were identified as independent risk factors for vitD deficiency.

Our study had several limitations. One limitation was the small number of patients included in the cohort owing to the rarity of the disease (28). Another limitation of the study was the inclusion of patients seen in an expert hospital reference center for ichthyosis where the most severe forms are seen (28% of severe or very severe forms vs 23.5% in a recent French epidemiological study [28]). Disease severity was identified as a risk factor; therefore, the prevalence in the entire French ichthyosis population (including mildest clinical forms not seen in hospital) could be slightly lower. The absence of a control group was another limitation of the study. Nevertheless, the prevalence of abnormally low vitD seems to be higher in ichthyosis than in the general healthy population. In Boston, USA, Mitchell *et al.* reported that 64% of healthy volunteers aged 18–50 years had 25 (OH) D ≤ 30 ng/mL [29]. In France, Vernay *et al.* reported that 80.1% of healthy volunteers aged 18–74 years had 25 (OH) D < 30 ng/mL and only 4.8% had 25(OH) D < 10 ng/mL [30].

Two other studies have described vitD status in ichthyosis. Ingen-Housz-Oro *et al.* reported a series of nine adults (6 Europeans and 3 Africans) living in Paris (France) and suffering from severe congenital ichthyosis [31]. All had abnormally low vitD status (25 (OH) D < 30 ng/mL) and three had vitD deficiency [25 (OH) D < 10 ng/mL]. The series by Chouhan *et al.* studied 45 Indian children and adolescents suffering from severe or moderate ichthyosiform erythroderma (including ichthyosis but also psoriasis and pityriasis rubra pilaris) [32]. In that series, 97% had 25-(OH) D < 20 ng/mL compared with 71% of the controls. This high percentage could be explained by the presence of risk factors (all patients had dark skin and severe disease). In the same study, PTH level was significantly higher in the disease group than in the controls. As long as we find a negative linear

Table 3 BMD measurement in patients with vitD deficiency

Patient no	Age (years)	BMD score at lumbar spine (SD)	BMD score at femoral neck (SD)	Acitretin therapy (yes/no)
1	10	-1.5	ND	yes
2	13	-1	ND	no
3	13	-0.8	ND	no
4	24	-1.3	-0.3	yes
5	23	-0.3	0.5	no
6	52	1	-0.9	no
7	27	-1.2	-0.2	no
8	40	-1.7	-0.3	no
9	24	-1.4	-0.2	no
10	36	-0.8	0.2	no
11	30	-0.4	0.2	no

BMD measurements were determined using dual energy X-ray absorption scanning at two standard sites: lumbar spine (L2–L4) and femoral neck (dual femur). BMD values are expressed as T score for adults, and Z score for children, as the number of the SD. Lines in bold reflect the patients with osteopenia.

Table 4 Determination of the factors specifically related to vitD deficiency (univariate regression analysis procedures)

	VitD deficiency	
	Odds ratio (CI _{95%})	p-value
Gender (male)	1.64 [0.38 – 7.13]	0.51
Age (≥25 years)	1.6 [0.41 – 6.19]	0.5
Phototype (IV to VI)	4.6 [1.11 – 19.14]	0.04
Erythema (VAS ≥ 5/10)	0.8 [0.14 – 4.66]	0.8
Scaling (VAS ≥ 5/10)	5.6 [1.31 – 24]	0.02
Ichthyosis global severity (severe-very severe)	8 [1.79 – 35.75]	<0.01
Systemic therapy (acitretin)	3.25 [0.66 – 16.04]	0.15
Season (winter-spring)	8.64 [1.59 – 46.81]	0.01
Sun behavior (Sun avoidance)	1.29 [0.34 – 4.86]	0.71

Lines in bold reflect the four factors that were predictors of vitD deficiency.

correlation between 25-(OH) D and PTH levels, we can suppose that secondary hyperparathyroidism is linked to vitD deficiency. Nevertheless, this is in contrast with the results of the series by Milstone *et al.* who demonstrated that patients suffering from ichthyosis associated with secondary hyperparathyroidism did not have any vitD deficiency [33].

Similarly to ichthyosis, abnormal vitD has been reported in association with other skin diseases characterized by abnormal scaling. Gisoni *et al.* recently demonstrated that 58% of patients with psoriasis had vitD levels <20 ng/mL compared with 30% of the control group [34].

With regard to the three identified independent risk factors, two of these were expected: season of vitD measurement and phototype. With regard to the season, the weather is cloudy and cold in France during the winter season, days are short, and people are usually dressed in sweaters and long trousers. This limits the penetration of UV B photons into the skin and therefore increases the risk of vitD deficiency. This risk goes down in the fall and is lowest in the summer. The spring is a good time to measure vitD status because it gives an assessment of the lowest level [35]. Concerning the phototype, melanin could act as a filter and alter the synthesis of vitD in the skin by absorbing UV photons in competition with 7-dehydrocholesterol. It is therefore important to point out that patients with ichthyosis are susceptible to vitD deficiency, in part for the same reasons (season and dark skin), as other individuals who do not have ichthyosis.

