

Endocrinopathies

Didier Bessis Hôpital Saint-Éloi, CHRU Montpellier

THYROÏDE 1

Hyperthyroïdie 2

- Manifestations dermatologiques 2
- Manifestations extracutanées 4
- Explorations paracliniques 5
- Traitement 5

Hypothyroïdies acquises de l'adulte 5

- Manifestations dermatologiques 5
- Manifestations extracutanées 6
- Explorations paracliniques 6
- Traitement 6

Affections dermatologiques associées à des maladies thyroïdiennes 6

SURRÉNALES 7

Corticosturrénales 8

- Hypercorticismes 8
- Manifestations dermatologiques 8
- Manifestations extracutanées 9
- Diagnostic biologique 9
- Traitement 10

Déficits en glucocorticoïdes 10

- Manifestations dermatologiques 10
- Manifestations extracutanées 11
- Diagnostic biologique 11
- Traitement 11

Phéochromocytome 11

HYPOPHYSE 12

Acromégalie 12

- Manifestations dermatologiques 12
- Manifestations extracutanées 12
- Diagnostic biologique et morphologique 12
- Traitement 13

Hypopituitarisme 13

- Manifestations dermatologiques 14
- Manifestations extracutanées 14
- Diagnostic biologique et morphologique 14
- Traitement 15

PARATHYROÏDES 15

Hyperparathyroïdies 15

- Manifestations dermatologiques 15
- Manifestations extracutanées 15
- Diagnostic biologique et morphologique 15
- Traitement 15

Hypoparathyroïdies 16

- Manifestations dermatologiques 16
- Manifestations extracutanées 16
- Diagnostic biologique 16
- Traitement 16

DIABÈTE SUCRÉ 16

Classification et prévalence des manifestations dermatologiques du diabète 17

Dermatoses significativement associées au diabète 17

- Dermopathie diabétique 17
- Acanthosis nigricans 17
- Nécrobiose lipoidique 19
- Sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire (cheiroarthropathie diabétique) 19
- Papules de Huntley ou épaissement granité des doigts 20
- Sclérocœdème de Buschke 20
- Bulloses des diabétiques 20
- Dermatoses perforantes acquises 21

Dermatoses infectieuses liées au diabète 21

- Infections mycosiques 21
- Infections bactériennes 22

Dermatoses dont l'association au diabète est discutable 22

- Prurit 22
- Xanthomes éruptifs 22
- Érythrose faciale 23
- Granulome annulaire 23
- Capillarites purpuriques et pigmentaires 23
- Xanthochromie 23

Complications dermatologiques des traitements insuliniques 23

- Réactions « allergiques » 23
- Réactions lipodystrophiques 23
- Réactions secondaires à l'utilisation des pompes à insuline 24

Références 24

Thyroïde

Les manifestations dermatologiques des affections thyroïdiennes sont variées et témoignent de la multiplicité des interactions entre les hormones thyroïdiennes circulantes, L-thyroxine (T4) et surtout tri-iodothyronine (T3), et la peau : augmentation de l'activité mitotique et de l'épaisseur épidermique, action sur le métabolisme lipidique des kératinocytes, synthèse de protéoglycanes par

les fibroblastes, formation et croissance normale des cheveux et fonctionnement des glandes sébacées. Leur connaissance est particulièrement utile au dépistage des formes frustes ou trompeuses d'hyper- ou d'hypothyroïdie, comme par exemple le prurit au cours de l'hyperthyroïdie, les anomalies phanériennes au cours de l'hypothyroïdie, etc. Ce chapitre abordera les signes cutanéomuqueux des hyper- et hypothyroïdies ainsi que les affections cutanées significativement présentes au cours des maladies thyroïdiennes d'origine auto-immune (encadré 1.A).

Manifestations cutanées des maladies thyroïdiennes

Lésions non spécifiques

Hyperthyroïdie

- Signes de thyrotoxicose
 - ★ Altérations de la texture cutanée
 - ★ Anomalies des phanères
 - ★ Hyperpigmentation
 - ★ Prurit
- Maladie de Basedow
 - ★ Myxœdème pré tibial
 - ★ Acropathie thyroïdienne

Hypothyroïdie

- Altérations de la texture cutanée
- Anomalies des phanères
- Caroténodermie
- Myxœdème généralisé

Lésions spécifiques

Kystes du tractus thyroéroglosse

Métastases cutanées des cancers thyroïdiens

Affections dermatologiques associées à des maladies thyroïdiennes (surtout auto-immunes)

- Pelade
- Vitiligo
- Dermate herpétiforme
- Urticaire

Complications cutanées des traitements des maladies thyroïdiennes

1.A



Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie désigne un fonctionnement thyroïdien excessif responsable d'une hyperproduction d'hormones thyroïdiennes circulantes dont la conséquence est la thyrotoxicose. Cette affection est fréquente, touchant 1 à 2 % de la population, et prédomine chez la femme (8F/1H). La principale étiologie est la maladie de Basedow, thyroïdopathie auto-immune liée à la présence d'anticorps antirécepteurs de la TSH stimulant l'hormonosynthèse thyroïdienne.

Manifestations dermatologiques

Deux types de manifestations cutanées sont observés au cours de l'hyperthyroïdie : non spécifiques, pouvant s'observer au cours de tout excès d'hormones thyroïdiennes circulantes (thyrotoxicose) quelle qu'en soit la cause, y compris iatrogène ou factice, et spécifiques au cours de la maladie de Basedow^{1,2}.

Thyrotoxicose La peau est chaude, moite et douce. La chaleur est liée à une augmentation du flux sanguin cutané et à une vasodilatation périphérique pouvant également favoriser des épisodes de flush du visage et le développement d'un érythème palmaire. La moiteur résulte d'une augmentation de sécrétion des glandes sébacées et d'une hypersudation surtout marquée aux paumes et aux plantes, parfois généralisée, et secondaire à une hyperactivité sympathique. Les cheveux sont typiquement fins et soyeux. Une alopecie plus ou moins diffuse, non cicatricielle est observée dans 20 à 40 % des cas. Les ongles sont brillants, fragiles, amincis et cassants, de croissance accélérée. Des anomalies unguéales non spécifiques sont rares (5 %), marquées par une onycholyse distale, puis une incurvation concave du



Coll. Dr R. Baran, Cannes

Fig. 1.1 Onycholyse distale et incurvation concave du bord distal des ongles (ongles de Plummer) au cours de l'hyperthyroïdie

bord distal de l'ongle (ongles de Plummer) (fig. 1.1). Ces anomalies débutent et sont plus fréquentes aux quatrième et cinquième doigts des mains. Une hyperpigmentation cutanée est observée en moyenne dans 2 % des cas, le plus souvent localisée au visage (régions périorbitaires) et au cou, parfois de type Addisonienne en cas d'atteinte des plis palmaires, des gencives et de la muqueuse buccale. Le mécanisme physiopathologique incriminé serait une augmentation du taux d'ACTH secondaire à un catabolisme accru du cortisol. Un prurit est fréquemment rapporté, classiquement résistant aux antihistaminiques et amélioré lors de l'obtention de l'euthyroïdie. Il est parfois secondaire à une urticaire associée.

Maladie de Basedow Elle survient avec prédilection chez la femme entre 20 et 50 ans et se caractérise par l'association d'un goitre diffus et d'une ophtalmopathie œdémateuse, cliniquement patente dans 25 % des cas. Cette ophtalmopathie résulte du dépôt de mucopolysaccharides, plus spécifiquement d'acide hyaluronique, dans les muscles extra-oculaires et dans les tissus graisseux rétro-orbitaires. Les symptômes ophtalmiques sont variés : xérophtalmie ou larmoiement excessif aggravé par l'air froid, le vent ou l'exposition lumineuse brillante, sensation de gêne oculaire, troubles visuels, diplopie ou baisse de l'acuité visuelle. L'œdème associé rétro-orbitaire (fig. 1.2) et la rétraction de la paupière supérieure sont responsables d'un aspect de fausse exophtalmie et confère au regard un aspect « brillant et tragique ». Il peut s'accompagner dans les formes évoluées d'une hyperpigmentation palpébrale constituant le classique mais rare signe de Jellinek (fig. 1.3). Outre les signes cutanés communs à la thyrotoxicose, deux



Fig. 1.2 Œdème rétro-orbitaire et rétraction des paupières supérieures responsable d'une fausse exophtalmie au cours d'une maladie de Basedow



Fig. 1.3 Œdème et hyperpigmentation des paupières supérieures et inférieures (signe de Jellinek) au cours d'une maladie de Basedow

autres manifestations sont particulières à cette affection : le myxoédème localisé, surtout prétilial et l'acropathie thyroïdienne.

Le myxoédème localisé s'observe avec prédilection chez la femme (ratio femme/homme de 4/1). Il constitue l'un des signes tardifs de la maladie de Basedow, se développant le plus souvent au cours de la deuxième année qui suit le diagnostic ou le traitement de l'hyperthyroïdie. Il est présent chez 1 à 5 % des patients atteints de maladie de Basedow, jusqu'à 25 % en cas d'exophtalmie associée. Il peut également être observé au cours de la thyroïdite d'Hashimoto sans thyrotoxicose, de l'hypothyroïdie dans les suites du traitement de la maladie de Basedow et chez les patients euthyroïdiens. Le myxoédème localisé se manifeste par diverses formes cliniques : nodules ou plaques érythémateuses ou couleur de peau normale, parfois brunâtres ou jaunâtres, cireuses et indurées, conférant un aspect peau d'orange (fig. 1.4). Les lésions touchent avec prédilection les régions antérolatérales des jambes et des pieds (fig. 1.5). Elles peuvent également débiter par un œdème diffus des mêmes régions, ne prenant pas le godet, et évoluer vers un état éléphantiasique (fig. 1.6). Le myxoédème localisé peut toucher plus rarement le visage, les épaules, les bras, la partie inférieure de l'abdomen et les cicatrices ou réapparaître après une greffe cutanée. Les plaques étendues sont souvent douloureuses et prurigineuses. Une hypertrichose et une hyperhidrose peuvent être présentes, classiquement confinées en regard de la peau prétiliale myxoédémateuse. La morbidité associée est minimale. Le nerf péronier peut être engainé par les dépôts de mucine se compliquant d'un steppage ou d'une gêne à la dorsiflexion. Du point de vue histopathologique, le myxoédème localisé se caractérise par



Fig. 1.4 Myxoédème localisé : placard érythémateux à surface peau d'orange de la face antérieure de jambe au cours d'une maladie de Basedow

d'abondants dépôts de mucine situés dans le derme réticulaire, séparant les faisceaux collagènes et épaississant le derme (fig. 1.7). Une bande de derme superficiel (derme papillaire) est épargnée sous un épiderme fréquemment hyperkératosique, papillomateux et acanthosique. Il existe également un infiltrat lymphocytaire périvasculaire et périfolliculaire associé à des mastocytes et des grands fibroblastes étoilés. Le nombre de fibres élastiques est réduit. Le diagnostic différentiel se pose avec le lichen chronique ou hypertrophique, le lymphoedème et un état éléphantiasique, mais ces dernières affections ne comportent pas de dépôts de mucine et, classiquement, ne sont pas associées à une maladie thyroïdienne.

Le traitement est décevant. Les lésions de petite taille sont asymptomatiques et ne nécessitent pas de traitement. Les localisations plus étendues peuvent être douloureuses. La corticothérapie locale forte, sous occlusion ou par injection intralésionnelle (triamcinolone, 10 mg/ml, 1 fois par mois), constitue une thérapeutique d'appoint décevante. Les greffes cutanées, lorsqu'elles sont efficaces, peuvent être suivies de récurrences. L'octréotide, un analogue de la somatostatine, a été utilisé soit pour traiter le myxoédème, soit pour éviter les récurrences après exérèse chirurgicale. Récemment, des cas de myxoédème prétilial en relation avec un lymphoedème ou une stase ont été traités avec succès par contention élastique ou par compression pneumatique de la jambe. La plasmaphérese donne des résultats variables. Le traitement de la maladie thyroïdienne n'améliore pas les lésions, en général, mais des régressions spontanées de myxoédème localisé après 3 à 5 ans d'évolutivité sont signalées.

L'acropathie thyroïdienne est rare (0,1 à 1 % des cas, moins d'une centaine d'observations), le plus souvent associée à l'exophtalmie et/ou au myxoédème prétilial. Elle se déve-



Fig. 1.5 Myxoédème localisé : placards papuleux et nodulaire brun rouge, à surface lisse ou « peau d'orange » au cours d'une maladie de Basedow



Fig. 1.6 Myxœdème localisé : placards œdémateux et érythémateux symétriques et bilatéraux des jambes au cours d'une maladie de Basedow

loppe dans 95 % des cas après le diagnostic et le traitement de l'hyperthyroïdie, après une durée variable entre 18 mois à 28 ans. Elle se caractérise par la triade : hippocratisme digital (doigts et/ou orteils) (fig. 1.8), épaissement et fibrose des tissus cutanés profonds des mains et des pieds, et prolifération périostée diaphysaire avec néoformation osseuse des extrémités distales^{3,4}. Elle prédomine aux premiers, deuxième et cinquième métacarpes et phalanges proximales des mains et aux premiers métatarses et phalanges proximales des pieds. Occasionnellement, les os longs des membres supérieurs et inférieurs peuvent être touchés. Les lésions sont le plus souvent asymptomatiques ou responsables d'arthralgies modérées. Les radiographies osseuses montrent une réaction périostée de type lamellaire, parallèle à la diaphyse, limitée le plus souvent aux mains et aux poignets. Le diagnostic différentiel inclut la pachydermopériostose, l'ostéo-arthropathie hypertrophique pneumique, l'acromégalie, l'acropathie leucémique et les périostoses secondaires aux maladies vasculaires. Son mécanisme physiopathogénique reste inconnu. Aucun traitement n'est nécessaire le plus souvent, en raison du caractère asymptomatique de l'affection. Des rémissions partielles ou complètes, spontanées, sont parfois observées.

