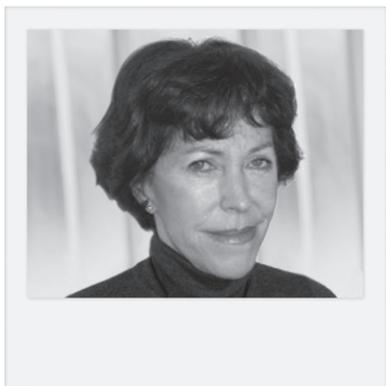


MISES AU POINT INTERACTIVES

Peau et diabète : a-t-on vraiment avancé ?



→ C. FRANCÈS
Hôpital Tenon, PARIS.

Le diabète est une maladie en constante progression selon les données de la Fédération internationale du Diabète – surtout dans les pays pauvres – touchant aujourd’hui 382 millions de personnes dans le monde avec, en 2035, probablement 592 millions de personnes atteintes. Il est la cause de 5,1 millions de morts chaque année. Le diabète de type 2 (DNID) est de loin le plus fréquent, représentant 90 à 95 % des cas, et le diabète de type 1 5 à 10 % des cas. La prévalence de manifestations dermatologiques a été évaluée à 54-74 % chez les diabétiques selon les différentes séries de la littérature. Des infections seraient présentes chez 20 % des patients non insulinodépendants.

Effets du diabète sur la peau

Des progrès importants ont été réalisés sur la compréhension de la peau normale diabétique au niveau moléculaire, aidés par les modèles animaux de diabète insulinodépendant et d’insulinorésistance [1]. À long terme, la glycosylation non enzymatique des protéines conduit à la glycosylation du collagène, la raréfaction des fibres élastiques. Le sorbitol tissulaire, résultant d’un shunt métabolique du glucose, est augmenté avec un fort pouvoir osmotique et toxique, un stress oxydatif, une inflammation. La métalloprotéinase 9 a une activité augmentée.

L’autofluorescence de la peau diabétique serait corrélée à la glycation des protéines du derme, aux complications cardiovasculaires, rénales et oculaires (rétinopathie). Il s’agit d’une émission de lumière par la peau entre 420 et 600 nm, mesurée par un spectrophotomètre après irradiation de la peau par une lumière entre 300 et 420 nm [2]. Si le diabète a un effet direct sur la peau, il agit également de manière indirecte par l’intermédiaire des anomalies vasculaires (microangiopathie et athérosclérose) et des anomalies neurologiques (sensitives, motrices et neurovégétatives).

Complications dermatologiques du diabète

1. Les complications aiguës du diabète

Elles sont essentiellement représentées par les infections, favorisées par un

dysfonctionnement global des polynucléaires avec diminution du chimiotactisme et de la phagocytose lors de l’hyperglycémie. Elles sont dominées par les infections mycosiques, notamment à *Candida albicans*, mais comprennent également des infections bactériennes (corynebactéries, cocci à Gram positifs...), des infections opportunistes (sporotrichose, mucormycose...). Le risque relatif d’onychomycose et d’intertrigo interorteils a été évalué entre 1,5 et 2,8 selon les études chez les diabétiques par rapport à la population générale [3]. Les dermatophytes usuels (*Trichophyton rubrum* et *Trichophyton mentagrophytes*) sont les germes les plus souvent responsables chez les sujets non diabétiques, mais les infections à *Candida albicans* semblent bien plus fréquentes que dans la population non diabétique, pouvant atteindre 30 % des onychomycoses.

Les xanthomes éruptifs sont une manifestation d’une hypertriglycéridémie majeure souvent associée à un diabète non contrôlé. La carence en insuline est responsable d’un déficit en lipoprotéine lipase et d’une élévation des triglycérides circulants. L’éruption est faite de multiples papules jaunâtres, fermes, entourées d’un halo érythémateux, quelquefois prurigineuses et parfois même douloureuses. Ils siègent sur la face d’extension des membres et des articulations. Les lésions disparaissent progressivement avec la normalisation des anomalies métaboliques associées (hyperlipémie, hyperglycémie, acidocétose) après la mise sous insuline.