The third independent identified risk factor was disease severity. This factor is specific to the disease. The mechanism underlying the link between vitD deficiency and the severity of the disease remains unclear but we can make some hypotheses. The severity of the disease may be partly related to the severity of scales (which was identified in univariate but not in multivariate analysis and probably integrated in/erased by the factor ichthyosis severity in multivariate analysis). The presence of

scales increases the thickness of the skin and probably reduces UV B penetration in the skin. The influence of scales may also suggest that the intrinsic barrier defect of ichthyosis could disturb previtamin D synthesis in the skin. Further pathophysiological study should be performed to explore this hypothesis.

One important additional point that needs to be discussed is the impact of sun avoidance on vitD level in ichthyosis patients. In our study, no significant association was found between sun avoidance and vitD level. Nevertheless, it is known that because ichthyosis is a stigmatizing condition, patients usually hide their skin with clothes, and are therefore probably less exposed to the sun [2]. During the summer, they also avoid the warmth of the sun because it increases cutaneous pain and pruritus. Therefore, their exposed skin surface area may be less than that in the general population, reducing the chance for UV B photons to allow vitD synthesis in their skin. We can hypothesize that the impact of this sun avoidance is confounded with the risk factor season. This could be clarified in a future study restrictively performed during sunny seasons, and using an appropriate questionnaire (i.e. time spent outdoors, use of sunscreen, and exposed skin surface area).

Based on our results, we recommend systematic screening of 25-(OH) D in ichthyosis patients and adequate supplementation if the status is not optimal [36]. Nevertheless, the real benefit of vitD status determination and supplementation was recently challenged by Bolland *et al.* [37]. The author found that vitD supplementation did not reduce the skeletal and nonskeletal outcomes. However, this meta-analysis was performed in the general population and therefore cannot be extended to high-risk populations such as patients with ichthyosis.

Conclusions

Clinicians should be aware of the risk of vitD deficiency in the management of patients with ichthyosis, especially

in winter and spring, and in those with dark skin or severe disease. The modalities of supplementation and follow-up of such patients could be better defined in further studies.

Abbreviations

25-(OH) D: 25-hydroxyvitamin D; ARCI: Autosomal recessive congenital ichthyosis; BMD: Bone mineral density; CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; PTH: Parathyroid hormone; SD: Standard deviation; VAS: Visual analog scale; vitD: vitamin D; UVB: Ultraviolet B.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

FF participated in design and coordination of the study, contributed to collecting data, evaluated disease severity, performed revision and interpretation of all the clinical data, participated in statistical analyses, and wrote the manuscript. ID participated in design and coordination of the study, contributed to the interpretation of clinical data, performed the statistical analyses, and co-wrote the manuscript. JS contributed towards interpreting the clinical data and revising the manuscript. IG contributed towards interpreting the clinical data and revising the manuscript. LR contributed to collecting and revising data. KE contributed to revising the manuscript. JMH designed the study and co-coordinated the study, systematically reviewed disease severity using photography, contributed to the acquisition and interpretation of data, and co-wrote the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

We would like to thank the patients for their important contribution to this work.

Author details

¹Paul Sabatier University and Department of Dermatology, Rare Skin Diseases Reference Center, Larrey Hospital, CHU Toulouse, Toulouse, France.

²Molecular Signaling of Growth, Osteogenesis and Osteolysis, Biotherapy, INSERM UMR 1043, CNRS U5282, Université Paul Sabatier, Centre de Physiopathologie de Toulouse Purpan (CPTP), Toulouse, France.

³Biochemistry Laboratory, Federative Institute of Biology, Toulouse University Hospital, Toulouse, France. ⁴Department of Dermatology and Pediatric Dermatology, National Center for Rare Skin Disorders, Saint André Hospital, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France. ⁵Unit of Endocrinology, Genetics, Gynecology and Bone Diseases, Children's Hospital, Toulouse, National Center for Rare Diseases of Calcium and Phosphorus metabolism, Toulouse, France.

