

I Questions flash – Peau et métabolisme

Acanthosis nigricans et grande insulino-résistance

C. VIGOUROUX

Centre national de référence des pathologies rares de l'insulino-sécrétion et de l'insulino-sensibilité (PRISIS).

Hôpital Saint-Antoine, Services d'Endocrinologie et de Biologie et Génétique moléculaires, PARIS.
prisis.sat@aphp.fr

L'acanthosis nigricans est une lésion cutanée hyperkératosique et pigmentée siégeant principalement au niveau des plis corporels, de façon symétrique. De très rares cas d'acanthosis nigricans représentent des manifestations paranéoplasiques pouvant être associées au développement de certains cancers (adénocarcinomes gastriques, sarcomes). Néanmoins, la grande majorité des acanthosis nigricans surviennent dans des situations d'insulino-résistance, dont l'obésité est le principal facteur favorisant.

Nous avons abordé au cours de cette session le cas des formes méconnues d'insulino-résistance sévère survenant en dehors du contexte de l'obésité. L'acanthosis nigricans est un signe révélateur majeur de ces maladies, qu'il faut savoir reconnaître le plus précocement possible pour pouvoir adapter la prise en charge.

Parmi les syndromes d'insulino-résistance extrême, les syndromes lipodystrophiques sont caractérisés par l'absence, généralisée ou partielle, de tissu adipeux sous-cutané. Ces maladies rares, d'origine génétique ou acquise, sont dues à des dysfonctionnements primitifs du tissu adipeux. Les propriétés majeures du tissu adipeux – c'est-à-dire à la fois sa capacité de stockage de l'excédent énergétique sous forme de triglycérides et ses fonctions endocrines (sécrétion de leptine et d'adiponectine) – sont altérées. Le stockage lipidique est alors orienté dans les tissus non adipeux, en

particulier le foie et les muscles, ce qui entraîne un phénomène de lipotoxicité cellulaire. S'ensuivent une résistance à l'insuline avec hyperinsulinémie, une hépatomégalie stéatosique et une hypertriglycéridémie souvent sévère. Les principales complications évolutives sont le diabète, la cirrhose hépatique, les maladies cardiovasculaires et les poussées de pancréatite aiguë.

L'examen clinique est essentiel pour le diagnostic : la lipoatrophie sous-cutanée, appréciée par le pli cutané, est révélée à l'inspection par la présence de veines saillantes, de reliefs musculaires marqués. L'acanthosis nigricans est parfois remplacé par des molluscum pendulum des plis, de significativité sémiologique identique. Il s'accompagne fréquemment de signes acromégaloïdes (faciès, extrémités) et d'une hypertrophie musculaire, dus aux effets anaboliques de l'hyperinsulinisme majeur. Dans les formes partielles de syndromes lipodystrophiques, la lipoatrophie des membres et du tronc peut s'associer à une accumulation facio-tronculaire de tissu adipeux, donnant aux patients un faciès cushingoïde. Chez les femmes, un hirsutisme est souvent associé, lié à un syndrome des ovaires polykystiques (fig. 1).

L'analyse moléculaire permet d'obtenir un diagnostic étiologique ; plus de 20 gènes différents sont impliqués dans les formes monogéniques de syndrome lipodystrophique. Le plus souvent, la transmission est autosomale récessive dans les formes généralisées, les plus rares, qui affectent essentiellement des familles consanguines, et autosomale dominante dans les formes partielles, dont la forme la plus fréquente est le syndrome de Dunnigan lié aux mutations des lamines A/C.

D'autres syndromes d'insulino-résistance extrême sont secondaires à des mutations du récepteur de l'insuline. Dans ce cas, il n'y a pas de lipodystrophie et les patients présentent la triade HAIRAN (Hyper-Androgénie, Insulino-



Fig. 1 : Acanthosis nigricans et molluscum pendulum chez une patiente atteinte de lipodystrophie familiale partielle.

