

GÉNÉRALITÉS SUR LE DIABÈTE

INTRODUCTION

- Concerne 4 % de la population ; soit **382** millions de personnes dans le monde
- Responsable de 5,1 millions de décès chaque année
- Définition : Glycémie à jeun **> 1,26 g/L à deux reprises** ; ou supérieure à **2g/L** à tout moment de la journée avec symptômes
- Complications cutanées au cours du diabète :
 - 54% des patients DID (Diabétiques Insulino-Dépendants)
 - 61% des patients DNID (Diabétiques Non Insulino-Dépendants)
 - **Infections** : 20 % des patients avec DNID

PLAN

I. Diabète de type I

- a) Epidémiologie
- b) Physiopathologie
- c) Signes généraux
- d) Diagnostic
- e) Diagnostics différentiels
- f) Evolution
- g) Traitement
- h) Complications

II. Diabète de type 2

- a) Epidémiologie
- b) Physiopathologie
- c) Signes généraux
- d) Diagnostic
- e) Evolution
- f) Traitement

III. Bibliographie

DIABÈTE DE TYPE I

EPIDÉMIOLOGIE

- Gradient décroissant du Nord vers le Sud
- En France : 200 000 patients diabétiques de type I (soit 10 à 15 % des patients diabétiques)
- Age médian au diagnostic : 18 ans
- Sex-ratio proche de 1
- Augmentation de l'incidence ces dernières années
- Touche des patients de plus en plus jeunes

PHYSIOPATHOLOGIE

- Carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules beta-pancréatiques
- Réaction auto-immune spécifique d'organe à médiation cellulaire
- Présence d'anticorps dans 95 % des cas :
 - Anti GAD
 - Anti Insuline (surtout chez l'enfant)
 - Anti IA2
 - Anti ZnT8
- Ces anticorps n'ont aucun rôle pathologique en eux-mêmes
- Association d'une prédisposition génétique (mais pas d'antécédents familiaux dans 80 % des cas dans le diabète de type I), et de facteurs environnementaux

PHYSIOPATHOLOGIE

- La lésion pancréatique caractéristique est l'insulinite (destruction des ilots pancréatiques par les lymphocytes T)
- Fréquence des pathologies auto-immunes associées (10 à 15 %), en particulier des thyroidites
 - Peut ainsi faire partie d'une polyendocrinopathie (surtout de type 2)
 - Si diagnostic d'une pathologie auto-immune, le dépistage systématique des anticorps du diabète de type I doit être proposé au moins une fois

SIGNES GÉNÉRAUX

- Début souvent explosif, par un syndrome cardinal :
 - **Polyuro-polydypsie** :
 - commun à toutes les formes de diabète suffisamment déséquilibré
 - chez l'enfant : possible énurésie secondaire
 - Amaigrissement
 - Polyphagie
- L'**acidocétose** est le moyen d'entrée dans la maladie chez 80 % des enfants
- La symptomatologie initiale est moins brutale chez l'adulte, s'étalant parfois sur plusieurs années

DIAGNOSTIC

- Le premier réflexe doit être la mesure de la glycémie veineuse
- S'il existe une hyperglycémie, associée à la triade « amaigrissement - cétose - âge inférieur à 35 ans », le diagnostic est clinique
- Le diagnostic de certitude repose sur le **dosage des anticorps** :
 - Anti GAD + anti IA2 = meilleur rapport sensibilité/spécificité
- Si les anticorps sont absents, il est nécessaire d'éliminer les autres types de diabète

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Diabète de type lent LADA :
 - Absence de prise de poids
 - Absence d'antécédents familiaux de DT2
 - Présence d'AC anti IA2 et/ou anti GAD
- Diabètes génétiques : contexte évocateur de transmission familiale monogénique et présentation clinique atypique
 - MODY type 2 (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) : diabète modéré du sujet jeune
 - MODY type 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinorequérant
 - MIDD (*Maternaly Inherited Diabetes and Deafness*) : diabète mitochondrial à transmission maternelle (signes évocateurs : dystrophie maculaire réticulée au fond œil, surdité)

DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS

- Diabètes secondaires :
 - Pancréatopathies :
 - pancréatite chronique calcifiante
 - mucoviscidose
 - Hémochromatose
 - Causes médicamenteuses

ÉVOLUTION

- Histoire naturelle du diabète de type I :
 - Phase préclinique : mécanismes immunologiques détruisant les cellules Beta
 - Phase clinique : destruction de plus de 85 % des cellules Beta
 - Phase séquellaire : cellules amenées à être complètement détruites

TRAITEMENT

- Education thérapeutique :
 - A pour objectif l'autonomie maximale du patient
 - Officiellement reconnue, inscrite dans la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé, Territoire) et éventuellement financée sous certaines conditions
 - Comprend :
 - bilan éducatif avec transfert de connaissances
 - importance des consultations infirmière et diététique
 - promotion d'un mode de vie sain
 - possible participation de patients « experts » pour soutien

TRAITEMENT

- Insulinothérapie intensifiée :
 - Retarde l'apparition des complications et réduit leur gravité
 - Mais majore le risque d'hypoglycémie sévère
- Objectif : HbA1c inférieure à un certain seuil, variable selon le terrain (7 % pour les hommes adultes)
- Pour les enfants : objectif d'HbA1c un peu supérieur du fait du risque d'hypoglycémie sévère

COMPLICATIONS

- Rétinopathie diabétique :
 - **1^{ère} cause de cécité** en France chez les moins de 50 ans, par prolifération de néovaisseaux rétiniens
 - Quasi systématique au diagnostic chez les diabétiques de type 2, uniquement après plusieurs années d'évolution chez les diabétiques de type 1
 - Classification en **4 stades** (non proliférante, proliférante modérée, proliférante compliquée, atteinte maculaire)
 - Dépistage par examen ophtalmologique complet au diagnostic puis une fois par an
 - Traitement :
 - Equilibre glycémique
 - Photocoagulation pan-rétinienne

COMPLICATIONS

- Néphropathie diabétique :
 - 1^{ère} cause d'insuffisance rénale terminale en Europe
 - Appartient au groupe des **glomérulopathies**
 - Dépistage : **protéinurie** sur bandelette urinaire, et microalbuminurie si premier résultat négatif
 - Pas de confirmation histologique systématique
 - Traitement :
 - équilibre glycémique
 - mesures de néphroprotection

COMPLICATIONS

- Neuropathie diabétique :
 - Concerne **50 %** des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie
 - Dépistage par l'examen clinique et la recherche d'une hyposensibilité au test au monofilament
 - Plusieurs types de neuropathie : polynévrite symétrique distale, mono ou multinévrite, etc.
 - Il peut exister une atteinte du système nerveux **autonome**
 - Traitement :
 - éviction des facteurs favorisants : tabac, alcool
 - traitement symptomatique : antalgiques, émollients, soins de pédicurie

DIABÈTE DE TYPE 2

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Le type 2 représente 80 à 90 % des diabètes
- Le sex-ratio H/F est de 1,5
- Le risque est majoré dans certaines ethnies, et dans les Départements d'Outre-Mer (DOM)
- Association au **syndrome métabolique** :
 - ➔ Obésité et insulino-résistance, associées à au moins deux critères parmi:
 - HTA
 - Hypertriglycéridémie
 - HDL bas
 - Hyperglycémie à jeun ou diabète
- Risque majoré si antécédents familiaux
- Augmentation de l'incidence au cours des dernières années

PHYSIOPATHOLOGIE

- Physiopathologie :
 - Repose sur deux mécanismes associés :
 - diminution des capacités d'insulinosécrétion
 - insulino-résistance, c'est-à-dire nécessité d'une plus grande quantité d'insuline pour induire une réponse au niveau des organes cibles
 - A l'origine d'une **glucotoxicité** et d'une **lipotoxicité** sur le foie, les muscles et les adipocytes

SIGNES GÉNÉRAUX

- Le diabète de type 2 peut rester longtemps **asymptomatique**, entraînant parfois un retard diagnostic
- Circonstances de découverte :
 - **Décompensation sévère**, par exemple si prescription d'un traitement hyperglycémiant telle une corticothérapie orale, se révélant par :
 - polyurie
 - polydipsie
 - amaigrissement
 - infections récidivantes, notamment mycoses
 - **Complications** de l'hyperglycémie chronique

DIAGNOSTIC

- Dépistage (chez le sujet asymptomatique) :
 - Glycémie à jeun :
 - tous les sujets présentant des signes évocateurs de diabète
 - tous les sujets de plus de 45 ans : à répéter tous **les trois ans**
 - les patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque : à répéter tous **les ans**
- Le dépistage des complications est systématique au diagnostic du diabète de type 2

ÉVOLUTION

- L'insulinorésistance tend à s'aggraver au cours du temps, jusqu'à la nécessité d'un traitement par insuline
- Le pronostic de la maladie dépend :
 - De la survenue de complications, favorisées par un équilibre glycémique insuffisant
 - De la présence de **comorbidités cardio-vasculaires associées**

TRAITEMENT

- Principes généraux :
 - Obtenir un équilibre glycémique, impliquant de **fixer un objectif d'HbA1c**
 - Limiter la glucotoxicité et la lipotoxicité pour diminuer la résistance à l'insuline
 - Prendre en charge les facteurs de risque cardio-vasculaires
- Traitements :
 - **Règles hygiéno-diététiques** : activité physique, équilibre nutritionnel voire perte de poids
 - Traitements médicamenteux :
 - traitements oraux (voir ci après)
 - analogues du GLPI
 - insuline

TRAITEMENT

- Règles hygiéno-diététiques :
 - Activité physique :
 - 150 minutes d'activité par semaine et pas plus de deux jours sans activité physique
 - Equilibre nutritionnel :
 - régime diabétique hypocalorique (si excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 1 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 4 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-1/>*
- 2) *chevalier.n@chu-nice.fr. Diabète de type 2 [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 4 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.s fendocrino.org/diabete-de-type-2/>*
- 3) *HAS : « Prescription d'activité physique. Diabète de type 1 ». Juillet 2022*
- 4) *HAS : « Les Parcours de Soins / Service maladies chroniques et dispositifs d'accompagnement des malades ». Mars 2014*
- 5) *Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p*
- 6) *Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques » : Cours n° 22 « Endocrinopathies » 2023*

DERMATOSES SIGNIFICATIVEMENT ASSOCIÉES AU DIABÈTE

INTRODUCTION

- La prévalence de manifestations dermatologiques chez le diabétique est importante, estimée entre 54 et 74 % selon les différentes séries de la littérature
- Nous avons ici décidé d'aborder les dermatoses dont l'association au diabète est significative
- A la fin de ce cours, nous évoquerons aussi les trois principaux troubles trophiques associés au diabète :
 - Le mal perforant plantaire
 - L'angiodermite nécrotique
 - L'ulcère artériel
- Nous aborderons dans les prochains cours de ce chapitre les dermatoses dont l'association au diabète est encore discutée, puis les infections cutanées associées au diabète et enfin les complications dermatologiques des traitements anti-diabétiques

CLASSIFICATION DES DERMATOSES ASSOCIÉES AU DIABÈTE

Dermatoses significativement associées au diabète

Dermopathie diabétique
Nécrobiose lipoidique
Acanthosis nigricans (surtout DNID)
Papules de Huntley
Scléroedème de Bushke
Dermatose perforantes
Bullose des diabétiques
Chéiroarthropathie diabétique

Troubles trophiques associés au diabète

Mal perforant plantaire
Ulcère artériel
Angiodermite nécrotique

Dermatoses infectieuses liées au diabète

Infections bactériennes
Infections mycosiques
Infections parasitaires

Complications cutanéomuqueuses des traitements anti-diabétiques

Eruptions liées aux anti-diabétiques oraux
Réactions cutanées aux insulines

Dermatoses dont l'association au diabète est discutable

Xanthochromie
Prurit sine materia
Erythrose faciale
Pelade
Vitiligo
Dermatite herpétiforme
Granulome annulaire
Capillarite purpurique
Dermatite herpétiforme
Xanthomes éruptifs

PLAN

- I. Dermopathie diabétique
- II. Acanthosis Nigricans
- III. Nécrobiose lipoïdique
- IV. Cheiroarthropathie diabétique
- V. Papules de Huntley
- VI. Scléroedème de Bushke
- VII. Bullose du diabétique
- VIII. Dermatoses perforantes acquises
- IX. Troubles trophiques
- X. Bibliographie

DERMOPATHIE DIABÉTIQUE

DERMOPATHIE DIABÉTIQUE

- Epidémiologie :
 - Manifestation **la plus fréquente** : 15 % à 25 % des diabétiques
 - **Non spécifique**, présente dans 10 % des cas chez le patient non diabétique
 - Terrain : homme le plus souvent, âge > 50 ans, avec diabète ancien et complications micro-angiopathiques déjà présentes
- Physiopathologie :
 - Rôle des microtraumatismes répétés, surtout si contexte de neuropathie associée et de difficultés de cicatrisation
 - Responsabilité de la microangiopathie diabétique

DERMOPATHIE DIABÉTIQUE

- Clinique :
 - Macules érythémateuses, parfois achromiques ou brunâtres
 - Peut prendre un aspect **atrophique** voire cicatriciel (figure 1)
 - Formes papuleuses érythémateuses regroupées en **placard** (figure 2)
 - Prédilection pour les **crêtes tibiales**, de façon bilatérale et asymétrique
 - Le plus souvent asymptomatique
 - Spécifique si présence d'au moins **quatre** lésions



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 1. Macules érythémateuses et lésions achromiques sur la crête tibiale gauche



Collection personnelle Pr DELAPORTE



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Figure 2. Placards érythémateux bilatéraux et asymétriques, en relief sur les crêtes tibiales

DERMOPATHIE DIABÉTIQUE

- Evolution :
 - **Cyclique**, avec guérison d'anciennes lésions et apparition simultanée de nouvelles lésions
 - Persistance des lésions en moyenne 18 à 24 mois
- Traitement :
 - Surtout préventif, par le contrôle du diabète
 - **Protection contre les traumatismes**

DERMOPATHIE DIABÉTIQUE

- Diagnostics différentiels :
 - Dermite ocre sur insuffisance veineuse chronique
 - Pathomimie

ACANTHOSIS NIGRICANS

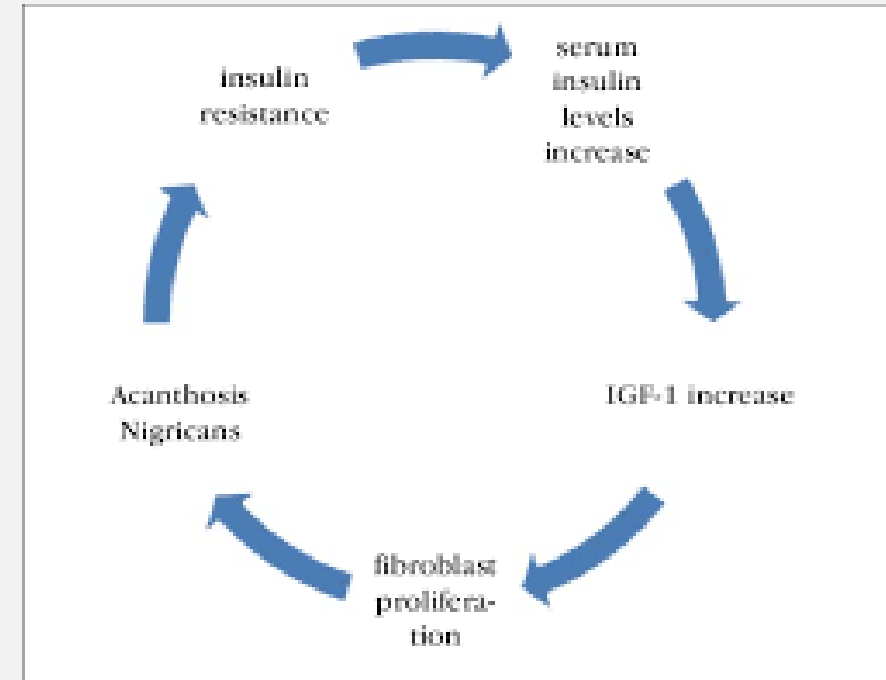
ACANTHOSIS NIGRICANS

- Epidémiologie :

- Fréquent chez les patients diabétiques, mais aussi dans d'autres pathologies comme l'acromégalie et la maladie de Cushing
- Apparaît souvent **avant 40 ans**
- Plus rare chez les patients asiatiques

- Physiopathologie :

- Fixation de l'insuline circulante en excès sur les récepteurs kératinocytaires (IGF ou Insulin Growth Factor)
 - ➔ Stimulation en excès des kératinocytes et hyperkératose secondaire



ACANTHOSIS NIGRICANS

- Clinique :

- Atteinte souvent **symétrique** des aisselles, de la nuque, des faces latérales du cou (figures 3 et 4)
 - plaques d'aspect sale, gris ou noirâtres, à surface veloutée
 - exagération des plis et des sillons avec **aspect rugueux**
 - parfois développement associé **d'achrocordons**
- Dos des mains et des pieds : formations verruqueuses parsemées de crêtes jaunâtres
- Paumes et plantes : **pachydermatoglyphie** (figure 5)
- Atteinte de la muqueuse buccale non rare
- Parfois modifications unguéales avec hyperkératose et leuconychies



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 3. Acanthosis Nigricans de la nuque



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 4. Acanthosis Nigricans du pli axillaire droit



Collection personnelle Pr BERBIS

Figure 5. Pachydermatoglyphie

ACANTHOSIS NIGRICANS

- Traitement :

- Equilibre nutritionnel, et perte pondérale si nécessaire
- Equilibre glycémique pour diminuer l'insulinorésistance
- Rétinoïdes :
 - topique : gel de trétinoïne topique à 0,05 %
 - isotrétinoïne (0,25 mg/kg/j) en cure courte
- Analogues de la vitamine D
- Récemment : utilisation du **laser** avec succès (alexandrite longue pulse)
- Chirurgie dans les formes malignes profuses

ACANTHOSIS NIGRICANS

- Autres formes d'Acanthosis Nigricans :
 - **Associé à l'obésité** : une des causes les plus fréquentes
 - **Acanthosis Nigricans familial** : dû à une mutation autosomique dominante du récepteur des fibroblastes
 - **Syndrome paranéoplasique** :
 - extension rapide des lésions
 - peut précéder, accompagner ou suivre le diagnostic de cancer
 - surtout adénocarcinomes digestifs et cancers génitaux-urinaires

ACANTHOSIS NIGRICANS

- **Acanthosis Nigricans auto-immun** : associé à la sclérodermie et la thyroïdite d'Hashimoto
- **Acanthosis Nigricans acral** : surtout chez les patients à la peau noire
- **Acanthosis Nigricans médicamenteux** :
 - glucocorticoïdes
 - insuline
 - pilule contraceptive à base d'oestrogènes

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

- Epidémiologie :
 - Associée principalement au **diabète de type I**
 - 0,2 % à 3 % des diabétiques
 - Surtout **femmes entre 30 et 40 ans**
- Physiopathologie :
 - Probables mécanismes vasculaires et immunologiques :
 - migration des PNN dans les parois vasculaires
 - anomalies du collagène et formation de granulomes
 - présence de dépôts d'immunoglobulines et de complément dans la paroi des vaisseaux

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

- Clinique :
 - Disposition **bilatérale et symétrique** sur les faces antérieures des jambes :
 - plaques érythémateuses ovalaires d'évolution centrifuge
 - bordure surélevée infiltrée et violacée avec **centre atrophique jaunâtre** (figures 6, 7 et 8)
 - parfois présence de télangiectasies
 - Localisations à distance dans 15 % des cas, notamment au niveau du visage, de la verge, du cuir chevelu (figure 9)
 - Formes ulcérées possibles (figure 10)



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 6. Nécrobiose lipoïdique, sous forme de plaques rouge orangé atrophiques et télangiectasiques des faces antérieures des jambes



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Figure 7. Plaques érythémateuses bien limitées
à centre atrophique jaunâtre

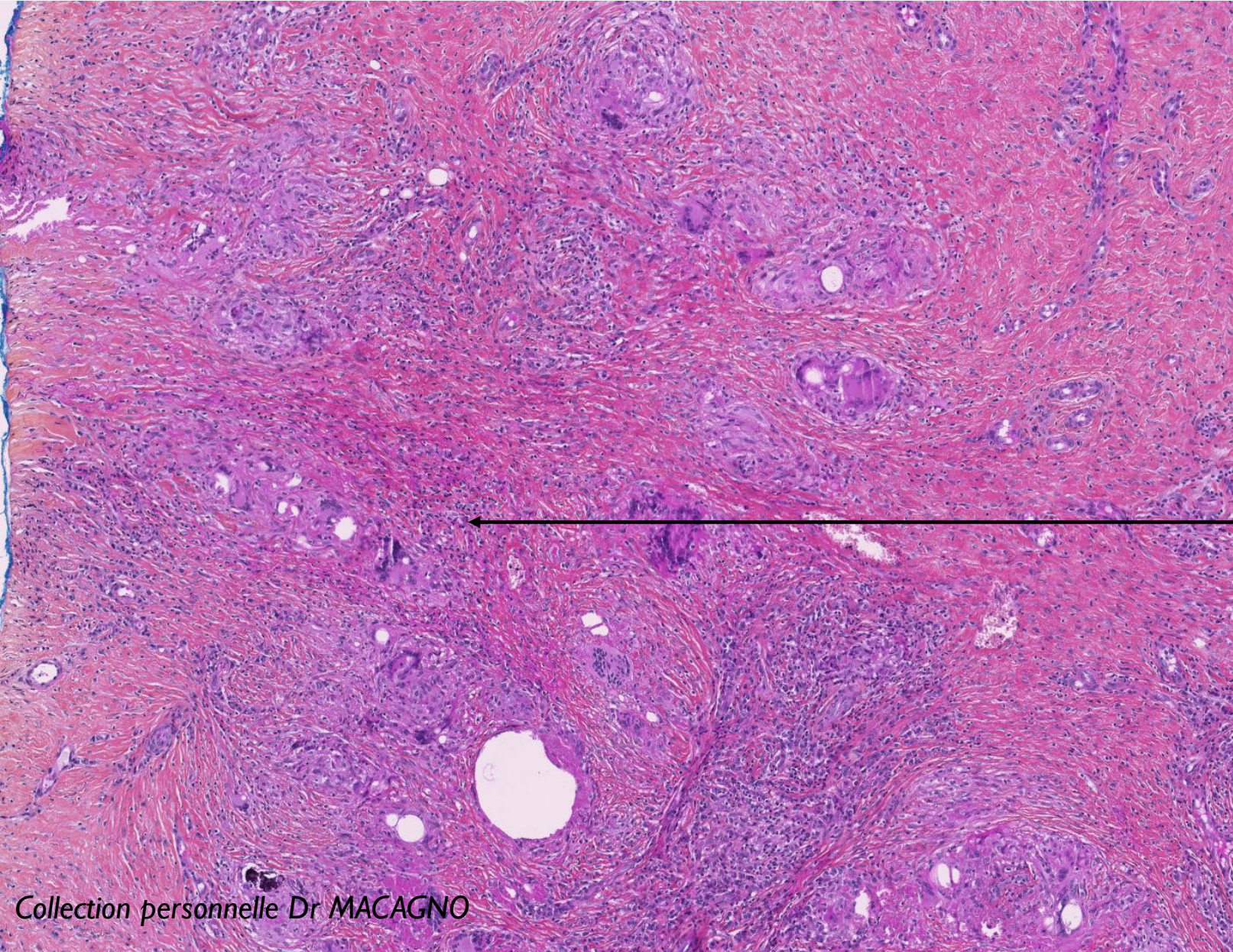


Collection personnelle Pr DELAPORTE

Figure 8. Plaque érythémateuse bien limitée à
centre atrophique jaunâtre



Figure 9. Nécrobiose lipoïdique du scalp, sous forme de plaque alopécique érythémateuse et cicatricielle du cuir chevelu (a, b et c)



Réaction inflammatoire
histiocyttaire composée de
cellules géantes entourant des
foyers d'altération du tissu
conjonctif

Collection personnelle Dr MACAGNO

Biopsie cutanée de nécrobiose lipéidique à fort grossissement
(coloration HES)

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

- Evolution :
 - Passage à la chronicité le plus souvent
 - Possibilité de régression spontanée
 - Principales complications : risque (rare) de transformation en **carcinome épidermoïde**, surtout dans les formes ulcérées, et avec bordure surélevée
 - ➔ nécessité d'une surveillance régulière
- Comorbidités :
 - Association à d'autres maladies auto-immunes notamment les thyroïdites auto-immunes, la polyarthrite rhumatoïde, les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales), la sarcoïdose

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

- Traitement :
 - Pas de gold standard
 - Traitements les plus utilisés en 1^{ère} intention :
 - **dermocorticoïdes** d'activité forte ; sous occlusion ou en intra-lésionnels (effet uniquement suspensif)
 - **tacrolimus topique** : efficacité surtout décrite dans les formes inflammatoires et ulcérées

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

➤ Traitements de seconde intention :

- photothérapie de type PUVA
- laser
- **anti TNF alpha :**
 - ➔ important régulateur dans la formation de granulome
 - ➔ case-report dans lesquels l'etanercept et l'infliximab sont efficaces en monothérapie dans les formes ulcérées
- photothérapie dynamique
- Jak inhibiteurs efficaces dans un case report (figure 10)



Figure 10. (a) Ulcères extensifs avec bordure érythémateuse sur les faces d'extension des deux jambes. (b) Guérison de l'ulcère, cicatriciel, après cinq mois de tofacitinib

NÉCROBIOSE LIPOÏDIQUE

- Diagnostics différentiels :
 - Granulome annulaire
 - Erythème noueux
 - Sarcoïdose
 - Xanthogranulome nécrobiotique
 - Morphée
 - Lupus érythémateux discoïde

CHEIROARTHROPATHIE DIABÉTIQUE

CHÉIROARTHROPATHIE DIABÉTIQUE

- Epidémiologie :
 - Prévalence de 8 à 50 %
 - Diabétiques de **type 2 surtout**
 - Le plus souvent lorsque le diabète est compliqué, notamment par une rétinopathie diabétique
- Physiopathologie :
 - Accumulation de produits de dégradation du glucose, provoquant des anomalies du collagène
 - Rôle de la microangiopathie diabétique

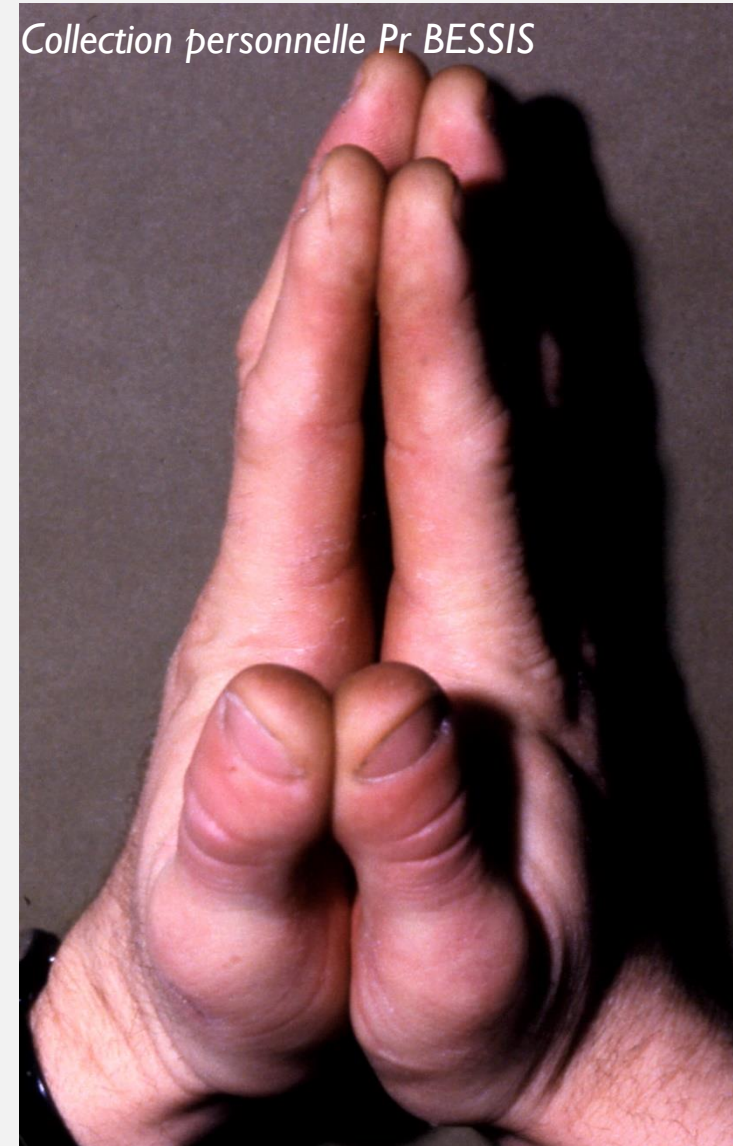
CHEIROARTROPATHIE DIABETIQUE

- Clinique :
 - Infiltration scléreuse de la face dorsale et palmaire des mains (figure 11)
 - Débute au **cinquième doigt** puis s'étend au reste des mains, de façon bilatérale et symétrique
 - Occasionne une limitation d'amplitude dans la mobilisation des mains et une attitude des doigts en flexion
 - ➔ **Signe de la prière** (figure 12) : défaut d'accolement complet des faces palmaires
 - Peut également affecter les pieds, avec difficultés de mobilisation des orteils et contractures plantaires



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 11. Sclérose et épaissement des doigts



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 12. Signe de la prière : impossibilité d'étendre complètement les doigts lors de l'accolement des deux mains

CHEIROARTHROPATHIE DIABÉTIQUE

- Traitement :
 - Equilibre du diabète
 - Kinésithérapie avec exercices d'étirements quotidiens
 - Possibilité de traitement chirurgical si association à un syndrome du canal carpien
- Diagnostic différentiel :
 - Principalement la sclérodermie, mais absence de télangiectasies

PAPULES DE HUNTLEY

PAPULES DE HUNTLEY

- Epidémiologie :
 - Prévalence de 75 % chez les patients diabétiques, surtout de type 2
 - Aussi présent chez 15 % des patients non diabétiques
- Physiopathologie :
 - Non connue

PAPULES DE HUNTLEY

- Clinique :
 - Micropapules **asymptomatiques** sur les faces dorsales des doigts, en regard des articulations interphalangiennes, parfois péri-unguéales (figure 13)
 - Epaissement **granité** du dos des mains
 - Parfois associé à une induration et à une hypopigmentation



Figure 13. Papules de Huntley sur le dos d'un doigt

PAPULES DE HUNTLEY

- Evolution :
 - Tendance à la chronicité
- Traitement :
 - Aucun traitement efficace

SCLÉROEDÈME DE BUSHKE

SCLÉROEDÈME DE BUSCHKE

- Epidémiologie :
 - 2 à 3 % des patients avec un DNID
 - Patients souvent obèses, avec antécédents cardiovasculaires
- Physiopathologie :
 - Production excessive de mucine et de collagène par les fibroblastes
 - Augmentation des produits de glycation terminaux, à l'origine de l'absence de renouvellement du collagène

SCLÉROÈDEME DE BUSHKE

- Classification :

	Type 1	Type 2	Type 3
<u>Contexte</u>	Femmes, après infection des voies aériennes supérieures	Hommes obèses, avec diabète mal équilibré	Association aux gammopathies monoclonales
<u>Evolution</u>	Résolution des symptômes en quelques mois	Début insidieux et durée prolongée	Evolution chronique

SCLEROEDEME DE BUSHKE

- Clinique :
 - Induration progressive parfois pigmentée de la partie supérieure du tronc et du visage, débutant à la nuque (figures 14 et 15)
 - **Manifestations systémiques** possibles dans toutes les formes : épanchement pleural, péricardique, etc.