Received: 12 March 2014 Accepted: 25 July 2014

Published: 5 August 2014

References

- Oji V, Tadani G, Akiyama M, Blanchet Bardon C, Bodemer C, Bourrat E, Coudiere P, DiGiovanna JJ, Elias P, Fischer J, Fleckman P, Gina M, Harper J, Hashimoto T, Hausser I, Hennies HC, Hohl D, Hovnanian A, Ishida-Yamamoto A, Jacyk WK, Leachman S, Leigh I, Mazereeuw-Hautier J, Milstone L, Morice-Picard F, Paller AS, Richard G, Schmuth M, Shimizu H, Sprecher E, et al: Revised nomenclature and classification of inherited ichthyosis: Results of the First Ichthyosis Consensus Conference in Sorèze 2009. *J Am Acad Dermatol* 2010, **63**:607-641.
- Mazereeuw-Hautier J, Dreyfus I, Barbarot S, Serrentino L, Bourdon-Lanoy E, Ezzedine K, Maza A, Aujoulat I, Le Rhun A: Factors influencing quality of life in patients with inherited ichthyosis: a qualitative study in adults using focus groups. *Br J Dermatol* 2012, **166**:646-648.
- Dreyfus I, Bourrat E, Maruani A, Bessis D, Chiavérini C, Vabres P, Ezzedine K, Mazereeuw-Hautier J: Factors associated with impaired quality of life in adult patients suffering from ichthyosis. *Acta Derm Venereol* 2013, in press.
- Kumar V, Kalra S, Mutreja D, Arya A: Rickets associated with ichthyosis. *Pediatr Int Child Health* 2012, **32**:119-120.
- Sethuraman G, Khaitea BK, Dash SS, Chandramohan K, Sharma VK, Kabra M, Verma KK, Goswami R, Thulkar S: Ichthyosiform erythroderma with rickets: report of five cases. *Br J Dermatol* 2008, **158**:603-606.
- El Khateeb EA: Bullous congenital ichthyosiform erythroderma associated with hypocalcemic vitamin D-resistant rickets. *Pediatr Dermatol* 2008, **25**:279-282.
- Sathish Kumar T, Scott XJ, Simon A, Raghupathy P: Vitamin D deficiency rickets with lamellar ichthyosis. *J Postgrad Med* 2007, **53**:215-217.
- Taskin E, Akarsu S, Aygun AD, Ozlu F, Kilic M: Rickets with Dorfman-Chanarin syndrome. *Acta Haematol* 2007, **117**:16-19.
- Bhagat SB, Bhagat SS, Sharma HK, Naik M, Amin P, Pandit J: Severe bilateral rachitic genu valgum in patients with nonbullous congenital ichthyosiform erythroderma: a report of two cases and review of literature. *J Pediatr Orthop B* 2007, **16**:423-428.
- Nayak S, Behera SK, Achariya B, Sahu A, Mishra D: Epidermolytic hyperkeratosis with rickets. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2006, **72**:139-142.
- André E, Till M, Descargues P, Cordier MP, Fouilhoux A, Haftek M, Hovnanian A, Lachaux A: Netherton syndrome: a type of infantile erythroderma with failure to thrive, immune deficiency, rickets. Report of 3 cases. *Arch Pediatr* 2005, **12**:1364-1367.
- Thacher TD, Fischer PR, Pettifor JM, Darmstadt GL: Nutritional rickets in ichthyosis and response to calcipotriene. *Pediatrics* 2004, **114**:e119-e123.
- Dayal D, Kumar L, Singh M: Non-bullous ichthyosiform erythroderma with rickets. *Indian Pediatr* 2002, **39**:207-208.
- DeLuca HF: Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004, **80**(6Suppl):1689S-1696S.
- Pittas AG, Lau J, Hu FB, Dawson-Hughes B: The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, **92**:2017-2029.
- Hewison M: Vitamin D and innate immunity. *Curr Opin Investig Drugs* 2008, **9**:485-490.
- Holick MF: Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application. *Ann Epidemiol* 2009, **19**:73-78.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM: Endocrine Society: Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, **96**:1911-1930.
- Hanley DA, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C: Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada: Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ* 2010, **182**:E610-E618.
- Cavaliere E, Delanaye P, Chapelle JP, Souberbielle J-C: Vitamin D: current status and perspectives. *Clin Chem Lab Med* 2009, **47**:120-127.
- Souberbielle JC, Body JJ, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, Bischoff-Ferrari HA, Cavaliere E, Ebeling PR, Fardellone P, Gandini S, Gruson D, Guérin AP, Heickendorff L, Hollis BW, Ish-Shalom S, Jean G, von Landenberg P, Largura A, Olsson T, Pierrot-Deseilligny C, Pilz S, Tincani A, Valcour A, Zittermann A: Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev* 2010, **9**:709-715.
- Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B: Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006, **84**:18-28.
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB: *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academics Press (US); 2011.
- Working Group of the Australian and New Zealand Bone and Mineral Society: Endocrine Society of Australia; Osteoporosis Australia: Vitamin D and adult bone health in Australia and New Zealand: a position statement. *Med J Aust* 2005, **182**:281-285.
- World Health Organisation (WHO) Scientific Group: *Assessment of Osteoporosis at the Primary Health Care Level: report of a WHO scientific group*. Brussels: World Health Organization; 2004:5-7.
- Bishop N, Brailon P, Burnham J, Climaz R, Davies J, Fewtrell M, Hogler W, Kennedy K, Mäkitie O, Mughal Z, Shaw N, Vogiatzi M, Ward K, Bianchi ML: Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008, **11**:29-42.