MISES AU POINT INTERACTIVES

2. Les complications chroniques du diabète

Elles comprennent essentiellement la dermopathie, la bullose diabétique, la capillarite purpurique et pigmentée, le sclérœdème de Buschke, la cheiroarthropathie, le prurit et les manifestations cutanées du pied diabétique.

>>> La dermopathie est une des manifestations cutanées les plus fréquentes (20-25 %) chez les diabétiques, corrélée à la microangiopathie, bien qu'elle ne soit pas spécifique, présente dans plus de 10 % des cas de sujets non diabétique. Il s'agit de lésions atrophiques, arrondies, hyperpigmentées, bilatérales, siégeant sur la face antérieure des jambes (*fig. 1*). Les lésions sont asymptomatiques, probablement cicatricielles postinflammatoires ou post-traumatiques. L'histologie est peu spécifique, retrouvant sur les lésions récentes un œdème dermique, une extravasation sanguine et un infiltrat lymphocytaire modéré. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors d'une protection contre les traumatismes.



FIG. 1 : Lésions rondes et pigmentées de dermopathie diabétique.

>>> Des bulles tendues, souvent multiples, de taille variable, peuvent survenir chez les anciens diabétiques en dehors de toute pathologie auto-immune, infectieuse ou de stase et de traumatisme connu. L'apparition est spontanée, en peau saine, sur les faces d'extension des membres surtout inférieurs (*fig. 2*). Le liquide de



FIG. 2 : Bulles en peau saine chez un diabétique.

bulle est stérile. L'histologie cutanée retrouve un clivage dermo-épidermique ou intraépidermique avec un infiltrat périvasculaire de faible intensité. L'immunofluorescence directe est négative. Les lésions sont habituellement asymptomatiques ; l'évolution se fait vers la formation d'une croûte et une guérison spontanée en quelques semaines. Aucun traitement n'est nécessaire en dehors des soins locaux usuels. L'origine en est probablement traumatique sur peau fragile. La capillarite purpurique et pigmentée est également un témoin de la fragilité cutanée des diabétiques.

>>> Le sclérœdème de Buschke touche environ 2 à 3 % des sujets diabétiques non insulino-dépendants, volontiers obèses. Il se caractérise par un épaississement cutané important débutant au niveau de la nuque et du haut du dos, s'étendant progressivement en pèlerine sur le tronc et quelquefois les membres supérieurs. Les extrémités sont respectées ; il n'y a pas d'atteinte viscérale. La peau est difficilement plissable, indurée, brillante (*fig. 3*). L'histologie cutanée retrouve un derme épaissi avec des



FIG. 3 : Sclérose en pèlerine chez un homme diabétique avec surcharge pondérale.

MISES AU POINT INTERACTIVES

dépôts de glycosaminoglycanes entre les faisceaux de collagène, une augmentation des mastocytes. L'évolution est chronique, sans tendance à la régression. Le traitement est décevant; quelques cas dans la littérature ont régressé partiellement sous photothérapie ou immunoglobulines intraveineuses [4].

>>> La cheiroarthropathie est observée au cours de diabètes prolongés, sévères, compliqués de rétinopathie et de neuropathie. Elle associe une sclérose cutanée des extrémités et un enraidissement articulaire avec un signe de la prière, caractérisé par l'impossibilité d'étendre complètement les doigts lors de l'accolement des deux mains (**fig. 4**). La sclérose des extrémités débute typiquement par le cinquième doigt et s'étend progressivement touchant les articulations interphalangiennes, métacarpo-phalangiennes et le poignet. La peau est épaissie, de couleur cireuse; les lésions sont mal limitées sans Raynaud ni mégacapillaires à la capillaroscopie. Les lésions s'améliorent discrètement avec le contrôle au long cours du diabète.

>>> Par ailleurs, 20 à 30 % des patients, diabétiques depuis plus de 10 ans, présentent un épaississement cutané du



FIG. 4 : Signe de la prière avec incapacité d'extension complète des doigts.

dos des mains mais également des pieds en comparaison avec des sujets contrôles non diabétiques.

>>> Le prurit généralisé chronique a longtemps été considéré comme une complication chronique du diabète. En fait, il n'y a pas d'association significative entre diabète et prurit généralisé, d'où la nécessité de réaliser le même bilan que chez les sujets non diabétiques, notamment la recherche d'une insuffisance rénale, d'une sécheresse cutanée, elles-mêmes favorisées par le diabète. À l'inverse, les prurits localisés anaux ou génitaux sont fréquents chez les diabétiques et le plus souvent en rapport avec une candidose.