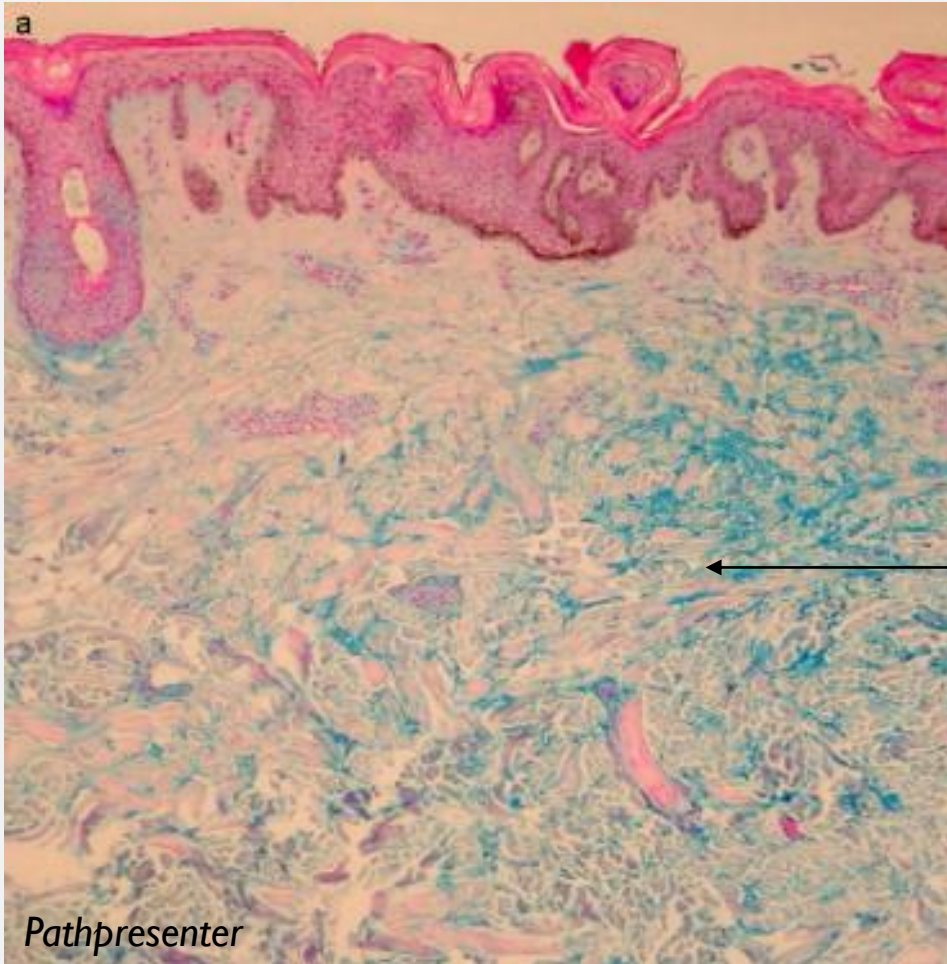


Figure 14 : œdème induré et érythémateux de la partie haute du dos et du cou, avec sclérose cutanée



Figure 15 : érythème du haut du dos avec sclérose cutanée majeure et induration

SCLEROEDEME DE BUSCHKE



Dépôts de mucine (en bleu) entre
faisceaux de collagène épaissis

Biopsie cutanée à fort grandissement : faisceaux de collagène
épaissis entourés de mucine dans le derme (coloration bleu alcian)

SCLÉROEDÈME DE BUSHKE

- Evolution :
 - Le plus souvent chronique sans tendance à la régression
 - Cas de rémission spontanée décrits
- Traitement :
 - Equilibre glycémique surtout
 - Abstention si pas de retentissement fonctionnel sévère
 - Efficacité possible de la PUVA, de l'administration de prostaglandines ou d'immunoglobulines IV dans des case-reports

BULLOSE DU DIABÉTIQUE

BULLOSE DES DIABÉTIQUES

- Epidémiologie :
 - 0,5 % des diabétiques
 - Sex ratio H/F : 2/1
 - Souvent chez des patients ayant déjà une neuropathie périphérique diabétique
- Physiopathologie :
 - Altérations vasculaires à l'origine d'une fragilité du derme générant un clivage à la jonction dermo-épidermique ou dans l'épiderme

BULLOSE DU DIABÉTIQUE

- Clinique : 3 formes

- **La plus commune (figure 16) :**

- éruption en peau saine
- bulles tendues à liquide clair
- non prurigineuse
- touche principalement les extrémités, mais aussi les jambes et les avant-bras

- **2 autres formes :**

- éruption bulleuse hémorragique compliquée d'un risque cicatriciel
- éruption bulleuse photo-distribuée et douloureuse



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 16 : bulles tendues à liquide clair des jambes,
récidivantes

BULLOSE DU DIABÉTIQUE

- Histologie :
 - Décollement initialement sous-épidermique, puis migration possible en intra-épidermique, sans acantholyse
 - IFD **négative**
- Evolution :
 - Guérison lente en 2 à 6 semaines sans cicatrices
 - **Tendance à la récurrence**
- Traitement :
 - Symptomatique par soins locaux (perçage des bulles et désinfection)

BULLOSE DU DIABÉTIQUE

- Diagnostics différentiels :
 - Porphyrie cutanée tardive et pseudoporphyrie
 - Pemphigoïde bulleuse localisée
 - Épidermolyse bulleuse acquise

DERMATOSES PERFORANTES ACQUISES

DERMATOSES PERFORANTES ACQUISES

- Epidémiologie :
 - Le plus souvent associées à un diabète **compliqué** ou à l'**insuffisance rénale chronique**
 - Aussi associées aux lymphomes, aux tumeurs solides et à certaines maladies infectieuses
 - Age moyen : **48 ans** ; SR H/F = 1,5
 - Existence de facteurs de prédisposition génétique
- Physiopathologie :
 - L'hyperglycémie chronique aboutit à la production de produits de glycation terminaux, entraînant la glycation de la matrice extracellulaire
 - Production par les kératinocytes d'involucrine, molécule qui favorise leur expulsion ainsi que celle du collagène à travers l'épiderme

DERMATOSES PERFORANTES ACQUISES

- Clinique :
 - Lésion élémentaire : papule hyperkératosique ombiliquée
 - Peut évoluer en lésions papuleuses voire nodulaires regroupées en placard
 - Prurit souvent important
 - Phénomène de Koebner dans 30 % des cas, auto-entretenu par le grattage (figure 17)
 - Touche les membres inférieurs (figure 17) surtout, mais aussi le tronc (figures 18, 19 et 20)



Collection personnelle Pr BESSIS

Figure 17 : papules érythémateuses surmontées d'un bouchon central kératosique, avec phénomène de Koebner secondaire au grattage



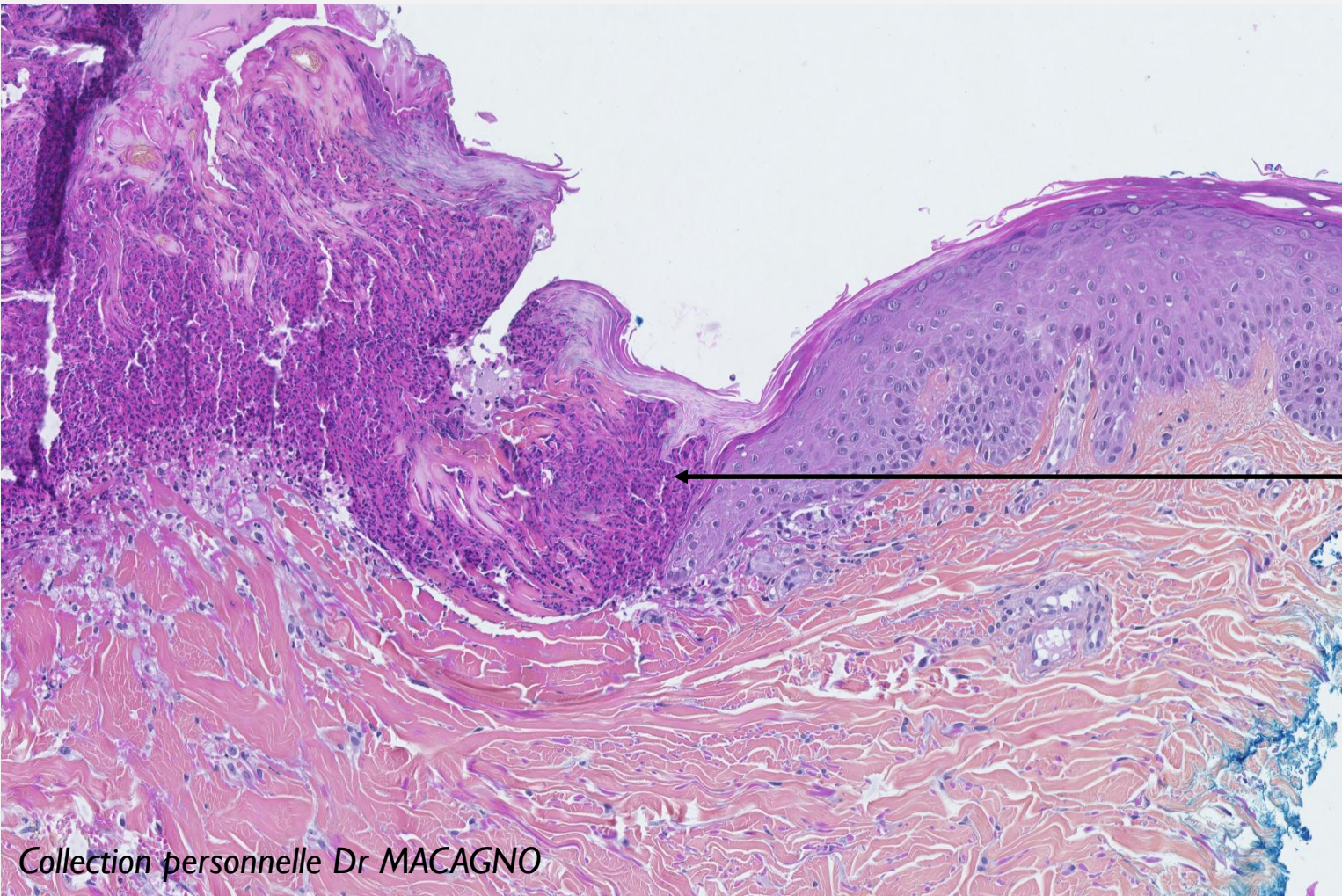
Figure 18. A : lésions de dermatose perforante acquise des flancs. B : papules ombiliquées à centre nécrotique



Figure 19. Multiples papules à centre hyperkératosique, centimétriques, sur le haut du dos



Figure 20. Papule centrée par un bouchon
hyperkératosique



Hyperkératose constituée de débris cellulaires au sein d'une invagination épidermique

Collection personnelle Dr MACAGNO

Biopsie cutanée de dermatose perforante acquise à fort grandissement (coloration HES)

DERMATOSES PERFORANTES ACQUISES

- Évolution :

- Le plus souvent passage à la chronicité en l'absence de traitement

- Traitements :

- Dermocorticoïdes parfois efficaces
- Rétinoïdes topiques et systémiques
- Cryothérapie
- Photothérapie UVB

- Mesures générales :

- Traitement du diabète
- Contre le prurit : émollients, parfois anti-histaminiques

TROUBLES TROPHIQUES

TROUBLES TROPHIQUES

- Mal perforant plantaire :
 - Physiopathologie :
 - Survient souvent sur une neuropathie sensitive sous jacente, expliquant l'absence de douleur à l'origine d'un retard diagnostic fréquent
 - Clinique :
 - Lésion hyperkératosique au niveau des zones d'hyperpression des plantes des pieds
 - Apparition secondaire de fissures et d'une ulcération au sein de cette zone propice à l'effraction cutanée par des bactéries
 - Complications infectieuses :
 - Possible extériorisation à la peau ou diffusion en profondeur vers les gaines tendineuses, les articulations ou l'os sous-jacent, provoquant une ostéite



TROUBLES TROPHIQUES

- Angiodermite nécrosante :
 - Artériosclérose des petits vaisseaux dermiques
 - Installation brutale, sous forme d'une plaque purpurique évoluant rapidement vers une ulcération très douloureuse, à bords nécrotiques, irréguliers, en "carte de géographie"
 - Localisation à la face antérieure de la jambe, souvent dans les suites d'un traumatisme
 - Survient préférentiellement chez la femme après 60 ans, diabétique et hypertendue
- Ulcère artériel :
 - Unique ou multiple, de plus ou moins grande taille, creusant
 - Topographie suspendue ou distale (dos du pied, orteil)
 - Peau péri-ulcéreuse froide, lisse, dépilée
 - Douleur habituellement intense
 - Association à d'autres facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, tabagisme)



Ulcère artériel : lésion creusante, avec peau péri-ulcéreuse lisse, dépilée

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n°22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) Brady MF, Rawla P. Acanthosis Nigricans. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 19 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431057/>
- 4) Mendes AL, Miot HA, Haddad V. Diabetes mellitus and the skin*. An Bras Dermatol. févr 2017;92:8-20.
- 5) Yaşar Ş, Kaynak E, Güneş P, Göktay F, Aytekin S. Atypical Localization of Necrobiosis Lipoidica: Involvement of the Face and Scalp. Skin Appendage Disord. mai 2017;3(2):92-4.
- 6) Johnson E, Patel MH, Brumfiel CM, Severson KJ, Bhullar P, Boudreaux B, et al. Histopathologic features of necrobiosis lipoidica. J Cutan Pathol. août 2022;49(8):692-700.
- 7) Janßen S, Jansen TM. Ulcerated necrobiosis lipoidica successfully treated with tofacitinib. Int J Dermatol. 2022;61(6):739-41.
- 8) Harvey JA, Severson KJ, Brumfiel CM, Patel MH, Butterfield RJ, Nelson SA, et al. Necrobiosis lipoidica-associated cutaneous malignancy. J Am Acad Dermatol. juin 2022;86(6):1428-9

BIBLIOGRAPHIE

- 9) Peckruhn M, Tittelbach J, Elsner P. Update: Treatment of necrobiosis lipoidica. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. févr 2017;15(2):151-7.
- 10) Feily A, Mehraban S. Treatment Modalities of Necrobiosis Lipoidica: A Concise Systematic Review. *Dermatol Rep*. 21 mai 2015;7(2):5749.
- 11) Rajabi-Estarabadi A, Aickara DJ, Hirsch M, Williams NM, Maranda EL, Van Badiavas E. Laser and light therapies for the treatment of necrobiosis lipoidica. *Lasers Med Sci*. avr 2021;36(3):497-506.
- 12) Hill NE, Roscoe D, Stacey MJ, Chew S. Cheiroarthropathy and tendinopathy in diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. août 2019;36(8):939-47.
- 13) Boro H, Bundela V, Jain V, Mannar V, Dalvi M. Diabetic Cheiroarthropathy in Type 1 Diabetes Mellitus and Coeliac Disease. *Cureus*. nov 2022;14(11):e31708.
- 14) Gokcen N, Cetinkaya Altuntas S, Coskun Benlidayi I, Sert M, Nazlican E, Sarpel T. An overlooked rheumatologic manifestation of diabetes: diabetic cheiroarthropathy. *Clin Rheumatol*. mars 2019;38(3):927-32.
- 15) Guarneri C, Guarneri F, Borgia F, Vaccaro M. Finger pebbles in a diabetic patient: Huntley's papules. *Int J Dermatol*. 2005;44(9):755-6.
- 16) Finger pebbles in a diabetic patient: Huntley's papules - Guarneri - 2005 - International Journal of Dermatology - Wiley Online Library
- 17) Finger 'pebbles': A dermatologic sign of diabetes mellitus: *Postgraduate Medicine*: Vol 107, No 3 . 28 avr 2023

BIBLIOGRAPHIE

- 18) Csonka V, Bódis B, Kovács D, Farkas N, Kálmán E, Czirják L, et al. Screening for the presence of scleroedema adutorum of Buschke in patients with diabetes mellitus: newly diagnosed patients had a high prevalence of dyslipidaemia. *Lipids Health Dis.* 5 mai 2021;20(1):47.
- 19) Miguel D, Schliemann S, Elsner P. Treatment of Scleroedema Adutorum Buschke: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 13 mars 2018;98(3):305-9.
- 20) Arnold L, Vennard KC, Gilbert MP. Bullous Diabeticorum. *J Osteopath Med.* 1 déc 2018;118(12):832-832.
- 21) El Makrini NI, Hassam B. Bullose diabétique. *Pan Afr Med J.* 26 janv 2016;23:15.
- 22) Chen Y, Ma Y, Li N, Wang H, Chen B, Liang Z, et al. Efficacy and long-term longitudinal follow-up of bone marrow mesenchymal cell transplantation therapy in a diabetic patient with recurrent lower limb bullosis diabeticorum. *Stem Cell Res Ther.* 10 avr 2018;9:99.
- 23) Sezer E, Erkek E. Acquired perforating dermatosis successfully treated with photodynamic therapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* févr 2012;28(1):50-2.
- 24) Wagner G, Sachse MM. Acquired reactive perforating dermatosis. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2013;11(8):723-9.
- 25) Labib A, Rosen J, Yosipovitch G. Skin Manifestations of Diabetes Mellitus. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. 2023.

DERMATOSES DONT L'ASSOCIATION
AU DIABÈTE EST DISCUTABLE

INTRODUCTION

- Nous abordons ici les dermatoses dont l'association au diabète est probable mais non significative
- Ces pathologies étant nombreuses (voir tableau ci-dessous), nous avons fait le choix de ne développer que certaines d'entre elles, à savoir :
 - Le prurit et la xérose
 - Les xanthomes éruptifs
 - L'érythrose faciale
 - Le granulome annulaire
 - La capillarite purpurique et pigmentaire
 - La caroténodermie

CLASSIFICATION DES DERMATOSES ASSOCIÉES AU DIABÈTE

Dermatoses significativement associées au diabète

Dermopathie diabétique
Nécrobiose lipoidique
Acanthosis nigricans (surtout DNID)
Papules de Huntley
Scléroedème de Bushke
Dermatose perforantes
Bullose des diabétiques
Chéiroarthropathie diabétique

Troubles trophiques associés au diabète

Mal perforant plantaire
Ulcère artériel
Angiodermite nécrotique

Dermatoses infectieuses liées au diabète

Infections bactériennes
Infections mycosiques

Complications cutanéomuqueuses des traitements anti-diabétiques

Eruptions liées aux anti-diabétiques oraux
Réactions cutanées aux insulines

Dermatoses dont l'association au diabète est discutable

Xanthochromie
Prurit sine materia
Erythrose faciale
Pelade
Vitiligo
Dermatite herpétiforme
Granulome annulaire
Capillarite purpurique
Dermatite herpétiforme
Xanthomes éruptifs

PLAN

- I. Prurit et xérose
- II. Xanthomes éruptifs
- III. Erythroze faciale
- IV. Granulome annulaire
- V. Capillarite purpurique et pigmentaire
- VI. Caroténodermie
- VII. Bibliographie

PRURIT ET XÉROSE

- Prurit :
 - Pas d'association significative retrouvée
 - Fréquent au niveau de la région ano-génitale, le plus souvent du fait d'un intertrigo candidosique anal
- Xérose :
 - Environ 30 % des patients
 - Non spécifique
 - Traitement par émollients

XANTHOMES ÉRUPTIFS

- Physiopathologie :
 - Témoignent d'une dyslipoprotéinémie avec hypertriglycémie
- Clinique :
 - **Papules jaunes bruns** cernées d'un halo érythémateux
 - Eruption parfois douloureuse et prurigineuse
 - Apparition **brutale**, sur les fesses et les faces d'extension des coudes et genoux
- Traitement :
 - La correction des anomalies métaboliques permet la régression des lésions (après une hyperpigmentation transitoire)



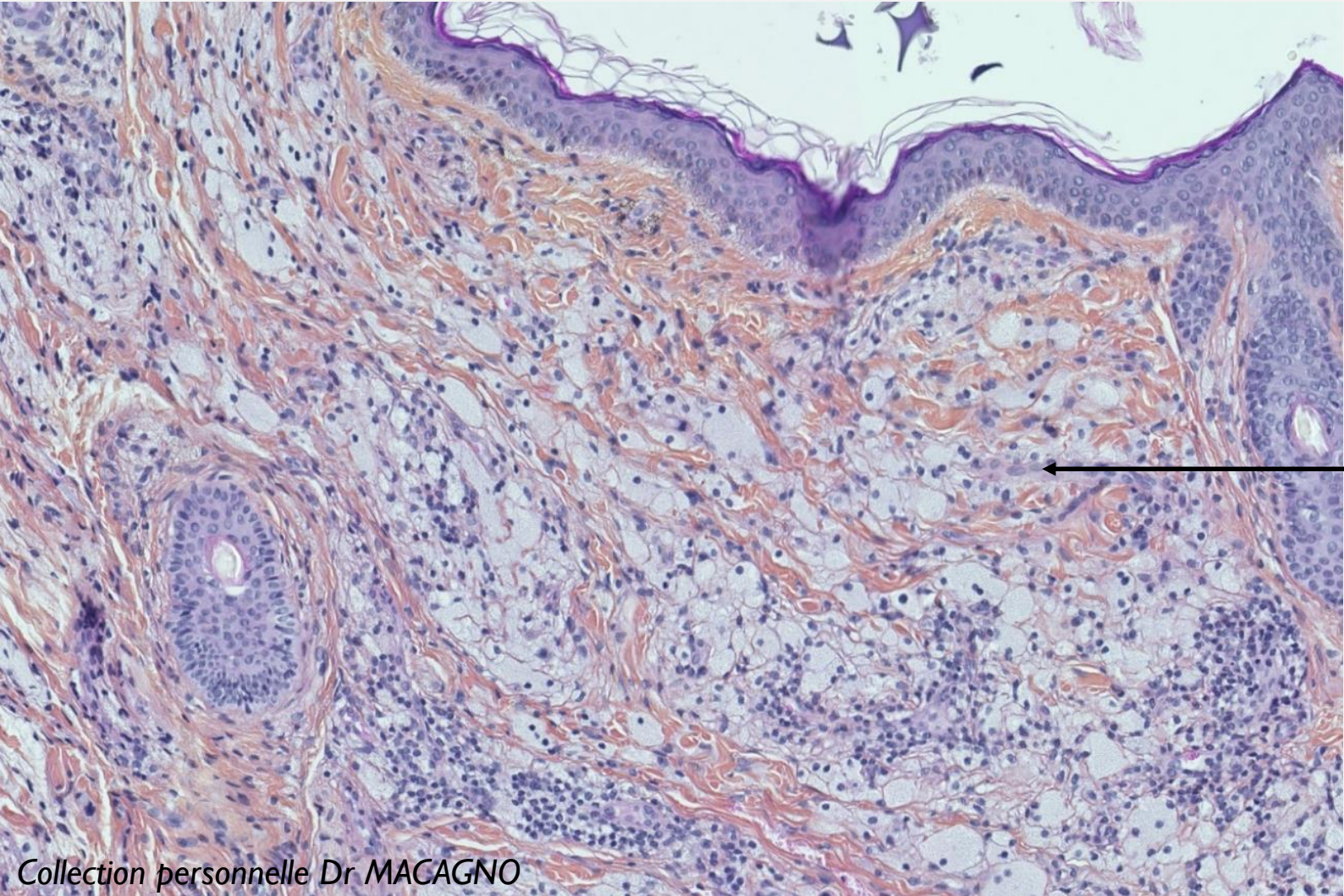
Collection personnelle Pr BESSIS

Xanthomes éruptifs des fesses



Collection personnelle Pr BERBIS

Xanthomes éruptif de l'abdomen



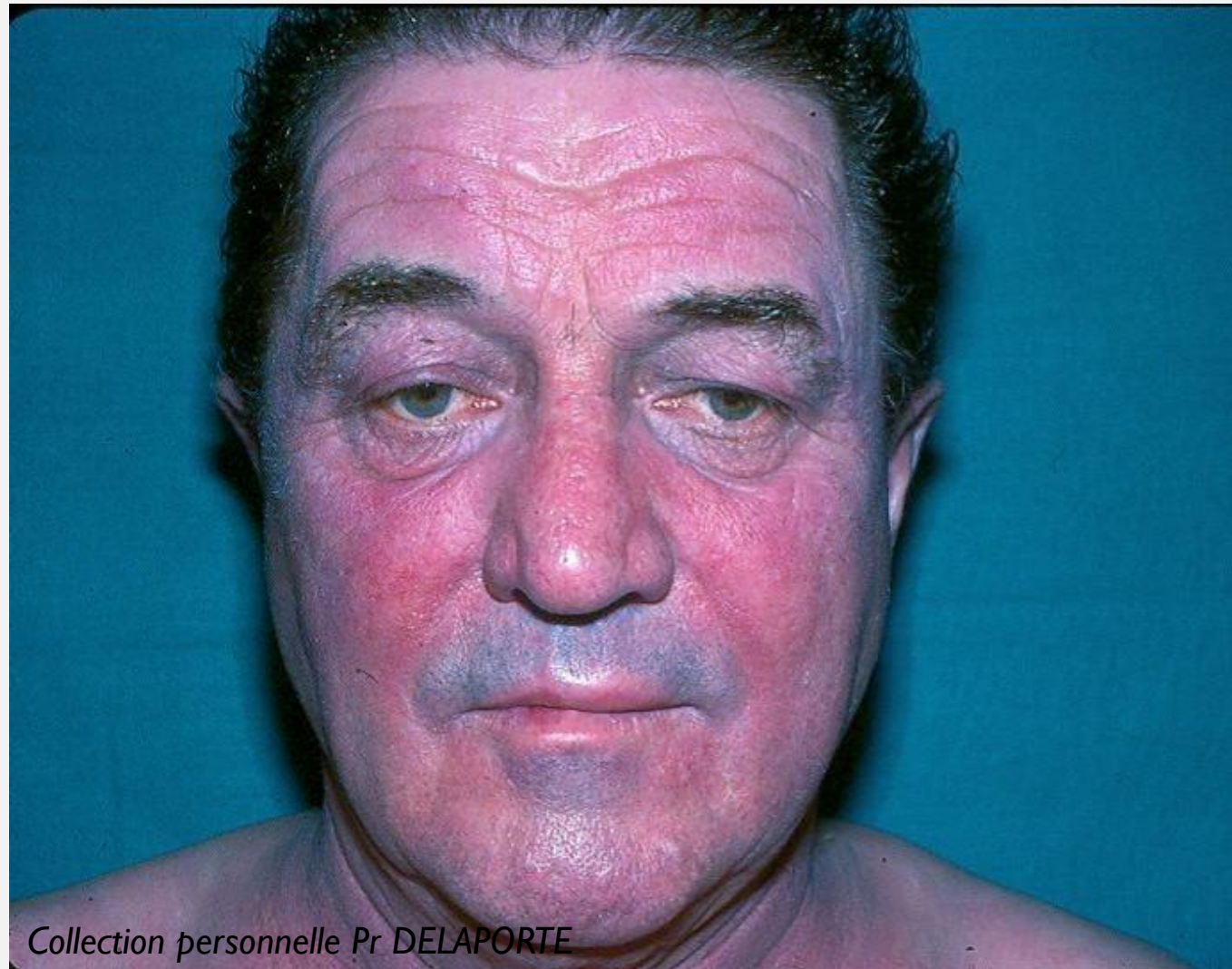
Collection personnelle Dr MACAGNO

Histiocytes spumeux (contenant du matériel lipidique) dans le derme superficiel

Biopsie cutanée d'un xanthome éruptif, à fort grandissement (coloration HES)

ERYTHROSE FACIALE

- Epidémiologie :
 - Touche environ 25 % des patients
- Physiopathologie :
 - Possiblement dû à microangiopathie avec dilatation et stase veineuse
- Clinique :
 - Erythrose et télangiectasies de la face et du décolleté
- Traitement :
 - Possible traitement par laser vasculaire



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Erythrose faciale et télangiectasies

GRANULOME ANNULAIRE

- Clinique :
 - Petites papules érythémateuses à disposition annulaire
 - Lentement centrifuges
 - Sur les faces d'extension des membres ainsi que le dos des mains et des pieds
- Evolution :
 - Le plus souvent chronique
 - Rémission spontanée dans environ 50 % des cas

GRANULOME ANNULAIRE

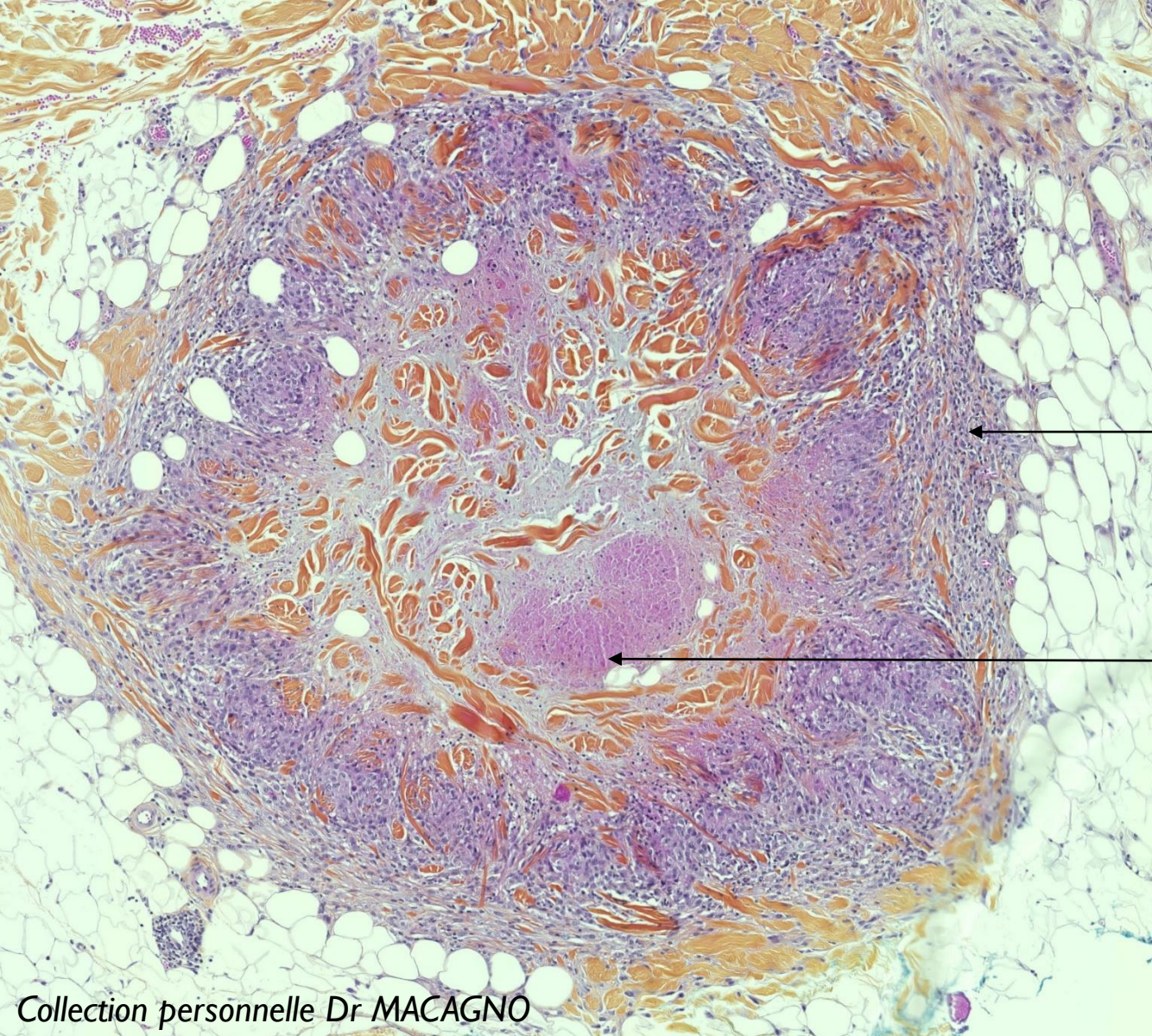
- Traitement :
 - Equilibre du diabète
 - En première intention :
 - Dermocorticoïdes ou injection de triamcinolone (mais pas de preuve formelle de leur efficacité)
 - Autres options thérapeutiques:
 - Tacrolimus pommade 0,1 %
 - Plaquenil
 - Isotrétinoïne
 - Dapsone



Collection personnelle Pr DELAPORTE



Granulomes annulaires du dos des mains et des articulations
interphalangiennes proximales



Infiltrat inflammatoire
histiocyttaire autour
du granulome

Granulome sans
nécrose caséreuse

Collection personnelle Dr MACAGNO

Biopsie cutanée d'un granulome annulaire à fort
grandissement (coloration HES)

CAPILLARITE PURPURIQUE ET PIGMENTAIRE

- Epidémiologie :
 - Prévalence de 20 %, plus fréquent chez les diabétiques de type 2
 - Sur terrain d'insuffisance veineuse
- Clinique :
 - Macules brunes regroupées en placard sur les jambes et les chevilles
- Evolution :
 - Chronique, sans tendance à la guérison



a, b et c. capillarite purpurique remontant jusqu'aux genoux.
d. macules erythémateuses et pétéchies regroupées en placard

CAROTÉNODERMIE

- Epidémiologie :
 - Entre 0,3 et 12 % des patients
- Physiopathologie :
 - Augmentation du carotène
 - Glycosylation non enzymatique du collagène dermique
- Clinique :
 - Coloration jaunâtre des paumes, des plantes et des tablettes unguéales

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n°22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) Kalra S, Verma R, Kumar A. Pruritus as a microvascular equivalent in diabetes. JPMA J Pak Med Assoc. août 2022;72(8):1659-62.
- 4) Berger TG, Shive M, Harper GM. Pruritus in the older patient: a clinical review. JAMA. 11 déc 2013;310(22):2443-50.
- 5) Tarikci N, Kocatürk E, Güngör Ş, Topal IO, Can PÜ, Singer R. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. ScientificWorldJournal. 2015;2015:803752.
- 6) Virath R, Mehta S, Balai M, Meena M, Gupta LK. Eruptive Xanthoma and Granuloma Annulare in Association with Metabolic Disorder. Indian J Dermatol. 2021;66(2):199-201.
- 7) Sawyer CS. Eruptive xanthoma. Arch Dermatol. janv 1969;99(1):130-1.
- 8) Kuo CC, Tsai CW, Su TC. Diabetic eruptive xanthoma. Acta Clin Belg. 2011;66(4):321-2.
- 9) Al Ameer MA, Al-Natour SH, Alsahaf HAA, Alakloby GO, Alqahtani JM. Eruptive Granuloma Annulare in an Elderly Man With Diabetes. Cureus. janv 2022;14(1):e21242.
- 10) Joshi TP, Duvic M. Granuloma Annulare: An Updated Review of Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment Options. Am J Clin Dermatol. janv 2022;23(1):37-50.