27. Priemel M, von Domarus C, Klatte TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, Proksch N, Pastor F, Netter C, Streichert T, Püschel K, Amling M: **Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 Patients.** *J Bone Miner Res* 2010, **25**:305–312.
28. Dreyfus I, Chouquet C, Ezzedine K, Henner S, Chiavérini C, Maza A, Pascal S, Rodriguez L, Vabres P, Martin L, Mallet S, Barbarot S, Dupuis J, Mazereeuw-Hautier J: **Prevalence of inherited ichthyosis in France: a study using capture-recapture method.** *Orphanet J Rare Dis* 2014, **9**:1.
29. Mitchell DM, Heno MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SA: **Prevalence and predictors of vitamin D deficiency in healthy adults.** *Endocr Pract* 2012, **18**:914–923.
30. Vernay M, Sponga M, Salanave B, Oléko A, Deschamps V, Malon M, Castetbon K: **Statut en vitamine D de la population adulte en France: l'Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006–2007).** *BEH* 2012, **16–17**:189–201.
31. Ingen-Housz-Oro S, Boudou P, Bergot C, Ibrahim F, Souberbielle JC, Dubertret L, Blanchet-Bardon C: **Evidence of a marked 25-hydroxyvitamin D deficiency in patients with congenital ichthyosis.** *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006, **20**:947–952.
32. Chouchan K, Sethuraman G, Gupta N, Sharma VK, Kabra M, Khaitan BK, Sreenivas V, Ramam M, Kusumakar S, Thulkar S, Paller AS: **Vitamin D deficiency and rickets in children and adolescents with ichthyosiform erythroderma in type IV and V skin.** *Br J Dermatol* 2012, **166**:608–615.
33. Milstone LM, Bale SJ, Insogna KL: **Secondary hyperparathyroidism in patients with ichthyosis is not caused by vitamin D deficiency or ingestion of retinoids.** *Arch Dermatol* 1993, **129**:648.
34. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, Peris K, Girolomoni G: **Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis.** *Br J Dermatol* 2012, **166**:505–510.
35. Melamel ML, Michos ED, Post W, Astor B: **25-hydroxyvitamin D levels and the risk of mortality in the general population.** *Arch Intern Med* 2008, **168**:1629–1637.
36. Souberbielle J-C, Prié D, Courbebaisse M, Friedlander G, Houillier P, Maruani G, Cavalier E, Cormier C: **Update on vitamin D and evaluation of vitamin D status.** *Ann Endocrinol* 2008, **69**:501–510.
37. Bolland MJ, Grey A, Gamble GD, Reid IR: **The effect of vitamin D supplementation on skeletal, vascular, or cancer outcomes: a trial sequential meta-analysis.** *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014, In press.

doi:10.1186/s13023-014-0127-3

Cite this article as: Frascari et al.: Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: A French prospective observational study performed in a reference center. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014 **9**:127.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Questionnaire sur l'exposition solaire

Nom :

Prénom :

1) **Quelle tenue portez-vous habituellement quand il fait beau ?** (plusieurs réponses possibles)



chapeau



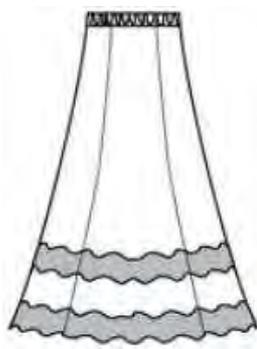
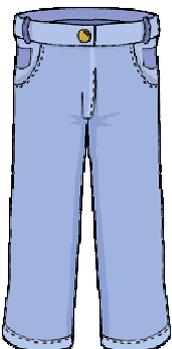
manches longues



manches courtes



débardeur



pantalon ou jupe longue



short ou jupe courte

2) Vous cachez-vous du soleil ? (plusieurs réponses possibles)

- Oui,
 - pour me protéger des cancers
 - pour ne pas aggraver ma maladie de peau
 - pour ne pas montrer ma peau
 - car je ne le supporte pas
 - car la chaleur me gêne
 - autre motif :
- Non

3) Au cours de l'année précédente, vous êtes-vous mis en maillot de bain à l'extérieur (plage, piscine extérieure, lac, ...) ?

- Non
- Oui, précisez le temps passé en maillot de bain **par an** :
 - Nombre de jours :
 - Nombre d'heures d'exposition par jour :

4) Concernant vos heures de sorties à l'extérieur (loisirs, courses, jardinage, sport, travail) :

- Je fais attention aux horaires : sorties le matin tôt ou tard dans l'après-midi
- J'essaie de faire attention aux horaires mais difficile en pratique (contraintes liées à l'école, travail, entourage, ...)
- Je ne fais pas attention aux horaires
- Autre réponse :
.....
.....
.....

5) Utilisez-vous de la crème solaire (indice SPF >20) ?

- Non
- Oui, précisez :
 - systématiquement
 - dans certaines circonstances (été, exposition prolongée au soleil, ...)

Si oui :

5.1) Quelle est votre consommation annuelle approximative en nombre de tubes ?
.....

5.2) Où mettez-vous la crème ? (plusieurs réponses possibles)

- sur le visage
- sur toutes les zones du corps exposées au soleil
- autre réponse, précisez :

.....
.....

5.3) Par beau temps, à quelle fréquence vous appliquez-vous de la crème solaire ?

- Une seule fois par jour
- 2 fois par jour
- 3 à 4 fois par jour

6) A l'école ou au travail, y a-t-il des mesures prises pour vous protéger du soleil ?

- Non
- Oui, précisez :

.....
.....
.....

7) Avez-vous pris un traitement ou des compléments alimentaires avec de la vitamine D au cours des 6 derniers mois ? (ex : Uvedose, Vitamine D3, Colécalciférol, Adrigyl, ZymaD, ...)