Résistance, Acanthosis Nigricans). L'insulino-résistance s'accompagne d'hyperinsulinémie majeure, mais il n'y a en général ni stéatose hépatique ni hypertriglycéridémie. Rarement, des auto-anticorps dirigés contre le récepteur de l'insuline sont responsables de syndromes d'insulino-résistance, en général dans le contexte de maladies auto-immunes systémiques : dans ce cas, l'acanthosis nigricans et l'insulino-résistance sont d'apparition brutale. Un diabète mais aussi des hypoglycémies peuvent compliquer la maladie.

Chaque forme étiologique de syndrome d'insulino-résistance extrême s'associe à des particularités phénotypiques et à des complications spécifiques qui doivent être prises en charge en milieu spécialisé. Des règles hygiéno-diététiques sont toujours nécessaires. Dans les lipodystrophies, la prévention des poussées d'hypertriglycéridémie majeure est très importante pour éviter les pancréatites aiguës et la contraception par pilule estroprogestative est donc contre-indiquée. Il est parfois nécessaire de recourir à des médicaments orphelins, tels l'IGF-1 recombinant dans certaines formes congénitales sévères de mutations du récepteur de l'insuline ou la

Questions flash – Peau et métabolisme

leptine recombinante qui a obtenu en 2018 une AMM européenne dans certains syndromes lipodystrophiques. Le conseil génétique est important dans les formes monogéniques d'insulinorésistance extrême. La correction de l'insulinorésistance améliore les lésions d'*acanthosis nigricans*.

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

Une xanthomatose éruptive

E. BRUCKERT

Service d'Endocrinologie, Métabolisme et Prévention cardiovasculaire, Institut E3M et IHU cardiométabolique (ICAN), Hôpital Pitié-Salpêtrière, PARIS; Université Paris 6.

Une pathologie cutanée rare qui doit être reconnue très rapidement

Les hypertriglycéridémies (HTG) sont définies par une concentration plasmatique anormale de triglycérides ($> 1,5$ g/L). Les hypertriglycéridémies majeures sont arbitrairement définies par une concentration de triglycérides > 10 g/L. Une triglycéridémie supérieure à 10 g/L signe la présence de chylomicrons et représente le seuil au-delà duquel il existe un risque de pancréatite aiguë. La xanthomatose éruptive doit donc conduire à réaliser le jour même un dosage des triglycérides. Ce dosage n'a pas besoin d'être effectué à jeun. Le traitement doit être mis en route en urgence car le risque de pancréatite est majeur, et ce d'autant plus que la xanthomatose éruptive est le plus souvent associée à des niveaux de triglycérides largement supérieurs à 10 g/L.

Les hypertriglycéridémies graves

Une hypertriglycéridémie peut être monogénique, polygénique, purement

secondaire (maladie auto-immune, carence totale en insuline) ou auto-immune.

1. Hypertriglycéridémies primaires monogéniques

Le syndrome d'hyperchylomicronémie familiale, anciennement connu sous le nom d'hyperlipoprotéïnémie de type 1, est une maladie rare (1-2/1 million), monogénique, de transmission autosomique récessive liée à des mutations des gènes codant pour les molécules clés de la cascade lipolytique. Le phénotype est marqué par la persistance anormale de chylomicrons circulants après une période de jeûne > 12 h. Les mutations de la lipoprotéine lipase (LPL) représentent plus de 80 % des cas rapportés dans la littérature et, à ce jour, plus de 180 mutations ont été identifiées. Ce syndrome est ainsi dû à un déficit fonctionnel de la LPL; ce déficit peut être lié à une mutation du gène codant pour la LPL ou à celle d'un gène codant pour un cofacteur en jeu dans l'activité de la LPL: *LMF1*, *GPIHBP1*, *ApoC2* et *ApoA5*. Le **tableau I** résume les principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire [1, 2].