DERMATOSES INFECTIEUSES LIÉES AU DIABÈTE

INTRODUCTION

- Les infections sont fréquentes et le plus souvent non spécifiques chez le diabétique
- Il existe cependant un lien **significatif** entre le diabète et :
 - les candidoses cutané-muqueuses
 - l'infection à mucormycose
 - les infections cutanées à Corynebactéries
- Les infections mycosiques peuvent constituer la porte d'entrée d'infections bactériennes sévères (par exemple un intertrigo dermatophytique à l'origine d'une fasciite nécrosante)
- Facteurs pathogéniques chez le patient diabétique :
 - Ralentissement de la microcirculation
 - Diminution du chimiotactisme des PNN et de la phagocytose

PLAN

I. Infections mycosiques

- Candidoses
- Dermatophytoses
- Mucormycose

III. Infections bactériennes

- Infections à bactéries pyogènes
- Erythrasma
- Infection à *Pseudomonas aeruginosa*

IV. Bibliographie

INFECTIONS MYCOSIQUES

GÉNÉRALITÉS SUR LES CANDIDOSES

- *Candida Albicans* : saprophyte naturel de la muqueuse digestive et génitale, devenant pathogène sous l'effet de facteurs favorisants
- Les infections candidosiques cutanéomuqueuses sont significativement plus fréquentes chez le diabétique, et parfois révélatrices
- On distingue les candidoses de la muqueuse buccale, des plis et les onychomycoses
- La localisation oropharyngée est significativement associée au diabète de type I, indépendamment de l'équilibre glycémique

CANDIDOSE DE LA MUQUEUSE BUCCALE

- Principal facteur de risque : port de **prothèses dentaires**
- Clinique :
 - Dépôts blanchâtres : « Muguet »
 - Perlèche
 - Glossite
- Traitement :
 - Miconazole en comprimé ou en gel buccal
 - Nystatine en suspension buvable
 - Amphotéricine B en suspension buvable (Fungizone)



Glossite candidosique et perlèche chez un patient diabétique

CANDIDOSE DES PLIS

- Un intertrigo candidosique étendu doit faire évoquer un diabète sous jacent si celui-ci n'est pas connu
- Le traitement par imidazolés locaux seuls permet le plus souvent une régression des lésions, sauf dans les formes profuses
- Il peut exister une co-infection mycosique et bactérienne (candida et staphylocoque doré) dans les grands plis chez le diabétique



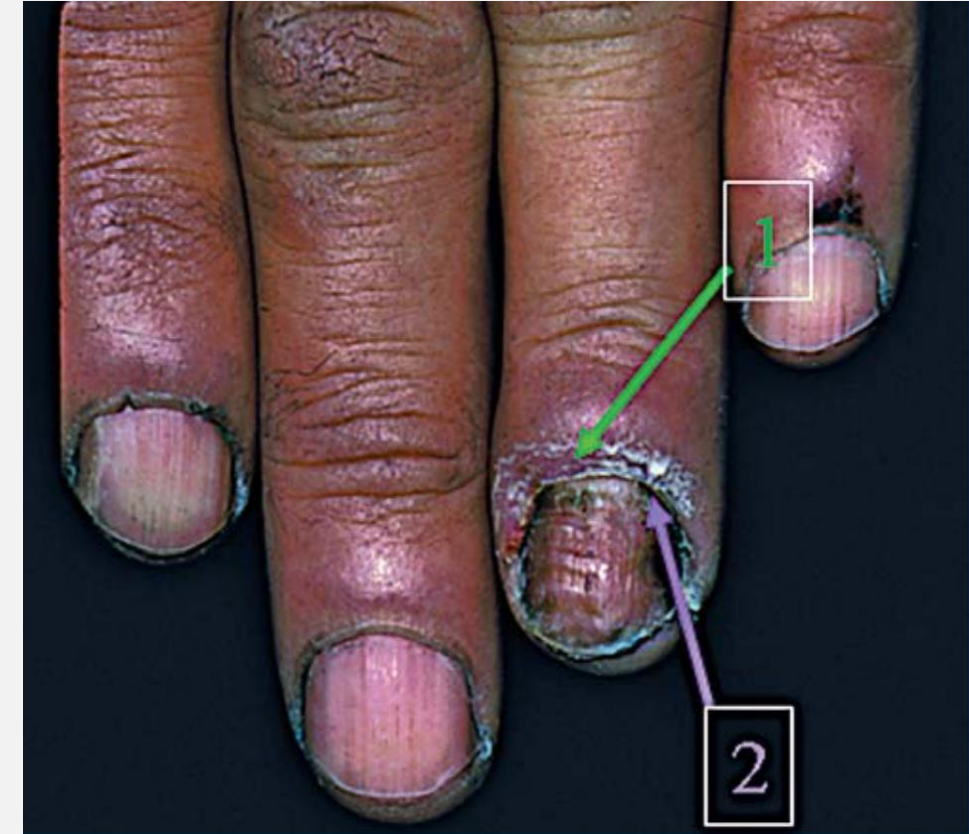
Co-infection mycosique et bactérienne
(candida albicans-staphylocoque)

ONYCHOMYCOSE CANDIDOSIQUE

- Epidémiologie :
 - Touche surtout l'adulte
 - Souvent terrain familial
 - Facteurs environnementaux favorisant l'humidité (piscine, sport, port de chaussures fermées)
- Clinique :
 - Paronychie avec dystrophie secondaire de la tablette unguéale
 - Coloration brun verdâtre des zones proximales et latérales
 - Plus fréquent sur les mains que les pieds
 - Peut s'associer à une gêne voire une douleur

ONYCHOMYCOSE CANDIDOSIQUE

- Diagnostic :
 - Fenêtre thérapeutique d'au moins trois mois
 - Technique : découpage à la pince à ongles jusqu'à la zone saine puis grattage
 - Examen au microscope :
 - direct : pseudo filaments ou levures
 - culture : obligatoire pour identifier le germe et l'espèce, en quelques jours
- Traitement :
 - Atteinte disto-latérale : découpe de la partie malade et imidazolé topique
 - En cas d'atteinte polydactylique, d'échec ou de récurrence, le kétoconazole (Nizoral®) est indiqué (AMM)



Onychomycose à *Candida albicans*. (1) Gratter sous le repli sus-unguéal avec un vaccinostyle.
(2) Découper à la pince à ongle les zones latérales et gratter le lit de l'ongle.

ONYCHOMYCOSES A DERMATOPHYTES

- Epidémiologie :
 - Sur terrain favorisant : insuffisance veineuse chronique, diabète, immunodépression cellulaire
 - Germe le plus fréquent : *Trichophyton rubrum*
 - Facteurs favorisants : atmosphère chaude et humide, présence d'un hallux valgus
- Clinique :
 - Onychomycoses surtout
 - Atteinte plus fréquente des pieds que des mains
 - Souvent intertrigo inter-digito-plantaire associé

INFECTIONS À DERMATOPHYTES

- Diagnostic :
 - Examen direct : filaments mycéliens septés
 - Culture : diagnostic d'espèce
- Traitement :
 - **Si atteinte distale ou latérale isolée :**
 - pommade à base d'imidazolés et avulsion mécanique nécessaire pour hyperkératose ou onycholyse
 - solutions filmogènes si atteinte que des 2/3 distaux de l'ongle
 - terbinafine orale si formes évoluées
 - **Si atteinte matricielle, proximale ou onychodystrophie :**
 - terbinafine systématique
 - poursuite des soins locaux

MUCORMYCOSE

- Epidémiologie :
 - Le diabète est le principal facteur de risque (présent chez 20 % des patients)
 - 3^{ème} infection fongique invasive la plus fréquente après les infections à *Candida* et à *Aspergillus*
 - Mortalité élevée, surtout chez les patients immunodéprimés
 - Variations saisonnières : majoritairement en automne
- Physiopathologie :
 - Inhalation de spores le plus souvent, puis pénétration dans les différentes cavités : fosses nasales, bronches, tube digestif
 - Possibilité de contamination par ingestion ou inoculation
 - Spores présents dans les sols et les déchets organiques

MUCORMYCOSE

- Clinique :
 - Sur la peau et les muqueuses oro-pharyngées :
 - le plus souvent, escarre noirâtre avec induration et inflammation
 - parfois cellulites rapidement extensives et délabrantes
 - Peut toucher plusieurs organes selon le mode de contamination : le poumon, la cavité orale et le tube digestif, les fosses nasales et les cavités orbitaires



Escarre noirâtre secondaire à une infection à mucormycose chez une patiente diabétique



Signes et symptômes dans le cadre d'une infection à mucormycose : A. Escarre nécrotique. B. Paralyse faciale. C. Ulcère palatin. D. Ulcère intra narinaire. E. Chémosis et paralysie oculomotrice.

MUCORMYCOSE

- Complications :

- **Formes rhino-cérébro-orbitaires :**

- infection des sinus puis dissémination aux yeux et au cerveau
- forme plus fréquente chez les patients diabétiques et les insuffisants rénaux
- se traduit par des lésions noirâtres de la cavité buccale, associées à des douleurs de la face, des céphalées et des troubles visuels
- bilan d'extension par scanner cérébral ou IRM

- **Forme disséminée :**

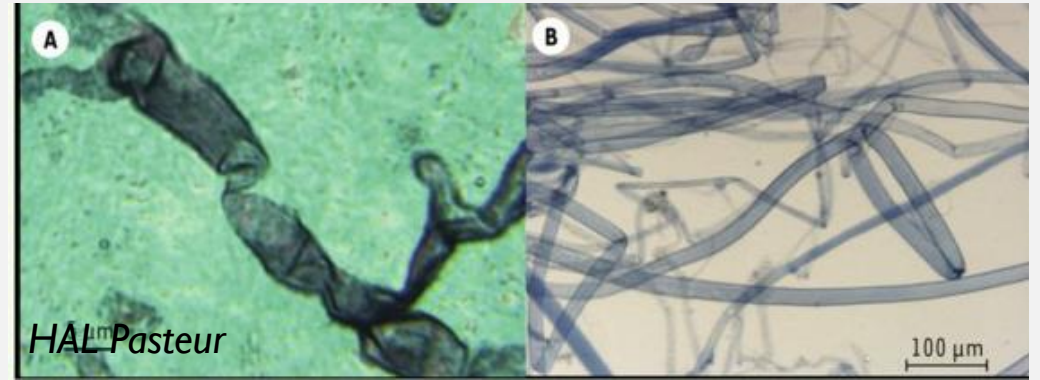
- secondaire à l'invasion par voie hématogène
- atteinte cérébrale et pulmonaire surtout, mais peut toucher tous les organes
- défaillance neurologique rapide jusqu'au coma
- constamment fatal



Scanner 3D montrant une forme rhino cérébrale extensive de mucormycose après résection orbito-maxillaire

MUCORMYCOSE

- Diagnostic :
 - Examen direct : filaments mycéliens septés hyalins
 - Culture : le plus souvent non contributive
- Histologie :
 - Aspect d'hyphes larges, rubanés et non septés au sein d'une vascularite nécrosante



Aspect microscopique des hyphes : (A) après coloration de Gomori-Grocott ; (B) par du bleu lactique

MUCORMYCOSE

- Pronostic :
 - Dépend de la précocité de l'introduction du traitement
 - Mortalité d'environ 50 à 80 % dans les formes compliquées
 - Traitement chirurgical et médical :
 - Débridement chirurgical des tissus nécrotiques
 - Associé à :
 - de l'amphotéricine B liposomale par voie IV
 - du posaconazole
 - La thérapie oxygène hyperbare a aussi montré son efficacité
- ➔ La combinaison des trois traitements réduit fortement la mortalité

INFECTIONS BACTÉRIENNES LIÉES AU DIABÈTE

INFECTIONS À BACTÉRIES PYOGÈNES

- Augmentation du risque d'infection cutanée superficielle non démontrée
- Mais infections cutanées à streptocoque ou à staphylocoque relativement fréquentes chez le patient diabétique
- Devant une forme sévère de pyodermite superficielle, la recherche d'un diabète sucré et de son déséquilibre restent recommandés : impétigo profus, anthrax, érysipèle bulleux

ERYTHRASMA

- Epidémiologie :
 - Plus fréquent en région tropicale
 - Présent en zones tempérées chez les patients obèses et/ou diabétiques
- Physiopathologie :
 - Infection à *Corynebacterium minutissimum*
 - Bactérie saprophyte des plis, pathogène en cas de macération
- Clinique :
 - Intertrigo rouge bistre squameux
 - Touche essentiellement les zones interdigitales plantaires ainsi que les plis axillaires, inguinaux et sous mammaires

ERYTHRASMA

- Diagnostic :
 - Fluorescence corail en lumière **de Wood** (dû à la production de porphyrine par *Corynebacterium*)
- Traitement :
 - Conseils d'hygiène : bien laver et sécher les plis, vêtements en coton
 - Erythromycine topique 2 fois par jour jusqu'à guérison
 - Ou érythromycine Per Os, 250 mg quatre fois par jour pendant quinze jours dans les formes extensives



Collection personnelle Pr BESSIS

Erythrasma du pli axillaire droit



Collection personnelle Pr BESSIS

Erythrasma de la région inguinale



Erythrasma du pli axillaire droit : A : lumière du jour ; B :
fluorescence corail à la lumière de Wood

INFECTION CUTANÉE À PSEUDOMONAS AERUGINOSA

- Bactérie commensale de la peau dans les régions axillaires et anogénitales
- Infection opportuniste chez les patients immunodéprimés et notamment diabétiques
- Clinique variée :
 - rash acnéiforme ou folliculite
 - nodule sous-cutané
 - lésion nécrotique
 - abcès profond
 - intertrigo verdâtre
 - paronychie



Formes particulières :

- Folliculite des bains
- Ecthyma gangrenosum
- Syndrome de l'ongle vert

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n°22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) Preece G, Bhola S, Davidson A, Collier A, Bal AM. Epidemiology, management and outcome of candidaemia in patients with diabetes. J R Coll Physicians Edinb. déc 2022;52(4):292-7.
- 4) Masson E. P137 Candidose et diabète (à propos de 24 cas) [Internet]. EM-Consulte. [cité 29 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/277057/p137-candidose-et-diabete-a-propos-de-24-cas>
- 5) Soysa NS, Samaranayake LP, Ellepola ANB. Diabetes mellitus as a contributory factor in oral candidosis. Diabet Med J Br Diabet Assoc. mai 2006;23(5):455-9.
- 6) Jurayyan H. Can the Dental Practitioner help in the Management of Type I Diabetes Mellitus (DM-I)? Biomed J Sci Tech Res. 26 nov 2018;11.
- 7) Petrikkos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. févr 2012;54 Suppl 1:S23-34.
- 8) Khanna M, Challa S, Kabeil AS, Inyang B, Gondal FJ, Abah GA, et al. Risk of Mucormycosis in Diabetes Mellitus: A Systematic Review. Cureus. 13(10):e18827.
- 9) Jeong W, Keighley C, Wolfe R, Lee WL, Slavin MA, Kong DCM, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. janv 2019;25(1):26-34.

BIBLIOGRAPHIE

- 10) Holdiness MR. Management of cutaneous erythrasma. *Drugs*. 2002;62(8):1131-41.
- 11) Chiriac A, Brzezinski P, Foia L, Marincu I. Chloronychia: green nail syndrome caused by *Pseudomonas aeruginosa* in elderly persons. *Clin Interv Aging*. 2015;10:265-7.
- 12) Lee H, Mun JH, Cho S, Park H. Clinical analysis of *Pseudomonas aeruginosa*-positive and -negative green nail syndrome cases: A single center retrospective analysis. *J Dermatol*. juill 2021;48(7):1073-6.
- 13) Jacob JS, Tschen J. Hot Tub-Associated *Pseudomonas* Folliculitis: A Case Report and Review of Host Risk Factors. *Cureus*. 12(9):e10623.
- 14) Blazys D. Hot tub folliculitis. *J Emerg Nurs*. févr 2001;27(1):45.
- 15) Deguchi R, Nakagawa H. Advanced Ecthyma Gangrenosum with *Pseudomonas aeruginosa*. *Intern Med Tokyo Jpn*. 1 oct 2021;60(19):3187.
- 16) Persano G, Pinzauti E, Pancani S, Incerti F. Successful Use of Negative-pressure Wound Therapy and Dermal Substitute in the Treatment of Gluteal Ecthyma Gangrenosum in a 2-year-old Girl. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. oct 2018;6(10):e1953.
- 17) Gałazka P, Kaczor P, Kałużny K, Leis K. Ecthyma gangrenosum as a serious complication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in departments of paediatric oncology. *Postepy Dermatol Alergol*. août 2021;38(4):537-43.

COMPLICATIONS DERMATOLOGIQUES DES TRAITEMENTS ANTI-DIABÉTIQUES

PLAN

- I. Réactions allergiques à l'insuline
- II. Réactions cutanées secondaires aux pompes à insuline
- III. Réactions lipohypertrophiques secondaires à l'insuline
- IV. Réactions lipoatrophiques secondaires à l'insuline
- V. Effets secondaires dermatologiques des anti-diabétiques de type 2
- VI. Bibliographie

RÉACTIONS ALLERGIQUES A L'INSULINE

- Les réactions d'hypersensibilité immédiate (IgE médiées) sont de loin les plus communes
- Ces réactions sont beaucoup plus **rare**s depuis l'utilisation d'insulines recombinantes humaines
- Les **excipients** (adjuvants, conservateurs) peuvent aussi être responsables de réactions allergiques, ainsi que le nickel des aiguilles
- Le latex, pouvant être contenu en infime quantité dans le caoutchouc des cartouches d'insuline (dont sont munis les stylos à insuline rechargeables), peut déclencher une urticaire

RÉACTIONS ALLERGIQUES A L'INSULINE

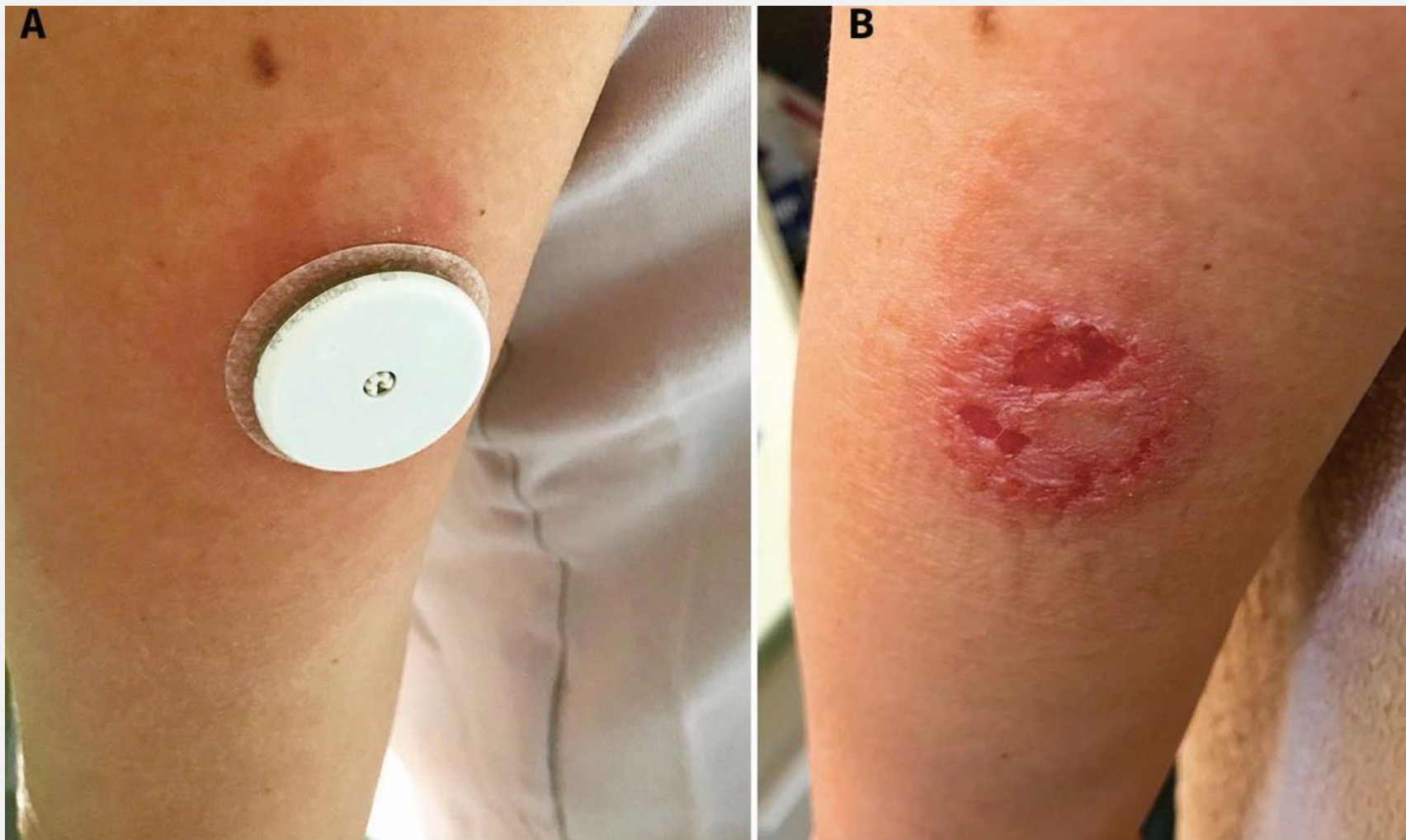
	Type I : immédiate	Type 4 : retardée
Epidémiologie	La plus fréquente	Plus rare (1% des patients)
Physiopathologie	IgE dépendante	Médiation cellulaire par les lymphocytes
Clinique	Œdème, érythème, prurit Dans l'heure suivant l'injection	Nodules sous cutanés inflammatoires Pas de prurit Parfois douloureux Au moins 24 h après l'injection
Diagnostic	Prick test IDR	Patch tests IDR
Traitement	Changement du type d'insuline si possible Anti histaminiques	Changement du type d'insuline

RÉACTIONS ALLERGIQUES A L'INSULINE

- Evolution :
 - Type 1 : amendement en quelques minutes à quelques heures
 - Type 2 : amendement en quelques semaines la plupart du temps
- Traitement :
 - Si persistance après 2 à 4 semaines (type 2) :
 - explorations allergologiques
 - changement d'insuline avec insuline **purifiée**

RÉACTIONS CUTANÉES SECONDAIRES AUX POMPES À INSULINE

- Réactions secondaires à l'utilisation des pompes à insuline :
 - Principalement complications **infectieuses** à type d'abcès, dans un contexte d'hygiène insuffisante
 - **Eczéma de contact** au capteur glycémique possible :
 - environ 1 % des patients
 - nécessité d'exploration par des patch-tests
 - principalement dû à l'isobornyl acrylate



Eczéma de contact allergique à un capteur glycémique.
A : avant le retrait du capteur ; B : après le retrait

RÉACTIONS LIPOHYPERTROPHIQUES SECONDAIRES A L'INSULINE

- Epidémiologie :
 - Environ 50 % des patients traités par insuline
 - Surtout patients jeunes, avec faible Indice de Masse Corporelle (IMC)
 - Surtout chez les **patients diabétiques de type I** (du fait de la précocité des injections)
- Physiopathologie :
 - Formation d'amas graisseux, d'origine plurifactorielle :
 - effet anabolisant de l'insuline
 - microtraumatismes répétés par l'aiguille

RÉACTIONS LIPOHYPERTROPHIQUES SECONDAIRES A L'INSULINE

- Clinique :
 - Aux sites d'injections les plus fréquents : site abdominal et faces externes des cuisses
 - Sous forme de **nodules graisseux fermes et non pigmentés**
 - Parfois douloureux
- Evolution :
 - Régression spontanée possible
 - Persistance le plus souvent

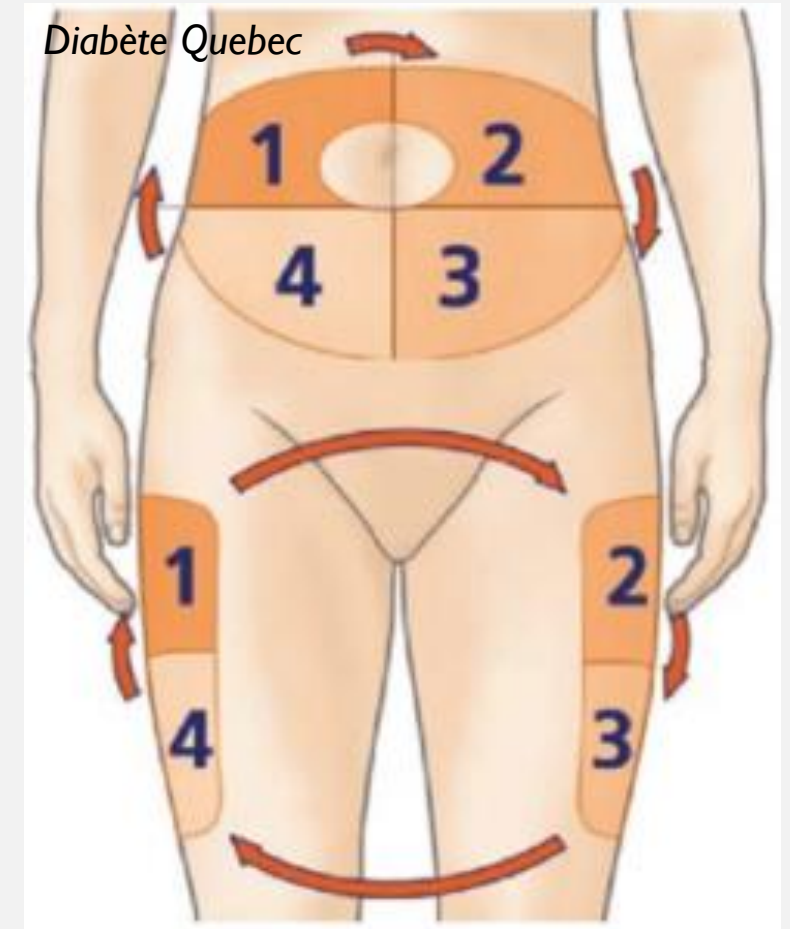


Collection personnelle Pr BESSIS

Lipohypertrophie de la cuisse droite chez un jeune patient diabétique suite à l'injection répétée d'insuline au même endroit

RÉACTIONS LIPOHYPERTROPHIQUES SECONDAIRES A L'INSULINE

- Traitement :
 - **Préventif**, par l'éducation thérapeutique :
 - changement du site d'injection
 - aiguille différente à chaque injection et de taille adaptée
 - éviter l'injection dans la zone hypertrophiée
 - **Liposuccion chirurgicale** si persistance
- Complications :
 - Risque majoré d'hypoglycémie et d'hyperglycémie par modification de la vitesse de résorption de l'insuline



Sites de rotation pour l'injection
d'insuline

RÉACTIONS LIPOATROPHIQUES À L'INSULINE

- Epidémiologie :
 - Complication **rare**, de moins en moins fréquente depuis l'arrivée des insulines humaines
- Clinique :
 - Dépression cutanée sous forme de cupule au site d'injection
- Traitement :
 - Rotation du site d'injection
 - Chromoglycate de sodium en application cutanée



Lipoatrophie secondaire à l'injection d'insuline sous-cutanée dans le bras

EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES DES ANTI-DIABÉTIQUES DE TYPE 2

- Gliptines :
 - Favorise l'apparition d'un **angioœdème bradykinique** (surtout si associées aux Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ou aux Sartans)
 - Favorise l'apparition d'une **pemphigoïde bulleuse**, surtout la vildagliptine, avec atteinte muqueuse plus fréquente
- Sulfamides hypoglycémiants :
 - Eruption cutanée type **exanthème maculo-papuleux** dans 2 à 3 % des cas
- Glifozines :
 - Augmentation de la survenue d'infections génitales, en particulier **candidosiques**, due à une glycosurie

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n°22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) Akinci B, Yener S, Bayraktar F, Yesil S. Allergic reactions to human insulin: a review of current knowledge and treatment options. *Endocrine*. févr 2010;37(1):33-9.
- 4) Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol*. 2011;29(3):300-5.
- 5) Herman A, de Montjoye L, Baeck M. Adverse cutaneous reaction to diabetic glucose sensors and insulin pumps: Irritant contact dermatitis or allergic contact dermatitis? *Contact Dermatitis*. juill 2020;83(1):25-30.
- 6) Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermatitis*. sept 2019;81(3):161-6.
- 7) Kadiyala P, Walton S, Sathyapalan T. Insulin induced lipodystrophy. *Br J Diabetes*. 24 nov 2014;14(4):131-3.
- 8) Gentile S, Guarino G, Della Corte T, Marino G, Fusco A, Corigliano G, et al. Lipohypertrophy in Elderly Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. janv 2021;12(1):107-19.
- 9) Verma R. Insulin-Mediated Lipohypertrophy. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):573.
- 10) Barola A, Tiwari P, Bhansali A. Insulin-mediated lipohypertrophy: an uncommon cause of diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep*. 11 août 2017;bcr-2017-220387.

HYPERTHYROÏDIE

PLAN

I. Introduction

II. Généralités sur l'hyperthyroïdie

- Physiopathologie
- Symptômes de thyrotoxicose
- Complications de la thyrotoxicose
- Diagnostic
- Etiologies
- Traitement

III. Manifestations dermatologiques de l'hyperthyroïdie

- Manifestations dermatologiques non spécifiques
- Manifestations dermatologiques spécifiques de la maladie de Basedow
- Affections dermatologiques associées aux pathologies thyroïdiennes

VII. Bibliographie

INTRODUCTION

- Interactions entre les hormones thyroïdiennes circulantes, L-thyroxine (T4) et surtout tri-iodothyronine (T3), et la peau
- Atteinte dermatologique particulièrement intéressante pour dépister les formes frustres d'hyperthyroïdie
- Enjeu de santé publique car pathologies très fréquentes (environ 1 % de la population)

GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPERTHYROIDIE

PHYSIOPATHOLOGIE

- La thyroïde est sous le contrôle hypophysaire, par le biais de la TSH (Thyroid Stimulating Hormone)
- La TSH stimule, par l'intermédiaire d'un récepteur membranaire, toutes les étapes de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes
- La thyroïde produit majoritairement de la thyroxine (T4)
- La T4 est convertie en triiodothyronine (T3) qui est l'hormone active, essentiellement dans le foie et le muscle squelettique

SIGNES GÉNÉRAUX

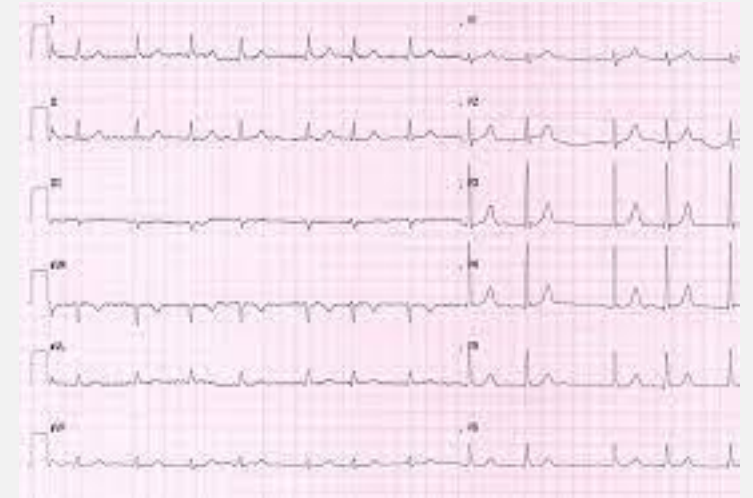
- Augmentation du métabolisme :
 - Perte de poids précoce avec appétit conservé voire exacerbé
 - Emaciation et amyotrophie
 - Thermophobie et hypersudation
- Troubles cardio-vasculaires :
 - Tachycardie régulière sinusale
 - Souffle systolique
 - Dyspnée d'effort
 - Augmentation de la pression artérielle systolique

SIGNES GÉNÉRAUX

- Troubles neuropsychiatriques :
 - Agitation psychomotrice
 - Insomnie et fatigue
 - Tremblement fin des extrémités (manœuvre du serment)
- Troubles digestifs :
 - Accélération du transit
 - Diarrhées motrices
- Troubles gynécologiques :
 - Spanioménorrhée voire aménorrhée

COMPLICATIONS

- Cardiaques :
 - Troubles du rythme
 - Insuffisance cardiaque, à prédominance droite, associée à une Fibrillation Atriale (FA)
 - Décompensation d'une insuffisance coronaire préexistante
- Osseuses :
 - Ostéoporose, surtout chez la femme ménopausée
 - Principalement au niveau du rachis
 - Risque de tassement vertébral



Fibrillation Auriculaire
(FA) à l'ECG

COMPLICATIONS

- Crise aiguë thyrotoxique :
 - Exacerbation aiguë d'une hyperthyroïdie pouvant mettre en jeu le pronostic vital
 - Survient dans un contexte d'infection, de traumatisme, d'intervention chirurgicale
 - Nécessite une prise en charge en urgence (mortalité de 10 à 30 %)

DIAGNOSTIC

- Biologie :

- Diagnostic de confirmation : TSH basse associée à T4L et/ou T3L élevées

- Diagnostic étiologique :

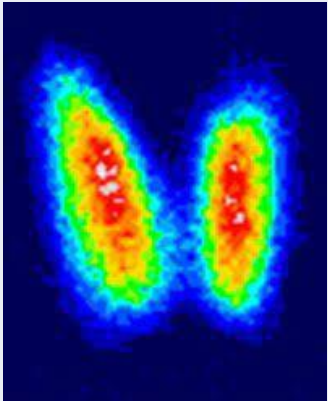
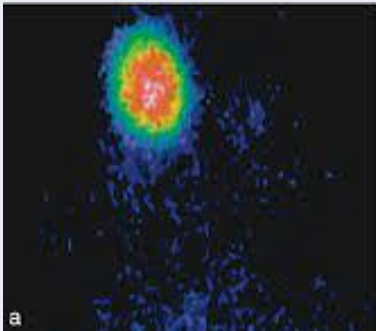
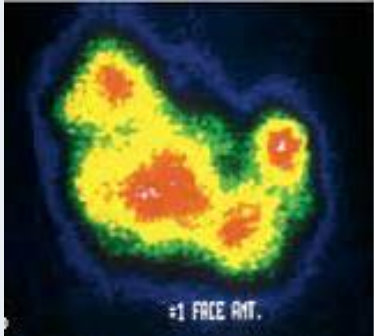
- dosage des anticorps anti-récepteur de la TSH :

- ➔ Si positifs : maladie de Basedow

- ➔ Si négatifs : dosage des anticorps anti-TPO, positifs dans la thyroïdite de Hashimoto en phase initiale

DIAGNOSTIC

- Imagerie : **Scintigraphie** en première intention

Maladie de Basedow	Nodule toxique	Goitre multinodulaire toxique
Hyperfixation diffuse et homogène	Hyperfixation focale du nodule, reste du parenchyme éteint	Alternance de plages hyper et hypofixantes en damier
		