- Non
- Oui, précisez :

Nom médicament :

Dose :

Période(s) de traitement :

8) Avez-vous régulièrement des loisirs de plein-air ? (plusieurs réponses possibles)

- Jardinage
- Sport
- Randonnée
- Promenade
- Baignade
- Autre :
- Non

9) Avez-vous un jardin ?

- Oui
- Non

10) Vos cheveux sont :

- Clairs
- Châtain moyen
- Foncés

11) Vos yeux sont :

- Clairs
- Foncés

12) Autres commentaires :

.....

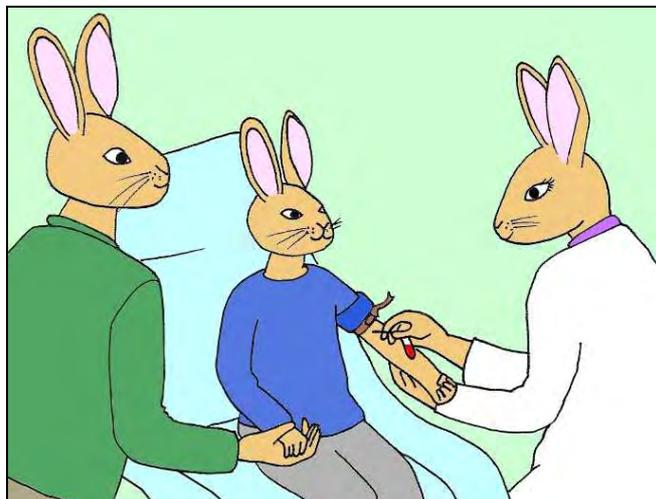
.....

.....

.....

.....

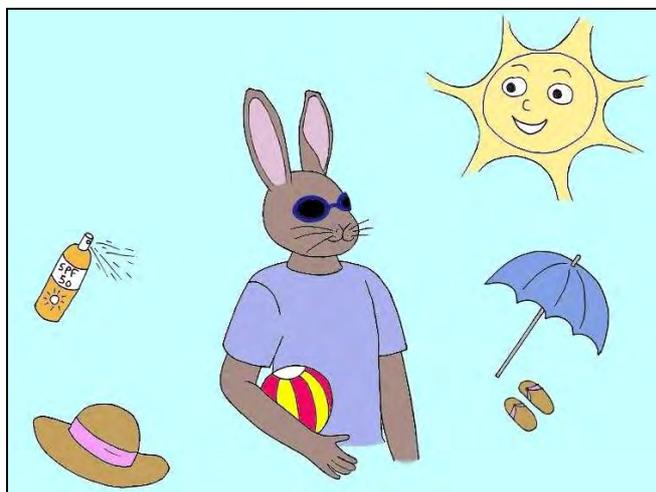
Note d'information à l'attention des enfants de 4 à 5 ans



Certaines personnes qui ont la même maladie que toi manquent de vitamine D.

Pour savoir si tu manques aussi de vitamine D, nous allons prendre un peu de ton sang et te demander de faire pipi dans un bocal.

Pour que tu n'aies pas mal, ton papa ou ta maman te mettra de la crème un peu avant la piqure pour que tu ne sentes rien.



On peut manquer de vitamine D si on ne va pas assez souvent dehors au soleil.

Pour savoir si tu vas assez souvent au soleil, nous te demandons de remplir un questionnaire avec ta maman ou ton papa.

Si tu manques de vitamine D, nous te prescrivons des vitamines.



Toulouse, le .././....

**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

**Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9**

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRMRP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

**Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX**

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRMRP
www.maladiesrarespeau.fr

Note d'information destinée aux enfants de 6 à 12 ans

Tu es suivi(e) dans le service de Dermatologie pour une ichtyose.

Les médecins se sont rendu compte que les enfants et les adultes qui ont la même maladie que toi peuvent avoir un manque de vitamine D. Dans le cadre du suivi de ta maladie, et si cela n'a pas été fait récemment, nous aimerions savoir si toi aussi tu ne manques pas de vitamine D. Pour cela, il faut prélever un peu de ton sang (pour que tu n'aies pas mal, tes parents te mettront un peu de crème à l'endroit où on te fera la piqure pour que tu ne sentes rien). On te demandera également de faire pipi dans un bocal.

Le manque de vitamine D peut être dû à un manque de soleil. Pour savoir si tu vas suffisamment au soleil, nous t'envoyons un petit questionnaire à remplir avec tes parents (questionnaire « soleil »).

Si nous découvrons que tu n'as pas assez de vitamine D, nous te prescrivons des vitamines.

Nous te remercions de nous renvoyer le questionnaire « soleil » et les résultats des analyses grâce à l'enveloppe pré-timbrée jointe à ce courrier.

Si toi et tes parents êtes d'accord, nous souhaiterions utiliser les résultats de ton analyse ainsi que tes réponses au questionnaire « soleil » pour un travail de recherche sur les manques en vitamine D chez les patients qui ont d'ichtyose. L'objectif de cette recherche est de savoir combien de personnes avec une ichtyose comme toi, manquent de vitamine D.