>>> Le pied diabétique est un problème majeur de santé publique car fréquent (7 à 15 % des diabétiques), sévère avec un risque augmenté ($\times 2,4$) d'amputation et de létalité, coûteux (571 millions d'euros par an en hospitalisation en France). Deux articles récents lui ont été consacrés détaillant la physiopathologie, la prévention et leur prise en charge [5, 6].

Brièvement, tout diabétique avec une neuropathie et/ou une artérite des membres inférieurs est exposé à un risque d'amputation des pieds, qu'il est possible de prévenir grâce à une surveillance étroite et une compréhension correcte des mécanismes impliqués. L'amyotrophie, la raideur articulaire et les troubles de la sensibilité profonde sont à l'origine de troubles statiques, responsables de cors et de durillons. Du fait de l'hyposensibilité à la douleur, les sujets perdent toute défense de l'intégrité de leurs pieds. Des bulles mécaniques se forment sous les durillons, se fissurant et se surinfectant secondairement. Le flux sanguin, du fait de l'artérite et de la microangiopathie, est alors incapable d'augmenter et de répondre aux besoins accrus en oxygène pour limiter l'infection, d'où la formation d'abcès s'ouvrant à la peau (mal perforant plantaire). La

transformation en cellulite, favorisée par l'altération des fonctions des polynucléaires neutrophiles, menace tendons, articulations et os.

Il est important d'apprécier les facteurs de risque du pied diabétique :

- risque modéré en cas de pieds normaux, d'âge supérieur à 40 ans, de durée de diabète supérieur à 10 ans;
- risque élevé en cas de neuropathie ou d'artériopathie;
- risque très élevé en présence d'une plaie, de déformation des pieds ou d'antécédent d'amputation.

La prévention fait intervenir le dermatologue qui doit traiter les mycoses interdigitales et unguéales, les durillons, les callosités en collaboration étroite avec les endocrinologues, infirmières, podologues, généralistes et angiologues. Les ongles des pieds chez le diabétique sont souvent glycosylés, hypovascularisés avec un aspect jaunâtre parfois épaissi en distalité, pouvant donner le change avec une mycose unguéale, d'où la nécessité de prélèvement mycologique unguéal positif avant tout traitement spécifique.

Dermatoses associées au diabète

>>> Le psoriasis s'est ajouté récemment à la liste des dermatoses associées au diabète. Ainsi, dans une étude nationale danoise sur 4 614 807 sujets de plus de 10 ans suivis de 2 à 3 ans, 52 613 avaient un psoriasis dont 6 784 sévère. L'incidence d'apparition d'un diabète était de 3,67 (IC: 3,65-3,69) pour la population non psoriasique, 6,93 (IC: 6,63-7,25) pour les psoriasis modérés et 9,65 (IC: 8,68-10,73) pour les psoriasis sévères. Après comparaison avec la population non psoriasique, le risque relatif de développer un diabète était de 1,49 (IC: 1,43-1,56) pour l'ensemble des psoriasis et de 2,13 (IC: 1,91-2,37) en cas de psoriasis modéré ou sévère [7].



FIG. 5 : Nécrobiose lipéidique de la face antérieure d'une jambe.

La nécrobiose lipéidique est une dermatose rare, survenant chez 0,3 % des diabétiques. Selon les études, 11 à 65 % des sujets avec nécrobiose lipéidique seraient diabétiques [8]. Les lésions débutent par des papules ou des nodules rouge-brun, confluent en plaques irrégulières, le plus souvent sur la face antérieure des jambes. Le centre devient jaune orangé en raison d'une surcharge graisseuse, atrophique, lisse, parfois télangiectasique (**fig. 5**). Les bords sont nettement infiltrés, polycycliques, à limites nettes et restent rouge violacé. Les lésions sont indolentes, de progression lente. Après plusieurs années d'évolution, l'évolution vers une ulcération centrale peut survenir spontanément ou après un traumatisme minime.