2. Hypertriglycéridémies polygéniques

Elles correspondent à un mélange de prédisposition génétique et de facteurs favo-

risants. Parmi les situations cliniques pouvant favoriser une hypertriglycéridémie, on retient :

- diabète de type 1 à l'origine d'une diminution de la sécrétion d'insuline et ainsi de la diminution de l'activité de la lipoprotéine lipase;
- diabète de type 2 à l'origine d'une insulinorésistance qui diminue la clairance des triglycérides sériques;
- l'alcoolisme qui favorise et augmente le taux d'acides gras libres sériques et ainsi la synthèse de triglycérides;
- une consommation importante de sucres dits d'absorption rapide, en particulier de fructose;
- le surpoids et la consommation excessive de calories;
- l'hypothyroïdie périphérique ou centrale;
- la grossesse qui serait à l'origine de 50 % des pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie;
- l'insuffisance rénale chronique, le syndrome néphrotique;
- la prise de médicaments, avec notamment comme médicaments principaux (liste non exhaustive) : estrogènes, tamoxifène, antiprotéases, clomiphène, interféron, glucocorticoïdes, diurétiques thiazidiques, acide rétinoïque, bêtabloquants, certains immunosuppresseurs, antipsychotiques de type clozapine et olanzapine (en complément de la prise pondérale induite), antirétroviraux...

Caractéristiques cliniques et biologiques	Remarques
Début dans l'enfance ou adulte jeune	
Histoire biologique montrant l'absence de taux de triglycérides < 2 g/L	Dans les formes polygéniques, en l'absence de facteur favorisant, le taux peut être normal
Forte dépendance aux graisses	Dans les formes polygéniques, la dépendance est plus souvent liée au surpoids, au sucre ou à l'alcool
Absence d'efficacité des hypolipémiants (ex. : fibrates)	
Sévérité biologique avec hypertriglycéridémie > 10 g/L et même 20 g/L sur 3 prélèvements consécutifs	

Tableau I : Principales caractéristiques de l'hypertriglycéridémie primaire en dehors du risque de pancréatite.

3. Hypertriglycéridémies purement secondaires

Elles sont tout à fait exceptionnelles et peuvent se voir en cas de diabète de type 1 décompensé ; elles sont dans ce cas liées à la carence absolue en insuline.

4. Hypertriglycéridémies auto-immunes

Elles sont exceptionnelles, en général liées à des anticorps dirigés contre la lipoprotéine lipase ou sa protéine d'ancrage. Elles surviennent parfois dans un contexte auto-immun et sont surtout caractérisées par une grande variabilité phénotypique [3].

Les pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie sont plus sévères, d'où l'urgence de la prise en charge

Le mécanisme de la pancréatite aiguë est lié à [4] :

- la toxicité des acides gras libres sur les cellules pancréatiques ;
- une ischémie provoquée par l'accumulation des chylomicrons qui sont de grosses particules lipidiques (un diamètre 5 fois plus grand que les LDL par exemple). L'accumulation de chylomicrons est à l'origine de microthrombi dans les petits vaisseaux pancréatiques. L'association de ces deux phénomènes explique que les pancréatites aiguës survenant sur hypertriglycéridémie soient souvent graves et nécrosantes.

Chez des patients ayant un déficit en lipoprotéine lipase (LPL), on a cherché d'autres anomalies génétiques associées pouvant favoriser la survenue de pancréatite aiguë. Dans une première étude, on notait une surexpression de mutations hétérozygotes de *CFTR* chez les patients porteurs d'un déficit en LPL ayant une pancréatite aiguë, soit 26 % *versus* 1,3 % chez les patients déficitaires en LPL sans antécédent de pancréatite [5]. De même, dans une étude datant de 2014, dans une popula-

tion de 38 patients porteurs d'un déficit en LPL, les auteurs ont mis en évidence une surexpression de mutations de *SPINK1* (gène codant pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique) à l'état hétérozygote et de *CTRC* (gène codant pour la chymotrypsine C) chez les patients ayant des pancréatites aiguës [6]. Cela pourrait expliquer qu'à niveau de triglycérides égal certains patients fassent plus de pancréatites.