MALADIE DE BASEDOW

- Epidémiologie :
 - Cause la plus fréquente d'hyperthyroïdie
 - Touche 0,4 % des hommes et 1,9 % des femmes
 - Le plus souvent entre **20 et 50 ans**
- Physiopathologie :
 - Maladie auto-immune due à des anticorps stimulant les récepteurs de la TSH
 - Survient sur un terrain génétiquement prédisposé

MALADIE DE BASEDOW

- Clinique :
 - Goitre diffus soufflant
 - Ophtalmopathie œdémateuse (fausse exophtalmie) :
 - sans relation avec le degré de thyrotoxicose
 - peut précéder, accompagner ou suivre la thyrotoxicose
 - Parfois associée à d'autres maladies auto-immunes, personnelles ou dans la famille
 - Evolution spontanée par poussées, suivies de rémissions

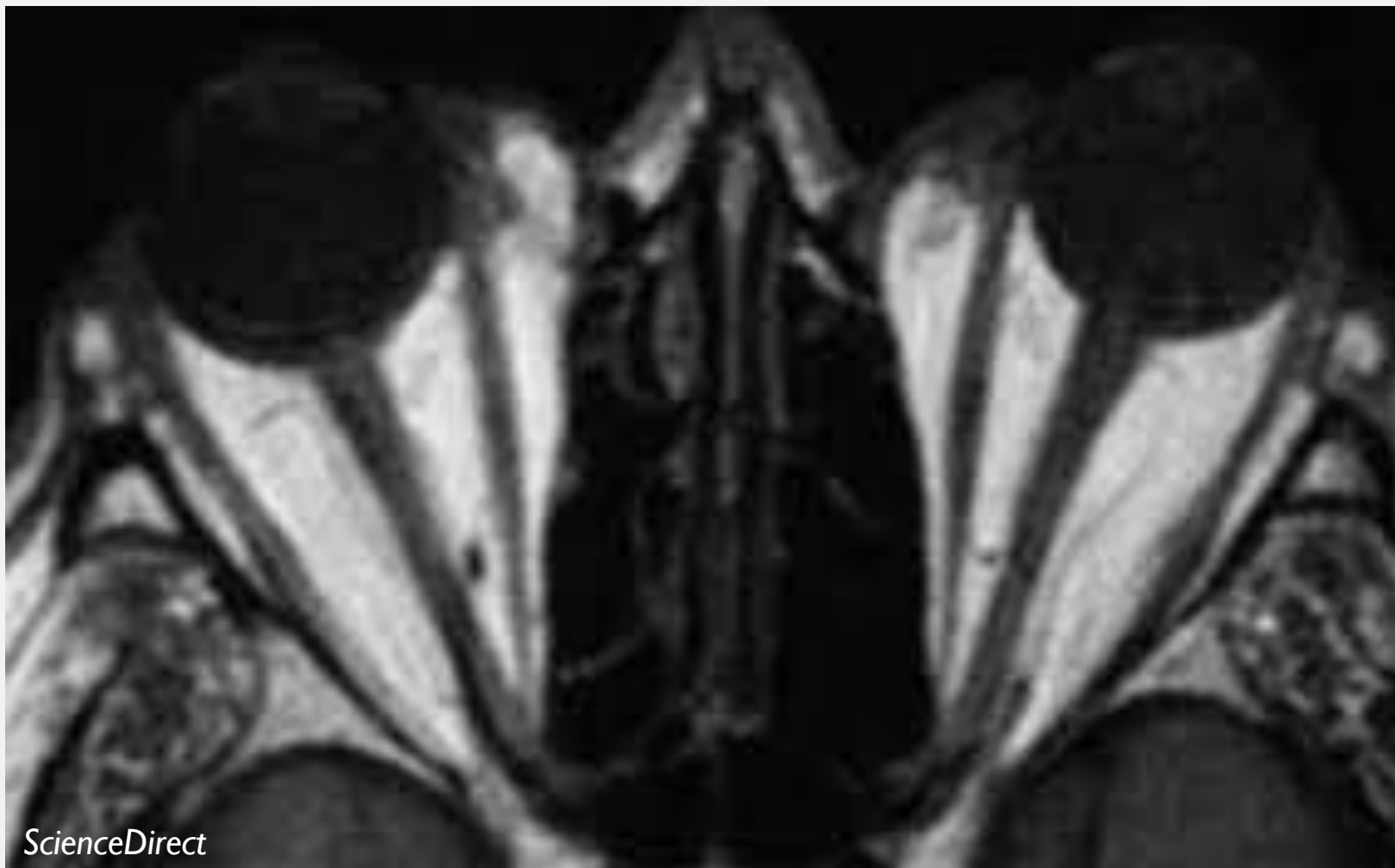
MALADIE DE BASEDOW : OPHTALMOPATHIE

- Epidémiologie :
 - Patente dans 25 % des cas
- Clinique :
 - Xérophtalmie ou larmoiement excessif aggravé par le froid
 - Rétraction palpébrale et asynergie
 - Diplopie
 - Possible baisse de l'acuité visuelle



Collection personnelle Pr BESSIS

Exophtalmie bilatérale et asymétrique chez une patiente atteinte d'une maladie de Basedow



Orbitopathie thyroïdienne à l'IRM

MALADIE DE BASEDOW : OPHTALMOPATHIE

- Prise en charge :
 - Examen ophtalmologique complet
 - **IRM** des orbites
 - Si compression du nerf optique à l'IRM : nécessité d'une correction **chirurgicale**
- Complications :
 - Orbitopathie maligne :
 - à l'origine d'une diminution de l'acuité visuelle
 - représente **3 à 5 %** des orbitopathies
 - atteinte du nerf optique et/ou atteinte cornéenne

NODULES THYROÏDIENS HYPERSÉCRÉTANTS

- Goitre multi nodulaire toxique :
 - L'hyperthyroïdie pouvant être déclenchée par un **apport massif d'iode** (scanner avec injection, médicament contenant de l'iode)
 - Scintigraphie : alternance de plages chaudes et froides en damier
- Adénome toxique :
 - Dû dans la plupart des cas à une **mutation somatique activatrice du récepteur de la TSH**
 - Nodule unique, tissulaire ou partiellement kystique à l'échographie
 - Scintigraphie : hyperfixation de l'isotope au niveau du nodule alors que le reste du parenchyme est éteint

HYPERTHYROÏDIES IATROGÈNES

- Apport excessif d'iode :
 - Produit de contraste iodé, amiodarone, cordarone
 - Examen thyroïdien **indispensable** avant toute prise d'amiodarone
- Interféron :
 - Responsable d'hyperthyroïdie dans 5 à 40 % des cas
 - L'hyperthyroïdie **ne disparaît pas toujours** à l'arrêt du traitement
- Hormones thyroïdiennes :
 - Thyrotoxicose factice, dans un **but d'amaigrissement**
 - Scintigraphie blanche et thyroglobuline effondrée

TRAITEMENT

- Non spécifique :
 - Repos et éventuellement arrêt de travail
 - Sédatifs
 - Bêtabloquants (propranolol surtout), avec respect des contre-indications habituelles
 - Contraception efficace chez la femme jeune

TRAITEMENT

- Spécifique :
 - ❖ **Anti-Thyroïdiens de Synthèse (ATS) :**
 - Doses d'attaque pendant 4 à 6 semaines puis doses dégressives
 - Effet purement suspensif
 - Effets secondaires :
 - toxidermies
 - cytolyse hépatique
 - neutropénie voire agranulocytose brutale, de mécanisme immunoallergique (rare)

TRAITEMENT

❖ **Traitement chirurgical :**

➤ **Maladie de Basedow :**

- thyroïdectomie totale ou quasi totale et bilatérale
- après une préparation médicale ayant permis d'obtenir l'euthyroïdie

➤ **Goitre multi-nodulaire :**

- thyroïdectomie totale bilatérale
- après une préparation médicale courte si nécessaire (pas de risque de crise toxique)

➤ **Adénome toxique :**

- lobectomie du côté de la lésion
- après une préparation médicale courte si nécessaire

TRAITEMENT

❖ **Traitement par radio-iode (^{131}I) :**

- Détruit la thyroïde ou les zones hyperactives par irradiation interne
- Traitement simple et sans danger
- Délai de 1 à 2 mois nécessaire à son action
- Contre-indiqué chez la femme enceinte (faire un dosage des hCG avant l'administration)

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES NON SPÉCIFIQUES

ANOMALIES DE LA TEXTURE CUTANÉE

- Epidémiologie :
 - Touche plus de 50 % des patients atteint d'hyperthyroïdie
- Physiopathologie :
 - Augmentation du flux sanguin et vasodilatation périphérique
 - Activation sympathique à l'origine d'une augmentation de la sécrétion sudorale et sébacée

ANOMALIES DE LA TEXTURE CUTANÉE

- Clinique :
 - Peau chaude, moite et douce
 - Flush du visage
 - Hypersudation et hyperhidrose
 - Parfois érythème palmaire

ANOMALIES DES PHANÈRES

- Clinique :
 - Cheveux fins et soyeux, voire alopécie plus ou moins diffuse, non cicatricielle (20 à 40 % des cas)
 - Ongles brillants, fragiles, amincis et cassants, de croissance accélérée
 - Forme classique : **ongles de Plummer** (5 %)
 - onycholyse distale, blanchâtre, séparée du lit de l'ongle
 - incurvation concave distale
 - débute souvent au quatrième doigt



Ongles de Plummer : onycholyse et incurvation distale de l'ongle

HYPERPIGMENTATION

- Epidémiologie :
 - Touche environ 2 % des patients atteints d'hyperthyroïdie
- Physiopathologie :
 - L'augmentation du catabolisme du cortisol entraîne une augmentation de l'ACTH, qui agit sur les récepteurs mélanocytaires
- Clinique :
 - Localisée principalement au visage (régions périorbitaires) et au cou
- Evolution :
 - Régresse le plus souvent après obtention de l'euthyroïdie



A



B



C



D



E



F

A ; B et C : Hyperpigmentation de la face et des extrémités chez une patiente atteinte de maladie de Basedow. D et E : après un mois de Methimazole. F : Après 3 mois

PRURIT

- Epidémiologie :
 - 4 à 11 % des patients avec thyrotoxicose
- Clinique :
 - Prurit généralisé
 - Sans prédominance nocturne
 - Parfois urticaire associée
- Evolution :
 - Régressif après l'obtention de l'euthyroïdie



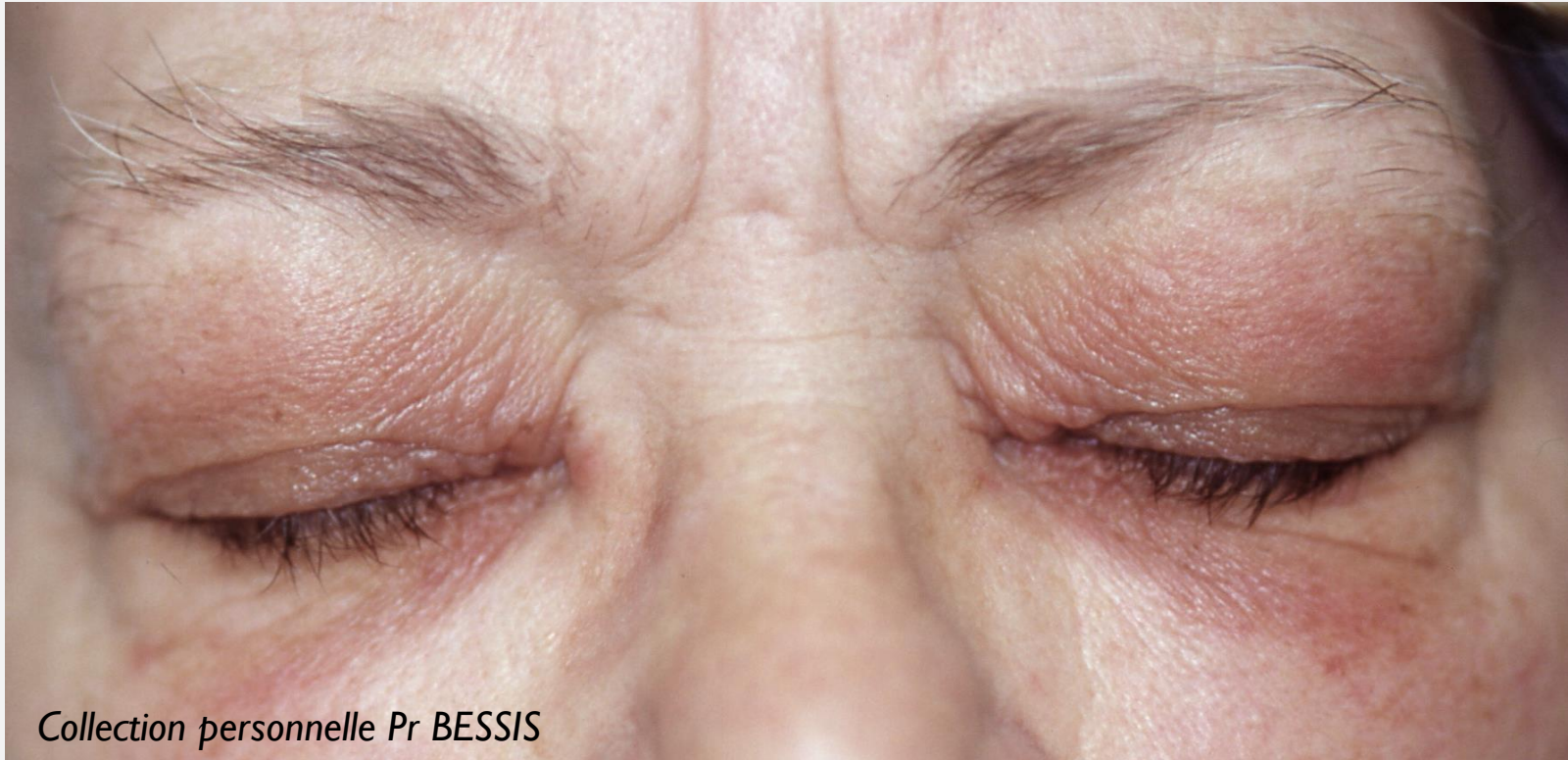
Urticaire aigue chez une patiente atteinte d'hyperthyroïdie

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES
SPÉCIFIQUES DE LA MALADIE DE
BASEDOW

INTRODUCTION

- 3 principales manifestations :
 - **Signe de Jellinek** : hyperpigmentation palpébrale (uniquement dans les formes évoluées)
 - Myxoédème localisé
 - Acropachie thyroïdienne

Syndrome de Diamond : myxoédème pré-tibial + exophtalmie + acropachie thyroïdienne



Collection personnelle Pr BESSIS

Signe de Jellinek : hyperpigmentation palpébrale bilatérale chez
une patiente atteinte d'hyperthyroïdie

MYXŒDÈME LOCALISÉ

- Epidémiologie :

- 1 % à 4 % des patients atteints d'une maladie de Basedow
- Sex Ratio F/H : 4/1
- Signe souvent tardif
- Jusqu'à 25 % des patients si exophtalmie associée

- Physiopathologie :

- Activation des fibroblastes produisant des glycosaminoglycanes
- Facteur traumatique le plus souvent associé

MYXŒDÈME LOCALISÉ

- Clinique :
 - Placards papulo-nodulaires érythémateux ou brun violacés, cireux et indurés, en peau d'orange
 - Principalement faces antérolatérales des jambes ou sur le dos du pied
 - Plus rarement sur le visage et les bras
 - Parfois hypertrichose et hyperhidrose surajoutées
- Complications :
 - Douleur et prurit
 - Possibilité d'engainement nerf péronier par les dépôts de mucine, entraînant une gêne à la dorsiflexion



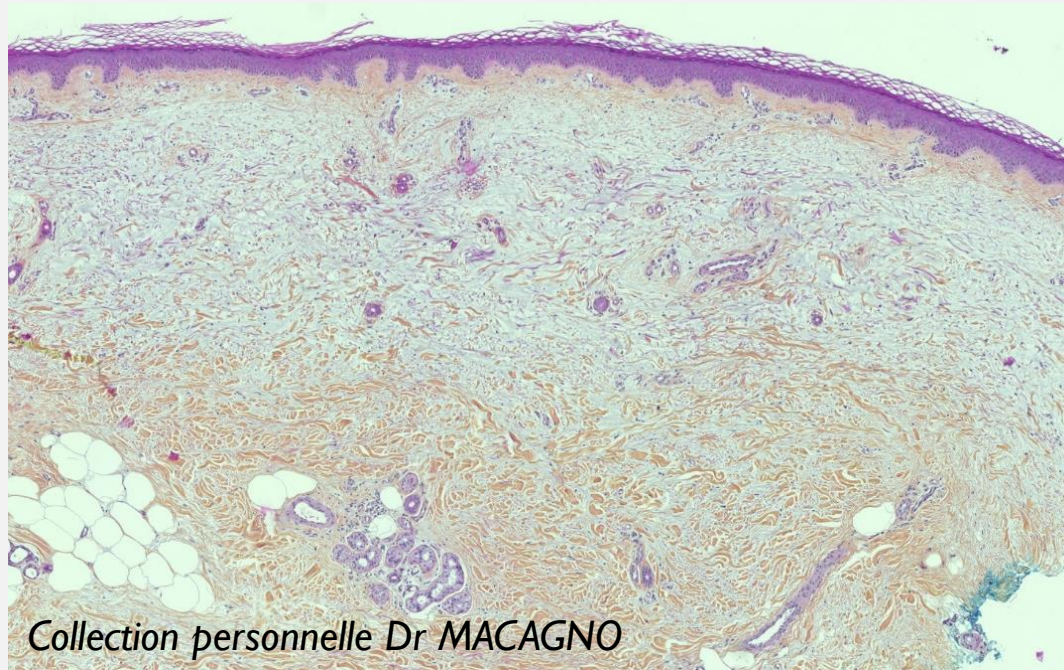
A : myxoedème pré tibial bilatéral ulcéré ; B : myxoedème induré avec aspect en peau d'orange



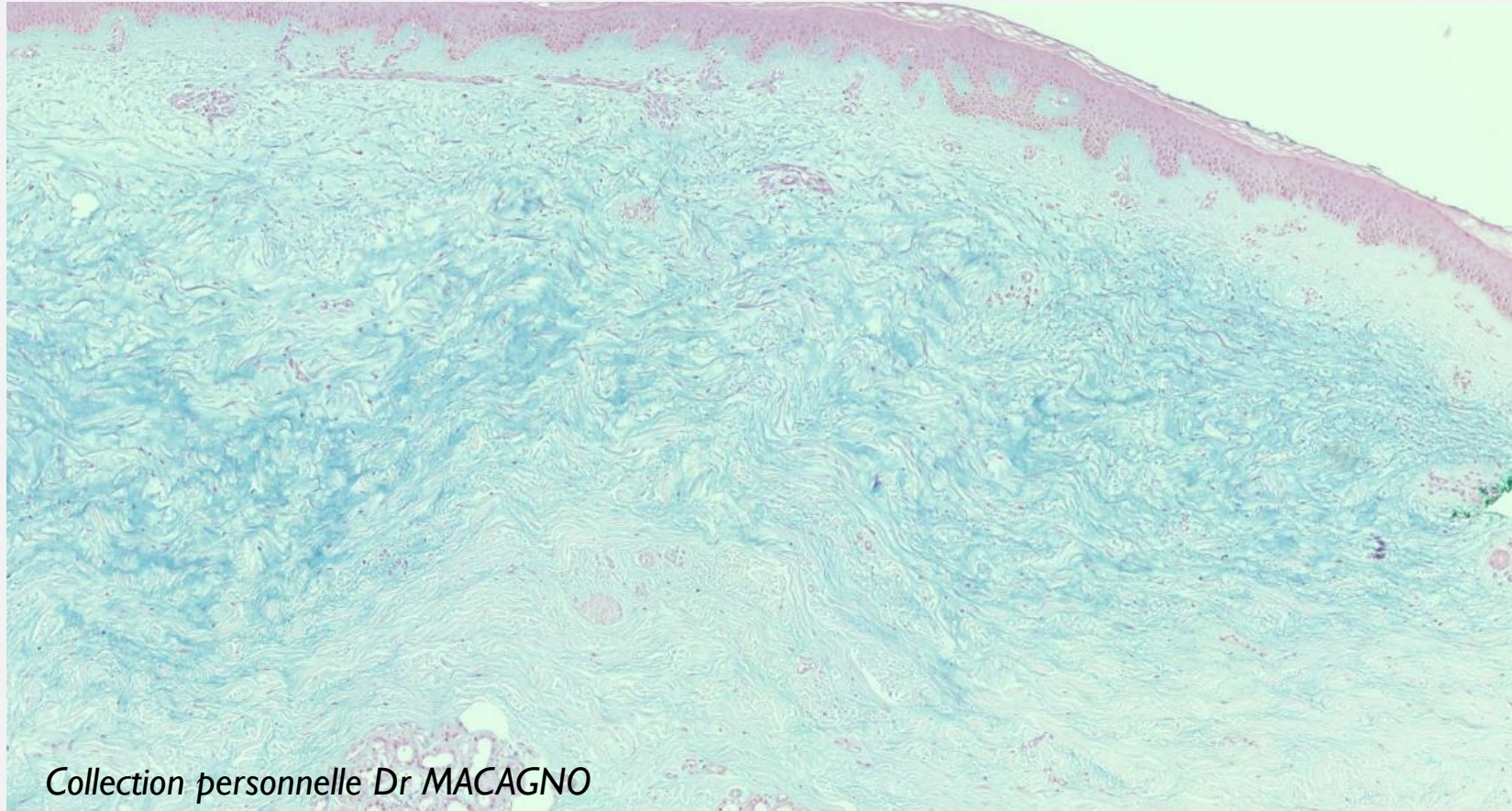
Placard cireux, induré, en peau d'orange de la face antérieure d'une jambe

MYXŒDÈME LOCALISÉ

- Histologie :
 - Dépôts de mucine dans le derme réticulaire
 - Acanthose et infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire



Histologie d'un myxœdème pré-tibial, à faible grandissement : infiltrat dermique par de la mucine (en gris clair) (coloration HES)



Collection personnelle Dr MACAGNO

Coloration de la mucine en bleu dans le derme
(coloration par le bleu Alcian)

MYXŒDÈME LOCALISÉ

- Traitement :
 - Corticothérapie locale forte sous occlusion en première intention
 - Injections intra-lésionelles de corticoïdes
 - Rituximab
 - Teprotumumab (Insulin growth Factor Rc Inhibiteur) déjà indiqué pour l'orbitopathie thyroïdienne
 - Immunoglobulines IV
 - Debulking chirurgical

Fatourech V. Am J Clin Dermatol. 2005;6(5):295-309.

Patel S et al. Cutis. févr 2022;109(2):E16-8.

Takasu N et al. Intern Med Tokyo Jpn. 2010;49(7):665-9.

Ren Ze et al. Ther Clin Risk Manag. 2017;13:1189-94.

MYXŒDÈME LOCALISÉ

- Evolution :
 - Possibilité de **régression spontanée**
 - Evolution le plus souvent chronique
- Diagnostics différentiels :
 - Lichen chronique ou hypertrophique
 - Lymphœdème
 - Etat éléphantiasis

ACROPACHIE THYROIDIENNE

- Epidémiologie :
 - Rare (0,3 %)
 - Souvent présence associée de myxoedème pré-tibial et d'orbitopathie
 - Surtout chez les adultes, plus rare chez les enfants
- Clinique :
 - **Triade** :

hippocratisme digital + épaissement et fibrose des tissus sous-cutanés +
néoformation périostée des extrémités distales

ACROPACHIE THYROIDIENNE



Hippocratisme digital



Épaississement des tissus sous-cutanés
et néoformations osseuses



Collection personnelle Pr BESSIS

Hippocratisme digital chez un patient atteint
d'hyperthyroïdie : aspect bombé des ongles, en verre de
montre

ACROPACHIE THYROIDIENNE

- Diagnostic :
 - Clinique ++
 - Radiologique : réaction **périostée de type lamellaire**
- Traitement :
 - **Aucun** car peu symptomatique
- Diagnostics différentiels :
 - Acromégalie ou pachydermopériostose
 - Ostéo-arthropathie-hypertrophiante pneumique
 - Acropathie leucémique

AFFECTIONS DERMATOLOGIQUES ASSOCIÉES AUX PATHOLOGIES THYROÏDIENNES

- Significatives :
 - Pelade
 - Urticaire chronique
 - Vitiligo : moins fréquent qu'avec la thyroïdite de Hashimoto
 - Possible association à l'hidradénite suppurée



Plaque de pelade

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Item 242 - Hyperthyroïdie [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-242-hyperthyroidie/>*
- 2) *HAS : « Recommandations de prise en charge des hyperthyroïdies en population générale ». 15 décembre 2022*
- 3) *Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p*
- 4) *Bessis D, Chasset F, « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n° 22 : « Endocrinopathies » 2023*
- 5) *Jabbour SA. Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders: A Guide for Dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2003;4(5):315-31.*
- 6) *Womack N, Jude E. Urticaria as a manifestation of hyperthyroidism. Clin Case Rep. mai 2021;9(5):e03620.*
- 7) *Rosenberg A, of Etiological Factors and New Treatment Modalities. ScientificWorldJournal. 2015;2015:803752.*
- 8) *Lipner SR. Nail Changes Associated With Thyroid Disease. Cutis. août 2022;110(2):E8-12.*
- 9) *Ertel NH. Hyperthyroidism and urticaria. JAMA. 8 nov 1985;254(18):2553-4.*
- 10) *Stulberg DL, Clark N, Tovey D. Common hyperpigmentation disorders in adults: Part I. Diagnostic approach, café au lait macules, diffuse hyperpigmentation, sun exposure, and phototoxic reactions. Am Fam Physician. 15 nov 2003;68(10):1955-60.*
- 11) *Song X, Shen Y, Zhou Y, Lou Q, Han L, Ho JK, et al. General hyperpigmentation induced by Grave's disease: A case report. Medicine (Baltimore). déc 2018;97(49):e13279.*

BIBLIOGRAPHIE

- 12) Ho JK, et al. General hyperpigmentation induced by Grave's disease: A case report. *Medicine (Baltimore)*. déc 2018;97(49):e13279.
- 13) Fatourech V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309.
- 14) Siegler M, Refetoff S. Pretibial myxedema—a reversible cause of foot drop due to entrapment of the peroneal nerve. *N Engl J Med*. 17 juin 1976;294(25):1383-4.
- 15) Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr*. oct 2017;6(4):300-12.
- 16) Tarikci N, Kocatürk E, Güngör Ş, Topal IO, Can PÜ, Singer R. Pruritus in Systemic Diseases: A Review of Etiological Factors and New Treatment Modalities. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:803752.
- 17) Safer JD. Thyroid hormone action on skin. *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):211-5.
- 18) Niepomniszcze H, Amad RH. Skin disorders and thyroid diseases. *J Endocrinol Invest*. sept 2001;24(8):628-38.
- 19) Fatourech V. Pretibial myxedema: pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(5):295-309.
- 20) Patel S, Choi D, Christianakis S, Wysong A, Crew A. Treatment of Elephantiasic Pretibial Myxedema With Rituximab Therapy. *Cutis*. févr 2022;109(2):E16-8.
- 21) Takasu N, Higa H, Kinjou Y. Treatment of pretibial myxedema (PTM) with topical steroid ointment application with sealing cover (steroid occlusive dressing technique: steroid ODT) in Graves' patients. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2010;49(7):665-9.
- 22) Ren Z, He M, Deng F, Chen Y, Chai L, Chen B, et al. Treatment of pretibial myxedema with intralesional immunomodulating therapy. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:1189-94.

HYPOTHYROÏDIE

PLAN

I. Généralités sur l'hypothyroïdie

- Introduction
- Signes généraux
- Etiologies
- Perturbations biologiques
- Diagnostic
- Traitement
- Complications

II. Manifestations dermatologiques de l'hypothyroïdie

- Signes cutanéomuqueux communs
- Myxœdème généralisé
- Manifestations dermatologiques associées

III. Bibliographie

GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPOTHYROÏDIE

INTRODUCTION

- L'hypothyroïdie se définit comme une insuffisance dans la sécrétion des hormones thyroïdiennes
- Elle peut être due à :
 - Une atteinte de la glande thyroïde elle-même, appelé insuffisance thyroïdienne primitive ou hypothyroïdie primaire :
 - T4 libre soit normale (hypothyroïdie frustre) soit basse (hypothyroïdie patente)
 - TSH augmentée (par rétrocontrôle positif)
 - Une atteinte hypothalamo-hypophysaire ou insuffisance thyroïdienne secondaire ou hypothyroïdie secondaire :
 - T4L toujours basse
 - TSH inadaptée au niveau de T4L

INTRODUCTION

- Hypothyroïdie primaire :
 - Forme la plus fréquente
 - Forme patente devenue rare (moins de 2 % des cas)
 - Plus fréquent chez :
 - femmes
 - sujets âgés
 - trisomie 21 ou syndrome de Turner
 - diabète de type I ou PEAI (Polyendocrinopathies Auto-Immunes)

INTRODUCTION

- Insuffisance thyroïdienne :
 - Plus rare : moins de 5 % de toutes les hypothyroïdies
 - S'inscrit souvent dans un contexte de pathologie hypophysaire ou cérébrale évocatrice (adénome hypophysaire, etc)

SIGNES GÉNÉRAUX

- Signes secondaires à un **hypométabolisme** :
 - Asthénie physique et psychique (troubles de la mémoire possibles)
 - Frilosité et hypothermie
 - Constipation acquise
 - Prise de poids +/- perte d'appétit

SIGNES GÉNÉRAUX

- Atteinte neuro-musculaire :
 - Fatigabilité anormale et crampes
 - Amyotrophie
 - Neuropathie périphérique
- Retentissement endocrinien :
 - Galactorrhée (rare)
 - Troubles de la libido
 - Oligoménorrhée

ÉTIOLOGIES

Hypothyroïdies primaires

- **Thyroïdites lymphocytaires :**
 - Thyroïdite atrophique
 - Thyroïdite de Hashimoto
 - Thyroïdite du post-partum
- **Thyroïdites iatrogènes :**
 - Post iode radioactif
 - Post radiothérapie
 - Post traitement médicamenteux

Insuffisance thyroïdienne

- **Tumorale :** par **compression** de la région hypothalamo-hypophysaire
- **Atteinte lésionnelle :** traumatisme crânien, hémorragie méningée
- **Iatrogène :** radiothérapie de la région hypothalamo-hypophysaire

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

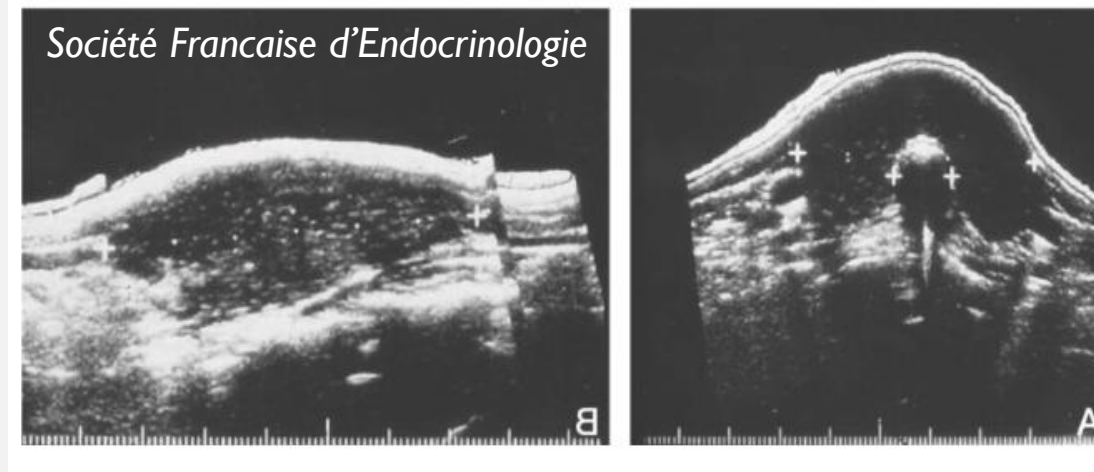
- Epidémiologie :
 - Incidence de 1/1000
 - Nette prédominance féminine (8 à 20 femmes pour 1 homme)
- Physiopathologie :
 - Infiltration lymphocytaire du parenchyme avec destruction progressive des thyrocytes
 - ➔ initialement euthyroïdie puis évolution vers l'hypothyroïdie
 - Sur un terrain génétique particulier (lié au complexe majeur d'histocompatibilité)
 - Favorisée par des facteurs environnementaux

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

- Clinique :
 - Goitre ferme et irrégulier
 - Associé aux signes généraux de l'hypothyroïdie
 - Possible association à d'autres manifestations auto-immunes (vitiligo, diabète de type I, maladie de Biermer)
 - Peut notamment s'intégrer dans une PEAI, de type 2 surtout

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

- Diagnostic biologique :
 - Positivité des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO)
 - Si négatifs : la positivité des anticorps anti-thyroglobuline permet d'affirmer le diagnostic
- Diagnostic radiologique :
 - Echographie thyroïdienne :
 - aspect hypoéchogène et hétérogène avec des zones pseudo-nodulaires hyperéchogènes



Aspect échographique d'une thyroïdite auto-immune (A : coupe transversale ; B : coupe sagittale)

THYROÏDITE DE HASHIMOTO

- Complications :
 - La croissance rapide d'un goitre ou d'une zone pseudo-nodulaire doit faire évoquer un **lymphome** (moins de 1 % des thyroïdites)