Manifestations extracutanées

Elles sont diverses et communes à toutes les causes d'hyperthyroïdie. La sémiologie clinique peut être complète ou paucisymptomatique, voire monosymptomatique, pouvant faire errer le diagnostic. Les signes généraux se limitent le plus souvent à une perte de poids précoce et rapide (quelques semaines), contrastant avec un appétit conservé voire exacerbé. Un état d'émaciation, surtout

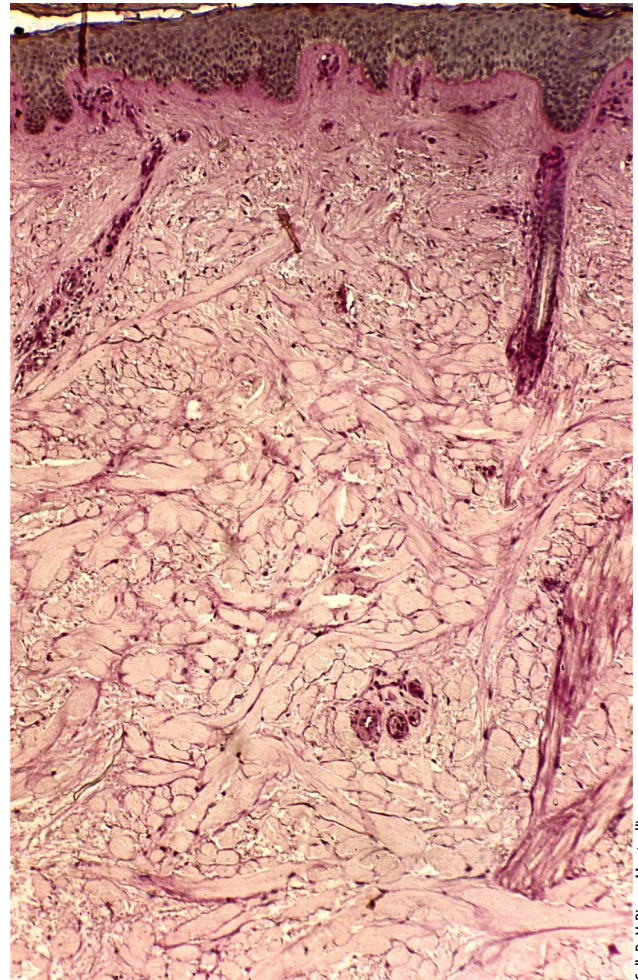


Fig. 1.7 Examen histopathologique d'un myxœdème localisé : abondants dépôts de mucine dans le derme réticulaire séparée d'un épiderme hyperkératosique par une bande de derme papillaire saine



Fig. 1.8 Hippocratisme digital au cours d'une acropathie thyroïdienne

musculaire, est très net au niveau du visage. L'amyotrophie est diffuse, d'autant plus intense que l'âge du patient est avancé, et particulièrement prononcée au niveau des cuisses. Les signes cardiovasculaires comportent une tachycardie sinusale, aggravée par l'effort. La pression systolique seule est augmentée. Dans 10 % des cas, une fibrillation auriculaire est observée, rarement avant 40 ans, réversible avec la correction de l'hyperthyroïdie. L'insuffisance cardiaque congestive est le stade le plus sévère, touchant surtout les patients âgés ou ayant un antécédent de cardio-

pathie. Les manifestations neuromusculaires sont dominées par un état d'instabilité et d'agitation, avec parfois des mouvements non contrôlés pseudochoréïques. L'équilibre psychoaffectif est perturbé, avec une labilité extrême de l'humeur et des troubles de l'attention. Au plan musculaire, une fatigabilité prédominant aux quadriceps est classique, pouvant confiner à divers tableaux cliniques de myopathies. Au plan neurologique, sont décrites des neuropathies périphériques avec une polynévrite distale, des encéphalopathies thyrotoxiques (agitation extrême, état maniaque, hyperthermie, comitialité, voire décès) et des crises aiguës thyrotoxiques (fièvre, agitation, vomissements et déshydratation). Les atteintes digestives sont dominées par la diarrhée ou une augmentation de la fréquence des selles (20 %). Sur le plan génital, une diminution de l'activité sexuelle associée parfois à une infertilité peut être observée dans les deux sexes. Une gynécomastie est présente chez 40 % des hommes hyperthyroïdiens. Chez la femme, spanioménorrhée, oligoménorrhée, voire aménorrhée, sont fréquentes.

Explorations paracliniques

La TSH est basse, associée à des concentrations circulantes de T4L et/ou de T3L élevées. La présence des anticorps antirécepteurs de la TSH signe une maladie de Basedow. Les anticorps antithyropéroxydases, prescrits en cas de négativité des anticorps antirécepteurs de la TSH, orientent vers le diagnostic de thyroïdite de Hashimoto en phase initiale d'hyperthyroïdie. L'iodurie des 24 heures peut être évaluée en cas de suspicion de surcharge iodée. La scintigraphie thyroïdienne est l'examen clé devant toute hyperthyroïdie. Elle permet, par l'étude de la fonctionnalité du parenchyme thyroïdien, de poser le diagnostic de maladie de Basedow (hyperfixation bilatérale symétrique homogène), de nodule toxique ou de goitre multinodulaire toxique (hyperfixation localisée unique ou multiple et extinction du parenchyme adjacent), de surcharge iodée, de thyroïdite iatrogène (lithium, interféron), de thyroïdite subaiguë, de thyrotoxicose factice (scintigraphie blanche, thyroglobuline indosable). L'échographie thyroïdienne sera systématique devant toute anomalie palpatoire et le Doppler thyroïdien pourra remplacer la scintigraphie thyroïdienne.

Traitement

Il repose sur trois options : traitement médical par anti-thyroïdiens de synthèse (maladie de Basedow, surcharge iodée), traitement radical par administration d'iode 131 (nodule toxique, goitre multinodulaire toxique, maladie de Basedow), traitement radical par thyroïdectomie totale ou lobectomie thyroïdienne selon l'étiologie. Le traitement des thyroïdites subaiguës reste symptomatique : bêtabloquants, sédatifs, anti-inflammatoires.

Hypothyroïdies acquises de l'adulte

L'hypothyroïdie acquise de l'adulte est certainement l'une des affections thyroïdiennes les plus communes, touchant 1 % de la population féminine. Sa fréquence réelle est sous-estimée en raison de la méconnaissance habituelle des formes frustes. La prépondérance féminine est particulièrement marquée au cours des formes auto-immunes (sex-ratio 6/1). L'âge moyen de survenue est de 50-60 ans avec une augmentation de fréquence avec l'âge (14 femmes sur 1 000 après 75 ans). Ses étiologies sont dominées par les

causes auto-immunes (thyroïdite d'Hashimoto) ou iatrogènes (iode, chirurgie).

Manifestations dermatologiques

Signes cutanéomuqueux communs Ils se corrigent après traitement substitutif hormonal. La peau est froide, sèche et pâle, surtout sur les surfaces d'extension. L'hypothermie résulte d'un état d'hypométabolisme et d'un réflexe cutané de vasoconstriction. La xérose est fréquente, parfois sévère, confinant à une ichtyose acquise. Elle est liée à une diminution de la sécrétion sudorale, de la synthèse épidermique de stéroïdes, de la sécrétion sébacée et sudorale. La pâleur de la peau résulte d'une rétention d'eau dans le derme et d'une accumulation de mucopolysaccharides responsable d'une modification de la réflexion de la lumière. Une caroténodermie avec coloration jaune orangé des paumes, des plantes et des sillons nasogéniens peut être observée, en rapport avec un défaut de conversion hépatique du bêta-carotène en vitamine A. Les cheveux sont secs, fragiles et cassants. La croissance des cheveux et des poils est ralentie. Une alopecie partielle ou diffuse est fréquente, avec augmentation de la proportion des cheveux télogènes. La chute du tiers externe de la queue des sourcils, des poils axillaires et pubiens est classique (fig. 1.9). Les ongles deviennent cassants (90 %) avec une pousse ralentie et des striations transversales et longitudinales. La cicatrisation cutanée est ralentie.

Myxœdème généralisé

Il constitue le signe cutané le plus caractéristique au cours de l'hypothyroïdie^{1,2}. Il se manifeste par un épaississement œdémateux généralisé de la peau, ferme, ne prenant pas le godet. Le visage apparaît caractéristique, pâle, cireux avec des lèvres épaissies et cyanosées, un nez aplati (fig. 1.10). Une chute de la paupière supérieure peut être associée, liée à une diminution de la stimulation sympathique des muscles palpébraux. L'atteinte des extrémités est responsable d'un épaississement des mains et des pieds avec des doigts boudinés, élargis, froids et cyanosés, et se complique parfois d'un syndrome du canal carpien (fig. 1.11). Au cours de formes généralisées, des épanchements des séreuses (péricarde, plèvre, péritoine), une macroglossie (fig. 1.12), des atteintes cardiaques, digestives, rhumatologiques peuvent être notés. Le myxœdème est lié au dépôt dans le derme de mucopolysaccharides acides, en particulier d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate, accompagné d'une fuite extravasculaire d'albumine et secondairement d'eau



Fig. 1.9 Dépilation du tiers externe du sourcil au cours d'une hypothyroïdie acquise



Fig. 1.10 Myxœdème généralisé : œdème pâle et cireux du visage associé à des lèvres épaissies et cyanosées

et d'électrolytes. Une altération du drainage lymphatique pourrait jouer un rôle aggravant.

Autres signes dermatologiques Ils ont été rapportés ponctuellement sans preuve évidente d'un lien formel avec l'état d'hypothyroïdie : purpura par fragilité capillaire, télangiectasies des extrémités, ulcères de décubitus, candidose cutanéomuqueuse chronique, eczéma craquelé et hyperkératose palmoplantaire.

Manifestations extracutanées

Les symptômes cliniques sont nombreux, conséquences de l'ubiquité de l'action des hormones thyroïdiennes sur leurs récepteurs tissulaires. Le syndrome d'hypométabolisme traduit le ralentissement global d'activité des principales fonctions vitales de l'organisme. Il regroupe une asthénie, à la fois physique, psychique et sexuelle, des troubles de l'attention et de la mémoire, une somnolence, une frilosité, une constipation et une prise de poids. Les signes cardiovasculaires sont évocateurs : bradycardie, péricardite, insuffisance coronaire silencieuse. Les manifestations neuromusculaires associent une fatigabilité anormale et des crampes douloureuses. Une amyotrophie ou à l'inverse une hypertrophie musculaire peuvent être présentes (bourrelet pseudomyotonique). Le syndrome d'apnées du sommeil décrit chez les hypothyroïdiens serait dû à une myopathie du diaphragme et des muscles intercostaux. Au plan neurologique, peuvent être notés des neuropathies périphériques, un syndrome du canal carpien et des manifestations cérébelleuses. Le coma myxœdémateux, rarissime de nos jours, associe un coma profond avec hypothermie majeure et pauses respiratoires.

Explorations paracliniques

Le diagnostic repose sur une élévation de la TSH alors que la diminution de la T4 libre traduit l'importance de l'hypothyroïdie. La recherche d'anticorps antithyroperoxydase en première intention est justifiée en raison de la grande fréquence des thyroïdites lymphocytaires chroniques auto-immunes ou thyroïdite d'Hashimoto en cas de présence d'un goitre. L'échographie thyroïdienne sera demandée de-



Fig. 1.11 Myxœdème généralisé : épaissement œdémateux des mains et doigts boudinés

vant toute anomalie palpatoire. La scintigraphie thyroïdienne est inutile.

Traitement

Il consiste en l'administration d'hormones thyroïdiennes, le plus souvent de la LT4 (Lévothyrox, L-Thyroxine), *per os*, en une prise le matin à jeun. Dans quelques cas, une supplémentation en T3L (Cynomel), ou une association T4L-T3L (Euthyral) peut s'avérer nécessaire.



Affections dermatologiques associées à des maladies thyroïdiennes

De nombreux désordres thyroïdiens peuvent être associés à diverses maladies dermatologiques et/ou systémiques (encadré 1.B). Parmi ces associations significatives, il faut noter : la pelade, l'urticaire, le vitiligo et la dermatite herpétiforme, dont la survenue peut justifier un bilan thyroïdien fonctionnel⁵.