Dans une étude danoise, les facteurs de risque de pancréatite aiguë en cas d'HTG étaient la consommation d'alcool, un antécédent de pancréatite aiguë, un IMC > 25 et l'insuffisance rénale chronique de stade 4 [7]. Dans une étude française comprenant 129 patients, un âge plus jeune au diagnostic d'HTG était facteur de risque (32,4 ans *versus* 40,2 ; $p = 0,0003$) [8]. Dans la même étude, les pancréatites étaient dites sévères dans plus de 70 % des cas, avec un taux de CRP (*C-Reactive Protein*) à 48 h > 150, un index scanographique de sévérité et une nécessité d'hospitalisation en unité de soins continus. Dans 85 % des cas, le taux de triglycérides sériques était > 30 g/L. De plus, le taux de triglycérides sériques dans les 72 h après l'admission semblerait être corrélé à l'histoire naturelle de la pancréatite aiguë. En cas de taux de triglycérides normal, moyennement élevé (150-199 mg/dL), modérément élevé (200-999 mg/dL) ou sévère (> 1000 mg/dL), la mortalité serait respectivement de 3 % *versus* 5 % *versus* 7 % *versus* 8 %, la persistance d'une défaillance d'organe serait de 17 %, 30 %, 39 % et 48 %, et le taux de nécrose pancréatique de 36 %, 42 %, 34 % et 50 % [9].

Dans un second article publié en 2017 incluant 1 539 patients, le taux de mortalité n'était pas associé au taux de triglycérides sériques dans les 72 h. En revanche, il était associé à plus de défaillances d'organes uniques ou multiples, plus de SIRS (syndrome de réponse inflammatoire systémique) et plus d'admissions en unité de soins continus [10].

Quel traitement proposer pour l'hypertriglycéridémie ?

En cas d'HTG sévère sans douleur, un avis spécialisé est requis pour mettre en route la diététique adaptée. En cas de douleur associée, l'hospitalisation est requise pour rechercher la possibilité d'une pancréatite.

En cas d'HTG secondaire, indépendamment du traitement de la cause, des règles hygiéno-diététiques doivent être mises en place, avec perte de poids en cas de syndrome métabolique. Il est recommandé de réduire la charge calorique, de limiter les apports de sucres simples, de modérer la consommation d'alcool et de promouvoir l'activité physique. L'intérêt des traitements médicamenteux (statines et fibrates) est le plus souvent limité pour contenir le taux de triglycérides sériques. Leur indication réside dans les cas de risque cardiovasculaire élevé dans des formes mixtes avec hypercholestérolémie associée.

En cas de formes primaires (déficit fonctionnel en lipoprotéine lipase), des régimes extrêmement hypolipidiques (limitant à 30 g, voire à 10 g par jour les apports lipidiques) sont nécessaires.

Les séries publiées sur la plasmaphérese sont hétérogènes et les effectifs de petite taille. Dans les formes graves de pancréatite avec défaillances d'organes multiples, les échanges plasmatiques montreraient un bénéfice clinique en cas de taux de triglycérides sériques toujours > 5 mmol/L après 48-72 h [11].

De nouveaux traitements ont été développés, notamment un inhibiteur antisens de l'apolipoprotéine C-III mRNA (volanesorsen) dont le rôle est de prévenir la synthèse de l'ApoC-III et ainsi de favoriser la libération de la lipoprotéine lipase. Deux essais de phase III (*versus* placebo) ont été réalisés, l'un chez des patients porteurs d'un déficit en LPL, l'autre chez des patients ayant une hypertriglycéridémie supérieure à

Questions flash – Peau et métabolisme

7,5 g/L (forme polygénique) [12]. Le traitement a diminué le nombre d'épisodes de pancréatite, toutefois l'effet est significatif uniquement quand les deux études de phase III sont combinées.