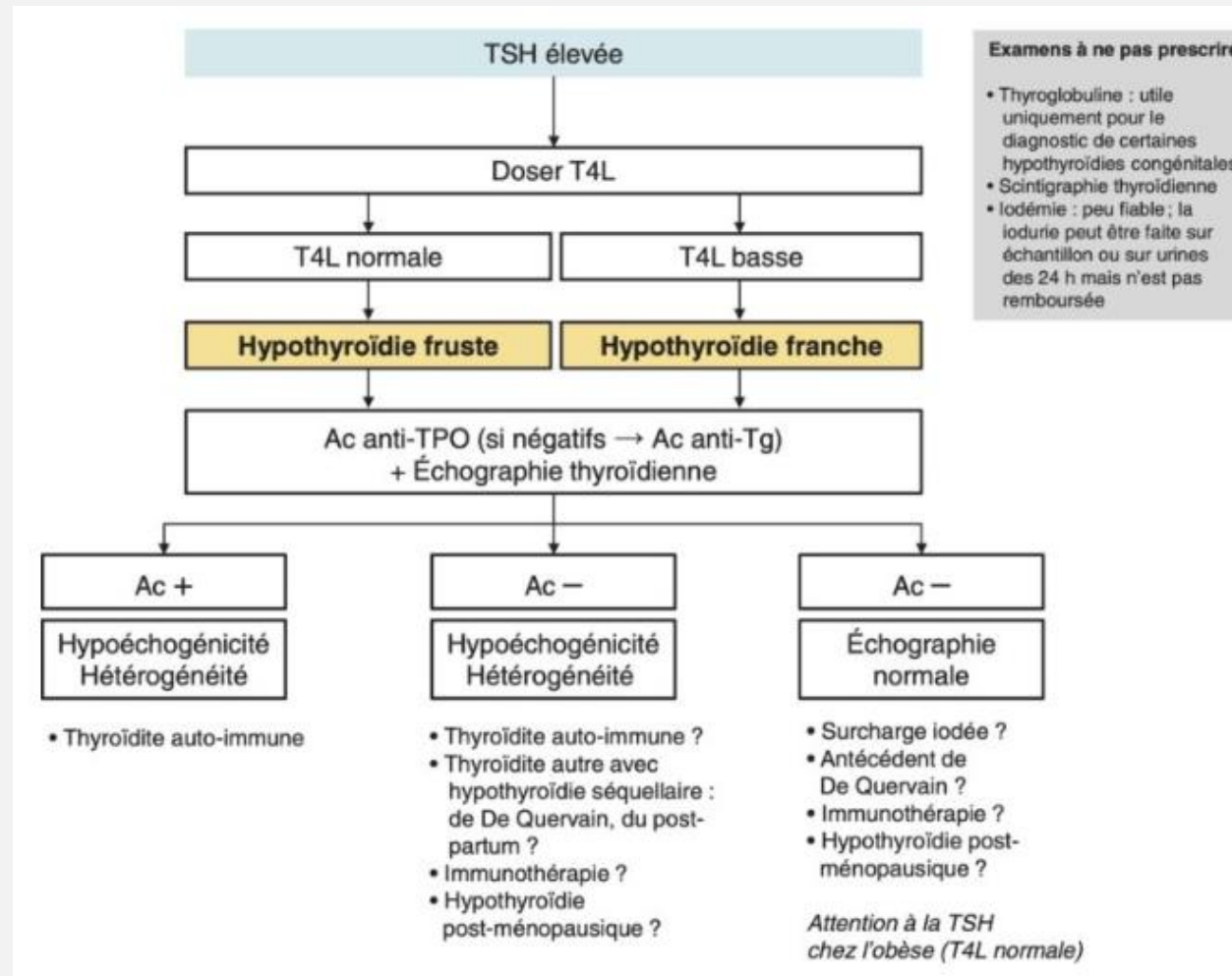
HYPOTHYROÏDIE CONGÉNITALE

- Epidémiologie :
 - 1 cas pour 3500 naissances
 - Dépisté à 72 h de vie par le test de Guthrie (ponction capillaire au niveau du talon)
- Clinique :
 - Discrète chez le nourrisson
 - Si retard diagnostic :
 - retard psychomoteur irréversible
 - ostéodystrophie avec retard de croissance
- Etiologies :
 - Dysgénésies thyroïdiennes
 - Hypothyroïdies glande en place

PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

- Anémie normochrome normocytaire (évoquer une anémie de Biermer si macrocytose)
- Hyponatrémie (par SIADH si origine hypothalamo-hypophysaire)
- Hypercholestérolémie
- Hypertriglycéridémie
- Augmentation des CPK, parfois des ASAT et des LDH
- Parfois troubles de la coagulation

DIAGNOSTIC



Conduite à tenir devant une hyperthyroïdie primaire

TRAITEMENT

- Hypothyroïdie primaire :
 - Equilibre thérapeutique s'apprécie sur la TSH seule
 - Objectif de TSH entre 0,5 et 2,5 mUI/L
 - Objectifs différents chez la femme enceinte et le coronaropathe
 - La TSH est contrôlée 6 à 8 semaines après le début du traitement puis tous les six mois à un an
- Insuffisance thyroïdienne :
 - La surveillance et l'adaptation du traitement repose uniquement sur la T4L
- **Lévothyroxine (L-T4) à visée substitutive** :
 - Dose substitutive recommandée de 1,6 µg/kg de poids corporel, à adapter selon le terrain
 - En une seule prise le matin à jeun, 20 à 30 minutes avant le bol alimentaire

COMPLICATIONS

- Cardio-vasculaires :
 - Bradycardie, insuffisance cardiaque, voire troubles du rythme ventriculaire
 - Épanchement péricardique, plus ou moins associé à un épanchement pleural et péritonéal
 - Coronaropathie (l'hypothyroïdie favorise l'athérome entre autres par l'hypercholestérolémie induite)
- Neuro-musculaires :
 - Etat dépressif
 - Myopathie proximale (CPK élevées au bilan biologique)
 - Syndrome d'apnées du sommeil

COMPLICATIONS

- Coma myxoédémateux :
 - Rare
 - Favorisé par une infection, une chirurgie, un traitement sédatif
 - **Clinique :**
 - coma calme hypotonique et hypothermique
 - bradycardie, bradypnée, hypotension
 - réflexes ostéo-tendineux lents et décomposés
 - pas de signe de focalisation neurologique

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ASSOCIÉES À L'HYPOTHYROIDIE

SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX COMMUNS

- Epidémiologie :
 - Concerne environ 80 % des patients
- Physiopathologie :
 - Diminution de la sécrétion sudorale et sébacée
 - Diminution de la synthèse épidermique de stérols
 - Accumulation de mucopolysaccharides, entraînant une modification de la réflexion de la lumière, à l'origine de la pâleur cutanée caractéristique

SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX COMMUNS

- Clinique :

- ❖ **Atteinte de la peau :**

- Peau sèche, froide et pâle, surtout sur les faces d'extension
- Hypothermie, par hypométabolisme et réflexe de vasoconstriction
- Xérose, parfois jusqu'à l'ichtyose acquise
- Caroténodermie, par défaut de conversion du bêta carotène en vitamine A
- Cicatrisation ralentie



Collection personnelle Pr BESSIS

Caroténodermie palmaire
(main à droite)



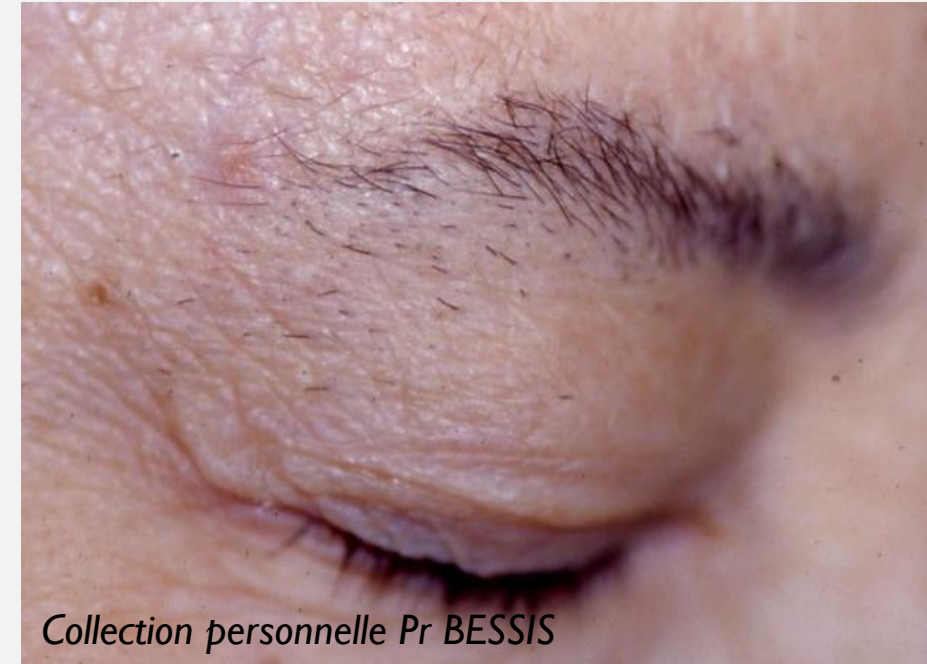
Collection personnelle Pr BESSIS

Caroténodermie plantaire

SIGNES CUTANÉO-MUQUEUX COMMUNS

❖ Atteinte des phanères :

- Cheveux secs, fragiles, cassants
- Croissance ralentie des cheveux et de la pilosité
- Alopécie diffuse ou partielle avec augmentation de la proportion de cheveux télogènes
- **Chute du tiers externe du sourcil**, des poils axillaires et pubiens
- Ongles cassants (90 % des patients environ) avec striations **transversales** et longitudinales



Collection personnelle Pr BESSIS

Dépilation de la queue du sourcil dans le cadre d'une hypothyroïdie

• Traitement :

- Correction des anomalies après traitement substitutif hormonal le plus souvent



A : dystrophie unguéale majeure. B : amélioration significative après 30 jours de substitution en hormones thyroïdiennes

MYXŒDÈME GÉNÉRALISÉ

- Epidémiologie :
 - Concerne 70 % des patients
- Physiopathologie :
 - Dépôts dans le derme de **mucopolysaccharides** acides, en particulier d'acide hyaluronique et de chondroïtine sulfate
 - Fuite extra-vasculaire d'albumine et d'électrolytes
 - Altération du drainage lymphatique

MYXŒDÈME GÉNÉRALISÉ

- Clinique :
 - Épaississement généralisé de la peau, œdémateuse
 - Ne prend pas le godet
 - Touche principalement le visage, qualifié de « **faciès lunaire** » :
 - pâle, cireux
 - lèvres épaissies, cyanosées
 - nez aplati
 - chute de la paupière (diminution de la stimulation sympathique des muscles palpébraux)



Collection personnelle Pr BESSIS

Faciès lunaire avec visage pâle et œdémateux, et lèvres cyanosées dans le cadre d'une hypothyroïdie majeure



Visage pâle avec œdème péri-orbitaire

Collection personnelle Pr BESSIS



Collection personnelle Pr BESSIS



Myxoedème généralisé des extrémités

MYXŒDÈME GÉNÉRALISÉ

➤ Fréquent aussi sur les **extrémités** :

- doigts boudinés, élargis, froids, cyanosés
- possible **syndrome du canal carpien**

➤ Atteinte des muqueuses :

- **macroglossie**
- raucité de la voix et ronflement
- acouphènes et surdité



Collection personnelle Pr BESSIS

Macroglossie

• Traitement :

- Correction des anomalies après substitution en hormones thyroïdiennes

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ASSOCIÉES

- Vitiligo :
 - Le plus souvent de topographie acro-faciale
 - Plus fréquent que dans la maladie de Basedow
 - Peut précéder de plusieurs années les manifestations cliniques thyroïdiennes
 - Évolution non parallèle à celle de la maladie thyroïdienne
- Dermatite herpétiforme :
 - Fréquence de 4 à 14 %
 - Associée à HLA B8DRW3
- Urticaire chronique :
 - 12 à 14 % selon les séries



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Dermatite herpétiforme : lésions érythémateuses crouteuses des fesses

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES ASSOCIÉES

- Autres associations décrites dans des études :
 - Augmentation du risque de dommages actiniques après exposition solaire
 - Association à la sclérodermie systémique décrite
 - Modification de la microcirculation cutanée
 - Augmentation du risque de cancer cutané (carcinomes basocellulaires et épidermoïdes) décrite

Ahadiat O et al. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. janv 2019;45(1):154-8.

Bocheva G et al. Redox Rep Commun Free Radic Res. déc 2018;23(1):180-7.

Mihor A, et al. Clin Hemorheol Microcirc. 4 nov 2016;64(1):105-14.

BIBLIOGRAPHIE

- 1) HAS. « Hypothyroïdies frustes chez l'adulte : diagnostic et prise en charge ». Avril 2007.
- 2) HAS. « Prise en charge des hypothyroïdies chez l'adulte ». Décembre 2022.
- 3) chevalier.n@chu-nice.fr. Item 243 - Hypothyroïdie [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 5 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-243-hypothyroidie/>
- 4) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 5) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n° 22 : « Endocrinopathies » 2023
- 6) Silva TS, Faro GB de A, Cortes MGB, Rego VRP de A. Primary hypothyroidism with exuberant dermatological manifestations. An Bras Dermatol. 2020;95(6):721-3.
- 7) Martin SL, Capen CC. Hypothyroidism and the skin. Vet Clin North Am Small Anim Pract. févr 1979;9(1):29-39.
- 8) Rosenberg A, Lipner SR. Nail Changes Associated With Thyroid Disease. Cutis. août 2022;110(2):E8-12.
- 9) Taguchi T. Brittle Nails and Hair Loss in Hypothyroidism. N Engl J Med. 4 oct 2018;379(14):1363.
- 10) Bocheva G, Valcheva-Traykova M, Landzhov B. Does hypothyroidism augment sun-induced skin damage? Redox Rep Commun Free Radic Res. déc 2018;23(1):180-7.
- 11) Ahadiat O, Setiawan VW, Higgins S, Porcel J, Haiman C, Marchand LL, et al. Association of Hypothyroidism With Nonmelanoma Skin Cancer in the Multiethnic Cohort Population-Based Study. Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al. janv 2019;45(1):154-8.
- 12) Mihor A, Gergar M, Gaberšček S, Lenasi H. Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism. Clin Hemorheol Microcirc. 4 nov 2016;64(1):105-14.

HYPERPARATHYROIDIE

PLAN

I. Généralités sur l'hyperparathyroïdie

- Introduction
- Physiopathologie
- Signes généraux
- Etiologies
- Diagnostic
- Traitement
- Hypercalcémie maligne

II. Manifestations dermatologiques de l'hyperparathyroïdie

- Calcinose cutanée
- Calciophylaxie

III. Bibliographie

GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPERTHYROÏDIE

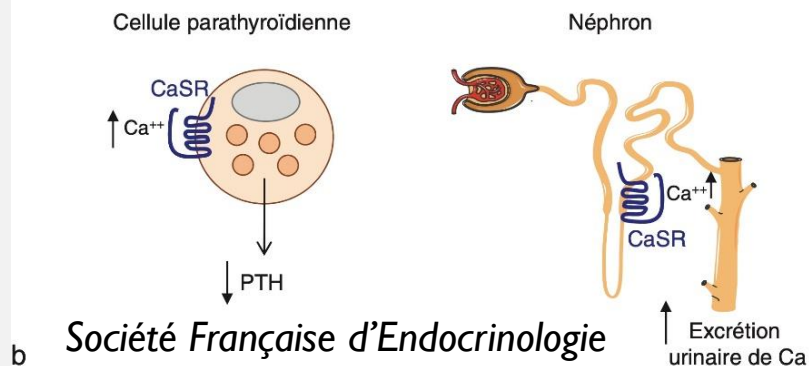
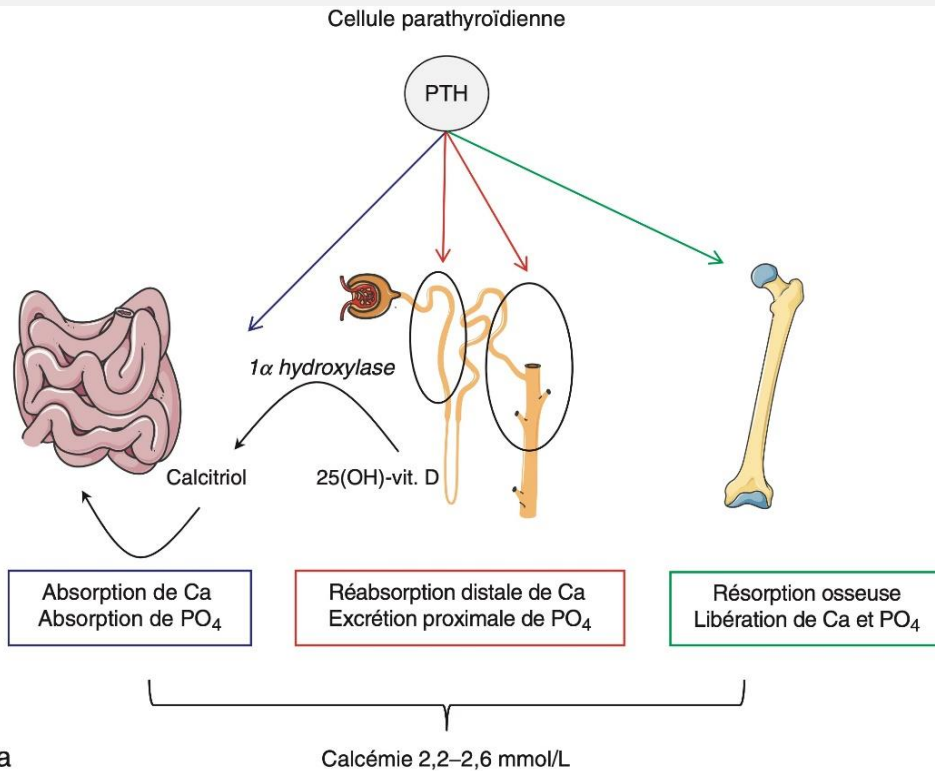
INTRODUCTION

- Epidémiologie :
 - **3ème** cause d'endocrinopathie après le diabète et l'hypothyroïdie
 - Prévalence de 1/1000
 - **Asymptomatique** dans 80 % des cas
 - Principale cause d'hypercalcémie (55 %), devant les causes néoplasiques
- Physiopathologie :
 - Production de parathormone (PTH) par les glandes parathyroïdiennes :
 - régulation du flux de **calcium** entre les compartiments intra et extra cellulaires
 - régulation du métabolisme de la **vitamine D**



PHYSIOPATHOLOGIE

- La sécrétion de parathormone est régulée par le récepteur sensible au calcium (*Calcium Sensing Receptor*, CaSR)
- L'augmentation de la concentration plasmatique du calcium ionisé inhibe la sécrétion de la PTH

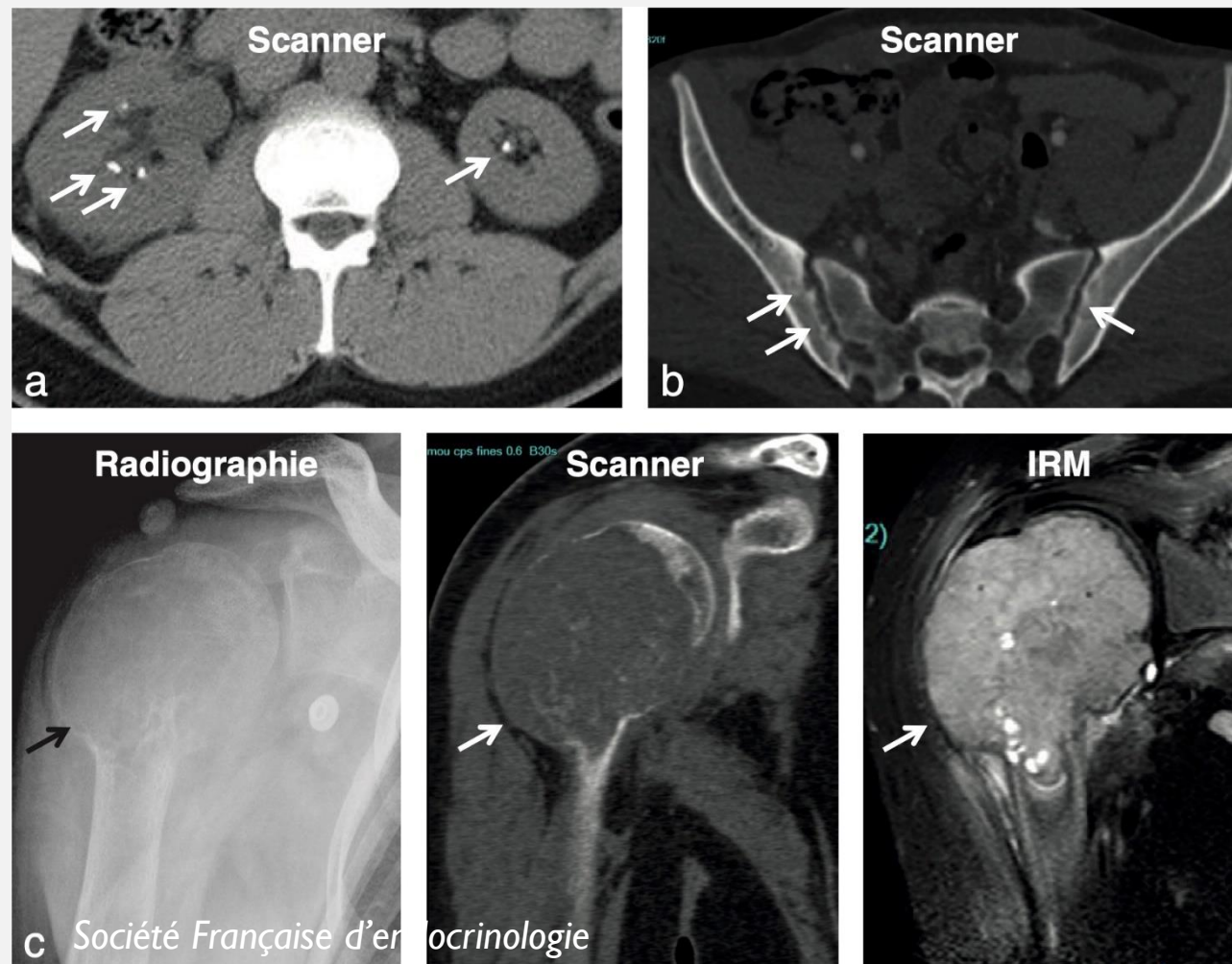


SIGNES GÉNÉRAUX

- Ce sont les signes liés à l'**hypercalcémie**, généralement lorsqu'elle est supérieure à 3mmol/L
 - Signes néphro-urinaires :
 - polyuro-polydipsie
 - lithiases calciques rénales
 - Signes osseux :
 - ostéite fibrokystique (exceptionnelle de nos jours)
 - chondrocalcinose

SIGNES GÉNÉRAUX

- Signes digestifs :
 - Anorexie
 - Nausées et vomissements
- Signes neuropsychiques :
 - Apathie
 - Somnolence voire altération de la conscience
- Signes cardio-vasculaires :
 - Hypertension artérielle
 - Raccourcissement du QT à l'ECG



a. Lithiase rénale. **b.** Résorptions sous-périostales de l'os iliaque. **c.** Tumeur brune de l'humérus (*osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen*)

ÉTIOLOGIES

- Origine primitive :
 - **Adénome isolé (90 % des cas)**
 - ❖ Il existe de rares formes génétiques d'hyperparathyroïdie primaire :
 - dans 1 % des cas, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM (Néoplasies Endocriniennes Multiples) de type 1
 - encore plus rarement, les hyperparathyroïdies primaires font partie d'une NEM de type 2A
 - Hyperplasie diffuse des parathyroïdes
 - Carcinome parathyroïdien

ÉTIOLOGIES

- Origine secondaire :
 - Insuffisance rénale chronique
 - Ostéomalacie
 - Pseudo-hypoparathyroïdie

DIAGNOSTIC

- Biologie :
 - **Hypercalcémie** : $> 2,63$ mmol/L, ou calcémie ionisée (meilleur reflet) $> 1,40$ mmol/L
 - PTH normale ou élevée donc inadaptée à la calcémie si hyperparathyroïdie primaire
 - Calciurie augmentée et phosphorémie basse
- Examens complémentaires, à la recherche d'un adénome :
 - Echographie et scintigraphie au sestaMIBI
 - Scanner ou IRM cervico-médiastinaux si recherche d'adénome parathyroïdien ectopique
 - ➔ Examens justifiés **que si** indication chirurgicale posée

TRAITEMENT

- Traitements médicaux :
 - Biphosphonates
 - Calcitonine
 - Traitements calcimimétiques (*cinacalcet, mimpara*) ➔ freination de la sécrétion de PTH

TRAITEMENT

- Chirurgie parathyroïdienne que dans certaines indications :
 - Sujets de moins de 50 ans
 - Hypercalcémies malignes (> 3 mmol/L)
 - Lithiases rénales et hypercalciurie
 - Insuffisance rénale avec DFG < 60 ml/min
 - HTA sévère
 - Ostéoporose sévère
 - Troubles neuropsychiatriques

HYPERCALCÉMIE MALIGNE

- Urgence diagnostique et thérapeutique :
 - Souvent pour hypercalcémie supérieure à 3,25 mmol/L
 - Signes cliniques :
 - insuffisance rénale
 - confusion, jusqu'au coma
 - Risque de tachycardie ventriculaire
 - Contre-indication des digitaliques

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DE L'HYPERTHYROÏDIE

CALCINOSE CUTANÉE

- Epidémiologie :
 - Rare, le plus souvent secondaire à une **insuffisance rénale**
- Clinique :
 - Calcifications cutanées : papules et nodules blancs de disposition linéaire, ou plaques infiltrées parfois inflammatoires et ulcérées (avec émission de liquide crayeux)
 - En regard des grosses articulations, des sites d'injections ou des lésions de grattage
 - Prurit fréquemment associé
- Evolution :
 - **Favorable** après traitement par fixateur de phosphore (carbonate de calcium) et régime pauvre en phosphates

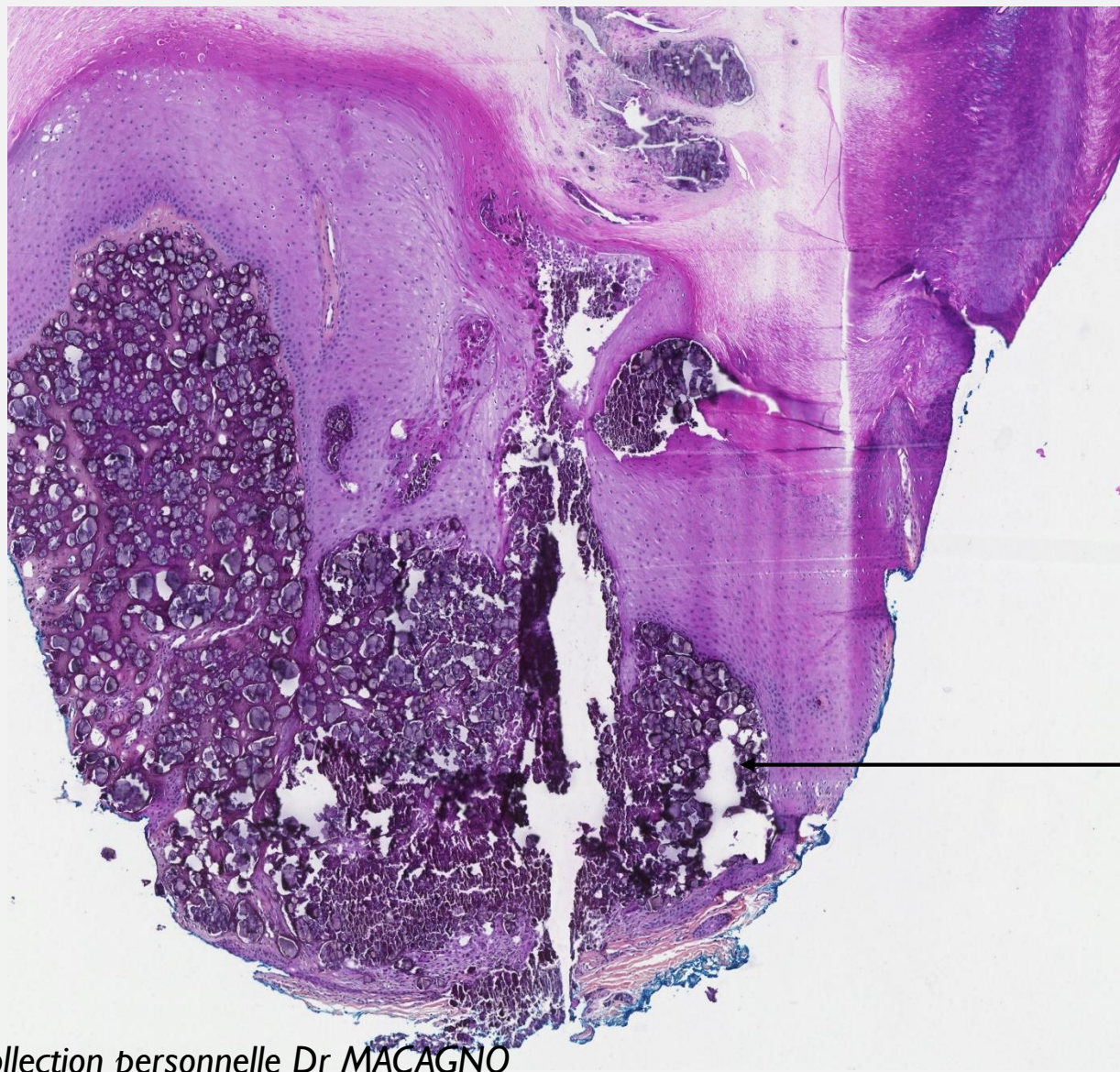


Collection personnelle Pr BESSIS

Calcinose cutanée en regard de la malléole



Calcinose sous cutanée diffuse sur une radiographie de la jambe



Calcinose sous épidermique majeure :
dépôts de matériel acellulaire
basophile bien circonscrit

Collection personnelle Dr MACAGNO

Histologie d'une calcinose cutanée, à faible
grossissement (coloration HES)

CALCIPHYLAXIE

- Epidémiologie :
 - Prévalence d'environ 5 % chez les patients dialysés
 - Le plus souvent chez des patients entre 50 et 70 ans
 - 70 % de femmes
 - Associée principalement à l'insuffisance rénale terminale
- Physiopathologie :
 - Insuffisance rénale avec hyperparathyroïdie secondaire et hyperphosphatémie
 - Occlusion des micro-vaisseaux du derme : « artériolopathie calcifiante »

CALCIPHYLAXIE

- Clinique :
 - Placards nécrotiques très douloureux
 - Extension rapide des lésions
 - Livédo et purpura possibles
- Evolution :
 - Mortalité importante, le plus souvent secondaire à des complications septiques
- Traitement :
 - Débridement chirurgical des zones nécrotiques
 - Augmentation de la fréquence des séances de dialyse
 - Thiosulfate de Sodium IV à la fin des séances de dialyse
 - Normalisation de la calcémie



Lésions de calciphylaxie de la face interne des deux cuisses

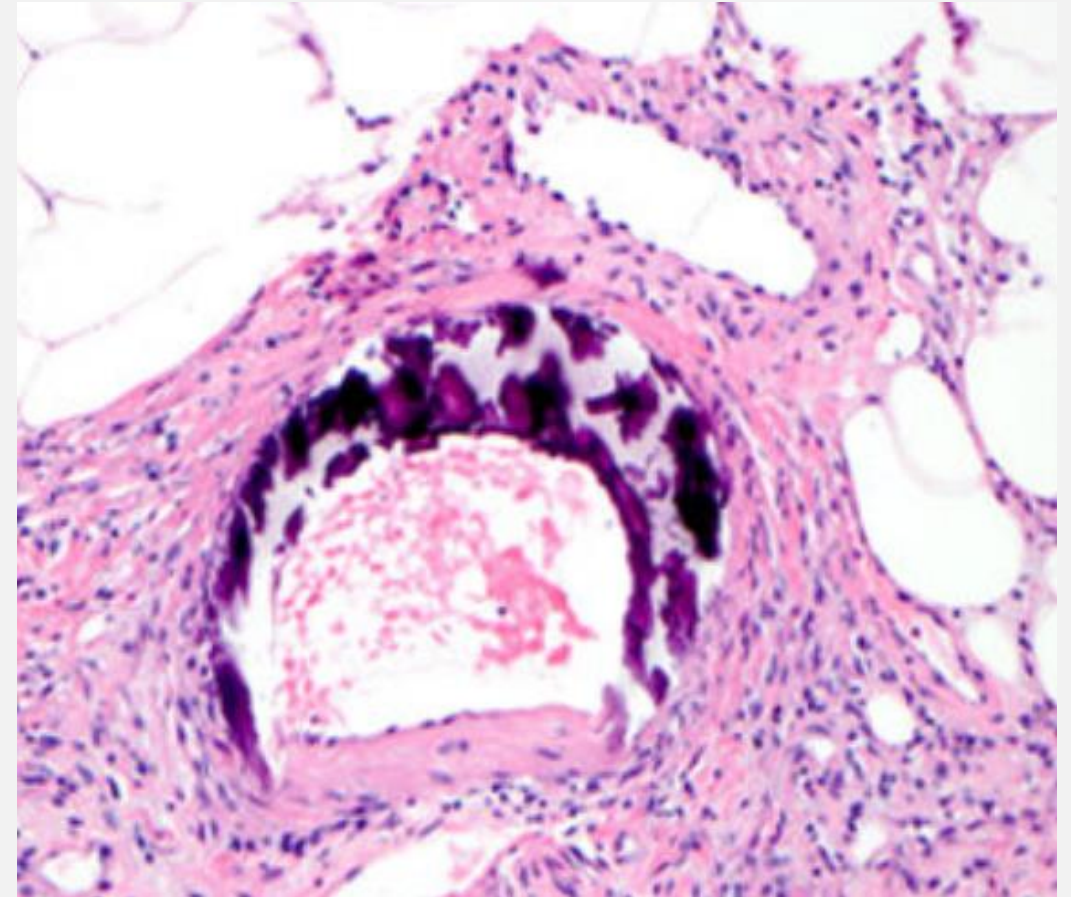


Image histologique de calciphylaxie : calcification d'une artériole

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Item 268 - Hypercalcémie [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 24 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-268-hypercalcemie/>*
- 2) *Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p*
- 3) *Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques » : Cours n°22 « Endocrinopathies » 2023*
- 4) *Chow KM, Szeto CC. Calcifications. Lancet Lond Engl. 10 août 2002;360(9331):442.*
- 5) *Kinde B, Smith LD, Vagefi MR. Exuberant Scleral Calcification from Secondary Hyperparathyroidism. Ophthalmology. avr 2022;129(4):413.*
- 6) *Mathur RV, Shortland JR, el-Nahas AM. Calciphylaxis. Postgrad Med J. sept 2001;77(911):557-61.*
- 7) *Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. Clin J Am Soc Nephrol CJASN. avr 2011;6(4):913-21.*
- 8) *Nigwekar SU, Kroshinsky D, Nazarian RM, Gorman J, Malhotra R, Jackson VA, et al. Calciphylaxis: risk factors, diagnosis, and treatment. Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found. juill 2015;66(1):133-46.*
- 9) *Elahmar H, Feldman BM, Johnson SR. Management of Calcinosis Cutis in Rheumatic Diseases. J Rheumatol. sept 2022;49(9):980-9.*
- 10) *Jiménez-Gallo D, Ossorio-García L, Linares-Barrios M. Calcinosis Cutis and Calciphylaxis. Actas Dermosifiliogr. déc 2015;106(10):785-94.*
- 11) *Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, Senet P, Oddis CV, Chizzolini C, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. J Am Acad Dermatol. févr 2020;82(2):317-25.*