La prévalence des désordres thyroïdiens associés à la pelade



Fig. 1.12 Macroglossie au cours d'un myxœdème généralisé

Affections dermatologiques et maladies thyroïdiennes

Associations significatives

- Pelade (7-24 %)
- Vitiligo (7,5-43,4 %)
- Dermatite herpétiforme (4,3-14 %)
- Urticaire (12-14 %)

Associations classiques mais rares

- Polyendocrinopathies auto-immunes
- Maladies de système
 - Dermatomyosite
 - Sclérodémie systémique, connectivite mixte
 - Syndrome de Sjögren
 - Lupus érythémateux systémique
 - Lupus érythémateux discoïde
 - Sarcoïdose

Associations ponctuelles (liste non exhaustive)

- Maladies bulleuses auto-immunes
 - Pemphigus (foliacé, vulgaire)
 - Pemphigoïde
 - Pemphigoïde gravidique
- Dermatoses neutrophiliques
 - Syndrome de Sweet
 - Pustulose sous-cornée de Sneddon
- Autres
 - Pustulose palmoplantaire
 - Mucinose érythémateuse réticulée
 - Amylose cutanée localisée
 - *Acanthosis nigricans*
 - Candidose cutanéomuqueuse chronique
 - Granulome annulaire généralisé
 - Dermatite atopique
 - Melasma
 - Lichen scléreux
 - Épidermolyse bulleuse pré-tibiale
 - Hidradénomes éruptifs
 - Trichorrexie noueuse
 - Dysplasie ectodermique hypohidrotique
 - Pseudoxanthome élastique
 - Élastolyse du derme moyen
 - Anétodermie
 - Érythème annulaire centrifuge
 - Réticulohistiocytose multicentrique
 - Maladie de Cowden et syndrome de Bannayan-Riley-Ruvacalba
 - Syndrome de Vogt-Koyanagi-Harada

1.B

varie suivant les séries de 7 à 24 %⁶. Il s'agit surtout des hypothyroïdies ou de la maladie de Basedow (fig. 1.13). Une atteinte thyroïdienne est décelée dans 7,5 à 43,4 % des cas de vitiligo. Dans la plupart des cas, il s'agit d'une thyroïdite de Hashimoto, plus rarement d'une maladie de Basedow. La topographie acrofaciale du vitiligo semble plus fréquente (fig. 1.14). Il peut précéder de plusieurs années les manifestations cliniques thyroïdiennes et son évolution n'est pas influencée par le traitement des désordres thyroïdiens^{7,8}. La prévalence d'anomalies thyroïdiennes cliniques associées à la dermatite herpétiforme varie de 4,3 à 14 % suivant les séries^{9,10} (fig. 1.15). Il s'agit le plus souvent d'hypothyroïdies, parfois de maladie de Basedow ou de goitre multinodulaire toxique. Une prédisposition génétique commune avec une présence des antigènes HLA-B8DRW3 pourrait rendre compte de cette association¹¹. La fréquence des anomalies thyroïdiennes au cours de l'urticaire chronique varie entre



Fig. 1.13 Pelade ophiasique au cours d'une maladie de Basedow

12 à 14 % selon les séries. Le traitement de l'affection thyroïdienne semble n'avoir aucune influence sur l'évolution de l'urticaire en dehors d'observations ponctuelles (fig. 1.16). En revanche, de rares observations d'urticaire chronique associée à la présence d'anticorps antithyroïdiens, mais en état d'euthyroïdie et amélioré par l'administration d'hormones thyroïdiennes ont été rapportées¹². Dans tous les cas, un examen de la thyroïde et la recherche de signes cliniques de dysthyroïdies sont souhaitables au cours de l'urticaire chronique, éventuellement complétés par des explorations biologiques (dosage de la TSH, recherche d'anticorps antithyroperoxydase).

Surrénales

Les glandes surrénales sont formées de deux tissus embryologiquement et fonctionnellement différents. La corticosurrénale sécrète trois types d'hormones stéroïdes à partir du cholestérol : les glucocorticoïdes (cortisol), les



Fig. 1.14 Vitiligo acral au cours d'une maladie de Basedow



Fig. 1.15 Dermatitis herpétiforme caractérisée par des papules et des vésicules des faces antérieures des genoux et des cuisses

minéralocorticoïdes (aldostérone) et les androgènes (testostérone) alors que la médullosurrénale produit les catécholamines (adrénaline et noradrénaline).

Corticostéroïdes

Seules seront envisagées les manifestations cutanées liées à l'excès ou aux déficiences des glucocorticoïdes.

Hypercorticismes

Le syndrome de Cushing définit l'ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes circulants. On distingue le syndrome de Cushing ACTH-indépendant au cours duquel la sécrétion cortisolique est primitivement surrénalienne et autonome, en rapport avec une tumeur sécrétante le plus souvent unilatérale et le syndrome de Cushing ACTH-dépendant qui résulte d'une stimulation des surrénales par une sécrétion excessive d'ACTH. Les hypercorticismes endogènes sont liés à la maladie de Cushing (70 % des cas) secondaire à la sécrétion inappropriée de corticotrophine (ACTH) par un adénome hypophysaire, plus rarement à la sécrétion ectopique d'ACTH (5 à 10 % des cas), à un adénome bénin de la corticosurrénale (10 à 15 % des cas) ou à un corticosurréalome malin (5 à 10 % des cas). L'hyperplasie macronodulaire des surrénales, l'hyperplasie micronodulaire pigmentée de la corticosurrénale et le syndrome de McCune-Albright constituent des étiologies exceptionnelles.

Manifestations dermatologiques¹³

La répartition des graisses cutanées est modifiée, faciotronculaire, avec un dépôt excessif dans les creux sus-claviculaires, en regard des vertèbres cervicodorsales (« bosse de bison ») et de la ceinture pelvienne (fig. 1.17). Des nodules lipomateux du tronc et de l'abdomen ou temporaux peuvent être notés. Le visage est arrondi, lunaire. Cette répartition



Fig. 1.16 Papules érythémateuses et œdémateuses de l'abdomen, confluentes en carte de géographie, au cours d'une urticaire commune

anormale des graisses contraste avec des membres grêles, liés à l'atrophie graisseuse et musculaire proximale, et une prise de poids parfois sévère. Ces anomalies couplées à une fréquente diminution de la taille et à une cyphose, secondaires à des tassements vertébraux favorisés par l'ostéoporose, confèrent un aspect clinique évocateur.

La peau est atrophique : l'épiderme est fin, à surface brillante et finement squameuse, laissant voir par transparence le tissu vasculaire dermique sous-jacent. L'épaisseur du derme est également diminuée, par baisse de synthèse du collagène, des fibres élastiques et des mucopolysaccharides, particulièrement au niveau des extrémités, pouvant être responsable d'une atrophie cutanée marquée des pulpes digitales. Il existe une fragilité vasculaire avec ecchymoses ou ulcérations, lentes à cicatriser (diminution du processus de cicatrisation liée à l'hypercorticisme), à la suite de traumatismes minimes avec pétéchies, placards



Fig. 1.17 Dépôts excessifs de graisse dans les creux sus-claviculaires et en regard des vertèbres cervico-dorsales (« bosse de bison ») au cours d'une maladie de Cushing



Fig. 1.18 Purpura pigmenté et cicatrices pseudostellaires des avant-bras compliquant une fragilité cutanée ayant révélée une maladie de Cushing

purpuriques et pseudo-cicatrices stellaires spontanées identiques au purpura sénile de Bateman (fig. 1.18). Le visage est érythrosique avec de nombreuses télangiectasies (fig. 1.19). Un *livedo* des membres inférieurs par diminution du tonus vasculaire est possible.

Des vergetures pourpres, horizontales, larges apparaissent sur les zones convexes du tronc et à la racine des membres. Ces vergetures correspondent histologiquement à la fragmentation et à la désorganisation du tissu élastique. Elles diffèrent de celles observées couramment au cours de l'adolescence, la grossesse ou l'obésité par leur profondeur, leur largeur et l'intensité de leur couleur (fig. 1.20).

Les infections cutanées sont fréquentes, parfois diffuses, favorisées par la fragilité cutanée (augmentation du risque de pénétration percutanée d'agents infectieux) et la diminution des défenses immunitaires. Elles sont le plus souvent mycosiques à *Pityrosporon* (*pityriasis versicolor*), à *Trichophyton rubrum* (onychomycoses, dermatophytie inguinale ou diffuse) ou à *Alternaria*.

L'acné papuleuse et/ou pustuleuse, sans comédons, monomorphe, est habituelle au visage et au tronc, d'intensité variable.

L'hypertrichose est en règle modérée, habituellement plus marquée sur le visage : lèvre supérieure, menton, joues. L'hirsutisme isolé ou associé à d'autres manifestations de virilisation oriente vers une cause maligne de tumeur surrénalienne.

Une hyperpigmentation similaire à celle observée au cours de la maladie d'Addison doit faire rechercher une production d'ACTH accrue liée à une maladie de Cushing ou un syndrome paranéoplasique. Cette hyperpigmentation peut également être observée quelques années après une surrenalectomie (syndrome de Nelson) ou rarement en cas de sécrétion ectopique de MSH et/ou d'ACTH par une tumeur extrasurrénalienne.

Les manifestations dermatologiques secondaires à l'administration systémique de corticoïdes sont similaires à celles du syndrome de Cushing mais sans les effets imputables aux androgènes surrénaliens : hypertrichose modérée (face latérale des joues), acné chez les adultes jeunes (avec comédons fermés). Les conséquences du passage systémique de la corticothérapie locale peuvent être similaires à celles d'une corticothérapie générale mais sont rares, notées en cas de facteurs favorisants : application sur de larges surfaces corporelles (en particulier chez l'enfant), altération de la barrière cutanée, pansements occlusifs.



Fig. 1.19 Érythrose télangiectasique du visage et du cou au cours d'une maladie de Cushing

Manifestations extracutanées

L'ostéopénie et l'ostéoporose sont classiques, atteignant préférentiellement l'os trabéculaire et le rachis. L'hypertension artérielle est fréquente et participe à la morbidité cardiovasculaire et à la surmortalité des syndromes de Cushing. Les troubles psychiatriques méritent une attention particulière : irritabilité, troubles du sommeil, tendance dépressive et troubles cognitifs sont fréquents. Plus rarement, il peut s'agir d'un véritable tableau hallucinatoire, avec risque suicidaire.

Diagnostic biologique

Il repose sur l'augmentation significative du taux de cortisol libre urinaire des 24 heures, étroitement lié à la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant le nyctémère. Il s'agit de l'exploration la plus performante pour le diagnostic de syndrome de Cushing (sensibilité de plus de 95 %). Le cortisol salivaire présente des avantages pratiques évidents : non invasif, non contraignant, et réalisé en ambulatoire à domicile. Son utilisation va se généraliser. Le test de freinage minute par la dexaméthasone comporte un dosage du cortisol matinal après la prise d'1 mg de dexaméthasone la veille à 23 heures. L'absence de freinage ($> 1,8 \mu\text{g}/\text{dl}$)

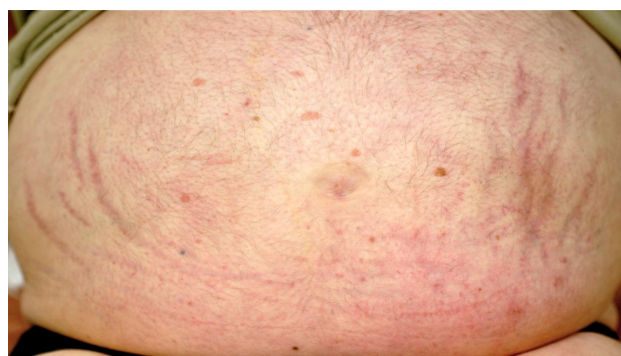


Fig. 1.20 Vergetures pourpres et larges de l'abdomen au cours d'un syndrome de Cushing paranéoplasique

atteste de la sécrétion autonome de cortisol et la nécessité de poursuivre les investigations étiologiques. Le dosage de l'ACTH permet d'orienter la suite des explorations : un taux bas d'ACTH est en faveur d'une étiologie surrénalienne tandis qu'un taux élevé d'ACTH est en faveur d'une étiologie hypophysaire ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH. Dans ces derniers cas, la réalisation de tests de stimulation (test au CRH, test au Minirin) et d'un test de freinage à la dexaméthasone fort (8 mg) permettent la différenciation entre une origine hypophysaire et une sécrétion ectopique d'ACTH. Malgré cela, dans certains cas, si le doute diagnostique persiste, un cathétérisme de sinus pétreux inférieurs pourra être envisagé. Il s'agit d'un examen invasif, nécessitant un opérateur expérimenté, qui permet d'objectiver un gradient centro-périphérique d'ACTH en cas de maladie de Cushing, et une absence de gradient dans les sécrétions ectopiques.

Traitement

Le traitement étiologique comporte la suppression de l'anomalie causale : surrénalectomie unilatérale en cas de tumeur surrénalienne, chirurgie transsphénoïdale en cas de maladie de Cushing par adénome corticotrope, exérèse tumorale en cas de sécrétion ectopique d'ACTH. En cas d'échec ou de contre-indication à la chirurgie, le traitement repose sur des anticortisoliques de synthèse : Op'DDD, kétoconazole, métopirone, étomidate. Dans les rares cas où l'hypercortisolisme peut engager le pronostic vital du patient, une surrénalectomie uni- ou bilatérale peut être indiquée.



Déficits en glucocorticoïdes

L'insuffisance surrénalienne est définie par un déficit de sécrétion des hormones corticosurréaliennes (glucocorticoïdes, minéralocorticoïdes et androgènes surréaliens).



Coll. Pr Ph. Caron, Toulouse

Fig. 1.21 Pigmentation diffuse du visage et des lèvres au cours d'une maladie d'Addison

L'insuffisance surrénalienne primitive est liée à une atteinte directe des glandes surrénales ou secondaire à un déficit corticotrope (déficit en ACTH) acquis ou fonctionnel.

La maladie d'Addison (ou insuffisance corticosurrénale auto-immune) constitue la principale étiologie (65 %), qu'elle soit isolée ou intégrée dans une polyendocrinopathie auto-immune (type 1 ou syndrome APECED, type 2 ou syndrome de Schmidt). La tuberculose rend compte de 20 % des cas. Les autres causes sont rares : adrénomyélo-neuropathie, infections mycotiques, métastases ou hémorragies bilatérales des surrénales, anticortisoliques de synthèse ou postchirurgicales (surrénalectomie bilatérale). Les insuffisances surréaliennes secondaires peuvent être organiques (pathologies tumorales de la région hypothalamo-hypophysaire) ou fonctionnelles (sevrage après une corticothérapie prolongée).