Conclusion

Le message principal est donc la réalisation en urgence d'un bilan lipidique en cas de doute sur une xanthomatose éruptive. La prise en charge est une urgence et l'hospitalisation le plus souvent requise s'il existe des douleurs abdominales associées.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOULIN P, DUFOR R, AVERNA M *et al.* Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an "FCS score". *Atherosclerosis*, 2018;275:265-272.
2. BRAHM AJ, HECELE RA. Chylomicronaemia--current diagnosis and future therapies. *Nat Rev Endocrinol*, 2015; 11:352-362.
3. BEIGNEUX AP, MIYASHITA K, PLOUG M *et al.* Autoantibodies against GPIIb/IIIa as a cause of hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2017;376:1647-1658.
4. KIMURA W, MÖSSNER J. Role of hypertriglyceridemia in the pathogenesis of experimental acute pancreatitis in rats. *Int J Pancreatol*, 1996;20:177-184.
5. CHANG YT, CHANG MC, SU TC *et al.* Association of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) mutation / variant / haplotype and tumor necrosis factor (TNF) promoter polymorphism in hyperlipidemic pancreatitis. *Clin Chem*, 2008;54:131-138.
6. TREMBLAY K, DUBOIS-BOUCHARD C, BRISSON D *et al.* Association of CTRC and SPINK1 gene variants with recurrent hospitalizations for pancreatitis or acute abdominal pain in lipoprotein lipase deficiency. *Front Genet*, 2014;5:90.
7. RASHID N, SHARMA PP, SCOTT RD *et al.* Severe hypertriglyceridemia and factors associated with acute pancreatitis in an integrated health care system. *J Clin Lipidol*, 2016;10:880-890.
8. LLORET LINARES C, PELLETIER AL, CZERNICHOV S *et al.* Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas*, 2008;37:13-22.
9. SUE LY, BATECH M, YADAV D *et al.* Effect of Serum Triglycerides on Clinical Outcomes in Acute Pancreatitis: Findings From a Regional Integrated Health Care System. *Pancreas*, 2017;46:874-879.
10. NAWAZ H, KOUTROUMPAKIS E, EASLER J *et al.* Elevated serum triglycerides are independently associated with persistent organ failure in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 2015;110:1497-1503.
11. CLICK B, KETCHUM AM, TURNER R *et al.* The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol*, 2015;15:313-320.
12. GAUDET D, ALEXANDER VJ, BAKER BF *et al.* Antisense Inhibition of Apolipoprotein C-III in Patients with Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2015;373:438-447.

L'auteur a déclaré avoir reçu des honoraires de la société AKCEA.

Hidradénite suppurée et syndrome métabolique

C. DE BELILOVSKY
Institut Alfred Fournier, PARIS.

Le syndrome métabolique est associé à de multiples dermatoses telles que le psoriasis, l'acné, des dermatoses auto-immunes (lupus, lichen plan, vitiligo...) et l'hidradénite suppurée (HS).

Il comprend l'ensemble des facteurs qui prédisposent au diabète de type 2 et aux maladies cardiovasculaires. Il se définit par l'association d'au moins 3 critères parmi les suivants :

- glycémie > 110 mg/dL (5,6 mmol/L);
 - triglycérides > 150 mg/dl (1,7 mmol/L);
 - HDL cholestérol < 40 mg/dL chez l'homme et < 50 mg/dL chez la femme;
 - HTA > 130/85 mmHg;
 - circonférence abdominale > 94 cm chez l'homme et 89 cm chez la femme.
- Il est responsable d'une insulino-résis-

tance et d'une accumulation de graisses, lesquelles induisent des troubles hormonaux (hyperandrogénie) et une inflammation chronique.