HYPERCORTICISME

PLAN

I. Généralités

- Introduction
- Physiopathologie
- Signes généraux
- Diagnostic
- Traitement

II. Manifestations dermatologiques

- Purpura de Bateman
- Bosse de Bison
- Erythrose faciale
- Vergetures
- Hypertrichose
- Autres manifestations cutanées

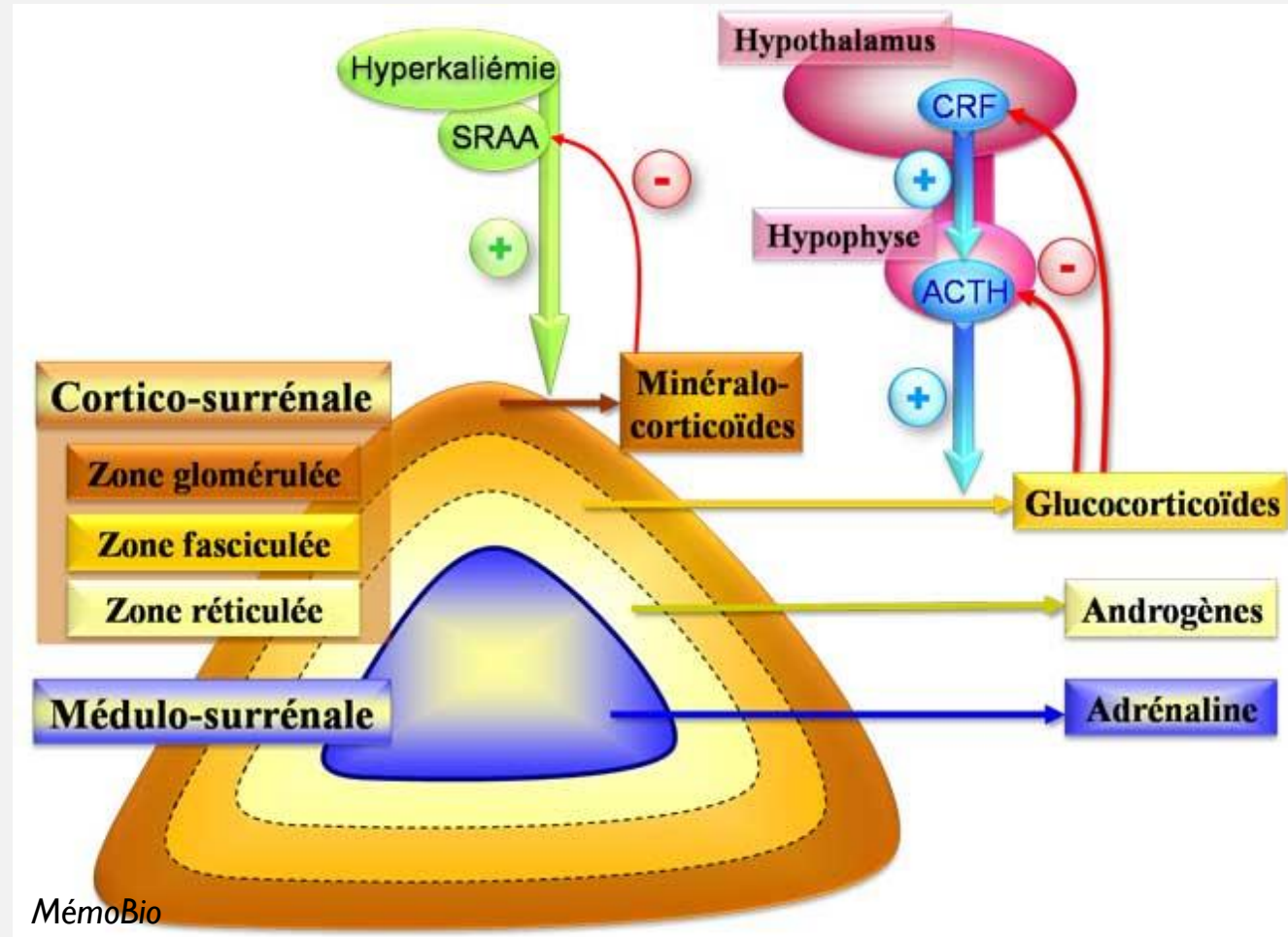
III. Bibliographie

GÉNÉRALITÉS SUR L'HYPERCORTICISME

INTRODUCTION

- 2 tissus :
 - **Cortico-surrénales** : sécrétion de trois types d'hormones stéroïdiennes à partir du cholestérol
 - glucocorticoïdes (zone fasciculée)
 - minéralocorticoïdes (zone glomérulée)
 - androgènes (zone réticulée)
 - **Médullo-surénales** : sécrétion de catécholamines
 - adrénaline
 - noradrénaline

INTRODUCTION



INTRODUCTION

- Rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur l'ACTH produite par l'hypophyse et le CRF produit par l'hypothalamus
- Effets des glucocorticoïdes :
 - Augmentation de la tension artérielle
 - Agitation psycho-motrice
 - Augmentation de la glycémie
 - Augmentation de l'appétit

SIGNES GÉNÉRAUX

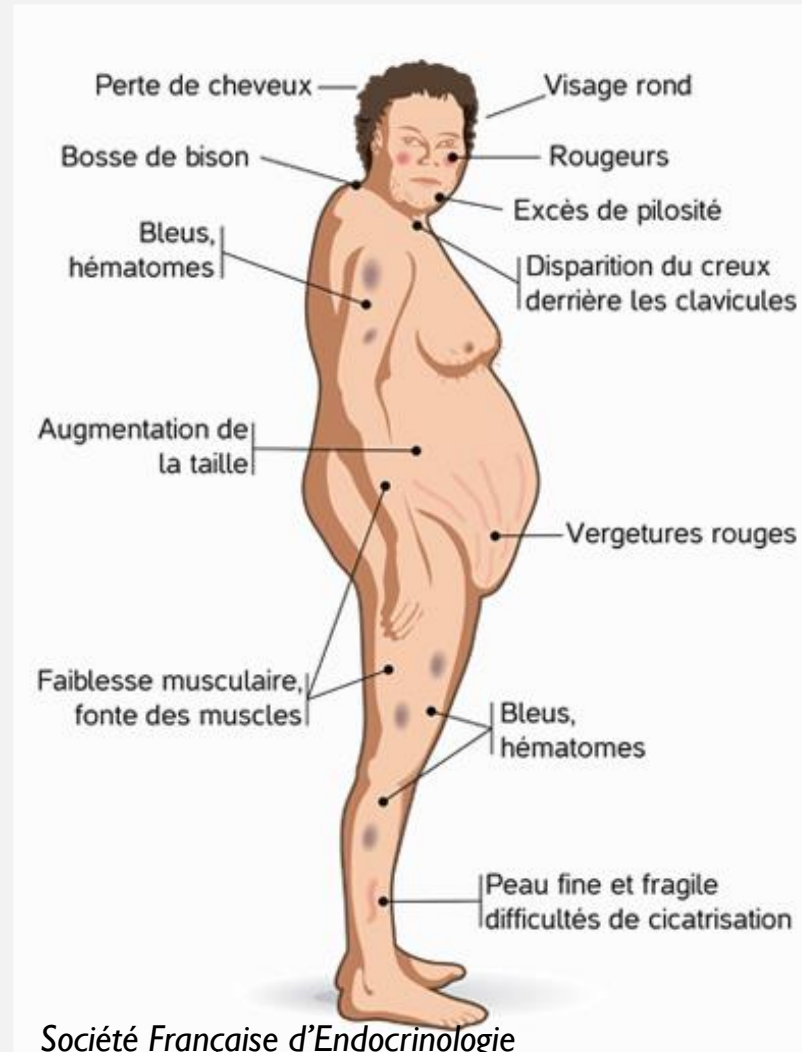
- Regroupés sous le nom de « Syndrome de Cushing » : manifestations secondaires à l'exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes circulants
- Ostéopénie et **ostéoporose** :
 - Sur l'os trabéculaire et le rachis ++
 - Tassements vertébraux secondaires à des fractures ostéoporotiques
- HTA :
 - Participe à la surmortalité



SIGNES GÉNÉRAUX

- Troubles **psychiatriques** :
 - Irritabilité
 - Troubles du sommeil
 - Tableau hallucinatoire avec risque suicidaire
- Troubles **métaboliques** :
 - Risque augmenté du diabète de type 2

SYNDROME DE CUSHING



PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

- Hypokaliémie
- Hyperglycémie
- Hyperleucocytose à PNN avec lymphopénie relative
- Alcalose métabolique
- Hypercalciurie modérée responsable de lithiases

ETIOLOGIES

- 2 formes :
 - **ACTH indépendant** : sécrétion cortisolique primitivement surrénalienne et autonome
 - adénome surrénalien
 - hyperplasie surrénalienne
 - corticosurrénalome malin
 - excès de glucocorticoïdes exogènes
 - **ACTH dépendant** : stimulation surrénalienne par sécrétion excessive d'ACTH
 - maladie de Cushing (adénome hypophysaire)
 - sécrétion ectopique d'ACTH (tumeurs bronchiques, carcinoïdes, etc.)

MALADIE DE CUSHING (ACTH-DÉPENDANT)

- Epidémiologie :
 - **Rare** : 130 cas par an en France
 - Pas de facteurs génétiques ni environnementaux retrouvés
 - Représente **85 %** des causes d'hypercorticisme ACTH-dépendant
- Physiopathologie :
 - Adénome bénin développé aux dépens des cellules corticotropes de l'hypophyse produisant de l'ACTH
 - Stimule la production de glucocorticoïdes au niveau des surrénales

SYNDROME DE CUSHING ACTH-INDÉPENDANT

- Adénome surrénalien :
 - Bénin
 - Unilatéral
 - 60 % des causes d'hypercorticisme ACTH-indépendant
- Corticosurrénalome malin (40 %)
- Atteinte bilatérale primitive des surrénales :
 - 1 % des cas
 - Peut être en rapport avec une hyperplasie macronodulaire ou une dysplasie micronodulaire pigmentée des surrénales

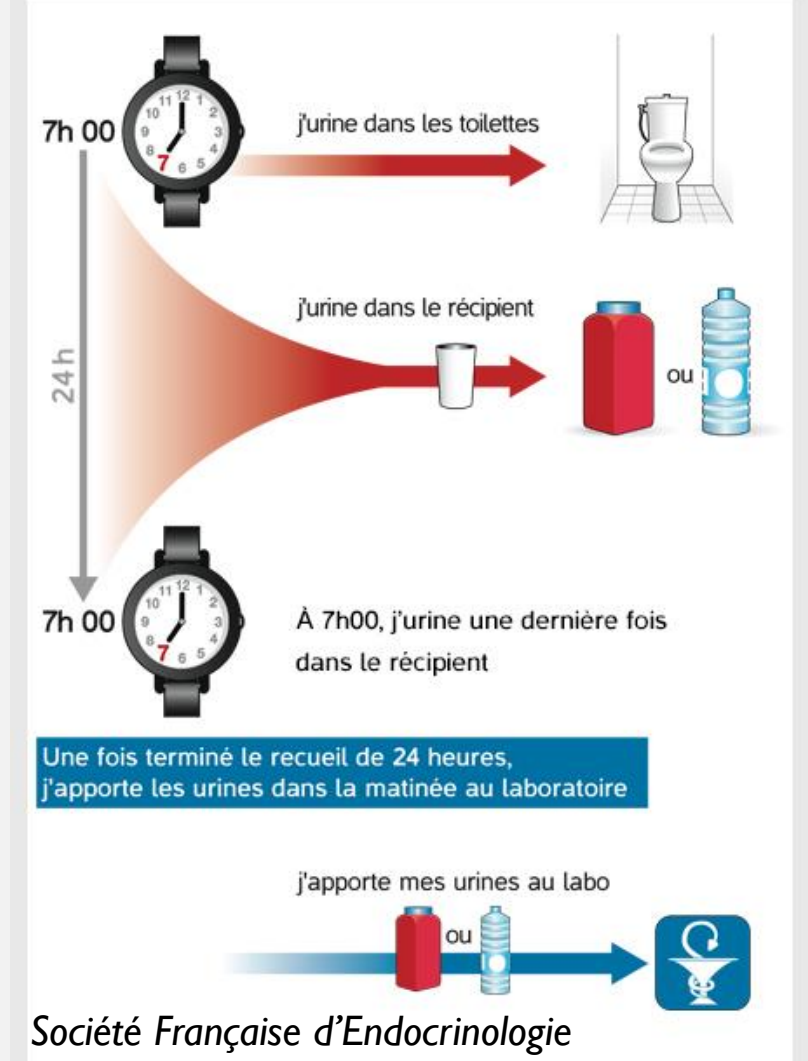
DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION

- Taux de cortisol :
 - **Mesure du cortisol libre urinaire (CLU) des 24h :**
 - examen le plus performant
 - à répéter deux à trois fois
 - associé à une mesure de la créatininurie
 - **Cortisol salivaire :**
 - non invasif, réalisable au domicile
 - se généralise de plus en plus

DIAGNOSTIC DE CONFIRMATION

➤ Test de référence : test de freinage minute à la dexaméthasone (DXM)

- prise d'1 mg de DXM à minuit (freine la sécrétion hypophysaire de l'ACTH)
- dosage du cortisol plasmatique à 8 heures le lendemain matin (et/ou salivaire)
- anormal si cortisol supérieur à 50 nmol/l (18 ng/ml) après freinage minute



DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- Biologique :

- Mesure du taux d'ACTH :

- s'il est effondré, l'origine est surrénalienne (rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH par l'hypophyse)
- s'il est élevé, l'origine est hypophysaire ou ectopique par sécrétion primitive d'ACTH par la tumeur

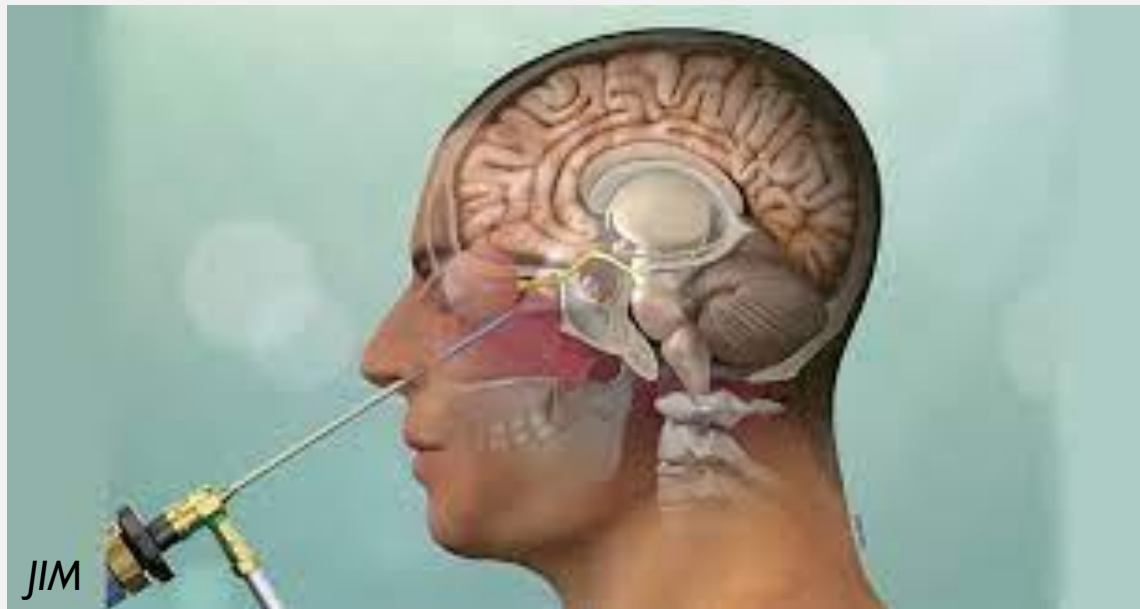
L'association d'une mélanodermie et d'un acanthosis nigricans doit faire rechercher une origine hypophysaire avec production d'ACTH

DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

- Radiologique :
 - **IRM hypophysaire :**
 - examen de première intention si le taux d'ACTH est élevé
 - recherche d'un adénome hypophysaire (Maladie de Cushing)
 - **Scanner TAP :**
 - si pas d'anomalie retrouvée au niveau hypophysaire
 - à la recherche d'une tumeur ectopique sécrétrice d'ACTH

TRAITEMENT

- Chirurgie hypophysaire si adénome corticotrope :
 - Ablation de l'adénome par voie transphénoïdale



TRAITEMENT

- Traitements médicamenteux :

Ciblant l'adénome corticotrope

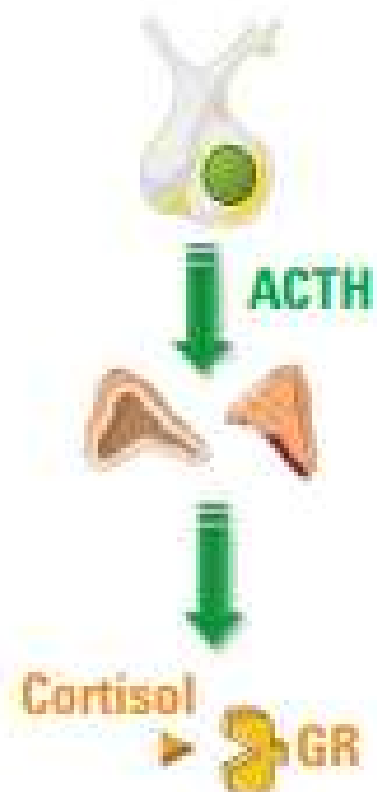
- Récepteurs SST5: Pasiréotide
- Récepteurs D2: Cabergoline

Ciblant le cortex surrénalien

- Inhibiteurs de la stéroïdogénèse (kétoconazole, métopirone, etc..)
- Adrénolytiques : mitotane

Ciblant le récepteur du cortisol

- Mifépristone



TRAITEMENT

- Radiothérapie (conventionnelle ou par gamma knife) :



ÉVOLUTION

- Importance du diagnostic précoce car surmortalité importante si syndrome de Cushing non traité
- Risque de récurrence important donc nécessité d'une **surveillance prolongée**

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DE L'HYPERCORTICISME

PURPURA DE BATEMAN

- Epidémiologie :
 - Fréquent dans les hypercorticismes évoluant depuis plusieurs mois ou années
- Physiopathologie :
 - Extravasation de sang dans le derme et dépôts d'hémosidérine
 - Amincissement de l'épiderme

PURPURA DE BATEMAN

- Clinique :
 - Peau atrophique
 - Fragilité vasculaire
 - Ecchymoses
 - Cicatrices stellaires
 - Localisation sur les avant-bras le plus souvent



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Purpura de Bateman avec ecchymoses et cicatrices stellaires

BOSSE DE BISON

- Epidémiologie :
 - Prédominance chez la femme
- Physiopathologie :
 - Amas graisseux dû à une modification de la répartition et du volume des graisses
- Clinique :
 - Excès de graisse sur le haut du dos (7ème vertèbre) formant une bosse
 - Souvent accompagnée d'un faciès lunaire
 - Contraste avec des membres grêles



Collection personnelle Pr BESSIS

Bosse de bison chez une patiente ayant un syndrome de Cushing (associée à une érythrose faciale)

BOSSE DE BISON

- Traitement :
 - Correction des anomalies hormonales
 - Possibilité de liposuccion si persistance

ERYTHROSE FACIALE

- Epidémiologie :
 - Plus fréquente chez la femme
- Physiopathologie :
 - Par vasodilatation des vaisseaux dermiques
- Clinique :
 - Erythème sur les joues et le nez, paroxystique ou permanent

ERYTHROSE FACIALE

- Traitement :
 - Normalisation du cortisol
 - Si gêne esthétique, possibilité de traitement par laser vasculaire ou lumière pulsée
- Diagnostics différentiels :
 - Rosacée
 - Ethylisme chronique
 - Syndrome carcinoïde

VERGETURES

- Physiopathologie :
 - Par désorganisation du tissu élastique
- Clinique :
 - Pourpres
 - Horizontales
 - Grandes
 - Sur les zones convexes



Vergetures larges, violacées, sur les zones convexes (abdomen, cuisses)



Collection personnelle Pr BESSIS

Vergetures pourpres et larges sur les faces internes des cuisses

HYPERTRICHOSE

- Physiopathologie :
 - Signe d'hyperandrogénie (excès d'androgènes produit par les surrénales)
- Clinique :
 - Modérée chez la femme
 - Accompagnée de signes de féminisation chez l'homme

Si hirsutisme ou signes de virilisation ➔ oriente vers une cause maligne



Collection personnelle Pr BESSIS

Hypertrichose du menton, de la lèvre supérieure et de la région
temporo-malaire

AUTRES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

- Infections cutanées :
 - Plus fréquentes, favorisées par l'effet immunosuppresseur des glucocorticoïdes
 - Infections mycosiques à *Candida* le plus souvent : muguet buccal, intertrigo, etc.
- Acné :
 - Secondaire à l'hyperandrogénie relative
 - Clinique :
 - acné papuleuse et/ou pustuleuse, sans comédons
 - épargnant souvent le visage

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Item 244 - Adénome hypophysaire [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-244-adenome-hypophysaire/>*
- 2) *PNDS « Syndrome de Cushing ». Septembre 2008*
- 3) *Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p*
- 4) *Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n° 22 : « Endocrinopathies » 2023*
- 5) *Stratakis CA. Skin manifestations of Cushing's syndrome. Rev Endocr Metab Disord. sept 2016;17(3):283-6.*
- 6) *Karaca Z, Taheri S, Firat ST, Borlu M, Zararsiz G, Mehmetbeyoglu E, et al. Molecular skin changes in Cushing syndrome and the effects of treatment. J Endocrinol Invest. janv 2021;44(1):153-63.*
- 7) *Humbert P, Fanian F, Lihoreau T, Jeudy A, Pierard GE. Bateman purpura (dermatoporosis): a localized scurvy treated by topical vitamin C - double-blind randomized placebo-controlled clinical trial. J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV. févr 2018;32(2):323-8.*

LE DÉFICIT EN GLUCOCORTICOIDES

PLAN

I. Généralités

- Introduction
- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Etiologies
- Signes généraux
- Perturbations biologiques
- Diagnostic
- Traitement

II. Manifestations dermatologiques

- Introduction
- Mélanodermie

III. Bibliographie

GÉNÉRALITÉS SUR LE DÉFICIT EN GLUCOCORTICOIDES

INTRODUCTION

- Insuffisance surrénalienne primaire ou maladie d'Addison :
 - Défaut de sécrétion de glucocorticoïdes et de minéralocorticoïdes par les surrénales
 - Rétrocontrôle positif avec augmentation de la production d'ACTH
- Insuffisance surrénalienne secondaire : par déficit de production d'ACTH par l'hypophyse
 - Le plus souvent dû à l'arrêt d'une corticothérapie prolongée
 - Souvent déficiences hormonales multiples associées
 - Taux d'ACTH et de cortisol bas

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Pathologie rare (un cas pour 10 000 habitants)
- Potentiellement grave en raison du risque d'insuffisance surrénale aiguë, **létale** en l'absence de traitement rapide et adapté

PHYSIOPATHOLOGIE

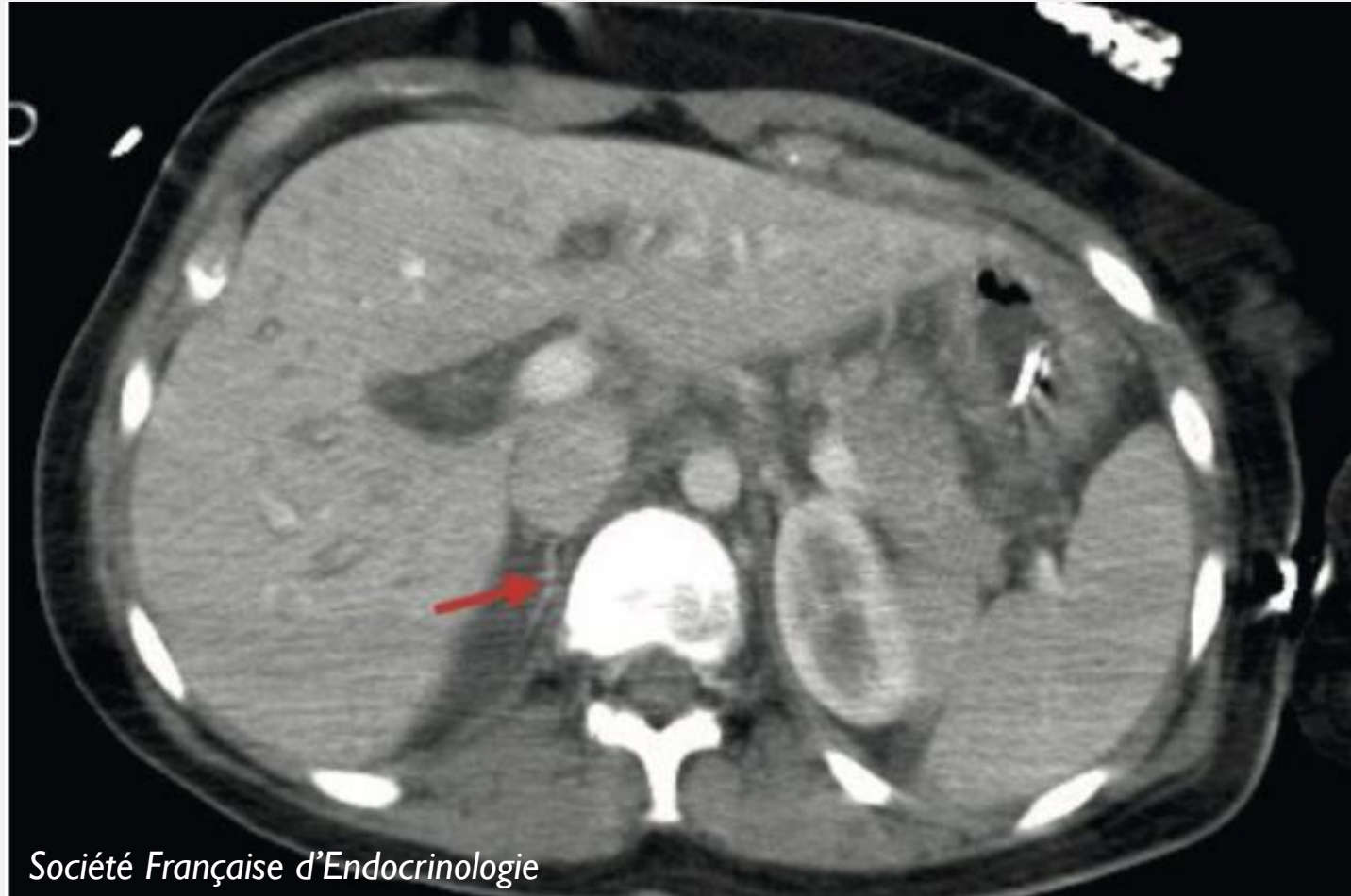
- Le cortisol a de nombreux rôles :
 - Stimulation de la néoglucogenèse, donc effet hyperglycémiant
 - Stimulation du catabolisme protidique
 - Stimulation de la lipogenèse (viscérale et de la région facio-tronculaire)
 - Inhibition de la sécrétion d'hormone antidiurétique
 - Action stimulante sur le système nerveux central
 - Effet anti-inflammatoire et antipyrétique
 - Stimulation du tonus vasculaire
 - Effet minéralocorticoïde à forte dose

PHYSIOPATHOLOGIE

- L'aldostérone :
 - Action essentiellement rénale
 - Rétention sodée et excrétion de potassium (effet minéralocorticoïde)
 - Sous la dépendance prépondérante du système rénine-angiotensine
 - **Sécrétion préservée en cas d'insuffisance surrénalienne haute par déficit en ACTH**
- Les androgènes surrénaliens :
 - Stimulés par l'ACTH

ÉTIOLOGIES

- Causes de maladie d'Addison (atteinte primitive de la surrénale) :
 - **Auto-immune :**
 - cause la plus fréquente, représentant 80 % des cas (plus rare chez l'enfant)
 - souvent autres pathologies auto-immunes associées : hypothyroïdie, vitiligo, etc.
 - peut s'intégrer dans une polyendocrinopathie de type 1 ou 2
 - bilan étiologique comprenant la recherche d'anticorps anti-21-hydroxylase et d'une atrophie des surrénales au scanner abdominal
 - **Infectieuses :**
 - tuberculose (10 % des cas), avec surrénales augmentées de volume et calcifiées
 - infection VIH, aux stades avancés de la maladie



Atrophie de la surrénale droite au cours d'une insuffisance
surrénale primaire auto-immune

ÉTIOLOGIES

- **Infiltratives :**
 - amylose
 - hémochromatose
- **Granulomateuse :**
 - sarcoïdose
- **Tumorales** (métastases bilatérales)
- **Génétiques** (chez l'enfant) :
 - bloc enzymatique (hyperplasie bilatérale des surrénales) : dépistage systématique à la naissance
 - adrénoleucodystrophie : maladie récessive liée à l'X
- **Iatrogènes**
- **Chirurgicales**

ÉTIOLOGIES

- Insuffisance corticotrope :
 - La principale cause est **l'interruption d'une corticothérapie prolongée**
 - il faut habituellement une dose supraphysiologique (plus de 30 mg d'équivalent hydrocortisone) pendant 3 à 4 semaines
 - **Autres causes :**
 - tumeur de la région hypothalamo-hypophysaire
 - atteinte auto-immune (hypophysite), granulomatose (sarcoïdose en particulier)
 - traumatisme, chirurgie hypophysaire, radiothérapie

SIGNES GÉNÉRAUX

- Nausées :
 - Très fréquentes
 - L'apparition de vomissements, diarrhées ou douleurs abdominales doivent faire craindre une insuffisance surrénalienne aiguë
- Hypotension orthostatique
- Anorexie et amaigrissement
- Asthénie

SIGNES GÉNÉRAUX

- Autres signes :
 - Impuissance et aménorrhée
 - Perte de la pilosité
 - Appétence pour le salé
 - Irritabilité
 - Arthralgies et myalgies
- Chez le nouveau-né, l'insuffisance surrénalienne peut être révélée par un ictère cholestatique
- Dans l'insuffisance corticotrope, les signes cliniques sont souvent moins marqués, en particulier la baisse tensionnelle et les troubles digestifs (car pas de déficit en aldostérone)

PERTURBATIONS BIOLOGIQUES

Insuffisance surrénalienne primaire	Insuffisance corticotrope
Hyperkaliémie Hyponatrémie par perte de sel Hypoglycémie de jeun	Kaliémie normale Hyponatrémie de dilution Hypoglycémie de jeun