Tu n'es pas obligé(e) de participer à cette recherche. Si tu ne veux pas participer (même si tes parents sont d'accord), il te suffit de le dire au médecin qui te suit. Si tu refuses de participer (ou si tes parents refusent que tu participes), ça ne changera en rien la qualité de tes soins ni les rapports que tu as avec le médecin et son équipe.

Ton nom ne sera écrit nulle part pour cette recherche (nous le remplacerons par tes initiales et un numéro) et personne à part tes parents et ton médecin ne saura que tu participes à cette recherche.



Document annexe 5 : note d'information de participation à l'étude destinée aux adolescents de 13 à 17 ans.



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Toulouse, le .././....

**Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9**

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRM RP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

**Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX**

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRM RP
www.maladiesrarespeau.fr

Note d'information destinée aux adolescents (13 à 17 ans)

Chère Madame, Cher Monsieur,

Vous êtes suivi(e) dans le service de Dermatologie pour une ichtyose.

Il est décrit des manques en vitamine D dans l'ichtyose. Dans le cadre du suivi de votre maladie, et si un dépistage n'a pas été fait récemment, nous souhaiterions dépister un éventuel manque en vitamine D en réalisant une analyse de sang et d'urines. Pour cela, nous vous prions de bien vouloir ci-joint une ordonnance.

Le manque de vitamine D peut être du à un manque de soleil. Afin de comprendre les raisons d'un éventuel manque en vitamine D, nous vous serions reconnaissants de remplir le court questionnaire ci-joint visant à estimer votre exposition solaire.

Nous vous remercions de nous renvoyer le questionnaire et les résultats des analyses grâce à l'enveloppe pré-timbree jointe à ce courrier.

De plus, si vos parents et vous êtes d'accord, nous souhaiterions utiliser les résultats de l'analyse de sang et d'urine ainsi que votre réponse au questionnaire pour un travail de recherche sur les manques en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la fréquence du manque en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. Avec votre accord et celui de vos parents, nous utiliserons les résultats de votre analyse de sang ainsi que votre réponse au questionnaire sur l'exposition solaire pour répondre à cet objectif.

Nous tenons à vous préciser que votre participation à une telle recherche n'est nullement obligatoire et qu'un refus de participation de votre part ne modifierait en rien la qualité des soins dont vous faites l'objet ainsi que les rapports que vous entretenez avec votre médecin et avec l'équipe qui vous soigne.

Les données vous concernant seront rendues confidentielles (codage sans mention des noms et prénoms) avant d'être analysées au CHU de Toulouse. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données pour ce travail de recherche (même si vos parents donnent leur d'accord) et/ou exercer à tout moment vos droits d'accès et de rectification ainsi que votre droit de retrait ou d'opposition, par application de la loi informatique et liberté s'appliquant aux fichiers de données numérisées (la loi de 1978, modifiée en 1994 par la création du CCTIRS et actualisée en 2004). Il vous suffit de nous le faire savoir par courrier, e-mail ou téléphone (vous-même ou vos parents):



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9

Pr Juliette MAZEREEUW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRM RP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREEUW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY de MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRM RP
www.maladiesrarespeau.fr

Pr Juliette Mazereeuw-Hautier
Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau
Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31400 TOULOUSE cedex 9
tél : (+33) 5 67 77 81 41
e-mail : mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Que vous décidiez ou non de participer à la recherche, nous reviendrons vers vous afin de vous informer des résultats de vos analyses, et le cas échéant, de vous prescrire une ordonnance de vitamine D si toutefois vous deviez en manquer.

Si vous le souhaitez, vous pouvez tout à fait demander les résultats globaux de la recherche à la fin de celle-ci.

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Bien cordialement,

Pr Juliette MAZEREEUW-HAUTIER
Et l'équipe du Centre de référence
des Maladies Rares de la Peau



Document annexe 6 : note d'information de participation
à l'étude destinée aux parents du patient.



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Toulouse, le .././....

**Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9**

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRM RP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7)7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Sanlley)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7)7 81 42

**Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX**

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRM RP
www.maladiesrarespeau.fr

Note d'information destinée aux parents du patient

Chère Madame, Cher Monsieur,

Votre enfant est suivi(e) dans le service de Dermatologie pour une ichtyose.

Il est décrit des carences en vitamine D dans l'ichtyose. Dans le cadre du suivi de sa maladie, et si un dépistage n'a pas été fait récemment, nous souhaiterions dépister une éventuelle carence chez votre enfant en réalisant une analyse de sang et d'urines. Pour cela, nous vous prions de bien vouloir de trouver ci-joint une ordonnance.

La carence en vitamine D peut être due à un manque de soleil. Afin de comprendre les raisons d'une éventuelle carence en vitamine D, nous vous serions reconnaissants de remplir avec votre enfant le court questionnaire ci-joint visant à estimer son exposition solaire.

Nous vous remercions de nous renvoyer le questionnaire et les résultats des analyses grâce à l'enveloppe pré-timbree jointe à ce courrier.

De plus, si vous êtes d'accord, nous souhaiterions utiliser les résultats de l'analyse de sang et d'urine de votre enfant ainsi que sa réponse au questionnaire pour un travail de recherche sur les carences en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la fréquence de la carence en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. Avec votre accord, nous utiliserons les résultats de l'analyse de sang ainsi que la réponse au questionnaire sur l'exposition solaire de votre enfant pour répondre à cet objectif.