Le syndrome métabolique est présent dans 32 à 50 % des cas d'HS (Odds ratio [OR] de 2,22 en moyenne). Dans l'étude avec prévalence de 50 %, les fréquences vs contrôles étaient de 87 % vs 66 % pour l'obésité (OR 3,45), 43 % vs 28 % pour l'hypertriglycéridémie (OR moyen 1,67), 48 % vs 28 % pour l'hyperglycémie (OR moyen 2,45). Les autres comorbidités au cours de l'HS sont de nature :

- inflammatoire (inflammation cutanée telle que le *pyoderma gangrenosum*);
- articulaire comme dans le SAPHO (Synovite, Acné, Pustulose, Hyperostose et Ostéite) (0,6 %);
- digestive telle que la maladie de Crohn (38 %);
- hormonale (syndrome des ovaires polykystiques [16 %], hyperandrogénie).

On rencontre également d'autres occlusions folliculaires (acné dans 27 à 52 % des cas, cellulite disséquante, acné *conglobata*, sinus pilonidal), des dépressions dans 6 à 50 % des cas et des carcinomes épidermoïdes cutanés dans 3 % des cas.

Il n'existe pas de lien entre la sévérité de l'HS et le **syndrome métabolique**, ce qui est différent du psoriasis. Le syndrome métabolique est surreprésenté chez les jeunes avec HS : OR 6,2 < 35 ans. L'HS précède le syndrome métabolique (sauf l'obésité), ce qui indique que l'HS représente un vrai facteur de risque du syndrome métabolique. Les deux sont en partie liés par l'inflammation chronique *via* des cytokines communes (IL1, TNFα), mais aussi par la sédentarité, le régime riche, des facteurs neuropsychologiques (appétit, taux de cortisol).

Au cours de l'HS, **l'obésité** n'est pas toujours abdominale, elle est souvent plus périphérique. Elle représente un facteur de risque de sévérité de l'HS et augmente aussi sa fréquence : OR 1,12 pour chaque augmentation d'une unité

Questions flash – Peau et métabolisme

d'IMC (indice de masse corporelle). L'obésité augmente les récides après laser CO₂. Par ailleurs, une baisse de 15 % du poids améliore significativement l'HS. Obésité et HS sont liées via l'inflammation chronique (insulinorésistance, hyperandrogénie), les frottements mécaniques qui aggravent l'occlusion et les ruptures folliculaires, l'augmentation de la chaleur et de l'humidité dans les plis qui favorise la croissance bactérienne. L'obésité est également liée à la gravité du syndrome métabolique mais une baisse de poids ne le diminue pas.

Le traitement du syndrome métabolique au cours de l'HS repose sur la perte de poids et l'arrêt du tabac. Un régime "sans lait" et avec peu de sucre a permis d'obtenir une amélioration chez 86 % des patients. La chirurgie bariatrique est parfois nécessaire. La metformine a été prescrite avec succès au cours d'une étude menée sur 24 patients : 76 % des patients améliorés en 24 semaines avec des doses de 0,5 à 1,5 g/j. Elle a un impact sur les androgènes et l'insulinorésistance. L'acétate de cyprotérone est utilisé en cas de trouble hormonal. Le finastéride (5 mg/j) a fait l'objet de 5 publications totalisant seulement 13 patients. Utilisé seul ou associé, il a entraîné des améliorations et résolutions complètes avec une bonne tolérance durant plusieurs années. Les effets secondaires sur le syndrome métabolique des traitements suivants sont à surveiller : rétinoïdes, acétate de cyprotérone, biologiques... De récentes *guidelines* proposent une évaluation annuelle des comorbidités : NFS, bilan hépatique, rénal, lipidique, glycémie à jeun, HbA1c, poids, taille, circonférence abdominale, tension artérielle. Ce *screening* est indiqué quels que soit l'âge, le poids et la sévérité.

POUR EN SAVOIR PLUS

- DAUDEN E, LAZARO P, AGUILAR MD *et al.* Recommendations for the Management of Comorbidity in Hidradenitis Suppurativa. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol, 2018;32:129-144.