DIAGNOSTIC

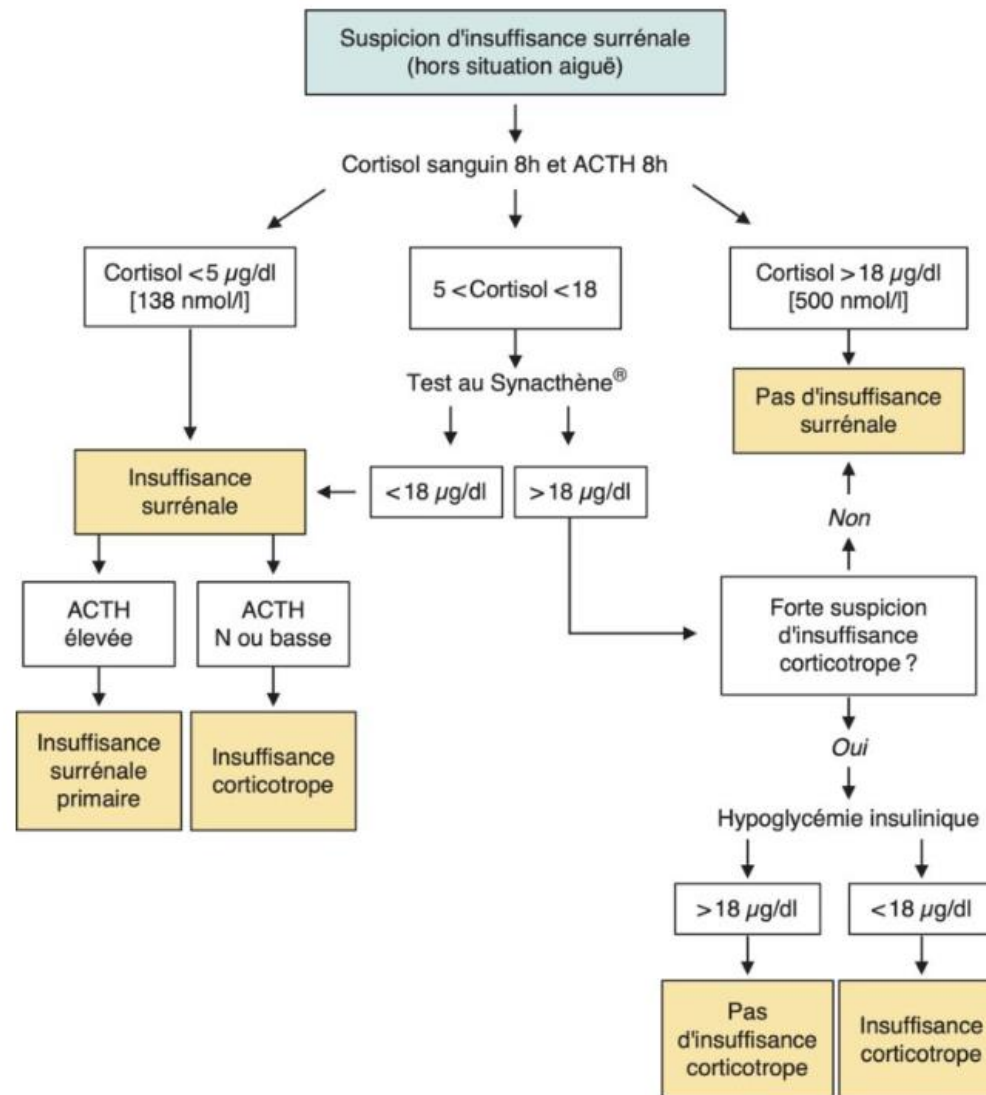
- Biologique :

- Cortisolémie à 8h (plus haute concentration de la journée) :

- insuffisance surrénale si inférieure à 50 ng/ml
- normale si la cortisolémie de base à 8 h est supérieure à 180 ng/ml
- dans tous les autres cas, les tests dynamiques sont indispensables

- Associée à la mesure d'ACTH à 8 h du matin :

- insuffisance surrénale primaire si le taux d'ACTH est élevé (par rétrocontrôle)
- si insuffisance surrénale établie, excellent moyen de différencier une insuffisance surrénale primaire (ACTH élevée) d'une insuffisance corticotrope (ACTH normale ou basse)



Société Française d'Endocrinologie

Algorithme diagnostique devant une suspicion
d'insuffisance surrénale

TRAITEMENT

- Traitement substitutif (si insuffisance surrénalienne primaire) :
 - Glucocorticoïde : hydrocortisone, 15 à 25 mg par jour
 - Minéralocorticoïde : fludrocortisone, 50 à 150 µg par jour en une prise
 - **Dans l'insuffisance corticotrope, seule l'hydrocortisone est nécessaire**
- Traitement de la cause si possible

TRAITEMENT

- Education thérapeutique du patient :
 - Avoir sur soi les outils de sécurité :
 - une carte d'insuffisant surrénalien
 - des comprimés d'hydrocortisone et, en cas de déficit en minéralocorticoïdes, de fludrocortisone
 - une boîte d'hydrocortisone injectable et le matériel pour l'injection
 - les recommandations d'urgence (en langue étrangère en cas de voyage)
 - régime normosodé, proscrire les laxatifs et diurétiques
 - traitement à vie, ou jusqu'à la preuve de la récupération de l'axe hypophyso-surrénalien
 - savoir administrer l'hydrocortisone par voie sous-cutanée

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DU DÉFICIT EN GLUCOCORTICOIDES

INTRODUCTION

- La seule manifestation du déficit en glucocorticoïdes est la mélanodermie
- Ce symptôme est présent uniquement dans les insuffisances surrénaliennes primitives, avec taux d'ACTH élevé
- L'insuffisance surrénalienne aiguë ne donne pas de manifestations dermatologiques spécifiques

MÉLANODERMIE

- Epidémiologie :
 - Touche 80 % des patients
- Physiopathologie :
 - Stimulation de la production mélanocytaire par taux plasmatiques élevées d'ACTH et de MSH se liant à des récepteurs au niveau de l'épiderme

MÉLANODERMIE

- Clinique :

- ❖ **Atteinte de la peau :**

- Acquisie, diffuse ou en taches, d'aspect brun bronzé
- Hyperpigmentation des naevus, apparition de nouveaux naevus et bandes longitudinales unguéales
- Prédomine aux zones **découvertes**, de frottement, plis de flexion, cicatrices et mamelons (aspect des mains évocateurs ++)
- Respect des paumes hormis les plis palmaires



Patiente atteinte d'une maladie d'Addison. A : hyperpigmentation de la face et du cou ; B : hyperpigmentation des plis palmaires ; C : normalisation de la couleur de la peau après substitution en glucocorticoïdes



Collection personnelle Pr BESSIS

Mélanodermie : coloration brune du dos de la main
(main de droite)

MÉLANODERMIE

❖ Atteinte des muqueuses :

- Fréquente
- Surtout dos de la langue
- Sous forme de taches gris ardoisées



Collection personnelle Pr BESSIS

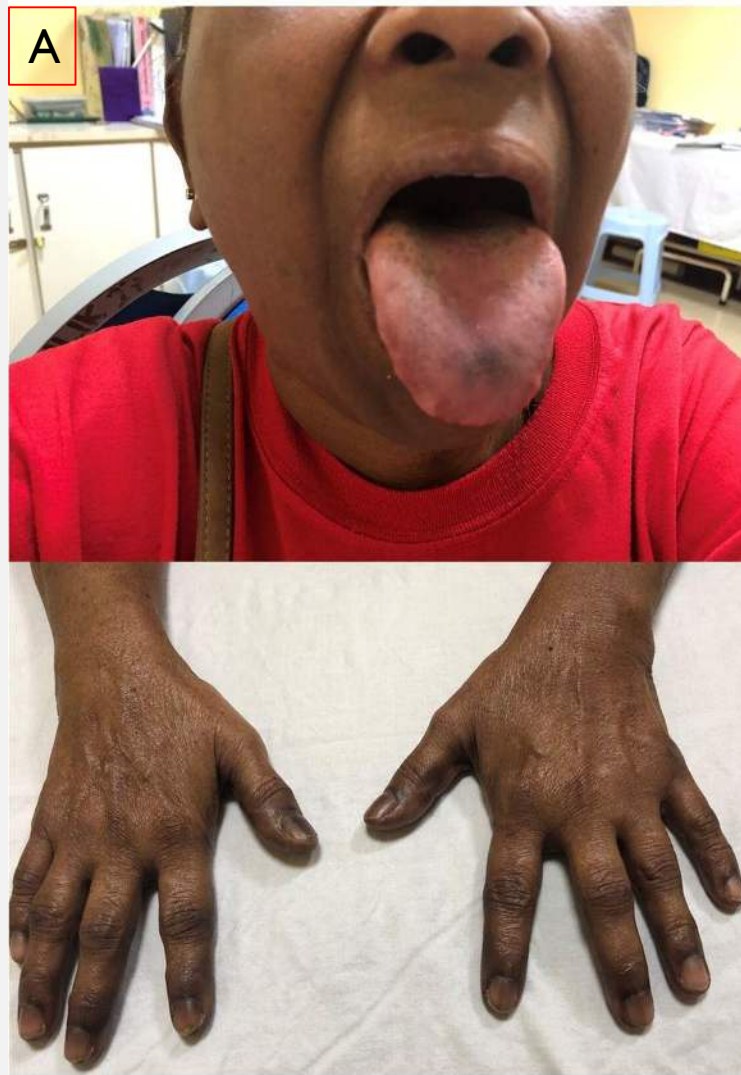
Taches gris ardoisées de la muqueuse buccale



a et b : macules hyperpigmentées sur les lèvres et le dos de la langue ;
c et d : hyperpigmentation péri unguéale et des plis palmaires

MÉLANODERMIE

- Evolution :
 - Normalisation de la couleur de la peau après traitement
- Traitement :
 - Supplémentation précoce en glucocorticoïdes



A : mélanodermie chez une patiente atteinte de maladie d'Addison. B : diminution de l'hyperpigmentation après supplémentation en glucocorticoïdes

MÉLANODERMIE

- Autres étiologies à évoquer devant une hyperpigmentation :
 - Hémochromatose
 - Absorption de métaux lourds
 - Syndrome paranéoplasique (cancer broncho-pulmonaire)
 - Syndrome de Peutz-Jeghers (pigmentation de la muqueuse buccale et rectale)
 - Maladie de Biermer
 - Carence en vitamine B12



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Lentiginose péri-orificielle : syndrome de Peutz-Jeghers

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Item 245 - Insuffisance surrénale chez l'adulte et l'enfant [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 16 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-245-insuffisance-surrenale-chez-ladulte-et-lenfant/>*
- 2) *Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques » : Cours n°22 « Endocrinopathies » 2023*
- 3) *Saurat JH. Dermatologie et infections sexuellement transmissible. ELSEVIER-MASSON – 6eme ed. 2017. 1330p*
- 4) *Tong CV, Ooi XY. Addison's disease presenting with hyperpigmentation. BMJ Case Rep CP. 1 août 2021;14(8):e245610.*
- 5) *Chen H, Hsieh FN, Yang CC. Mucocutaneous hyperpigmentation as a clue to diagnose Addison disease – Two case reports. Dermatol Sin. 1 janv 2022;40(1):48.*
- 6) *Cureus | Addison's Disease: A Diagnosis Easy to Overlook | Article [Internet]. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/52129-addisons-disease-a-diagnosis-easy-to-overlook#!/>*
- 7) *Society PCD. Addison's disease [Internet]. Primary Care Dermatology Society. [cité 12 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.pcids.org.uk/clinical-guidance/addisons-disease>*
- 8) *Bashir A, Elhassan G, Muddathir A, Mithani A, Diab T, Albassam AT, et al. Generalized Hyperpigmentation, in Sudanese patient with Primary Addison's disease as autoimmune manifestation of Extra Digestive H. Pylori infection-. AJDV. 1 janv 2014;3(5):84-6.*

LE PHÉOCHROMOCYTOME

PLAN

I. Généralités

- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Signes généraux
- Complications
- Diagnostic
- Traitement
- Pathologies associées

II. Manifestations dermatologiques

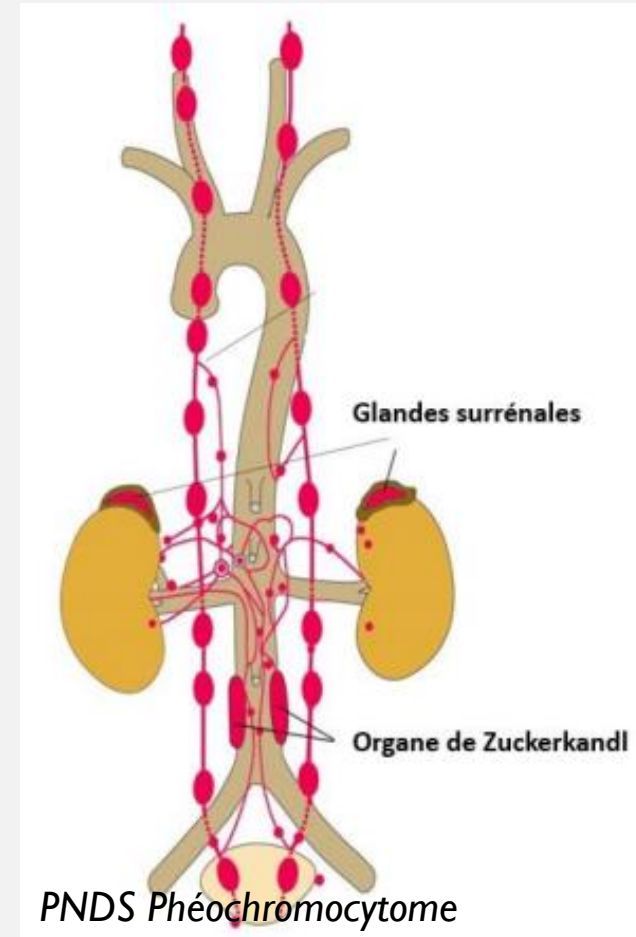
- Sueur et pâleur
- Nécroses distales
- Livédo

III. Bibliographie

GÉNÉRALITÉS SUR LE PHÉOCHROMOCYTOME

ÉPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence d'environ 1/1 000 000
- Production de catécholamines, c'est-à-dire « fonctionnel », dans 85 % des cas
- **Malin dans 10 % des cas**
- 85 % au sein de la médullosurrénale, 15 % d'autres localisations
- Bilatéral dans 10 % des cas
- Se déclare à tout âge, mais le plus souvent entre **40 et 50 ans**



PHYSIOPATHOLOGIE

- Tumeur développée au dépend des cellules chromaffines de la surrénale
- Sécrétrice de **catécholamines** (norépinephrine surtout et épinéphrine) de façon paroxystique ou permanente
- Le phéochromocytome peut aussi relarguer des peptides vasodilatateurs dans la circulation sanguine, provoquant une hypotension orthostatique
- Poussées parfois **déclenchées** par la palpation de la tumeur, un stress, un traumatisme, une douleur, etc.

SIGNES GÉNÉRAUX

- Responsable de la Triade de Ménard : **céphalées, sueurs et palpitations**
- HTA :
 - Responsable de 0,01 % de l'ensemble des HTA
 - HTA chez 95 % des patients avec phéochromocytome
 - Souvent HTA paroxystique
 - Persistance le plus souvent, malgré le traitement anti-hypertenseur
- Céphalées :
 - D'intensité sévère le plus souvent
 - Parfois associées à des nausées et des vomissements

SIGNES GÉNÉRAUX

- Situations particulières :
 - Chez l'enfant : possible cause de polyuro-polydipsie et de convulsions
 - Chez la femme enceinte : parfois poussées tensionnelles pendant l'accouchement
 - Si situé dans la paroi vésicale : provoque une hématurie lors de la distension de la vessie

DIAGNOSTIC

- Biologie : augmentation des métanéphrines plasmatiques et urinaires (sensibilité de 100 %)
- Imagerie anatomique et fonctionnelle :
 - **TDM TAP aux trois temps** : Tumeur nodulaire de 3 à 5 cm en général
 - TEP au FDG

TRAITEMENT

- Chirurgical :
 - Après préparation médicale en milieu spécialisé (alpha-bloquants pour normalisation tensionnelle)
 - Bilan préopératoire du retentissement vasculaire
- **PEC multidisciplinaire** dans un centre de référence
- Suivi prolongé de tout patient opéré d'un phéochromocytome, même en cas de rémission complète (clinique et par le dosage des métanéphrines)
- Risque **létal** majeur si phéochromocytome sécrétant non traité

COMPLICATIONS

- Complications cardiovasculaires :
 - La plus fréquente : syndrome de **Tako-Tsubo** (cardiopathie de stress)
 - Troubles du rythme
 - Syndrome Coronarien Aigu
- Complications digestives :
 - Colite ischémique suite à la vasoconstriction de l'artère mésentérique
- Complications ophtalmologiques :
 - Risque de rétinopathie hypertensive si HTA sévère

PATHOLOGIES ASSOCIÉES

- Contexte génétique dans **40 %** des cas (de transmission autosomique dominante surtout), donc recommandations de dépistage systématique même en l'absence de signes
- Pathologies associées :
 - NEM de type 1 ou 2
 - Maladie de Von Hippel Lindau
 - Sclérose tubéreuse de Bourneville
 - Syndrome de Sturge Weber
 - **Neurofibromatose de type 1 (NFI)** : rare mais classique

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DU PHÉOCHROMOCYTOME

SUEURS ET PÂLEUR CUTANÉE

- Epidémiologie :
 - Pâleur dans 40 % des cas
 - Sueurs dans 2/3 des cas
- Physiopathologie :
 - Vasoconstriction artérielle secondaire au relargage de catécholamines
- Clinique :
 - Crises sudorales intenses contemporaines des pics hypertensifs
 - Pâleur
 - surtout faciale
 - flushs rares, orientant plutôt vers un syndrome carcinoïde ou une mastocytose

NÉCROSES DISTALES

- Epidémiologie :
 - Cause **rare** de nécrose distale
- Physiopathologie :
 - Ischémie périphérique due à une vasoconstriction artérielle secondaire à une libération massive d'amines vasopressives
- Clinique :
 - Nécroses de l'extrémité distale d'un ou plusieurs orteils
 - Très **douloureux** au stade initial



Collection personnelle Pr BESSIS

Nécrose ischémique distale du 4^{ème} orteil
révélateur d'un phéochromocytome



Nécroses bilatérales des orteils

LIVEDO

- Epidémiologie :
 - Rare, devant faire évoquer en priorité d'autres étiologies
- Physiopathologie :
 - Vasospasme des vaisseaux de petit calibre
- Clinique :
 - Livédo réticulaire le plus souvent



Livédo réticulaire des membres inférieurs chez un patient ayant un phéochromocytome



Livédo réticulaire des membres inférieurs révélant un
phéochromocytome

BIBLIOGRAPHIE

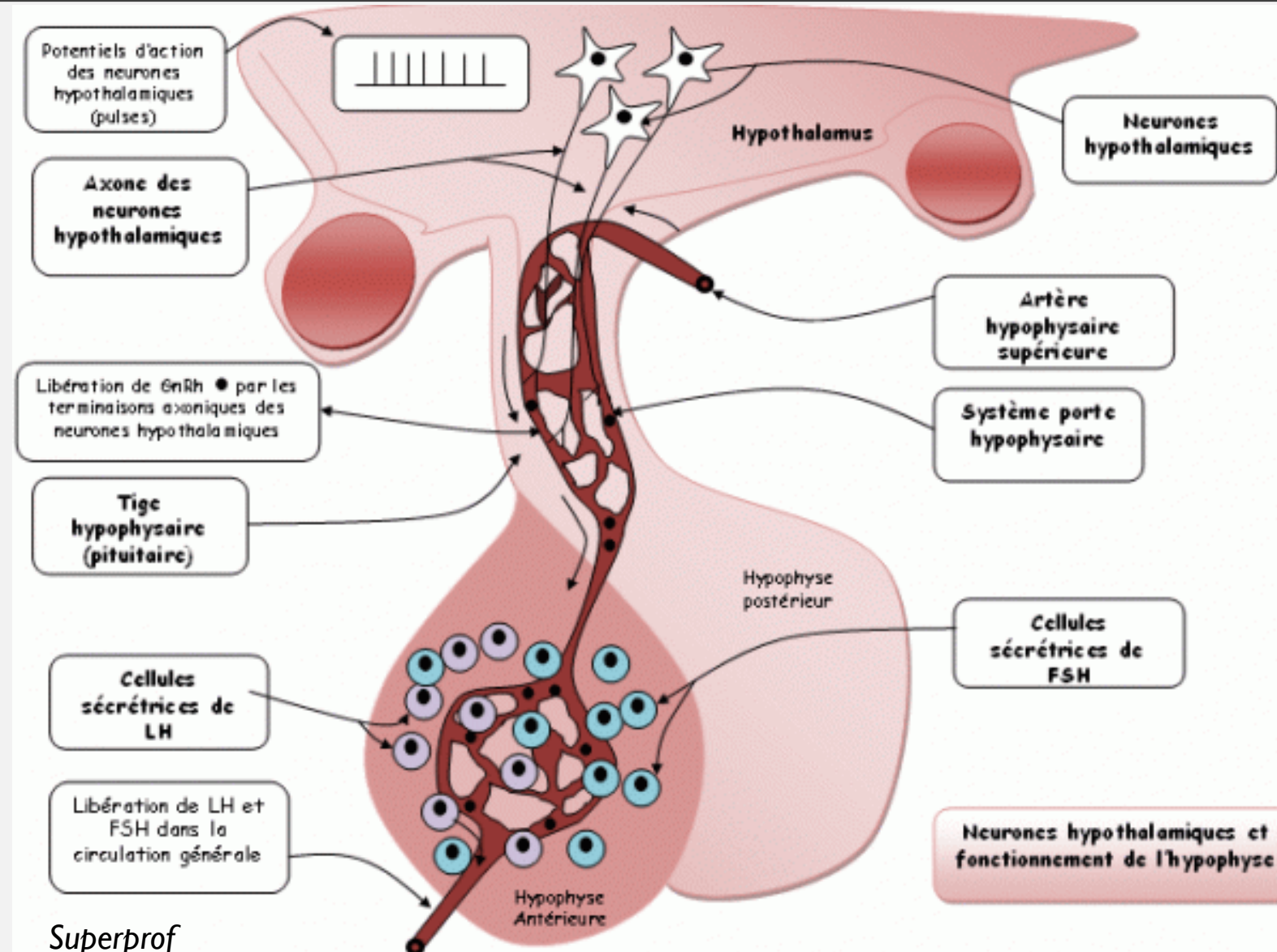
- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n° 22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) PNDs : « Phéochromocytome et paragangliomes ». 30 Septembre 2021
- 4) Réseau Comète cancers de la surrenale : « phéochromocytomes et paragangliomes malins ». 2014
- 5) Mosquera Rey V, Palomo Antequer C, Cienfuegos Basanta C, Zanabali Al-Sibbai A, Fidalgo Navarro A, Alonso Pérez M. [Blue toe syndrome as a clinical finding of pheochromocytoma]. Medicina (Mex). 2018;78(5):368-71.
- 6) Buckley SA, Lessing JN, Mark NM. Livedo reticularis in a patient with pheochromocytoma resolving after adrenalectomy. J Clin Endocrinol Metab. févr 2013;98(2):439-40.
- 7) Manger WM, Gifford Jr. RW. Pheochromocytoma. J Clin Hypertens. 2002;4(1):62-72.
- 8) Bessis D, Dereure O, Le Quellec A, Ciurana AJ, Guilhou JJ. [Pheochromocytoma manifesting as toe necrosis]. Ann Dermatol Venereol. mars 1998;125(3):185-7.

ACROMÉGALIE

INTRODUCTION

- Hypersécrétion de facteur de croissance (**GH**), par un adénome de l'antéhypophyse dans 95 % des cas
- Quelques cas exceptionnels sont rapportés à une production de GHRH (Growth Hormone Releasing Hormone) par une tumeur neuroendocrine
- Evoquer une origine syndromique chez les sujets de moins de 35 ans :
 - NEM I
 - Mutation du gène ALP
 - Syndrome de Mc Cune Albright
 - Complexe de Carney

INTRODUCTION



PLAN

- I. Epidémiologie
- II. Signes généraux
- III. Signes osseux
- IV. Manifestations dermatologiques
- V. Bibliographie

ÉPIDÉMIOLOGIE

- **Rare** (40 à 70 cas /million d'habitants)
- Age moyen au diagnostic : **40 à 45 ans**
- Légère prédominance chez la femme
- Retard diagnostic d'environ 10 ans
- Représente 10 % des adénomes hypophysaires
- Hyperprolactinémie associée dans 30 % des cas

SIGNES GÉNÉRAUX DE L'ACROMÉGALIE

SIGNES GÉNÉRAUX

- Asthénie
- Paresthésies des mains voire syndrome du canal carpien
- Syndrome de Raynaud
- Arthralgies
- Voix rauque



Syndrome de Raynaud

SIGNES GÉNÉRAUX

- Signes liés à la tumeur hypophysaire :
 - Céphalées rétro-orbitaires
 - Anomalies du champ visuel :
 - gêne visuelle ou impression de voile devant les yeux
 - si compression du chiasma optique : tableau de quadranopsie temporale supérieure puis d'hémianopsie bitemporale

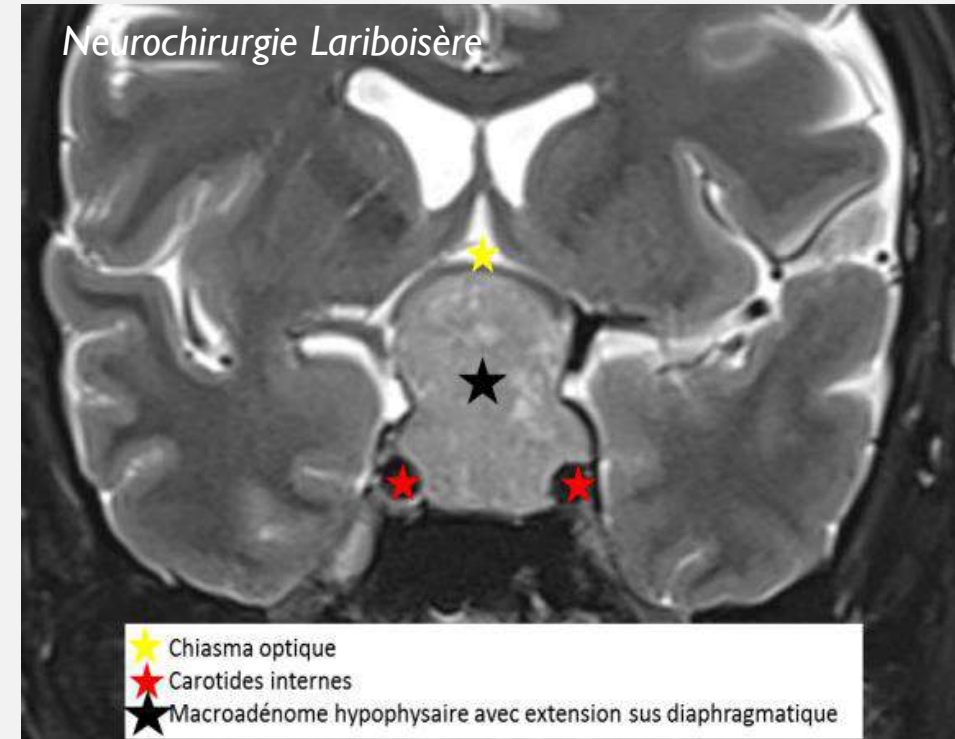
DIAGNOSTIC

- Biologique :
 - Augmentation de la concentration **d'IGF I**
 - Absence de freination de la GH lors du test d'hyperglycémie provoquée :
 - Positif si taux de GH supérieure à 0,1 microgrammes/L dans les 2 h après la prise de 75 gr de glucose
 - manque de sensibilité de ce test

DIAGNOSTIC

- Radiologique :

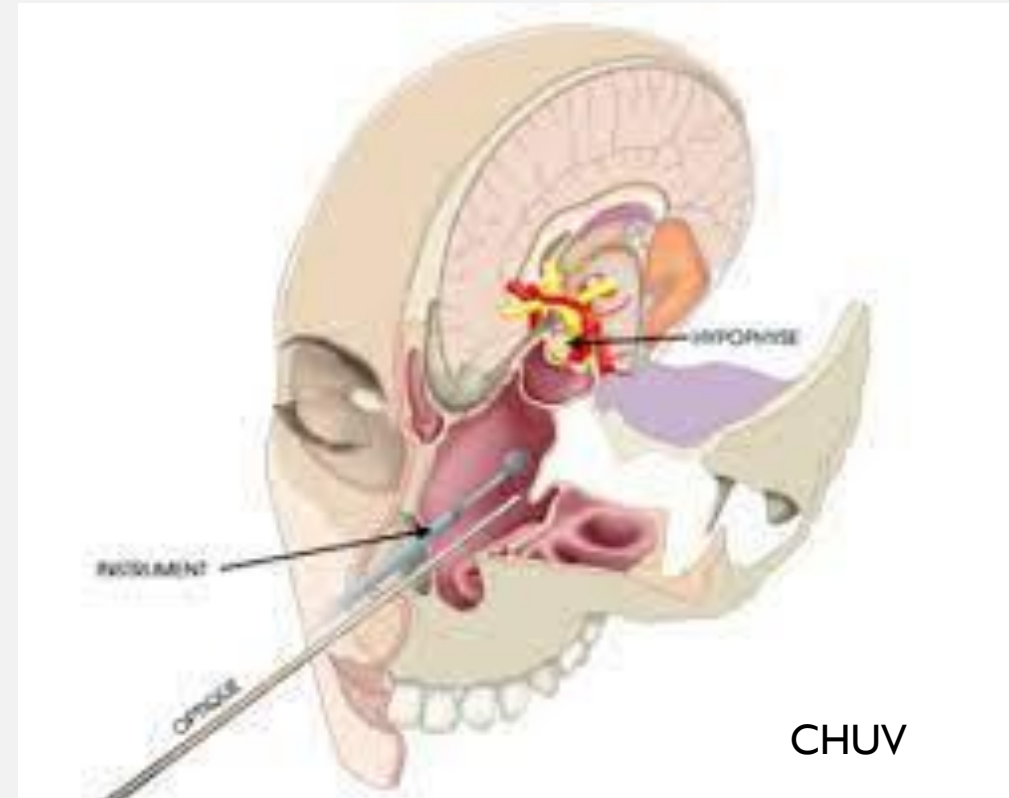
- IRM hypophysaire, pour localisation de l'adénome :
 - Définit selon sa taille : macroadénome (si > 1 cm) ou microadénome
 - recherche d'une compression des voies optiques



Macroadénome hypophysaire
comprimant le chiasma optique

TRAITEMENT

- Chirurgie :
 - Exérèse de l'adénome par voie rhino-septale, avec succès de 90 %
 - Attention succès < 50 % si macro-adénome > 1 cm



TRAITEMENT

- Traitement médicamenteux (si échec de la chirurgie) :
 - **Analogues de la somatostatine** (Octréotide, Lanréotide)
 - **Agonistes dopaminergiques** (Cabergoline) :
 - surtout en cas d'adénomes mixtes (GH + prolactine)
 - **Antagoniste du récepteur de la GH** (Pegvisomant, *depuis 2003*) :
 - réservé aux patients opérés, non guéris et non contrôlés par les analogues de la somatostatine
 - Radiothérapie stéréotaxique :
 - En troisième ligne
- ➔ Taux d'IGFI normalisé chez **80 %** des patients après traitement adapté

COMPLICATIONS

- Ostéoporose
- Insulinorésistance, voire diabète de type 2
- Risque augmenté de tumeurs coliques
- Cardiomyopathies hypertrophiques et HTA
- Syndrome d'apnées du sommeil

SIGNES OSSEUX DE L'ACROMÉGALIE

SYNDROME DYSMORPHIQUE

- Epidémiologie :
 - Systématique en l'absence de traitement
- Physiopathologie :
 - L'augmentation de la GH induit une augmentation de l'IGF-I à l'origine de la dysmorphie
 - l'IGF-I stimule la prolifération de kératinocytes
 - la GH stimule la prolifération de fibroblastes

SYNDROME DYSMORPHIQUE

- Clinique :

- **Dysmorphie faciale :**

- saillie des arcades sourcilières et des pommettes
- nez élargi
- prognatisme et écartement des dents pouvant entraîner une malocclusion dentaire

- **Atteinte des muqueuses :**

- macroglossie
- hypertrophie des cordes vocales, à l'origine d'une voix rocailleuse

SYNDROME DYSMORPHIQUE

➤ **Aux extrémités :**

- mains larges, épaissies avec doigts boudinés
- ongles courts, plats, à croissance rapide
- signes évocateurs : augmentation de la pointure, alliance trop petite

➤ Le gigantisme représente jusqu'à 5 % des cas et survient lorsque l'excès de GH se manifeste chez les jeunes, avant la fusion épiphysaire

Apparition insidieuse souvent non remarquée par la famille !



Collection personnelle Pr BESSIS

Prognatisme chez un patient atteint d'acromégalie



1977



1981



1983



1988

Aggravation de la dysmorphie faciale au cours des années chez une patiente atteinte d'acromégalie



A : mains épaisses avec doigts boudinées. B : élargissement des pieds et ongles courts

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DE L'ACROMÉGALIE

EPAISSISSEMENT CUTANÉ

- Physiopathologie :
 - Augmentation de glycosaminoglycanes dans le derme, entrainant une augmentation de l'élasticité de la peau
- Clinique :
 - Rides plus marquées
 - Pores dilatés
 - *Cutis Vercitis Gyrata* (épaississement du cuir chevelu)



Cutis Vercitis Gyrata



Renforcement des rides du front



Cutis Vercitis Gyrata

HISTOLOGIE

- Histologie :
 - Epaississement dermique dû à l'accumulation de tissu conjonctif
 - Œdème interstitiel par dépôts de mucopolysaccharides acides
 - Par action directe de la GH sur les récepteurs fibroblastiques

SUDATION EXCESSIVE

- Physiopathologie :
 - Hypertrophie des glandes sudorales
- Clinique :
 - Sueur abondante
 - Souvent malodorante
 - A prédominance nocturne

MANIFESTATIONS CUTANÉES ASSOCIÉES

- Hypertrichose (50 %)
- Hyperpigmentation diffuse (40 %)
- Fibromes cutanés multiples (30 %)
- Acanthosis Nigricans (10 %)
- Kératoses séborrhéiques profuses
- Psoriasis



Découverte d'acromégalie : nez et lèvres augmentés de volume, associés à un hirsutisme (région thoracique antérieure) et à un acanthosis nigricans

ÉVOLUTION

- Evolution :
 - Anomalies cutanées rapidement réversibles après traitement
 - Contrairement aux anomalies osseuses

BIBLIOGRAPHIE

- 1) *chevalier.n@chu-nice.fr. Item 244 - Adénome hypophysaire [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-244-adenome-hypophysaire/>*
- 2) *Centre de référence des maladies rares de l'hypophyse. PNDS : « Acromégalie ». 2021*
- 3) *Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p*
- 4) *Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations dermatologiques des pathologies systémiques ». Cours n° 22 : « Endocrinopathies » 2023*
- 5) *Ben-Shlomo A, Melmed S. Skin manifestations in acromegaly. Clin Dermatol. 2006;24(4):256-9.*
- 6) *Chanson P, Salenave S. Acromegaly. Orphanet J Rare Dis. 25 juin 2008;3:17.*
- 7) *Katznelson L, Laws ER, Melmed S, Molitch ME, Murad MH, Utz A, et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. nov 2014;99(11):3933-51.*
- 8) *Fleseriu M, Langlois F, Lim DST, Varlamov EV, Melmed S. Acromegaly: pathogenesis, diagnosis, and management. Lancet Diabetes Endocrinol. nov 2022;10(11):804-26.*

BIBLIOGRAPHIE

- 9) Molitch ME. *Clinical Manifestations of Acromegaly*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1 sept 1992;21(3):597-614.
- 10) Ershadinia N, Tritos NA. *Diagnosis and Treatment of Acromegaly: An Update*. *Mayo Clin Proc*. févr 2022;97(2):333-46.
- 11) Al-Bedaia M, Al-Khenaizan, Sultan. *Acromegaly presenting as cutis verticis gyrata*. *Int J Dermatol*. 2008;47(2):164-164.
- 12) Roque J, Marques P. *Acromegaly-related cutis verticis gyrata*. *Growth Horm IGF Res Off J Growth Horm Res Soc Int IGF Res Soc*. 28 juill 2022;66:101497.
- 13) Jain R, Dutta D, Shivaprasad K, Maisnam I, Ghosh S, Mukhopadhyay S, et al. *Acromegaly presenting as hirsutism: Uncommon sinister aetiology of a common clinical sign*. *Indian J Endocrinol Metab*. déc 2012;16(Suppl 2):S297-9.
- 14) Sánchez-Meza E, Kubelis-López DE, Ocampo-Candiani J, Chavez-Alvarez S. *Prominent skin folds of the scalp provide a superficial clue in acromegaly*. *Lancet Lond Engl*. 19 nov 2022;400(10365):1802.
- 15) Cerdà Gabaroi D, Corominas Macías H, Reina Sanz D, Fíguls Poch R. *Acromegaly*. *Reumatol Clínica Engl Ed*. 1 mars 2013;9(2):128-9.