Manifestations dermatologiques¹⁴

L'hyperpigmentation cutanée est un signe précoce et spécifique de l'insuffisance surrénale primitive, pouvant la révéler dans 20 à 40 % des cas. Cette hyperpigmentation de début insidieux est souvent non reconnue par le patient, interprétée comme la persistance d'un hâle solaire. Elle est diffuse mais prédomine sur les parties découvertes (visage, cou, avant-bras), les zones normalement pigmentées (mamelons et sphère génitale), ainsi que sur les cicatrices, les zones de frottement (plis axillaires) ou sujettes aux traumatismes (coudes, genoux, tubérosités ischiales) (fig. 1.21 et 1.22). Les plis palmaires et interdigitaux, les ongles (bandes longitudinales) et le dos des articulations interphalangiennes sont atteints de façon spécifique. Il existe fréquemment une augmentation de la pigmentation des nævus préexistants ou l'apparition de nouveaux nævus et les cheveux deviennent plus foncés. La muqueuse buccale est le siège de taches brunes, gris bleu (ardoisées), arrondies ou en nappes sur la face interne des joues, le palais, les gencives, les lèvres et parfois la langue (fig. 1.23). L'atteinte des muqueuses conjonctivale, génitale et anale est fréquente. Histologiquement, il existe une surcharge en mélanine de l'assise basale épidermique sans augmentation du nombre de mélanocytes. Cette hypermélanose est liée à une stimulation directe de la synthèse de mélanine induite par la sécrétion de β -MSH. Cette hormone dérive du clivage d'une



Coll. Pr Ph. Caron, Toulouse

Fig. 1.22 Pigmentation d'une main avec renforcement de la coloration brune en regard des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes



Coll. Dr. S. Barbarot, Nantes

Fig. 1.23 Taches gris bleu, ardoisées, de la face dorsale de la joue au cours d'une maladie d'Addison

glycoprotéine : la pro-opiomélanocortine sécrétée par l'hypophyse en réponse à l'insuffisance surrénale et secondaire à l'absence de rétrocontrôle négatif du cortisol. Cette origine hormonale explique l'absence d'hyperpigmentation lors des insuffisances surrénales d'origine hypophysaire.

D'autres signes cutanés sont inconstamment rapportés :

- une xérose cutanée, voire un état ichtyosiforme ;
- une chute des poils axillaires et pubiens chez les femmes postpubères par diminution du taux d'androgènes circulants ;
- l'association à un vitiligo (10 %), à une pelade ou à une candidose cutanéomuqueuse, notamment dans le cadre des polyendocrinopathies ;
- des fibroses et des calcifications auriculaires et tendineuses.

Manifestations extracutanées

Certains signes sont communs à l'insuffisance surrénale qu'elle soit primitive ou secondaire. L'asthénie est le signe le plus précoce. Typiquement absente au réveil, elle s'aggrave au long de la journée pour être maximale le soir et en cas d'effort physique. Il s'agit d'une asthénie physique, psychique et sexuelle. L'hypotension artérielle, conséquence de l'hypovolémie, est liée au déficit minéralocorticoïde. Les troubles digestifs se caractérisent par une tendance à la constipation et une anorexie. L'amaigrissement est plurifactoriel : déplétion sodée du déficit minéralocorticoïde, anorexie, et carence en androgènes surrénaliens générant une réduction de l'anabolisme musculaire.

Diagnostic biologique

Une cortisolémie à 8 heures inférieure à 3 µg/dl permet d'affirmer le diagnostic tandis qu'une valeur supérieure à 19 µg/dl exclut le diagnostic. En cas de valeur intermédiaire, il convient de réaliser un test de stimulation par le synacthène ou un test à la métopirone ou à l'hypoglycémie insulinique. Ainsi une cortisolémie inférieure à 22 µg/dl sous stimulation fait le diagnostic d'insuffisance surrénale primitive. Un déficit minéralocorticoïde sera évoqué devant une hyponatrémie associée à une hyperkaliémie et confirmé par une augmentation de la rénine alors que l'aldostéronémie est basse. La valeur des concentrations d'ACTH confirmera le diagnostic d'insuffisance surrénale primitive en cas d'ACTH élevée ou centrale en cas d'ACTH normale ou basse.

Traitement

Il est substitutif et doit être poursuivi à vie, avec un double objectif : la correction du déficit glucocorticoïde et du déficit minéralocorticoïde (seulement en cas d'insuffisance surrénale primitive). La substitution glucocorticoïde comporte de l'hydrocortisone *per os*, à la dose journalière de 20 à 30 mg, répartie en 2 ou 3 prises. La substitution minéralocorticoïde repose sur l'administration de 9α-fludrocortisone à la dose de 50 à 200 µg/j en une seule prise. Une éducation stricte du patient doit être réalisée : régime normosodé, proscrire tout traitement par diurétiques et laxatifs, doubler la posologie d'hydrocortisone en cas de fièvre, de stress aigu ou de grande chaleur.



Phéochromocytome

Le phéochromocytome est une tumeur développée aux dépens des cellules chromaffines de la médullosurrénale alors que les paragangliomes sont développés à partir de résidus embryonnaires chromaffines extrasurrénaux, sécrétant des catécholamines (adrénaline, noradrénaline). Il s'agit d'une tumeur rare, bilatérale chez 10 % des patients, maligne dans 10 % des cas, potentiellement létale, qui représente 0,1 à 1 % des causes d'hypertension artérielle.

Son diagnostic clinique repose sur l'association d'une hypertension artérielle permanente ou paroxystique et de la triade céphalées, sueurs et palpitations. Il sera confirmé biologiquement sur l'augmentation franche des catécholamines et des dérivés méthoxylés (méthanéphrines, normétanéphrines), urinaires et sanguins. La localisation tumorale se fera sur la tomодensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique nucléaire associée à une scintigraphie au MIBG (I-méta-iodo-benzyl-guanidine) pour les localisations extrasurrénales ou multiples. Le traitement est chirurgical après préparation médicale en milieu spécialisé. Les manifestations dermatologiques du phéochromocytome sont rares, dominées par les crises sudorales (environ deux tiers des cas), associées à une pâleur faciale (40 %) lors des accès paroxystiques d'hypertension artérielle¹⁵. Les crises sudorales sont généralisées, profuses, survenant pendant ou immédiatement après un pic hypertensif, accompagnées d'une sensation de chaleur. En revanche, la survenue de flushes du visage est rare et oriente vers d'autres étiologies (syndrome carcinoïde, mastocytose...). Le diagnostic différentiel peut se poser de façon exceptionnelle lors d'intoxication au mercure (acrodyne).

Plus rarement surviennent des signes d'ischémie périphérique compliquée de nécroses cutanées distales (fig. 1.24). Le mécanisme physiopathologique en cause serait un vasospasme des vaisseaux cutanés avec baisse du débit sanguin cutané, due en partie à la norépinéphrine. Un mécanisme similaire est incriminé dans la survenue de manifestations ischémiques viscérales extracutanées (cardiaques, digestives, rénales, neurologiques). La dopamine, dont la sécrétion est fréquemment augmentée au cours des phéochromocytomes, pourrait être aussi impliquée.

D'autres manifestations cutanées inhabituelles ont été rapportées ponctuellement : kératodermie palmoplantaire, vasculite cutanée, *livedo* réticulaire, érythrocyanose des extrémités avec nodules sous-cutanés et ulcérations suspendues en regard des tendons d'Achille, macules hypochromiques des membres inférieurs, urticaire chronique et *granulosis rubra nasi*.

L'association phéochromocytome et neurofibromatose de



Fig. 1.24 Nécrose digitale d'un orteil révélateur d'un phéochromocytome (Bessis D, Dereure O, Le Quellec A *et al.* [Pheochromocytoma manifesting as toe necrosis]. *Ann Dermatol Venereol* 1998 ; 125:185-187)

type 1 reste rare mais classique, cette dernière affection étant notée dans 5 % des cas de phéochromocytome. Par ailleurs, le phéochromocytome peut être observé au cours de la maladie de von Hippel-Lindau, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Sturge-Weber, ou s'intégrer dans le cadre des syndromes des néoplasies endocriniennes multiples de type IIa ou IIb.

Hypophyse



Acromégalie

L'acromégalie résulte d'une hypersécrétion d'hormone de croissance par un adénome de l'antéhypophyse dans plus de 95 % des cas. Sa prévalence est rare, estimée entre 40 et 70 cas par million d'habitants et son diagnostic est tardif (délai diagnostique de 4 à 10 ans) en raison de la lenteur évolutive des signes cliniques. L'âge moyen au diagnostic est de 40-45 ans. L'étiologie principale est un adénome hypophysaire, le plus souvent supracentimétrique. Le diagnostic d'une acromégalie chez un sujet de moins de 35 ans orientera vers une atteinte syndromique (néoplasie endocrinienne multiple de type 1, mutation du gène *AIP*, syndrome de McCune-Albright).

Manifestations dermatologiques

La principale manifestation dermatologique de l'acromégalie est un épaissement cutané, marqué par de grosses rides, des pores dilatés et une sudation excessive fréquente^{16,17} (fig. 1.25). Il s'associe à une hypertrophie des os et des cartilages responsable d'un syndrome dysmorphique caractéristique. Ces anomalies morphologiques sont le plus souvent d'apparition insidieuse, non remarquées par le malade ou la famille. Elles prédominent au visage et aux extrémités :

- au visage : les traits sont grossiers, élargis, avec saillie des arcades sourcilières et des pommettes, nez élargi, prognatisme (fig. 1.26) et écartement des dents avec gêne de l'articulé dentaire, lèvres épaissies et protrusives, augmentation du volume de la langue associée à une hypertrophie des cordes vocales (voix rocailleuse),

augmentation du volume crânien (signe du chapeau) avec un cuir chevelu épaissi parcouru de bourrelets et de sillons réalisant un aspect de *cutis verticis gyrata* (fig. 1.27) ;

- aux extrémités : mains larges, épaisses, prenant un aspect carré avec des doigts boudinés (signe de l'alliance), élargissement avec augmentation de l'épaisseur de l'avant-pied (changement de pointure de chaussure), ongles courts, plats et épaissis à croissance rapide (fig. 1.28).

Les différentes modifications cutanées sont rapidement réversibles après traitement tandis que les signes d'hypertrophie osseuse persistent.

À l'examen histologique, l'épaississement cutané concerne le derme et est lié à l'accumulation de tissu conjonctif de la matrice et à un œdème interstitiel par dépôt de mucopolysaccharides acides (acide hyaluronique). Ces modifications sont liées à une action directe de l'hormone de croissance (GH) sur les récepteurs fibroblastiques.

Parmi les autres signes cutanés plus rarement rapportés mais classiques, il faut noter : une sécrétion sébacée augmentée, une hypertrichose (50 %), une hyperpigmentation diffuse (40 %), des fibromes cutanés multiples (30 %), un *acanthosis nigricans*, parfois révélateur de l'affection. Des observations ponctuelles de kératoses séborrhéiques profuses (fig. 1.29), d'acné, ainsi que des associations à une mastocytose cutanée, un *pyoderma gangrenosum* et un psoriasis ont été décrits.

Manifestations extracutanées

Les signes fonctionnels et généraux sont dominés par une asthénie, des sueurs, surtout nocturnes et malodorantes, des céphalées, des paresthésies des mains, un syndrome de Raynaud inconstant, des douleurs articulaires. Les principales complications sont dominées par l'atteinte cardiovasculaire (hypertension, insuffisance cardiaque), le syndrome d'apnée du sommeil, le diabète et le risque de tumeurs associées (cancer colique).

Diagnostic biologique et morphologique

La confirmation diagnostique repose sur la mise en évidence d'une augmentation de la concentration d'IGF-1, d'une élévation des concentrations plasmatiques d'hormone de croissance (GH) et d'une absence de freinage de la GH lors d'une charge en glucose (hyperglycémie provo-



Fig. 1.25 Rides profondes et épaisses et pores dilatés du front au cours d'une acromégalie



Fig. 1.26 Traits élargis avec saillie des arcades sourcilières, des pommettes et prognatisme

quée orale avec 75 g de glucose). Une concentration inférieure à 0,4 ng/ml sur le cycle de GH ou inférieure à 1 ng/ml lors de l'HGPO permet d'éliminer le diagnostic. La localisation anatomique de l'adénome hypophysaire est apportée par l'imagerie par résonance magnétique.

Traitement

Le seul traitement curatif est l'exérèse de l'adénome par voie rhinoseptale, dont le succès dépend du volume tumoral. En cas de microadénome (< 1 cm), le pourcentage de succès chirurgical est de 90 %, diminuant à 50 % en cas de macroadénome (> 1 cm). Les analogues de la somatostatine (octréotide, lanréotide) sont indiqués, à la fois par leur effet freinateur de la sécrétion somatotrope mais aussi par leur effet antitumoral : préparation à la chirurgie en cas de macroadénome, ou de non-guérison chirurgicale. Depuis 2003, un antagoniste du récepteur de la GH, le pegvisomant (Somavert), a enrichi l'arsenal thérapeutique dans l'acromégalie ; il reste réservé aux patients opérés, non guéris et non contrôlés par les analogues de la somatostatine, et son utilisation peut être marquée par l'apparition de lipodystrophie au site d'injections¹⁸. Les agonistes dopaminergiques et en particulier la cabergoline (Dostinex) sont indiqués en cas d'adénomes mixtes somato-lactotropes (GH-Prolactine). La radiothérapie hypophysaire, autrefois lar-



Fig. 1.27 Bourrelets et sillons du scalp au cours d'un *cutis verticis gyrata* associé à une acromégalie



Fig. 1.28 Mains larges, épaisses et d'aspect carré au cours d'une acromégalie

gement utilisée, n'a aujourd'hui guère d'indication dans l'acromégalie. À ce jour, grâce à ces différents outils thérapeutiques, plus de 80 % des patients atteints d'acromégalie ont un taux d'IGF-1 normalisé.