Nous tenons à vous préciser que la participation de votre enfant à une telle recherche n'est nullement obligatoire et qu'un refus de participation de sa/votre part ne modifierait en rien la qualité des soins dont il fait l'objet ainsi que les rapports qu'il entretient avec son médecin et avec l'équipe qui le soigne.

Les données concernant votre enfant seront rendues confidentielles (codage sans mention des noms et prénoms) avant d'être analysées au CHU de Toulouse. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation des données de votre enfant pour ce travail de recherche et/ou exercer à tout moment vos droits d'accès et de rectification ainsi que votre droit de retrait ou d'opposition, par application de la loi informatique et liberté s'appliquant aux fichiers de données numérisées (la loi de 1978, modifiée en 1994 par la création du CCTIRS et actualisée en 2004). Il vous suffit de nous le faire savoir par courrier, e-mail ou téléphone :



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRMRP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRMRP
www.maladiesrarespeau.fr

Pr Juliette Mazereeuw-Hautier
Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau
Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31400 TOULOUSE cedex 9
tél : (+33) 5 67 77 81 41
e-mail : mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Que vous décidiez ou non de participer à la recherche, nous reviendrons vers vous afin de vous informer des résultats des analyses de votre enfant, et le cas échéant, de lui prescrire une ordonnance de vitamine D si toutefois il devait en manquer.

Si vous le souhaitez, vous pouvez tout à fait demander les résultats globaux de la recherche à la fin de celle-ci.

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Bien cordialement,

Pr Juliette MAZEREUEW-HAUTIER
et l'équipe du Centre de référence
des Maladies Rares de la Peau



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Toulouse, le .././....

**Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9**

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRM RP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

**Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX**

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRM RP
www.maladiesrarespeau.fr

Note d'information à l'attention des patients adultes

Chère Madame, Cher Monsieur,

Vous êtes suivi(e) dans le service de Dermatologie pour une ichtyose.

Il est décrit des carences en vitamine D dans l'ichtyose. Dans le cadre du suivi de votre maladie, et si un dépistage n'a pas été fait récemment, nous souhaiterions dépister une éventuelle carence en réalisant une analyse de sang et d'urines. Pour cela, nous vous prions de bien vouloir trouver ci-joint une ordonnance.

La carence en vitamine D peut être due à un manque de soleil. Afin de comprendre les raisons d'une éventuelle carence en vitamine D, nous vous serions reconnaissants de remplir le court questionnaire ci-joint visant à estimer votre exposition solaire.

Nous vous remercions de nous renvoyer le questionnaire et les résultats des analyses grâce à l'enveloppe pré-timbree jointe à ce courrier.

De plus, si vous êtes d'accord, nous souhaiterions utiliser les résultats de votre analyse de sang et d'urine ainsi que votre réponse au questionnaire pour un travail de recherche sur les carences en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. L'objectif de cette recherche est d'évaluer la fréquence de la carence en vitamine D chez les patients atteints d'ichtyose. Avec votre accord, nous utiliserons les résultats de votre analyse de sang ainsi que votre réponse au questionnaire sur l'exposition solaire pour répondre à cet objectif.

Nous tenons à vous préciser que votre participation à une telle recherche n'est nullement obligatoire et qu'un refus de participation de votre part ne modifierait en rien la qualité des soins dont vous faites l'objet ainsi que les rapports que vous entretenez avec votre médecin et avec l'équipe qui vous soigne.

Les données vous concernant seront rendues confidentielles (codage sans mention des noms et prénoms) avant d'être analysées au CHU de Toulouse. Vous pouvez vous opposer à l'utilisation de vos données pour ce travail de recherche et/ou exercer à tout moment vos droits d'accès et de rectification ainsi que votre droit de retrait ou d'opposition, par application de la loi informatique et liberté s'appliquant aux fichiers de données numérisées (la loi de 1978, modifiée en 1994 par la création du CCTIRS et actualisée en 2004). il vous suffit de nous le faire savoir par courrier, e-mail ou téléphone :



**CENTRE DE REFERENCE DES
MALADIES RARES DE LA PEAU
BORDEAUX - TOULOUSE**

Service de Dermatologie
Hôpital LARREY
24, Chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9

Pr Juliette MAZEREUEW – HAUTIER
Dermatologue
Coordonnatrice toulousaine du CRM RP
mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Frédérique MANTES
Secrétaire du Pr MAZEREUEW
mantes.f@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle DREYFUS
Pharmacienne
Attachée de Recherche Clinique
dreyfus.i@chu-toulouse.fr

Lauriane RODRIGUEZ
Attachée de Recherche Clinique
rodriguez.l@chu-toulouse.fr

Dr Aude MAZA-RIOLAND
Dermatologue
maza.a@chu-toulouse.fr

Lia SANLLEY DE MONDESERT
Psychologue clinicienne
sanlley.l@chu-toulouse.fr

Dr Isabelle GARDINAL-GALERA
Dermatologue
gardinal.i@chu-toulouse.fr

Anne Marie TRANIER
Infirmière
Spécialisée en Education thérapeutique
dermatopu.et@chu-toulouse.fr