HYPOPITUITARISME

INTRODUCTION

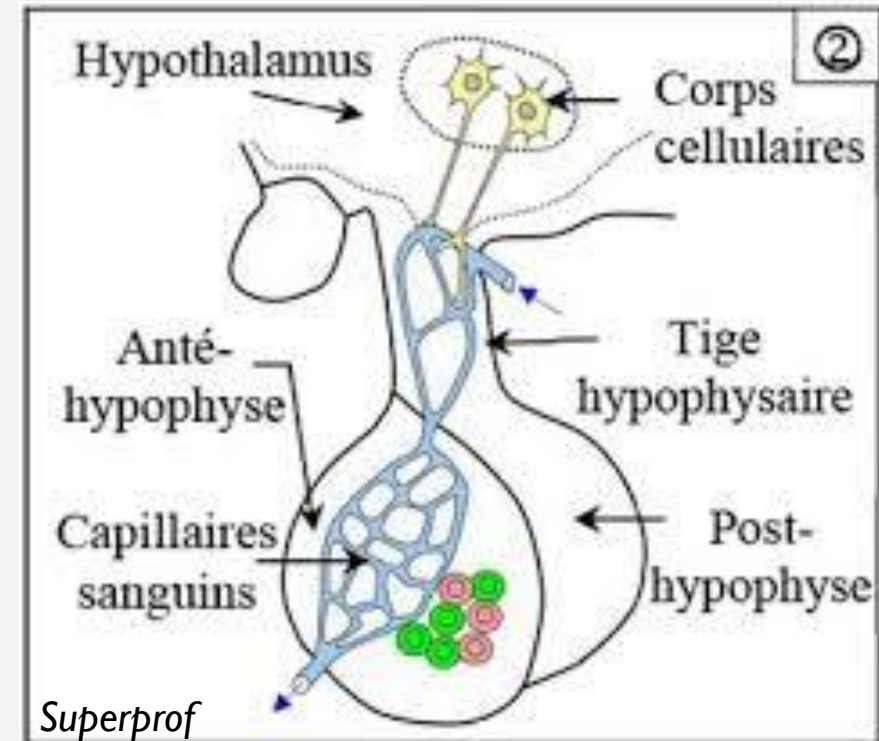
- L'hypopituitarisme correspond à une insuffisance partielle ou complète de sécrétion des hormones hypophysaires :

➤ Atteinte de l'**hypophyse antérieure** :

- tumorale (adénome hypophysaire)
- vasculaire (syndrome de **Sheehan** ou nécrose hémorragique du post-partum)
- iatrogène (chirurgie, radiothérapie)

➤ Atteinte **hypothalamique** :

- tumorale (craniopharyngiome)
- inflammatoire
- infectieuse



PLAN

I. Généralités sur l'hypopituitarisme

- Introduction
- Epidémiologie
- Physiopathologie
- Signes généraux
- Complications
- Diagnostic
- Traitement

II. Adénome hypophysaire

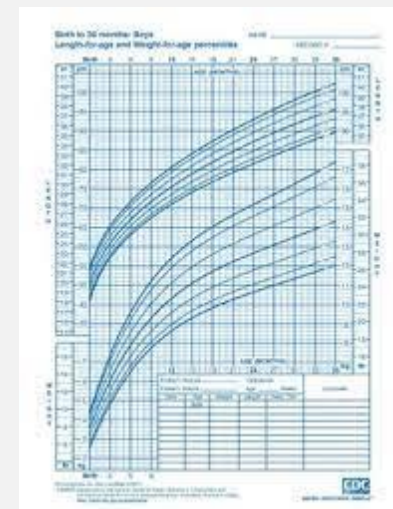
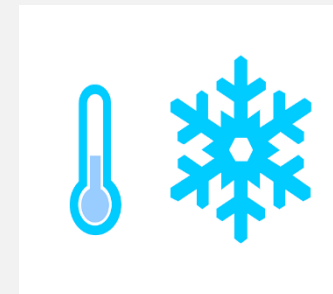
III. Manifestations dermatologiques de l'hypopituitarisme

IV. Bibliographie

SIGNES GÉNÉRAUX

- Liés au déficit des fonctions hypophysaires :

	Atteinte corticotrope	Atteinte gonadotrope	Atteinte hypothalamique	Atteinte thyroéotrope	Atteinte somatotrope
Clinique	Asthénie, hypotension artérielle, hypoglycémie	Disparition de la libido, aménorrhée, dysfonction érectile	Diabète insipide	Asthénie, frilosité, perte de poids, dépilation	Adulte : fatigabilité musculaire Enfant : retard de croissance



DIAGNOSTIC

- Recherche d'un déficit hormonal d'origine centrale :

	Atteinte corticotrope	Atteinte gonadotrope	Atteinte hypothalamique	Atteinte thyroïdienne	Atteinte somatotrope
Diagnostic biologique	➤ Test d'hypoglycémie insulinique ➤ Test à la metopirone ➤ Test au synacthène	➤ FSH et LH basse	Polyurie hypotonique supérieure à 3L par 24 h	T4L basse avec TSH le plus souvent normale (donc inadaptée)	➤ Que si supplémentation par GH envisagée ➤ Test d'hypoglycémie insulinique et test au GHRH

- Particularités de l'insuffisance lactotrope

- Pas de signe clinique (sauf absence de montée de lait en post-partum)
- Diagnostic souvent uniquement biologique avec prolactine effondrée

URGENCE DIAGNOSTIQUE

- **Apoplexie hypophysaire :**

- Clinique :

- début **brutal**
- céphalées violentes (tableau de méningite aseptique)
- photophobie
- paralysie oculomotrice avec diplopie et ptosis
- possible syndrome confusionnel voire coma

- Paraclinique :

- IRM hypophysaire en urgence : adénome **en voie de nécrose ou d'hémorragie**

- Traitement :

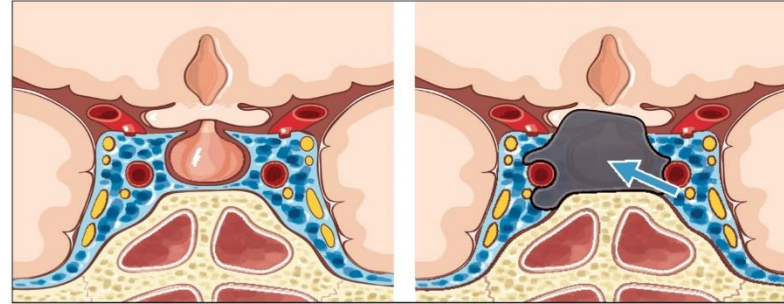
- Hospitalisation en réanimation pour surveillance, réhydratation et substitution en hydrocortisone
- Avis neurochirurgical pour discuter décompression chirurgicale en urgence

DIAGNOSTIC

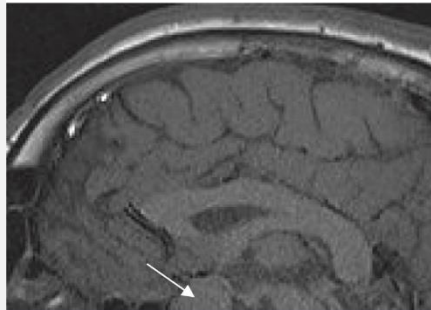
- IRM de la région hypothalamo-hypophysaire à la recherche d'un adénome :
 - Macro-adénome :
 - iso-intense au reste du parenchyme cérébral en T1 avant injection
 - hypo-intense par rapport à l'hypophyse saine et hyper-intense par rapport au reste du parenchyme cérébral après injection
 - Micro-adénome :
 - hypo-intense au reste de l'hypophyse du fait d'un retard de prise de contraste par rapport à l'hypophyse saine qui prend le contraste de façon homogène en T1

DIAGNOSTIC

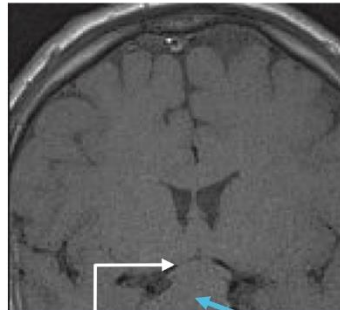
Société Française d'Endocrinologie



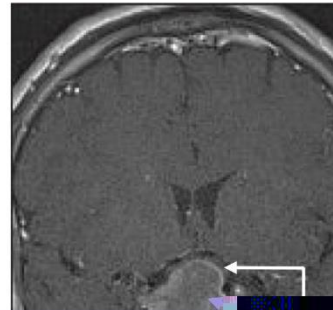
T1 avant injection



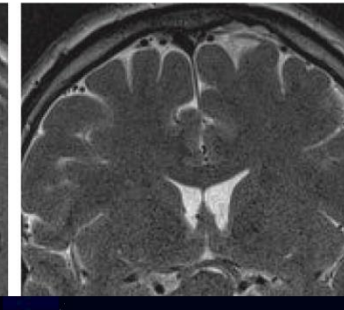
T1 avant injection



T1 après gadolinium



T2



Macroadénome hypophysaire rehaussé après
injection de gadolinium à l'IRM

TRAITEMENT

	Atteinte corticotrope	Atteinte gonadotrope	Atteinte hypothalamique	Atteinte thyroïdienne	Atteinte somatotrope
Traitement	Hydrocortisone PO 15 à 20 mg/j en 2 à 3 prises	- Femme: Traitement oestro-progestatif substitutif - Homme: Testostérone par voie IM ou patch transdermique	Desmopressine	Lévothyroxine PO 1 à 1,2 ug/kg/j en 1 prise	GH en injection SC quotidienne

ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

ÉPIDÉMIOLOGIE DES ADÉNOMES HYPOPHYSAIRES

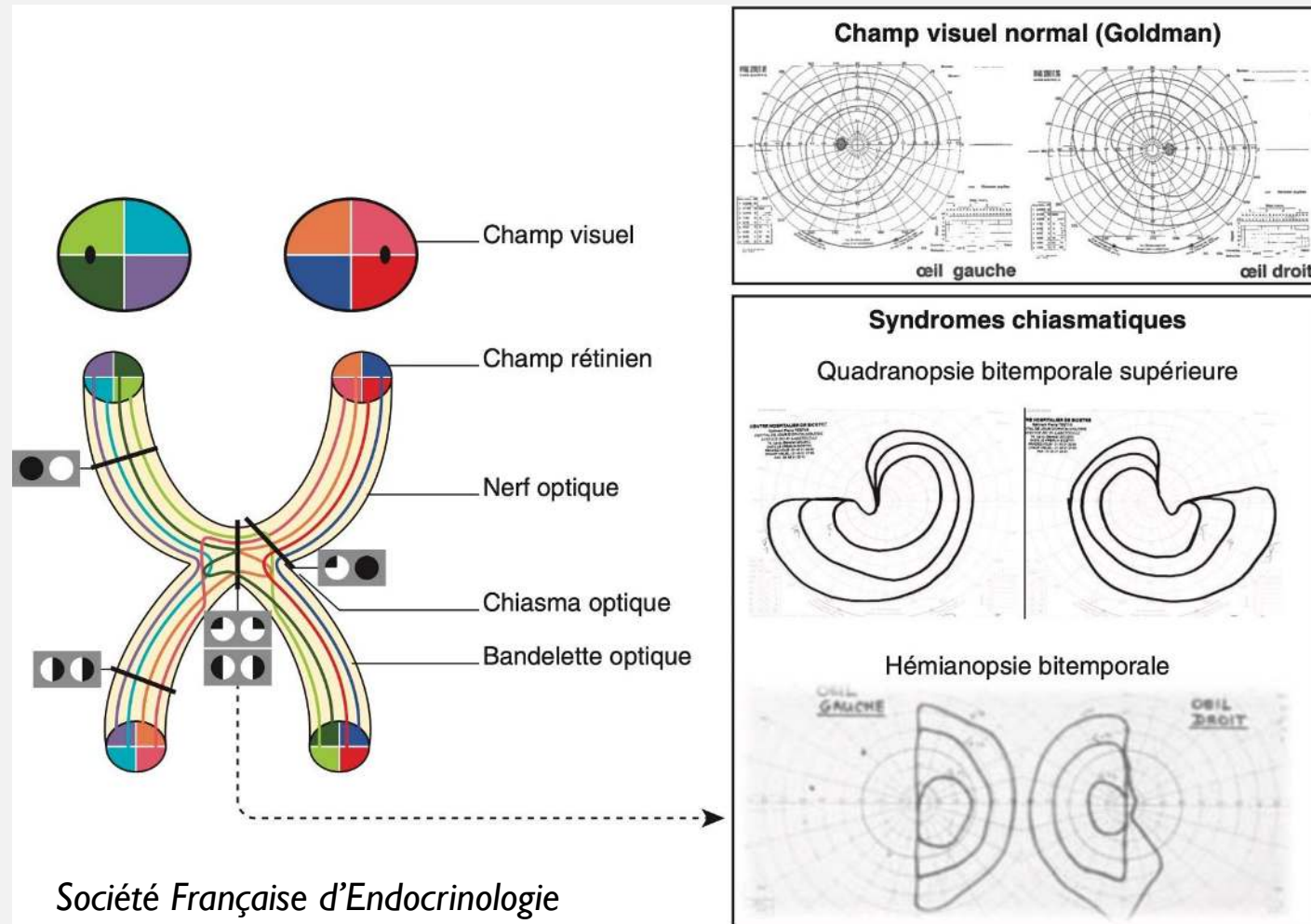
- C'est la cause principale d'hypopituitarisme
- La prévalence est d'environ **1/1000**
 - Dont 15 à 30% d'adénomes hypophysaires non fonctionnels
- Ils représentent 10 à 20 % des tumeurs intra-craniennes

PHYSIOPATHOLOGIE

- Tumeur bénigne, développée aux dépens de l'hypophyse
- Les symptômes sont fonction de sa croissance et de son caractère sécrétant éventuel
- Les signes cliniques sont classés en 3 catégories :
 - Un syndrome **tumoral** hypophysaire
 - Un syndrome d'**hypersécrétion** hormonale
 - Un syndrome d'insuffisance antéhypophysaire, généralement **pan-hypopituitarisme**
- Les adénomes hypophysaires ne s'accompagnent pas de diabète insipide

SIGNES GÉNÉRAUX

- Signes liés au **syndrome tumoral** :
 - Céphalées rétro-orbitaires
 - Troubles visuels : altération du champ visuel (jusqu'à l'hémianopsie bi-temporale)
- Symptômes liés à l'**hypersécrétion** de certaines hormones par l'adénome :
 - Hyperprolactinémie
 - Syndrome de Cushing
 - Acromégalie
- Signes liés à l'insuffisance de sécrétion des autres hormones hypophysaires (généralement **pan-hypopituitarisme**)



Physiopathologie de l'atteinte du champ visuel en cas d'adénome hypophysaire

MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES DE L'HYPOPITUITARISME

HYPOPIGMENTATION

- Epidémiologie :
 - Quasi systématique chez les patients ayant un hypopituitarisme
- Physiopathologie :
 - Mécanisme **plurifactoriel** :
 - anémie
 - diminution du flux sanguin
 - diminution de la mélanine intra-épidermique

HYPOPIGMENTATION

- Clinique :
 - **Hypopigmentation** diffuse
 - Plus marquée aux aréoles mammaires et aux organes génitaux
 - Respect des muqueuses sauf si anémie associée
 - Caroténodermie des sillons nasogéniens et des régions palmo-plantaires



Caroténodermie des paumes et des plantes



Patient de 17 ans souffrant d'un hypopituitarisme après traumatisme cérébral : hypopigmentation et absence de pilosité axillaire et pubienne

ATTEINTE DES PHANÈRES

- Epidémiologie :
 - Touche plus de la moitié des patients atteints d'hypopituitarisme
- Physiopathologie :
 - Arrêt prématuré de la phase anagène (de croissance) du cheveu, surtout si hypothyroïdie centrale
- Clinique :
 - Alopécie diffuse
 - Cheveux cassants
 - Ongles fins et fragiles
 - Dépilation axillaire et pubienne



Patiente atteinte d'hypothyroïdie centrale secondaire à un syndrome de Sheehan :
a : dépilation du 1/3 externe du sourcil ; b : mains boudinées au diagnostic ; c : mains après deux semaines de supplémentation hormonale ; d : mains après six semaines de supplémentation hormonale

ANOMALIES DE LA TEXTURE CUTANÉE

- Peau **fine, froide, sèche et dépilée**
- **Rides** péri-orbitaires et péri-labiales
- Sécrétion **sébacée** et **sudorale** diminuées

BIBLIOGRAPHIE

- 1) chevalier.n@chu-nice.fr. Item 244 - Adénome hypophysaire [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 27 juin 2023].
Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-244-adenome-hypophysaire/>
- 2) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 3) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques » : Cours n°22 « Endocrinopathies » 2023
- 4) Vlad RM, Albu AI, Nicolaescu ID, Dobritoiu R, Carsote M, Sandru F, et al. An Approach to Traumatic Brain Injury-Related Hypopituitarism: Overcoming the Pediatric Challenges. Diagnostics. janv 2023;13(2):212.
- 5) Geller JL, Braunstein GD. Dermatologic manifestations of hypopituitarism. Clin Dermatol. 1 juill 2006;24(4):266-75.
- 6) Jabbour SA. Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders. Am J Clin Dermatol. 1 mai 2003;4(5):315-31.
- 7) Jose M, Amir S, Desai R, Jose M, Amir S, Desai R. Chronic Sheehan's Syndrome – A Differential to be Considered in Clinical Practice in Women with a History of Postpartum Hemorrhage. Cureus [Internet]. 4 déc 2019 [cité 10 avr 2023];11(12). Disponible sur: <https://www.cureus.com/articles/24517-chronic-sheehans-syndrome--a-differential-to-be-considered-in-clinical-practice-in-women-with-a-history-of-postpartum-hemorrhage>
- 8) Jabbour SA. Cutaneous Manifestations of Endocrine Disorders: A Guide for Dermatologists. Am J Clin Dermatol. 2003;4(5):315-31.

POLYENDOCRINOPATHIES

PLAN

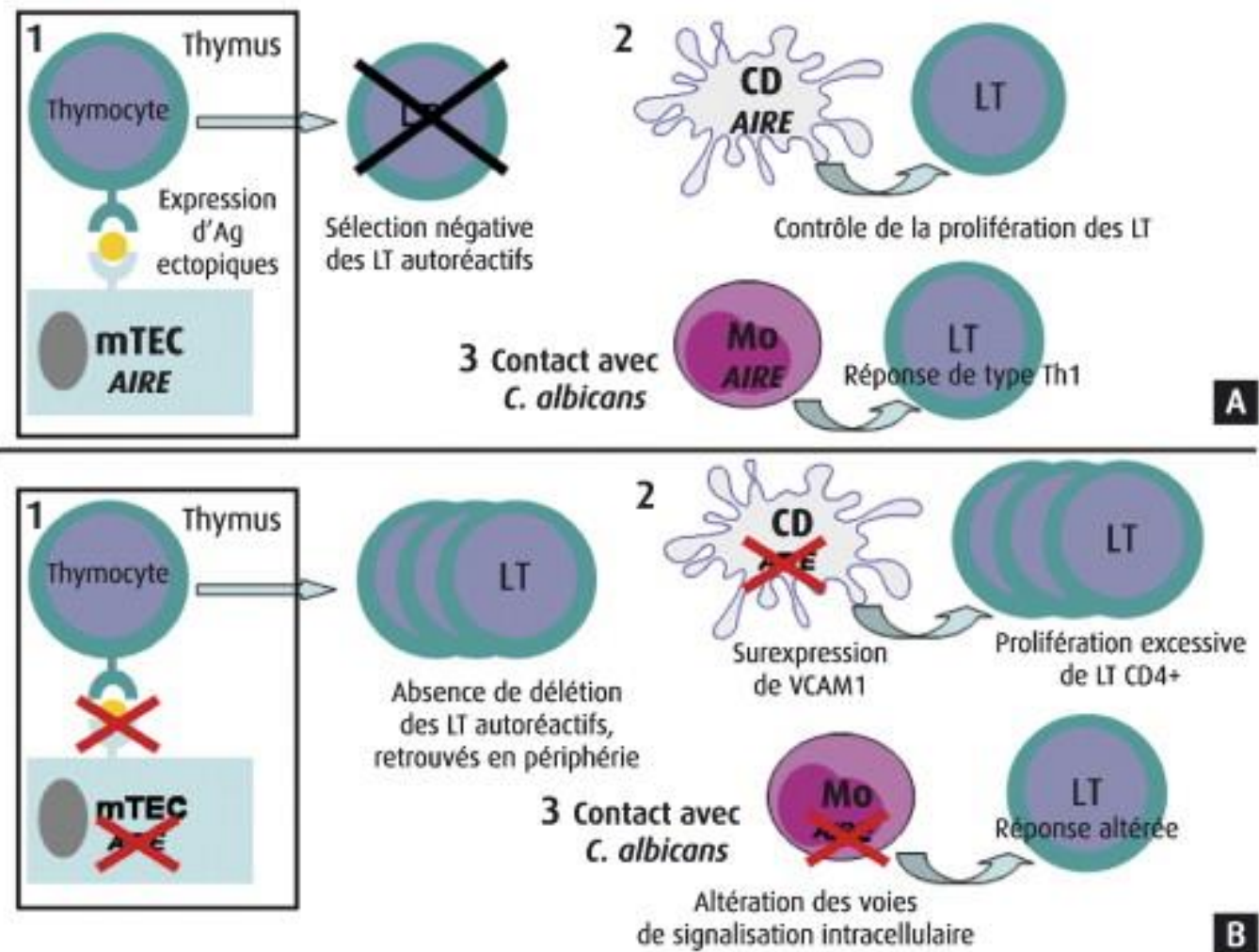
- I. Polyendocrinopathies
 - PEAI de type 1
 - PEAI de type 2
- II. Syndrome POEMS
- III. Néoplasies Endocriniennes Multiples

POLYENDOCRINOPATHIES (PEAI) AUTO-IMMUNES

- Coexistence **d'au moins deux** affections endocriniennes dont l'origine auto-immune (AI) est prouvée ou fortement suspectée
- Il peut s'y associer d'autres maladies AI
- **4 types :**
 - **PEAI de type I** → ci après
 - **PEAI de type II** → ci après
 - **PEAI de type III** : maladies thyroïdiennes AI associées à d'autres maladies endocriniennes AI en dehors de la maladie d'Addison et/ou de l'hypoparathyroïdie
 - **PEAI de type IV** : autres associations non incluses dans les groupes précédents

PEAI DE TYPE I

- Aussi appelée syndrome APECED
- Epidémiologie :
 - Rare (1/100 000)
- Physiopathologie :
 - Transmission autosomique récessive, par mutation du gène régulateur de l'auto-immunité (*AIRE*)
 - Code pour un facteur de transcription, exprimé par les cellules épithéliales médullaires thymiques
 - Production de Lymphocytes T (LT) auto-réactifs

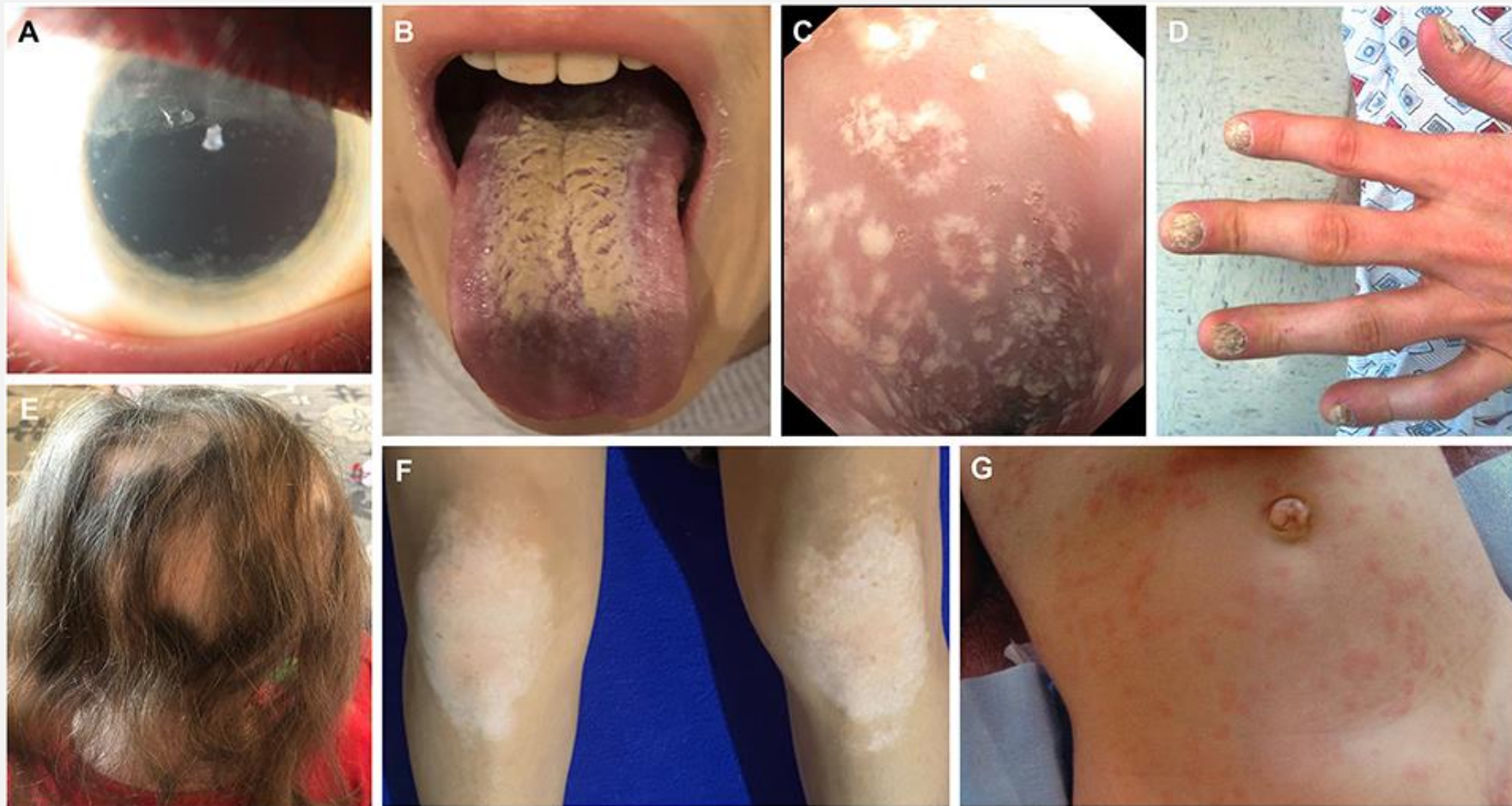


ScienceDirect

Physiopathologie de la PEA1 de type I

PEAI DE TYPE I

- Clinique :
 - Dès le plus jeune âge : candidose cutanéomuqueuse sévère
 - Plus tardivement : apparition d'une hypoparathyroïdie primaire et de la maladie d'Addison
- Autres associations possibles :
 - Insuffisance gonadique
 - Diabète de type I
 - Thyroïdite
 - Atteinte digestive avec malabsorption, etc.



A : Kératoconjonctivite chronique. B : Candidose buccale sévère. C : Oesophagite à Candida visualisée à l'endoscopie. D : Dystrophie unguéale sur onychomycose à candida. E : Plaques d'alopecie. F : Vitiligo des genoux. G : Exanthème maculo-papuleux chez un enfant atteint d'un syndrome APECED

PEAI DE TYPE 2

- Epidémiologie :
 - Plus fréquent que le type 1
 - Plus fréquent chez la femme (sex-ratio F/H de 2 à 3)
- Physiopathologie :
 - Transmission de type autosomique dominant à pénétrance variable dans les formes familiales (50 %)
 - Associées à certains allèles du CMH, en particulier DR3 (DQB*0201) et DR4 (DQB*0302)

PEAI DE TYPE 2

- Clinique :
 - Association de :
 - diabète de type I
 - maladie de Basedow
 - maladie d'Addison
 - thyroïdite
 - Pas de candidose mais parfois vitiligo (4,5 %) ou alopécie (0,5-9 %)

SYNDROME POEMS

- Epidémiologie :
 - Plus de 300 cas décrits dans la littérature
 - Pic entre la 5^{ème} et 6^{ème} décennie
- Physiopathologie :
 - Forme rare d'hémopathie lymphoïde B avec prolifération monoclonale plasmocytaire
 - Syndrome « paranéoplasique » lié au clone plasmocytaire appartenant aux gammopathies monoclonales de signification clinique

SYNDROME POEMS

- Clinique :

- P : polyneuropathie → sensitivo-motrice longueur dépendante
- O : organomégalie → lymphadénopathie, hépatomégalie ou splénomégalie
- E : endocrinopathie → centrale ou périphérique, avec hypothyroïdie, diabète ou hypogonadisme
- M : gammapathie monoclonale → le plus souvent à IgA ou IgG, avec chaînes légères lambda
- S : modifications cutanées (50 à 90 %)

SYNDROME POEMS

- Manifestations dermatologiques :
 - **Hyperpigmentation** (45-93 %) : diffuse, épargnant les muqueuses
 - Syndrome **sclérodermiforme** (56 à 77 %)
 - **Hypertrichose** (50 à 81 %) : généralisée ou localisée au tronc et au visage
 - **Lipoatrophie faciale** (50 %) : fonte des boules de Bichat
 - **Angiomes cutanés** (30 %) : d'apparition brutale, tubéreux, de petite taille, localisés sur le tronc
 - **Leuconychies** classiques



Manifestations dermatologiques associées au syndrome POEMS (A : hyperpigmentation ; B : hypertrichose ; C et D : angiomes cutanés ; E : leuconychie ; F : acrocyanose ; G : xérose cutanée)

NÉOPLASIES ENDOCRINIENNES MULTIPLES

- Définition : syndromes associant une atteinte tumorale simultanée ou successive d'au moins deux glandes endocrines
- Maladies héréditaires de transmission autosomique dominante
- Classées en plusieurs types selon le gène muté et l'organe touché : I ; II (anciennement IIA) ; III (anciennement IIB) et récemment le type IV
- Manifestations cutanéomuqueuses présentes uniquement dans les types II et III
 - Type II : lichen amyloïde
 - Type III : névromes muqueux : nodules translucides autour des lèvres, de la langue et le long de la muqueuse buccale



Névromes muqueux de la langue

*Multiple Mucosal Neuroma | NEJM [Internet]. [cité 1 nov 2023]. Disponible sur:
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmicm1412999>*



Collection personnelle Pr DELAPORTE

Lichen amyloïde bilatérale et asymétrique sur les faces antérieures des jambes

BIBLIOGRAPHIE

- 1) Saurat JH, Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. ELSEVIER-MASSON – 6ème éd. 2017. 1330p
- 2) Bessis D, Chasset F, DIU « Manifestations Dermatologiques des Pathologies Systémiques ». Cours n°22 : « Endocrinopathies » 2023
- 3) Brown R, Ginsberg L. POEMS syndrome: clinical update. J Neurol. janv 2019;266(1):268-77.
- 4) Martín Hernández T. POEMS Syndrome (Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy and Skin Changes) Treated with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Case Report and Literature Review. Am J Case Rep. 2015;16:124-9.
- 5) Kahaly GJ, Frommer L. Polyglandular autoimmune syndromes. J Endocrinol Invest. janv 2018;41(1):91-8.
- 6) Frommer L, Kahaly GJ. Autoimmune Polyendocrinopathy. J Clin Endocrinol Metab. 1 oct 2019;104(10):4769-82.
- 7) Husebye ES, Anderson MS, Kämpe O. Autoimmune Polyendocrine Syndromes. N Engl J Med. 22 mars 2018;378(12):1132-41.
- 8) Bjørklund G, Pivin M, Hangan T, Yurkovskaya O, Pivina L. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1: Clinical manifestations, pathogenetic features, and management approach. Autoimmun Rev. août 2022;21(8):103135.
- 9) Talbot A, Jaccard A, Arnulf B. Syndrome POEMS : diagnostic, prise en charge et traitements. Rev Médecine Interne. 1 mai 2021;42(5):320-9.