Hypopituitarisme

L'hypopituitarisme est lié à une insuffisance partielle ou complète de sécrétion des hormones de l'antéhypophyse. Il peut résulter :



Fig. 1.29 Kératoses séborrhéiques profuses du tronc au cours d'une acromégalie

- soit d'une atteinte de l'hypophyse antérieure : tumorale sécrétante ou non, vasculaire, en particulier lors de nécrose du post-partum (syndrome de Sheehan), ou iatrogène (radiothérapie, chirurgie) ;
- soit d'une atteinte hypothalamique : tumorale (craniopharyngiome), inflammatoire ou infectieuse.

Manifestations dermatologiques

La principale manifestation cutanée de l'hypopituitarisme est une hypopigmentation¹⁹. Celle-ci est diffuse, particulièrement marquée au niveau des aréoles mammaires et des organes génitaux externes (fig. 1.30). Elle s'accompagne d'une coloration jaunâtre des sillons nasogéniens et des régions palmoplantaires (caroténodermie) semblable à celle observée au cours de l'hypothyroïdie. Le mécanisme physiopathogénique de cette hypopigmentation est plurifactoriel : anémie, diminution du flux sanguin cutané, diminution de la mélanine intraépidermique par déficit de sécrétion des hormones régulant la pigmentation mélanocytaire (MSH, β -lipotrophine).

Les autres signes cutanés sont marqués par une peau fine, froide, sèche, lisse et un peu infiltrée. Au visage, un œdème modéré, l'absence de grosses rides avec petites rides périorbitaires et péribiliaires donnent un aspect à la fois juvénile et vieillot.

Les cheveux sont fins et secs, la pousse de la barbe est ralentie avec une fréquente dépilation axillaire et pubienne. Les ongles sont fins, fragiles et opaques et leur pousse est ralentie. La sécrétion sébacée et sudorale est diminuée.

Manifestations extracutanées

Les signes cliniques de l'insuffisance antéhypophysaire sont souvent de début insidieux et dépendent de l'intensité et de la nature de la déficience hormonale (corticotrope, thyrotrope, gonadotrope ou hormone de croissance). L'expression clinique varie avec l'âge : retard de croissance chez l'enfant, retard pubertaire et statural chez l'adolescent, sou-



Fig. 1.30 Hypopigmentation diffuse du tronc au cours d'un hypopituitarisme

vent non diagnostiqué chez l'adulte en raison de son caractère insidieux, et responsable d'une altération de l'état général et d'une hyponatrémie par dilution fréquente chez la personne âgée. La présence d'un diabète insipide fera plutôt évoquer une maladie infiltrative de la région hypothalamique ou une complication de la chirurgie de cette région.

Les signes en faveur d'un déficit gonadotrope associent une disparition de la libido et de la fonction érectile chez l'homme, une aménorrhée sans bouffées de chaleur et une atrophie des muqueuses vaginales et vulvaires responsables de dyspareunie chez la femme en période d'activité génitale. Les principaux signes en faveur d'un déficit corticotrope sont une asthénie, une hypotension, des manifestations de type hypoglycémique, une anorexie et un amaigrissement. Les signes en faveur d'un déficit thyrotrope associent une dépilation, une asthénie, une frilosité et une tendance à la prise de poids. Les signes en faveur d'un déficit somatotrope sont une fatigabilité musculaire, une asthénie à l'effort, une tendance à l'adiposité abdominale et une diminution de la masse musculaire. En revanche, il n'y a pas de signe clinique de l'insuffisance lactotrope, à l'exception d'une absence de montée de lait en post-partum.

Diagnostic biologique et morphologique

Les tests biologiques permettent le diagnostic des différents déficits hormonaux :

- corticotrope : les tests de référence sont l'hypoglycémie insulinaire, le test à la métopirone et le test au synacthène (voir « Déficits en glucocorticoïdes », p. 10) ;
- thyrotrope : les concentrations basses de T4L contrastant avec une TSH le plus souvent normale ou basse mais inadaptée ;
- gonadotrope : chez la femme en période d'activité génitale, le diagnostic est clinique (aménorrhée sans bouffées de chaleur). La biologie fait état d'un taux sérique d'oestradiol bas associé à un taux de gonadotrophines

hypophysaires basses ou normales. Chez la femme ménopausée, le diagnostic se fait également sur un taux normal ou bas de gonadotrophines hypophysaires. Chez l'homme, le diagnostic, orienté par la clinique, se fera sur des concentrations basses de testostéronémie totale sans élévation des gonadotrophines hypophysaires ;

- somatotrope : il ne se recherche que lorsqu'un traitement substitutif par GH est indiqué. Deux tests de stimulation de la GH sont alors nécessaires : l'hypoglycémie insulinique et le test au GHRH ;
- lactotrope : exceptionnel, il se manifeste par des taux plasmatiques de prolactine effondrés.

L'IRM de la région hypothalamo-hypophysaire est indispensable devant tout hypopituitarisme, à la recherche de lésions hypophysaires ou suprahypophysaires tumorales, adénomateuses, néoplasiques, kystiques, infectieuses ou infiltratives.

Traitement

Il repose sur la substitution des axes atteints (à l'exception de l'axe lactotrope) :

- axe corticotrope : hydrocortisone *per os* à la dose de 15 à 20 mg/jour en 2 à 3 prises ;
- axe thyroïdienne : lévothyroxine *per os* à la dose de 1 à 1,2 µg/kg/j en 1 prise ;
- axe gonadotrope : chez la femme, traitement œstroprogestatif ; chez l'homme, esters de testostérone par voie injectable intramusculaire tous les 28 jours, gel percutané de testostérone naturelle en application quotidienne, patch transdermique de testostérone toutes les 72 heures ;
- axe somatotrope : GH par voie sous-cutanée en injection quotidienne.

Parathyroïdes

La parathormone (PTH) est responsable de la régulation du flux de calcium entre les compartiments intracellulaires et extracellulaires au niveau des tissus cibles (rein, os) et du métabolisme de la vitamine D. Le mode d'action exact de la PTH et la localisation d'éventuels récepteurs cutanés sur la peau restent cependant mal connus.

Hyperparathyroïdies

Les hyperparathyroïdies peuvent être d'origine primitive, liées dans 90 % des cas à un adénome isolé, plus rarement à une hyperplasie diffuse, des adénomes multiples, un carcinome, ou d'origine secondaire, liées à une insuffisance rénale chronique, une ostéomalacie ou une pseudohyperparathyroïdie. L'hyperparathyroïdie primitive représente en fréquence actuellement la troisième cause d'endocrinopathie après le diabète et l'hypothyroïdie. Elle est asymptomatique dans 80 % des cas. Son diagnostic est basé sur l'association d'une hypercalcémie et d'une augmentation de concentration de la parathormone (PTH).

Manifestations dermatologiques²⁰

Elles sont rares au cours de l'hyperparathyroïdisme et des hypercalcémies en général, et sont le plus souvent secondaires à une insuffisance rénale. Elles consistent en des calcifications sous-cutanées (calcinose métastatique), caractérisées par des papules ou des nodules blancs, fermes, de disposition linéaire ou sous la forme de plaques infiltrées, parfois inflammatoires ou ulcérées, laissant sourdre une substance crayeuse de coloration blanc jaunâtre. Leur localisation se fait symétriquement autour des grosses articulations, en regard des sites d'injection ou des lésions de grattage. Un prurit plus ou moins sévère est classiquement associé mais de mécanisme non univoque.

Ces dépôts calciques s'observent lorsque le produit phosphocalcique est élevé, excédant une valeur seuil de 70. L'évolution peut être favorable après traitement par fixateur de phosphore (carbonate de calcium) et régime pauvre en phosphates. La parathyroïdectomie peut dans certains cas permettre une disparition complète des lésions cutanées.

Manifestations extracutanées

Elles sont essentiellement en rapport avec l'hypercalcémie et associent des signes généraux (asthénie générale et musculaire), rénaux (syndrome polyuro-polydipsique, lithiase rénale), digestifs (anorexie, constipation, nausées, vomissements), neuropsychiques (apathie, somnolence, confusion, psychose, coma) et cardiovasculaires (hypertension, raccourcissement QT à l'ECG). Certains signes cliniques peuvent orienter vers le diagnostic d'hyperparathyroïdie : douleurs osseuses calmées par le repos, tuméfactions osseuses voire fractures spontanées. Ils sont le reflet de l'hyperabsorption due à l'augmentation de l'activité ostéoclastique PTH dépendante.

Diagnostic biologique et morphologique

La limite supérieure de la calcémie au-delà de laquelle on définit une hypercalcémie est de 105 mg/l (soit 2,63 mmol/l). La calcémie ionisée est un meilleur reflet de l'hypercalcémie puisqu'elle est l'élément fondamental de la régulation de la sécrétion de parathormone. On parle d'hypercalcémie lorsque la calcémie ionisée dépasse 1,40 mmol/l. Devant toute hypercalcémie, le dosage de PTH est indiqué. La coexistence d'une hypercalcémie, même mineure et d'une valeur élevée ou normale (mais inappropriée) de PTH, oriente vers le diagnostic d'hyperparathyroïdie primaire. La calciurie est augmentée tandis que la phosphorémie est basse (50 % des cas). L'échographie des parathyroïdes et la scintigraphie au sestamibi sont les deux examens indiqués à la recherche d'un adénome parathyroïdien. Le scanner ou l'IRM cervicomédiastinaux peuvent être indiqués à la recherche d'un adénome parathyroïdien ectopique. Tous ces examens ne se justifient que si l'indication chirurgicale est posée.

Traitement

La chirurgie parathyroïdienne conventionnelle ou mini-invasive sera réservée aux sujets de moins de 50 ans et aux situations suivantes : hypercalcémies malignes > 120 mg/l (3 mmol/l) ; lithiases rénales et hypercalciurie ; HTA non contrôlée ; ostéoporose sévère ; troubles neuropsychiatriques. Les traitements médicaux reposent sur les biphosphonates, la calcitonine et plus récemment le traitement calcimimétique (cinacalcet, Mimpara) qui permet une freination de la sécrétion de PTH.

Hypoparathyroïdies

Les étiologies des hypoparathyroïdies sont congénitales (agénésie des parathyroïdes), postchirurgicales (chirurgie des parathyroïdes ou de la thyroïde) ou auto-immunes, isolées ou s'intégrant dans le cadre d'une polyendocrinopathie. Leur diagnostic est évoqué devant l'association d'une calcémie basse et d'un taux de PTH normal ou bas.

Manifestations dermatologiques¹⁷

Les modifications cutanéophanéariennes sont communes à toutes les étiologies d'hypoparathyroïdie. La peau est sèche et squameuse. Les ongles sont opaques, striés, cassants avec des lignes transversales (lignes de Beau). Les cheveux sont fins, raréfiés et une alopecie est parfois notée. Des observations isolées de dermatite eczématiforme ou hyperkératosique, d'impétigo herpétiforme, d'érythrodermie desquamative, d'hyperpigmentation diffuse ont été rapportées. Ces anomalies semblent en rapport avec la baisse de la calcémie plutôt que la baisse de la PTH et se normalisent par des apports calciques.

Manifestations extracutanées

La clinique dépend de la sévérité et de la durée de l'installation de l'hypocalcémie. Les signes cliniques sont :

- neuromusculaires : paresthésies distales et péri-buccales, signe de Chvostek et de Trousseau, voire crise de tétanie ;
- dentaires : hypoplasie dentaire, altération de l'émail dentaire et caries dentaires en cas de début dans l'enfance de l'hypocalcémie ;
- oculaires : la cataracte est une manifestation évocatrice et de topographie caractéristique, sous-capsulaire antérieure et postérieure, épargnant le noyau central du cristallin. Elle concerne près d'un tiers des patients après quatre ans d'hypocalcémie ;
- neurologiques : calcifications des noyaux gris centraux (syndrome de Fahr) et calcifications des tissus mous ;
- osseuses : déminéralisation osseuse diffuse avec risque de fractures et de tassements vertébraux ;
- neuropsychiques : agitation, insomnie, trouble dépressif et crises comitiales possibles, surtout en cas de baisse brutale de la calcémie.

Diagnostic biologique

Il est affirmé par l'association d'une hypocalcémie (calcémie ionisée inférieure à 47 mg/l [1,17 mmol/l]) à une PTH basse ou normale. La phosphorémie est élevée en rapport avec l'hypocalcémie.

Traitement

L'hypocalcémie aiguë est une urgence médicale. Son traitement repose sur l'administration de calcium par voie intraveineuse. Au cours de l'hypoparathyroïdie, l'utilisation des dérivés 1 α hydroxylés de la vitamine D est préconisée : 1 α (OH)D₃ ou alfalcidion (un alfa) et 1,25(OH)2D₃ ou calcitriol (Rocaltrol). Une supplémentation en calcium peut s'avérer nécessaire à l'initiation du traitement par les dérivés de la vitamine D.

Diabète sucré

Le diabète sucré (DS) touche 4 % de la population générale tous âges confondus et 7 % de la population de sujets âgés de plus de 65 ans. Il se définit par une glycémie à jeun sur sang veineux supérieure à 1,26 g/l à deux reprises ou par une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieure à 2 g/l. En pratique, on ne recourt plus au test d'hyperglycémie orale provoquée. La classification du diabète sucré a été révisée en 1997 et comprend plusieurs formes.