POUR NOUS CONTACTER :

Email :
maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr

Téléphone :
(05 67 7) 7 81 41 (Secrétariat)
Poste 78110 (I. Dreyfus, L. Serrentino)
Poste 71423 (Dr A. Maza, Dr I. Gardinal,
L. Rodriguez)
Poste 78121 (Pr J. Mazereeuw)

Télécopie :
(05 67 7) 7 81 42

Service de Dermatologie
Hôpital SAINT ANDRE
& Hôpital PELLEGRIN
BORDEAUX

Professeur Alain TAIEB
Coordonnateur bordelais du CRM RP
www.maladiesrarespeau.fr

Pr Juliette Mazereeuw-Hautier
Centre de Référence des Maladies Rares de la Peau
Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville
TSA 30030
31400 TOULOUSE cedex 9
tél : (+33) 5 67 77 81 41
e-mail : mazereeuw-hautier.j@chu-toulouse.fr

Que vous décidiez ou non de participer à la recherche, nous reviendrons vers vous afin de vous informer des résultats de vos analyses, et le cas échéant, de vous prescrire une ordonnance de vitamine D si toutefois vous deviez en manquer.

Si vous le souhaitez, vous pouvez tout à fait demander les résultats globaux de la recherche à la fin de celle-ci.

Nous restons à votre disposition pour toute information complémentaire.

Bien cordialement,

Pr Juliette MAZEREUEW-HAUTIER
Et l'équipe du Centre de référence
des Maladies Rares de la Peau

TITLE : Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis : a french prospective observational study performed in a reference center.

ABSTRACT :

Background : To date, very few studies have investigated serum vitamin D status in patients with inherited ichthyosis. The aim of this study was to determine the prevalence of vitamin D deficiency (defined as serum level of 25-hydroxyvitamin D less than 10ng/mL) in a French cohort of patients and to identify associated risk factors.

Methods : This was a prospective observational study performed in an expert hospital Reference Center for rare skin diseases. Patients' clinical characteristics were recorded. Serum concentration of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone were determined. For patients with vitamin D deficiency, serum calcium, serum phosphorus and bone mineral density were also investigated. Comparisons between groups (25-hydroxyvitamin D less than 10ng/mL versus 25-hydroxyvitamin D greater than or equal to 10ng/mL) were conducted by univariate and multivariate logistic regression.

Results : Of the 53 included patients, 47 (88.7%) had a serum 25-hydroxyvitamin D below the optimal status of 30ng/mL : 18 patients (34%) had vitD sufficiency, 14 patients (26.4%) had vitD insufficiency and 15 patients (28.3%) had vitD deficiency. A negative linear correlation was statistically found between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels for the whole study population. Serum calcium, and phosphorus levels were normal for the 15 patients with vitD deficiency. Bone mineral densities were investigated for 11 of these same 15 patients : 6 of them had osteopenia. Winter/spring seasons of vitamin D measurement, severity of ichthyosis and phototypes IV to VI were identified as independent risk factors for vitamin D deficiency.

Conclusion : Clinicians should be aware of the risk of vitamin D deficiency in the management of patients with inherited ichthyosis, especially in winter and spring, and in case of dark skin or severe disease.

KEYWORDS: inherited ichthyosis, genodermatosis, vitamin D deficiency, prevalence, risk factors.

PhDSupervisor : Juliette Mazereeuw-Hautier

PRÉVALENCE DE LA CARENCE EN VITAMINE D CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS D' ICHTYOSE HÉRÉDITAIRE ET FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS : ETUDE PROSPECTIVE RÉALISÉE DANS UN CENTRE DE RÉFÉRENCE FRANÇAIS.

RESUME EN FRANÇAIS :

Peu de travaux ont décrit le statut en vitamine D des patients atteints d'ichtyose héréditaire. Les objectifs de notre étude étaient de déterminer la prévalence de la carence en vitamine D (<10 ng/mL) dans une cohorte de patients et d'en identifier les facteurs de risque associés. Il s'agissait d'une étude monocentrique prospective observationnelle. Des dosages biologiques dont celui de la 25-hydroxyvitamine D ont été effectués. Des comparaisons entre deux groupes (< 10 ng/mL vs \geq 10ng/mL) ont été réalisées en utilisant des régressions logistiques univariées et multivariées. Sur les 53 patients inclus, 88.7% présentaient un taux non optimal de 25-hydroxyvitamine D dont 28.3% une carence. La sévérité de l'ichtyose, un phototype foncé, et les saisons hiver et printemps étaient des facteurs de risque indépendants associés à la carence en vitamine D.

TITRE EN ANGLAIS : «Prevalence and risk factors of vitamin D deficiency in inherited ichthyosis: a French prospective observational study performed in a reference center».

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : ichtyose héréditaire, génodermatose, vitamine D, carence, prévalence, facteur de risque

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37, allées Jules Guesde-31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Juliette MAZEREEUW-HAUTIER