L'évolution est habituellement chronique, mais une régression peut s'observer dans 1 cas sur 5. La dégénérescence en carcinome épidermoïde est exceptionnelle. L'aspect histologique, variable selon le stade évolutif de la lésion, confirme le diagnostic. Aucun traitement n'a démontré son efficacité de façon certaine. En première intention, les dermocorticoïdes de niveau I sous occlusion (film de polyuréthane, hydrocolloïde mince) sont utilisés sur

les lésions récentes ou sur la bordure pour freiner l'extension des lésions. Le tacrolimus topique à 0,1 % 2 fois par jour a été efficace dans certaines observations. D'autres traitements ont été proposés : ciclosporine, corticothérapie générale, anti-TNF, exérèse-greffe. Le bénéfice/risque de ces traitements est indispensable à évaluer avant toute prescription.

L'*acanthosis nigricans* est un marqueur d'endocrinopathies caractérisées par une insulino-résistance dont font partie le diabète non insulino-dépendant et/ou l'obésité. Il se traduit cliniquement par des placards cutanés symétriques épais de pigmentation brune, à surface veloutée ou verruqueuse, localisés préférentiellement dans les plis de flexion, particulièrement les plis axillaires (**fig. 6**), inguinaux et la nuque. Histologiquement, existent une hyperkératose marquée, une papillomatose et une acanthose épidermique. L'insulino-résistance au cours du diabète de type II ou de l'obésité serait secondaire à une diminution du nombre de récepteurs fonctionnels à l'insuline. La survenue d'un *acanthosis*



FIG. 6 : *Acanthosis nigricans* endocrinien d'une aisselle.

nigricans au cours du DNID résulterait d'une fixation de l'insuline en excès sur les récepteurs à l'*insulin-like growth factor* (IGF) situés sur les kératinocytes, stimulant leur prolifération. Des signes d'hyperandrogénisme sont souvent associés. Enfin, dans quelques rares cas, le syndrome d'insulino-résistance avec *acanthosis nigricans* et DNID s'associe à une lipoatrophie. Cette forme est congénitale dans 60 % des cas, autosomique récessive ou auto-immune, notamment associée à une dermatomyosite.

Il n'existe pas de traitement satisfaisant de cette affection ; il est conseillé de réduire la surcharge pondérale en recommandant un régime hypocalorique et des exercices physiques pour diminuer l'insulino-résistance périphérique. Les rétinoïdes locaux et la vaseline salicylée combattent l'hyperkératose, le calcipotriol, l'hyperprolifération épidermique.

L'épaississement granité des dos des mains en regard de la face dorsale des articulations des mains est connu sous le nom de papules de Huntley (**fig. 7**). La biopsie de ces lésions montre une acanthose, une papillomatose et une importante hyperkératose sans composante inflammatoire. Leur prévalence a été évaluée à 72 % chez 202 sujets diabétiques *versus* 12 % chez 48 sujets contrôles [9].

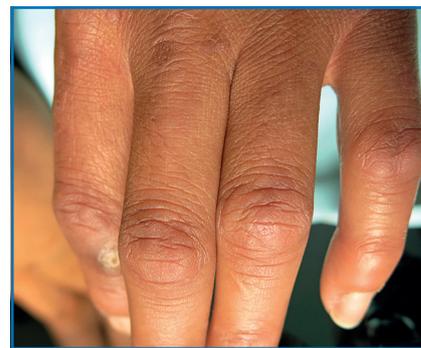


FIG. 7 : Épaississement granité du dos des interphalangiennes proximales des mains ou papules de Huntley.

MISES AU POINT INTERACTIVES

Le vitiligo est une manifestation rare du diabète, surtout observé au cours du type 1 (10 %).

Les malades avec angiodermite nécrotique ont une hypertension artérielle dans 90 % des cas et un diabète dans 30 % des cas.

Dermatoses liées aux traitements du diabète

Les sulfamides hypoglycémisants sont responsables dans 2 à 5 % des cas d'une toxidermie survenant habituellement dans le premier mois de traitement. L'éruption est le plus souvent un exanthème maculopapuleux, bien que des réactions urticariennes soient également possibles. Les sulfamides hypoglycémisants peuvent rarement induire des réactions photoallergiques et phototoxiques.