- Type 1 : diabète insulino-dépendant par destruction spécifique des cellules β des îlots de Langerhans conduisant à une carence en insuline le plus souvent totale. Il concerne 1 diabétique sur 5²¹. Il touche principalement l'enfant et l'adulte jeune avant 35 ans (incidence maximale entre 10 et 14 ans). Sa prévalence en France est estimée à 200 000 sujets et son incidence annuelle entre 7,2 à 7,8 pour 100 000. Chez l'enfant ou l'adulte jeune, sa révélation repose sur des symptômes apparaissant généralement de façon aiguë : polyurie, amaigrissement, asthénie inhabituelle, douleurs abdominales²². L'acidocétose est révélatrice dans 50 % des cas, établie par la recherche de présence d'acétone dans les urines ou d'une élévation de la cétonémie sur sang capillaire. La mesure du taux du peptide C (peptide de connexion de la proinsuline) permet une évaluation de l'insulinosécrétion résiduelle. Dans la grande majorité des cas (95 %), la présence de marqueurs d'auto-immunité anti-cellules d'îlot (anticorps anti-insuline, anti-GAD et anti-IA2) peut être mise en évidence lors du diagnostic permettant de définir le diabète de type 1 « auto-immun ».
- Type 2 : il touche en moyenne 80 % des sujets diabétiques, généralement chez un patient de plus de 40 ans, en surcharge pondérale (indice de masse corporelle (IMC) \geq 25) ou obèse (IMC \geq 30)²³. Dans 80 % des cas, la présence d'une hypertension artérielle et/ou d'une dyslipidémie associée permet d'affirmer l'existence d'un syndrome métabolique. La présence d'une hérédité familiale de 1^{er} degré est notée dans un tiers des cas. En présence d'un tableau clinique évocateur, le dosage de l'insulinémie, du peptide C ou la recherche d'anticorps anti-GAD ou anti-IA2 n'est pas nécessaire. L'hyperglycémie résulte d'une réduction du captage périphérique du glucose et d'une augmentation de la production glucosée hépatique, liées à une diminution de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.
- Autres diabètes spécifiques : pancréatiques (pancréatite, cancer du pancréas, mucoviscidose...), liés aux endocrinopathies (acromégalie, syndrome de Cushing, glucagonome...), médicamenteux ou toxiques, infectieux (rubéole congénitale, cytomégalovirus...), génétiques (défauts de la fonction des cellules β des îlots de Langerhans, de l'action de l'insuline) ou associés à d'autres syndromes génétiques (syndrome de Down, syndrome de Klinefelter...) et dysimmunitaires.
- Diabète gestationnel : il est défini comme une intolérance au glucose de sévérité variable, apparue ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quelle que soit son évolution dans le post-partum.



Classification et prévalence des manifestations dermatologiques du diabète

La classification des différentes manifestations dermatologiques du DS doit rester clinique, en l'absence de connaissance précise actuelle de leurs mécanismes physiopathologiques et de leur possible intrication. On distingue 1^o les dermatoses significativement associées au DS; 2^o les dermatoses infectieuses liées au DS; 3^o les dermatoses dont l'association au DS est discutable; 4^o les complications cutanéomuqueuses des traitements antidiabétiques (tableau 1.1). Le pied diabétique n'est pas abordé dans ce chapitre.

Une seule étude prospective européenne récente permet d'estimer la prévalence moyenne des complications cutanées au cours du DS (infectieuses ou non et en dehors du pied diabétique) à 54 % des patients diabétiques insulino-dépendants (DID) et 61 % des patients non insulino-dépendants (DNID)²⁴. La prévalence des dermatoses non infectieuses au cours du DS a été étudiée dans une étude prospective française récente et évaluée à 56 % des patients DID contre 70 % des patients DNID²⁵.



Dermatoses significativement associées au diabète

Dermopathie diabétique

La dermopathie diabétique (DD) constitue la manifesta-

Tableau 1.1 Principales manifestations dermatologiques et prévalence moyenne (%) au cours du diabète sucré

Dermatoses significativement associées au diabète	Dermopathie diabétique (15-25 %)	
	Nécrobiose lipoidique (1-2 %)	
	<i>Acanthosis nigricans</i> (6-8 %, surtout DNID)	
	Sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire (40 %)	
	Papules de Huntley (75 %)	
	Scléroedème de Buschke (rare, surtout DNID)	
	Dermatose perforante (rare, surtout DID)	
	Bullose des diabétiques (rare)	
	Dermatoses infectieuses liées au diabète	Infections bactériennes
		Infections mycosiques
Infections parasitaires		
Dermatoses dont l'association au diabète est discutable	Xérose cutanée (6-40 %)	
	Prurit <i>sine materia</i> (10 %)	
	Érythrose faciale (1-25 %)	
	Xanthochromie (1,5-12 %)	
	Capillarite purpurique et pigmentée (0,5-20 %, surtout DNID)	
	Granulome annulaire (0,5-1 %)	
	Maladie de Dupuytren (2 %)	
	Vitiligo (0,4 à 9 %, surtout DID)	
	Pelade (0,9 à 2,7 %, surtout DID)	
	Dermatite herpétiforme (rare)	
	Xanthomes éruptifs (rare)	
	Syringomes à cellules claires (rare)	
	Complications cutanéomuqueuses des traitements antidiabétiques	Éruptions liées aux antidiabétiques oraux
Réactions cutanées aux insulines		

tion cutanée la plus fréquente du DS et touche en moyenne 15 à 25 % des diabétiques. Elle est plus fréquemment observée chez l'homme (sex-ratio de 2/1), âgé de plus de 50 ans et souffrant d'un DS ancien. La prévalence de la dermopathie diabétique augmente en cas de complications microangiopathiques associées²⁶. À titre d'exemple, dans une série de 173 patients atteints de DS, la prévalence de la DD était estimée à 52 % en présence d'une complication microangiopathique et à 81 % en présence de 3 complications microangiopathiques (néphropathie, neuropathie et rétinopathie)²⁷. Cependant, dans cette même série, aucune complication microangiopathique n'était mise en évidence chez 21 % des patients avec DD. L'étiologie exacte de la DD reste hypothétique, impliquant une atteinte microcirculaire ischémique locale et/ou un trouble de la cicatrisation cutanée révélé par un traumatisme minime. La DD débute par de petites macules ou papules rouges laissant la place en quelques jours à des macules plus ou moins atrophiques et déprimées en superficie, brunes, bien délimitées, typiquement rondes et de moins d'1 cm de diamètre (fig. 1.31). Des macules linéaires (jusqu'à 2,5 cm) peuvent également être présentes et sont évocatrices. Ces lésions sont asymptomatiques, indolores et non prurigineuses. Elles touchent avec prédilection les crêtes tibiales, de façon bilatérale et asymétrique, et sont facilement confondues avec des cicatrices post-traumatiques. Plus rarement, elles peuvent être présentes sur les membres supérieurs, les cuisses, le tronc et la partie inférieure de l'abdomen. La survenue de macules atrophiques pigmentées pré-tibiales isolées et similaires à la DD peut s'observer chez le patient non diabétique, mais la présence d'au moins 4 macules typiques de DD est considérée comme spécifique du DS. Le diagnostic différentiel peut se poser avec la capillarite purpurique et pigmentée des jambes, fréquemment associée à la DD et de prévalence augmentée au cours du DS²⁸. L'examen histologique n'a d'intérêt qu'en cas de doute diagnostique. Il révèle un épiderme atrophique, une hyperpigmentation de la basale, un derme œdématisé comportant des vaisseaux à parois épaissies (coloration PAS positive), une extravasation d'érythrocytes et d'hémossidérine et un infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire discret. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors d'une protection contre les traumatismes.

Acanthosis nigricans

L'*acanthosis nigricans* (AN) se caractérise par des plaques d'aspect gris sale ou noirâtre, à limites floues, atteignant symétriquement les aisselles (fig. 1.32), la nuque, les faces



Fig. 1.31 Dermopathie diabétique : macules rouges et blanches atrophiques de la face antérieure de jambe



Fig. 1.32 *Acanthosis nigricans* : pigmentation brun gris de l'aisselle, du pli sous-mammaire et du flanc

latérales du cou (fig. 1.33), les régions anogénitales, la face interne des cuisses, les plis des coudes et des genoux, l'ombilic ainsi que l'aréole des seins²⁹. Il s'y associe une exagération des plis et des sillons conférant à la peau un aspect rugueux. Au niveau de ces territoires, plus particulièrement sur le bord libre des paupières, les aisselles et les cuisses, peuvent se développer des papillomes pédiculés et des végétations (acrochordons). Au niveau du dos des mains et des pieds, des formations verruqueuses parsemées de crêtes cornées hyperkératosiques et jaunâtres sont classiques (fig. 1.34). Les paumes et les plantes prennent parfois un aspect de pachydermatoglyphie caractérisé par un épaississement cutané jaunâtre et une accentuation des plis des paumes. L'atteinte de la muqueuse buccale est fréquente (un tiers des cas), peu ou pas pigmentée, située généralement sur les lèvres et la langue et marquée par des proliférations papillomateuses et des fissures parfois profondes. L'histologie cutanée met en évidence des anomalies non spécifiques papillomateuses, une hyperkératose orthokératosique, une acanthose modérée et une pigmentation de la basale. La présence d'un AN au cours du DNID et/ou de l'obésité témoigne généralement d'un hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance acquise par diminution du nombre des récepteurs fonctionnels à l'insuline^{29,30}. L'AN constitue également le marqueur de nombreuses endocrinopathies ayant en commun une insulino-résistance :

- type A, par défaut qualitatif ou quantitatif du récepteur à l'insuline, comme au cours du syndrome HAIR-AN, associant chez la femme jeune un hirsutisme avec signes



Fig. 1.33 *Acanthosis nigricans* : pigmentation brun gris de la face latérale du cou

- de virilisation et syndrome des ovaires polykystiques ;
- type B, par production d'auto-anticorps dirigés contre le récepteur à l'insuline, comme au cours du lupus érythémateux systémique, la sclérodermie, la dermatomyosite ou la thyroïdite d'Hashimoto ;
- type C, rare, cliniquement semblable au type A mais lié à un dérèglement de la transduction du signal de l'insuline en aval du récepteur.

Le principal mécanisme physiopathogénique repose sur une fixation de l'insuline circulante plasmatique en excès sur les récepteurs cutanés kératinocytaires à l'IGF (*insulin-like growth factor*) entraînant la stimulation et la prolifération des kératinocytes et une hyperkératose épidermique secondaire.

Le traitement de l'AN au cours du DNID repose sur une réduction de la surcharge pondérale (régime calorique, exercices physiques). La diminution de l'hyperinsulinisme par



Fig. 1.34 Kératoderme palmaire orangée, verruqueuse avec accentuation des dermatoglyphes au cours d'un *acanthosis nigricans*

l'octréotide, analogue de synthèse de la somatostatine, la metformine, composé biguanide, ou la rosiglitazone, antidiabétique oral du groupe des thiazolidinediones, n'apportent pas de résultats significatifs. L'isotrétinoïne et l'acitrétine ont été créditées d'une efficacité suspensive, mais leurs effets secondaires potentiels (téatogénicité, hypertriglycéridémie) en limitent l'utilisation. L'intérêt du traitement topique par la trétinoïne (gel de trétinoïne à 0,05 % ou 0,1 %) ou le calcipotriol a été ponctuellement rapporté. L'utilisation avec succès du laser Alexandrite à pulsations longues dans le traitement de l'AN axillaire (10 séances au total, disparition à 95 % après 7 séances, recul de 2 ans) a récemment été décrite dans une observation ³¹.

Nécrobiose lipoidique

La nécrobiose lipoidique (NL) est une dermatose granulomateuse rare, classiquement considérée comme un marqueur du DS, plus particulièrement de type 1. Elle touche 0,3 à 2 % de la population diabétique ³². La prévalence du DS parmi les patients ayant une NL reste controversée, entre 11 à 65 % suivant les séries. La NL du DS atteint électivement l'adulte au cours des 3^e et 4^e décennies, avec une prédominance féminine (sex-ratio 3F/1H). Les lésions initiales sont constituées de papules ou de plaques rouges, rondes ou ovales s'étendant de façon centrifuge et coalescente par une bordure surélevée, infiltrée, polycyclique, bien délimitée, rouge violacée, tandis que le centre devient atrophique, jaune orangé, lisse et télangiectasique (fig. 1.35). La NL touche de façon bilatérale et symétrique les membres inférieurs dans près de 90 % des cas, particulièrement les aires tibiales antérieures. Dans environ 15 % des cas, des localisations à distance comme le cuir chevelu, le visage, le tronc, les avant-bras et le pénis sont notées et considérées comme plus rarement associées au DS. Les lésions sont indolentes, de progression lente, marquée par des périodes de quiescence voire de régression spontanée dans environ 1 cas sur 5, après 6 à 12 ans d'évolution. Le risque d'ulcération, post-traumatique ou non, constitue la principale complication, présente dans environ un quart des cas. Le développement d'un carcinome épidermoïde sur NL est exceptionnel. L'examen histologique varie suivant le stade évolutif des lésions. La lésion histologique élémentaire est un granulome de type palissadique avec une réaction inflammatoire histiocytaire, composée de cellules géantes multinuclées et de cellules épithélioïdes, et organisée en palissade autour de foyers d'altération du tissu conjonctif ³³. Le caractère extensif et profond des lésions granulomateuses jusqu'à l'hypoderme, le respect du derme superficiel, l'existence d'une fibrose, d'altérations vasculaires et de dépôts lipidiques extracellulaires caractérisent la NL dont les aspects histologiques sont proches du granulome annulaire. La physiopathogénie de la NL reste controversée. La présence de dépôts d'immunoglobuline M, de C3 et de fibrine au niveau de la paroi des vaisseaux et, dans quelques cas au niveau de la jonction dermoépidermique, mise en évidence par immunofluorescence directe, suggère une atteinte initiale de vasculite à complexes immuns circulants. Le rôle de la microangiopathie diabétique est également évoqué, la présence d'une rétinopathie et/ou d'une protéinurie étant significativement plus fréquente chez les patients diabétiques atteints de NL que chez les patients sans NL.

Aucun traitement n'a démontré d'efficacité établie en l'absence d'étude contrôlée. L'équilibre diabétique semble sans effet. Les dermocorticoïdes d'activité forte sous occlusion



Fig. 1.35 Nécrobiose lipoidique : plaques rouge orangé atrophiques, lisses et télangiectasiques des faces antérieures de jambes

sont généralement utilisés en première intention sur les lésions récentes, ou sur leur périphérie « active », de façon à éviter une majoration du risque atrophique et peut-être une évolution vers une ulcération. De multiples traitements rapportés comme efficaces au cours de la NL, compliquée ou non d'ulcération, ne le sont qu'à travers des observations anecdotiques de faible niveau de preuve : tacrolimus topique, corticoïdes intralésionnels, corticothérapie générale, chloroquine, ticlopidine, aspirine à faible dose, pentoxifylline, thalidomide, infliximab, etanercept, niacinamide, ciclosporine orale, mycophénolate mofétil, clofazimine, pioglitazone, laser vasculaire, photothérapie de type PUVA et photothérapie dynamique.

Sclérose des extrémités avec enraidissement articulaire (cheiroarthropathie diabétique)

Elle touche électivement les diabétiques de type 1 et survient au décours de la première décennie de la maladie. Elle associe une infiltration scléreuse, un épaississement de la peau plus marqué sur le dos des mains et des doigts et une limitation indolore des mouvements. Ces signes débent généralement sur les articulations métacarpophalangiennes et interphalangiennes proximales, initialement sur les 5^{es} doigts, puis s'étendent progressivement aux autres doigts, de façon bilatérale et symétrique. Les grosses articulations (poignets, coudes, colonne vertébrale) sont rarement touchées. La limitation des mouvements d'extension, d'abord active puis passive, puis de flexion est objectivée par l'impossibilité de poser la main à plat (signe de la prière) (fig. 1.36). L'intégrité osseuse des articulations en regard de la sclérose est conservée, mais une participation tendineuse péri-articulaire semble indiscutable. Des similitudes cliniques existent avec la sclérodermie systémique, mais l'absence de tous les autres signes, en particulier du syndrome de Raynaud, écarte ce diagnostic. La reconnaissance de cet état revêt un intérêt pronostique comme indicateur de complications microangiopathiques.



Fig. 1.36 Sclérose et épaissement des doigts au cours d'une cheiroarthropathie diabétique

Papules de Huntley ou épaissement granité des doigts

Les papules de Huntley (*finger pebbles*) sont constituées de micropapules asymptomatiques principalement sur les faces dorsales des mains, en regard des articulations interphalangiennes et métacarpophalangiennes, parfois sur la région péri-unguëale et tout le long des doigts. Leur prévalence est estimée en moyenne à 75 % des patients diabétiques *versus* 12 à 21 % de sujets contrôles non diabétiques^{34,35}.

Sclérodème de Buschke (SB)

Cette affection se caractérise par une induration progressive et parfois pigmentée, de la partie supérieure du tronc (en pèlerine) et de la racine des membres (fig. 1.37), du visage et du cou, mais épargnant les extrémités des membres. L'atteinte du visage est marquée par un effacement des rides d'expression accompagné de difficultés de plissement du front, du sourire et de l'ouverture buccale. La langue et le pharynx peuvent également être touchés, à l'origine de troubles de la déglutition. Trois formes cliniques de SB sont identifiées :

- le type I débute brutalement dans les suites d'une infection des voies aériennes respiratoires, généralement streptococcique. Il touche électivement les femmes d'âge moyen, parfois les enfants. Son pronostic est excellent et la résolution des symptômes survient en quelques mois ;
- le type II est associé à un DNID mal contrôlé (*scleredema diabetorum*) et s'observe surtout chez les hommes obèses. Son début est insidieux et sa durée prolongée,



Fig. 1.37 Œdème induré et érythémateux de la partie haute du dos et du cou au cours du sclérodème de Buschke

sans modification en cas d'équilibre satisfaisant du diabète ;

- le type III est caractérisé par l'absence d'étiologie infectieuse ou diabétique et une évolution chronique. C'est dans ce groupe que sont intégrées les formes de SB associées à une gammopathie monoclonale.

Les manifestations systémiques peuvent être présentes dans toutes les formes de SB : épanchement pleural ou péricardique, atteintes osseuse, oculaire, parotidienne ou cardiaque. L'examen histologique met en évidence un épaissement du derme par des fibres collagènes œdémateuses, séparées par des dépôts de mucine parfois discrets. Cette atteinte œdémateuse dermique peut s'étendre à l'hypoderme remplacé progressivement par des fibres collagènes. Une atteinte histologique similaire peut être observée en cas d'atteinte cardiaque ou musculaire striée. La cause exacte du SB au cours du DS est inconnue. Aucun traitement spécifique n'est rapporté efficace. Les corticoïdes systémiques ou intralésionnels, le méthotrexate à faibles doses, la ciclosporine, la photothérapie de type PUVA ou UVA1 longs, la photophérese extracorporelle et l'électronthérapie sont d'efficacité inconstante. L'électronthérapie a été rapportée efficace dans quelques observations.

Bulloses des diabétiques

Rares, elles consistent en des éruptions bulleuses survenant en dehors d'un contexte infectieux ou traumatique. Leur physiopathologie reste inconnue, peut-être liée à une fragilité cutanée favorisée par une microangiopathie³⁶.

Trois formes cliniques sont classiquement individualisées :

- éruption en peau saine de bulles, tendues au début, de quelques millimètres jusqu'à 10 centimètres de diamètre, à liquide clair, stérile. L'éruption est non douloureuse, localisée sur les pieds, les orteils et les jambes, parfois sur les avant-bras et les mains (fig. 1.38). L'évolution est favorable en 2 à 6 semaines mais les récurrences sont fréquentes. À l'examen histologique, il peut être observé un décollement intraépidermique sans acantholyse. L'immunofluorescence directe est négative. Cette forme clinique est la plus commune et touche avec prédilection le sujet âgé de sexe masculin (sex-ratio : 2M/1F) souffrant d'un DID compliqué de neuropathie ;
- éruption bulleuse hémorragique compliquée d'un risque cicatriciel atrophique. Histologiquement, le décollement bulleux se situerait sous la jonction dermoépidermique avec destruction des fibres d'ancrage ;



Fig. 1.38 Bullose des diabétiques : éruption bulleuse récidivante de jambe constituée de bulles tendues à liquide clair



Fig. 1.39 Dermatose perforante au cours du diabète sucré compliqué d'insuffisance rénale : papules érythémateuses surmontées d'un bouchon central kératosique. La lésion linéaire correspond à un phénomène de Koebner secondaire au grattage

— éruption bulleuse photodistribuée et douloureuse, où le décollement se situerait au niveau de la *lamina lucida*. Le traitement est symptomatique et repose sur les soins locaux.

Dermatoses perforantes acquises

Les dermatoses perforantes acquises constituent un groupe de dermatoses rares, caractérisées par des papules ou des nodules hyperkératosiques avec, sur le plan histologique, une élimination transépidermique de kératine, de collagène ou de fibres élastiques³⁷. Elles sont le plus souvent associées à un diabète sucré (50 %) et/ou à une insuffisance rénale chronique terminale (70 %). Le diabète est le plus souvent insulino-dépendant, presque constamment ancien (15 ans d'évolution en moyenne) et compliqué (néphropathie, rétinopathie, neuropathie). L'âge moyen au diagnostic est de 48 ans (29-74 ans). Il n'existe aucun antécédent familial. La lésion élémentaire est une papule kératosique ombiliquée de 1 à 10 mm de diamètre avec un bouchon corné central adhérent (fig. 1.39). Les lésions sont prurigineuses dans 70 % des cas et rarement douloureuses. Un phénomène de Koebner est observé dans 30 % des cas, notamment lors de grattage intempestif. Le nombre des lésions est variable d'un individu à l'autre. Les membres inférieurs sont le plus fréquemment atteints, suivis des membres supérieurs, du tronc et du visage. L'atteinte du cuir chevelu ou des muqueuses (conjonctivale, buccale)



Fig. 1.40 Glossite dépapillée et pseudomembraneuse associée à une perlèche au cours d'une candidose orale chronique du diabète sucré

est anecdotique. L'aspect histologique est proche de l'ensemble des autres dermatoses perforantes (maladie de Kyrle, collagénose perforante réactionnelle, folliculite perforante) : invagination de l'épiderme, expulsion de matériel nécrotique basophile du derme à travers une dépression cupuliforme de l'épiderme et réaction inflammatoire au site de perforation. En cas de prurit chronique, l'aspect est proche d'un prurigo nodulaire. L'évolution des dermatoses perforantes acquises est chronique, chaque lésion régressant en quelques mois sans cicatrice majeure. Il n'existe aucun traitement spécifique. Divers traitements locaux sont proposés : crèmes émollientes, corticostéroïdes (topiques ou intralésionnels), capsaïcine, trétinoïne. La photothérapie UVB ou la PUVA, l'isotrétinoïne, la rifampicine, l'allopurinol ont également été proposés avec des résultats variables.

Dermatoses infectieuses liées au diabète

Les infections cutanées au cours du DS sont fréquentes, non spécifiques et généralement étroitement liées à l'équilibre glycémique des patients. Leur prévalence moyenne est estimée entre 20 et 30 %³⁸. Un lien significatif est établi entre le DS, équilibré ou non, et les candidoses cutanéomuqueuses, les mucormycoses et les infections bactériennes à corynébactéries. En revanche, l'augmentation de prévalence des autres infections cutanées ne semble pas plus fréquente chez le patient diabétique équilibré comparé à la population générale. De nombreux facteurs pathogéniques peuvent contribuer à l'augmentation du risque infectieux au cours du DS : ralentissement de la microcirculation, altération de l'immunité surtout à médiation cellulaire, diminution du chimiotactisme des polynucléaires et de la phagocytose.

Infections mycosiques

Les infections candidosiques cutanéomuqueuses sont fréquentes au cours du DS, parfois révélatrices (fig. 1.40 et 1.41). La localisation oropharyngée est significativement associée au diabète de type 1, indépendamment de l'équilibre glycémique. Les autres localisations (génitale, unguéale et péri-unguéale, plis de flexion) témoignent généralement d'un diabète non traité ou déséquilibré. La prévalence des onychomycoses est significativement plus élevée chez les patients diabétiques (entre 26 à 35 %) que dans la population générale (risque relatif d'environ 1,5)³⁹. Ces onychomycoses s'associent à un risque majoré d'intertrigos



Fig. 1.41 Paronychie candidosique chronique avec ostéodystrophie du gros orteil au cours du diabète sucré

mycosiques interorteils (risque relatif 2,1). Les germes incriminés sont les dermatophytes usuels (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Epidermophyton floccosum*), plus rarement les moisissures et le *Candida albicans*. Ces infections mycosiques contribuent au développement d'infections bactériennes sévères (érysipèle, cellulite, ostéomyélite) en constituant une porte d'entrée potentielle à partir de minimales abrasions ou d'ulcérations^{40,41}. Le traitement des infections mycosiques du patient diabétique est le même que chez le sujet non diabétique, mais doit être systématique et rigoureusement suivi. Il repose sur les imidazolés locaux pour les mycoses cutanées limitées de la peau glabre. Le fluconazole et la terbinafine sont les traitements de référence respectivement des candidoses orales et des onychomycoses évoluées.

La mucormycose (zygomycose ou phycomycose) touche surtout le patient diabétique mal équilibré et acidocétosique^{42,43}. Elle est à l'origine d'atteintes rhinocérébrales et pulmonaires. Les moisissures très ubiquitaires (*Rhizopus arrhizus*, *Absidia corymbifera*, *Rhizomucor pusillus...*) sont inhalées ou contaminent parfois une brèche cutanée, une brûlure, favorisées par la macération sous un pansement occlusif. Elles entraînent des lésions locorégionales, érosives, nécrotiques, ulcéreuses de la peau et des muqueuses oropharyngées. Dans les formes disséminées, le caractère angio-invasif est responsable de lésions escarrotiques, de cellulites gangréneuses, très délabrantes, d'ulcères rebelles. Le diagnostic histologique est évoqué devant l'aspect d'hyphes larges, rubannés non septés souvent au sein d'une vasculite nécrosante. Le traitement est souvent chirurgical : débridement, exérèse avec greffe associés à l'amphotéricine B, le posaconazole semblant prometteur. Le pronostic est souvent léthal notamment dans les formes rhinocérébrales.

Infections bactériennes

Malgré un portage asymptomatique du staphylocoque doré plus fréquent chez les diabétiques que dans la population générale, l'augmentation du risque d'infection cutanée superficielle n'est pas clairement démontrée⁴¹. Il est cependant classique et probablement de bonne pratique clinique de rechercher ou d'équilibrer un diabète sucré en cas de pyodermites superficielles : impétigo, folliculites, furoncle-furonculose et anthrax.

Les corynébactéries sont des bactéries saprophytes des plis cutanés. Elles peuvent cependant devenir pathogènes en cas de macération, particulièrement chez les diabétiques ou les personnes en surcharge pondérale. L'érythrasma correspond à un intertrigo peu symptomatique, rouge bistre, squameux, habituellement sans vésicules. L'ensemble des plis peut être atteint avec une prédilection pour les plis péri-anaux, cruraux, axillaires et sous-mammaires (fig. 1.42). L'examen en lumière de Wood met en évidence une fluorescence « corail » permettant d'évoquer le diagnostic d'infection à *C. minutissimum*. Le traitement consiste en des conseils d'hygiène, un traitement local par imidazolés pendant au moins 15 jours. Une antibiothérapie par voie générale est utilisée dans les formes extensives possibles chez le diabétique. Le choix se porte sur l'érythromycine ou une tétracycline *per os*, la durée du traitement variant de 5 à 21 jours en fonction de la localisation des lésions.