Dans la famille des gliptines, nouvelle classe d'antidiabétiques oraux stimulant la sécrétion d'insuline et freinant celle du glucagon, action modulée en fonction de la glycémie, la vildagliptine a été incriminée à l'origine de pemphigoïdes bulleuses [10]. Les mécanismes impliqués sont encore inconnus (modification de l'immunité ou altération de la membrane basale devenant allergénique?).

Les réactions aux insulines sont rares avec les insulines recombinantes ou purifiées. Des réactions locales retardées peuvent survenir aux sites d'injection dans 1 % des cas lors du premier mois, disparaissant en quelques semaines alors que le traitement est maintenu. Il s'agit d'une papule ou d'un nodule prurigineux survenant dans les 24 à 48 heures après l'injection.

Les réactions allergiques urticariennes ou systémiques existent ; elles doivent être explorées par *prick tests* et intradermoréactions. La spécificité de ces tests varie suivant les équipes, valables uniquement en cas de négativité du fait de 15 % de faux positifs dans certaines équipes, plus spécifiques dans d'autres avec des techniques différentes. Une étude multicentrique est en cours avec standardisation des techniques, exploration de la sensibilité et la spécificité de ces tests, étude dont Catherine Pecquet est co-investigatrice à l'hôpital Tenon. En cas d'allergie prouvée à l'insuline, le traitement fait appel aux antihistaminiques, aux corticostéroïdes. Une induction de tolérance est envisageable en augmentant très progressivement les doses grâce aux pompes à insuline [11]. Les lipoatrophies liées à une synthèse d'anticorps, anti-insuline ne surviennent plus avec les nouvelles insulines recombinantes ou purifiées.

Les pompes à perfusion sous-cutanée peuvent favoriser les infections, donner des réactions locales à type d'induration. Les pansements utilisés pour les tenir peuvent eux-mêmes avoir un effet caustique ou allergique.

En conclusion, les avancements de ces dernières années concernent essentiellement une meilleure connaissance des anomalies biochimiques et moléculaires de la peau normale diabétique. Les dermatologues ont un rôle important dans la prise en charge du pied diabétique. Le développement de nouveaux traitements s'est accompagné de nouveaux effets secondaires cutanés. L'exploration et le traitement des véritables allergies à l'insuline seront prochainement plus standardisés.

Bibliographie

1. QUONDAMATTEO F. Skin and diabetes mellitus: what do we know? *Celle Tissue Res*, 2014;355:1-21.
2. YASUDA M *et al.* Relationship of skin autofluorescence to severity of retinopathy in type 2 diabetes. *Current Eye Res*, 2014 May 28 early on line, 1-8.
3. GUPTA AK, HUMKE S. The prevalence and management of onychomycosis in diabetic patients. *Eur J Dermatol*, 2000;10:379-384.
4. BARDE C, MASOUYÉ I, SAURAT JH *et al.* Sclérodème de Buschke chez un diabétique : traitement par immunoglobulines intraveineuses. *Ann Dermatol Vénérol*, 2009;136:360-363.
5. ALAVI A, SIBBALD RG, MAYER D *et al.* Diabetic foot ulcers: Part I. Pathophysiology and prevention. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70: 1.e1-18.
6. ALAVI A, SIBBALD RG, MAYER D *et al.* Diabetic foot ulcers: Part II. Management. *J Am Acad Dermatol*, 2014;70:21.e1-24.
7. KHALID U, HANSEN PR, GISLASON GH *et al.* Psoriasis and new-onset diabetes: a Danish nationwide cohort study. *Diabetes Care*, 2013;36:2402-2407.
8. SENET P, CHOSIDOW O. Manifestations cutanéo-muqueuses du diabète. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale Dermatologie*, 2011;98-866-A-10; 8 pages.
9. CABO HA. Thick skin syndrome in diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2000;14:143-144.
10. BÉNÉ J, JACOBSOONE A, COUPE P *et al.* Bullous pemphigoid induced by vildagliptin: a report of three cases. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, May 24, early on line.
11. HASSELMANN C, PECQUET C, BISMUTH E *et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion allows tolerance induction and diabetes treatment in a type 1 diabetic child with insulin allergy. *Diabetes & Metabolism*, 2013;39:174-177.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.