Pseudomonas aeruginosa est un bacille à Gram négatif présent dans l'environnement et commensal du tube digestif de l'homme. Il est surtout impliqué dans les infections

hospitalières : infections urinaires, pneumopathies notamment sous ventilation mécanique et de bactériémies. Au niveau cutané, *P. aeruginosa* peut être responsable d'infections superficielles des ongles réalisant le « syndrome de l'ongle vert », des régions interdigitales plantaires et des conduits auditifs externes. Dans ce dernier cas, il peut être responsable d'otite maligne externe, en particulier chez des personnes âgées ou des diabétiques.



Dermatoses dont l'association au diabète est discutable

Prurit

Longtemps considéré comme un signe de DS, le prurit généralisé chronique n'apparaît pas significativement associé à cette affection. En revanche, un prurit localisé à la région anogénitale est fréquent au cours du DS et témoigne le plus souvent d'une candidose.

Xanthomes éruptifs

Ils sont constitués de papules jaune brun cernées d'un halo rouge, parfois douloureuses ou prurigineuses, d'apparition brutale et se situent le plus souvent sur les fesses et les faces d'extension des coudes et des genoux (fig. 1.43). Ils témoignent presque toujours d'une dyslipoprotéïnémie avec hypertriglycéridémie associée au DS. La correction des anomalies métaboliques permet la régression des lésions, parfois au prix d'une hyperpigmentation transitoire.



Fig. 1.42 Placard rouge bistre mal limité du creux axillaire au cours d'un érythrasma



Fig. 1.43 Xanthomes éruptifs : papules profondes jaune brun cernées d'un halo rouge des fesses au cours d'une hypertriglycémie majeure ayant révélé un diabète sucré

Érythrose faciale

Fréquemment mentionnée dans les études prospectives et de prévalence variable, ses critères de distinction avec une rosacée restent obscurs. Les mécanismes physiopathogéniques incriminés seraient une diminution du tonus vasculaire ou une microangiopathie favorisant une dilatation et une stase veineuse. Ces anomalies pourraient également rendre compte d'érythème palmoplantaire et de télangiectasies péri-unguéales parfois observées au cours du DS²⁸.

Granulome annulaire

Le granulome annulaire est une dermatose granulomateuse palissadique commune constituée par des petites papules, érythémateuses ou couleur peau normale, à disposition annulaire, d'évolution chronique et lentement centrifuge. Les lésions siègent avec prédilection sur les faces d'extension des membres, plus particulièrement le dos des mains et des pieds. L'association du granulome annulaire avec le diabète, en particulier le DID, reste controversée. Il est cependant classique de rechercher un DS au cours d'un granulome annulaire généralisé, nodulaire localisé ou d'évolution prolongée (fig. 1.44).

Capillarites purpuriques et pigmentaires

Les capillarites purpuriques et pigmentaires sont caractérisées par des lésions purpuriques d'évolution chronique et histologiquement par la présence d'un infiltrat inflammatoire mononucléé périvasculaire du derme superficiel et l'extravasation des hématies. Leur présentation clinique est variable composée de macules brunes ou rouges, coalescentes, situées sur les jambes, parfois les chevilles et le dos des pieds. La présence d'une capillarite purpurique et pigmentaire au cours du DS est rapportée avec une prévalence de 20 % au cours d'une récente étude française. Elle s'observe plus fréquemment au cours du DNID, et de DS compliqué de macroangiopathie (26 % versus 14 %) et de neuropathie (35 % versus 17 %) ^{25,28}. Une association significative avec la DD était également notée.

Xanthochromie

Sa prévalence est estimée entre 0,3 à 12 % des patients diabétiques. Il s'agit d'une coloration jaunâtre des paumes et des plantes et/ou des tablettes unguéales. Son origine reste mal connue : hypercaroténémie, glycosylation non enzymatique du collagène dermique.



Fig. 1.44 Granulomes annulaires : multiples plaques constituées de papules érythémateuses à disposition annulaire ou polycyclique sur la face externe d'une cuisse

Complications dermatologiques des traitements insuliniques

Réactions « allergiques »

Depuis l'utilisation d'insuline purifiée ou recombinée humaine, la prévalence des réactions allergiques à l'insuline est faible, estimée entre 5 à 15 % ^{45,46}. Parmi ces patients, le risque de réaction systémique associé est faible, évalué à moins de 1 %. Les réactions allergiques sont le plus souvent localisées sur le site d'injection et se développent en moyenne une semaine après l'instauration du traitement. Elles se caractérisent par une macule, une papule voire un nodule prurigineux survenant 24 à 48 heures après l'injection et rapidement résolutif en quelques heures, parfois quelques jours. Ces réactions tendent à s'amender en quelques semaines sans modification du type d'insuline. Leur persistance au-delà de 2 à 4 semaines doit conduire à un changement d'insuline en choisissant une insuline plus purifiée. Des réactions systémiques à type d'urticaire ou d'érythème généralisé, voire d'anaphylaxie restent exceptionnelles.

Réactions lipodystrophiques

Les réactions lipoatrophiques après injection d'insuline recombinante humaine sont actuellement exceptionnelles. En revanche, la possibilité de réactions lipohypertrophiques reste d'actualité, particulièrement chez le jeune diabétique (fig. 1.45), de faible index de masse corporelle, aux sites d'injection abdominal, sans rotation suffisante des sites d'injection ⁴⁷. Il s'agit de nodules cutanés fermes, couleur peau normale, se développant au site d'injection,

conséquence d'une hypertrophie graisseuse locale par effet de lipogenèse de l'insuline (fig. 1.16). Une régression spontanée des lésions par rotation des sites d'injection ou mise sous pompe à insuline est possible. Un traitement par liposuction chirurgicale peut également être envisagé. De nombreuses autres réactions cutanées exceptionnelles sont rapportées sur le site des injections d'insuline : chéloïdes, pigmentation de type *acanthosis nigricans*, dépôts amyloïdes.

Réactions secondaires à l'utilisation des pompes à insuline

Il s'agit principalement de complications infectieuses à type d'abcès ou de cellulite bactériens secondaires à une infection à *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., voire *Rhizomucor* spp. et s'observent dans un contexte d'hygiène insuffisante⁴⁶.



Fig. 1.45 Lipohypertrophie de la face externe de cuisse droite secondaire à des injections répétées d'insuline recombinante humaine

- 1 Leonhardt JM, Heyman WR. Thyroid disease and the skin. *Dermatol Clin* 2002 ; 20:473-481.
- 2 Doshi DN, Blyumin ML, Kimball AB. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *Clin Dermatol* 2008 ; 26:283-287.
- 3 Goette DK. Thyroid acropathy. *Arch Dermatol* 1980 ; 116:205-206.
- 4 Fatourech V, Ahmed DD, Schwartz KM. Thyroid acropathy : report of 40 patients treated at a single institution in a 26-year period. *J Clin Endocrinol Metab* 2002 ; 87:5435-5441.
- 5 Ai J, Leonhardt JM, Heyman WR. Auto-immune thyroid diseases : etiology, pathogenesis, and dermatologic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2003 ; 48:641-659.
- 6 Puavilai S, Puavilai G, Charuwichitratana S et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with alopecia areata. *Int J Dermatol* 1994 ; 33:632-633.
- 7 Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL et al. Le vitiligo au cours des syndromes autoimmuns multiples : étude rétrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Med Interne* 1998 ; 19:348-352.
- 8 Schallreuter KU, Lemke R, Brandt O et al. Vitiligo and other diseases : coexistence or true association. Hamburg study on 321 patients. *Dermatology* 1994 ; 188:269-275.
- 9 Reunala T, Collin P. Diseases associated with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997 ; 136:315-318.
- 10 Weetman AP, Burrin JM, MacKay D et al. The prevalence of thyroid abnormalities dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1988 ; 118:377-383.
- 11 Gaspari AA, Huang CM, Davey RJ et al. Prevalence of thyroid abnormalities in patients with dermatitis herpetiformis and in control subjects with HLA-B8/-DR3. *Am J Med* 1990 ; 88:145-150.
- 12 Collet E, Petit JM, Lacroix M et al. Urticaire chronique et pathologie thyroïdienne auto-immune. *Ann Dermatol Venerol* 1995 ; 122:413-416.
- 13 Shibli-Rahhal A, Van Beek M, Schlechte JA. Cushing's syndrome. *Clin Dermatol* 2006 ; 24:260-265.
- 14 Nieman LK, Chanco Turner ML. Addison's disease. *Clin Dermatol* 2006 ; 24:276-280.
- 15 Bessis D, Dereure O, Le Quellec A et al. [Pheochromocytoma manifesting as toe necrosis]. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125:185-187.
- 16 Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. *Clin Dermatol* 2006 ; 24:256-259.
- 17 Davidovici BB, Orion E, Wolf R. Cutaneous manifestations of pituitary gland diseases. *Clin Dermatol* 2008 ; 26:288-295.
- 18 Bonert VS, Kennedy L, Petersenn S et al. Lipodystrophy in patients with acromegaly receiving pegvisomant. *J Clin Endocrinol Metab* 2008 ; 93:3515-3518.
- 19 Geller JL, Braunstein GD. Dermatologic manifestations of hypopituitarism. *Clin Dermatol* 2006 ; 24:266-275.
- 20 Fuleihan Gel-H, Rubeiz N. Dermatologic manifestations of parathyroid-related disorders. *Clin Dermatol* 2006 ; 24:281-288.
- 21 Larger E, Dubois-Laforgue D, Timsit J. [Type 1 diabetes mellitus]. *Presse Med* 1999 ; 28:1895-1903.
- 22 Reffat S, Thivolet C. [Type 1 diabetes of the child and adult]. *Rev Prat* 2007 ; 57:71-78.
- 23 Grimaldi A. [Type 2 diabetes of the adult]. *Rev Prat* 2007 ; 57:531-536.
- 24 Romano G, Moretti G, Di Benedetto A et al. Skin lesions in diabète mellitus : prevalence and clinical implications. *Diab Res Clin Pract* 1998 ; 39:101-106.
- 25 Diris N, Colomb M, Leymarie F et al. [Non infectious skin conditions associated with diabetes mellitus : a prospective study of 308 cases]. *Ann Dermatol Venerol* 2003 ; 130:1009-1014.
- 26 Morgan AJ, Schwartz RA. Diabetic dermopathy : a subtle sign with grave implications. *J Am Acad Dermatol* 2008 ; 58:447-451.
- 27 Shemer A, Bergman R, Linn S et al. Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol* 1998 ; 37:113-115.
- 28 Ngo BT, Hayes KD, DiMiao DJ et al. Manifestations of cutaneous diabetic microangiopathy. *Am J Clin Dermatol* 2005 ; 6:225-237.
- 29 De Schepper S, Naaeyaert J-M. Acanthosis nigricans. EMC (Elsevier SAS, Paris), Dermatologie, 98-670-A-10, 2006.
- 30 Humbert Ph, Nguyen N'U. [Physiopathology of acanthosis nigricans]. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125:851-855.
- 31 Rosenbach A, Ram R. Treatment of Acanthosis nigricans of the axillae using a long-pulsed (5-msec) alexandrite laser. *Dermatol Surg* 2004 ; 30:1158-1160.
- 32 Peyri J, Moreno A, Marcoval J. Necrobiosis lipoidica. *Semin Cutan Med Surg* 2007 ; 26:87-89.
- 33 Vignon-Pennamen MD, Clerici T. [Palisading granuloma]. *Ann Dermatol Venerol* 1998 ; 125:615-619.
- 34 Huntley AC. Finger pebbles : a common finding in diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol* 1986 ; 14:612-617.
- 35 Cabo HA. Thick skin syndrome in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2000 ; 14:143-144.
- 36 Basarab T, Munn SE, McGrath J, Russell Jones R. Bullous diabeticorum. A case report and literature review. *Clin Exp Dermatol* 1995 ;

20:218-220.

- 37** Kluger N, Guillot B. Dermatoses par élimination transépidermique (dermatoses perforantes). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *Dermatologie*, 98-778-A-10, 2009.
- 38** Rajagopalan S. Serious infections in elderly patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis* 2005 ; 40:990-996.
- 39** Gupta AK, Humke S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol* 2000 ; 10:379-384.
- 40** Tuazon CU. Skin and skin structure infections in the patient at risk : carrier state of *Staphylococcus aureus*. *Am J Med* 1984 ; 76:166-171.
- 41** Benamor S, Senet P, Chosidow O. Manifestations cutanéomuqueuses du diabète. *Encycl Méd Chir (Éditions scientifiques et médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés)*, *Dermatologie*, 98-866-A10, 2002, 6 p.
- 42** Nucci M. Emerging moulds : *Fusarium*, *Scedosporium* and *Zygomycetes* in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis* 2003 ; 16:607-612.
- 43** Martín-Moro JG, Calleja JM, García MB et al. Rhinorbitocerebral mucormycosis : a case report and literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 ; 13:E792-5
- 44** Serrao R, Zirwas M, English JC. Palmar erythema. *Am J Clin Dermatol* 2007 ; 8:347-356.
- 45** Hoffman AG, Schram SE, Ercan-Fang NG, Warsaw EM. Type I allergy to insulin : case report and review of localized and systemic reactions to insulin. *Dermatitis* 2008 ; 19:52-58.
- 46** Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy : epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003 ; 4:661-667.
- 47** Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy reactions to insulin : effects of continuous insulin infusion and new insulin analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007 ; 8:21-28.