- ERGUN T. Hidradenitis suppurativa and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 2018;36:41-47.
- LIM ZV, OON HH. Management of Hidradenitis Suppurativa in Patients with Metabolic Comorbidities. *Ann Dermatol*, 2016;28:147-151.
- MILLER IM, McANDREW RJ, HAMZAVI I. Prevalence, Risk Factors, and Comorbidities of Hidradenitis Suppurativa. *Dermatol Clin*, 2016;34:7-16.
- TZELLOS T, ZOUBOULIS CC, GULLIVER W *et al.* Cardiovascular disease risk factors in patients with hidradenitis suppurativa: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Br J Dermatol*, 2015;173:1142-1155.

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

Hyperhomocystéinémie : mythes et réalités

J.-B. MONFORT

Service de Dermatologie, Médecine vasculaire et Allergologie, Hôpital Tenon, PARIS.

L'homocystéine (HC) est un acide aminé provenant de l'alimentation par dégradation de la méthionine. La réaction inverse, permettant d'assurer un stock de méthionine suffisant dans l'organisme, est assurée par l'enzyme MTHFR (méthyltétrahydrofolate réductase) et nécessite de la vitamine B9 (folates), B12 et B6. Une carence de ces vitamines peut donc induire une hyperhomocystéinémie. L'HC est éliminée par voie urinaire sous forme de cystéine, après avoir été métabolisée par l'enzyme CBS (cystathionine-β-synthase).

Il existe une maladie rare, l'homocystinurie, due à la mutation de l'enzyme CBS, provoquant une hyperhomocystéinémie par accumulation sanguine. Cette maladie engendre des anomalies ophtalmologiques (forte myopie, ectopie du cristallin), squelettiques ainsi que des thromboses artérielles et veineuses. Le

taux d'HC sérique chez ces patients est considérable, dépassant les 100 µmol/L en général, pour une norme inférieure à 14-15 µmol/L. C'est à partir de cette maladie que l'homocystéine a été suspectée de provoquer des accidents thromboemboliques artériels et veineux, puisque de nombreux malades présentant une embolie pulmonaire ou un infarctus du myocarde, par exemple, présentaient une HC à un taux plus élevé que la normale, mais bien inférieur à celui des patients atteints d'homocystinurie. D'anciennes études cas-contrôles sont venues initialement confirmer ces suspicions, en mettant en évidence un risque plus élevé d'accidents artériels et veineux en cas d'hyperhomocystéinémie. Ce risque était proportionnel au taux d'HC.

Depuis, de nombreuses études plus solides ont apporté de nouvelles informations. En 2015, les données Cochrane portant sur plus de 47 000 patients, provenant de 12 études contrôlées randomisées en double aveugle, ont mis en évidence que le fait de baisser le taux d'HC, grâce à l'apport de vitamine B9, ne diminuait pas le risque d'événement cardiovasculaire. De même pour les accidents thrombotiques veineux, des études contrôlées randomisées en double aveugle ont montré que le fait de baisser l'HC avec une prise de vitamine B9 chez les patients ayant eu une thrombose veineuse profonde ne diminuait pas le risque de récurrence de thrombose veineuse.

L'imputabilité de l'HC dans les thromboses artérielles et veineuses a donc été remise en question. Dans la population générale, 5 à 7 % des sujets présentent un taux d'homocystéine légèrement élevé. Le taux d'HC peut être augmenté dans d'autres situations : prise d'alcool, tabac, phase aiguë d'un infarctus ou d'un AVC... Il semblerait donc que l'élévation de l'HC sanguine soit un marqueur de thrombose pour les élévations modérées (30-60 µmol/L). Cependant, dans l'homocystinurie, l'élévation sévère du taux d'HC

(> 60 voire 100 $\mu\text{mol/L}$) est très certainement en cause dans les accidents thrombotiques artériels et veineux.

L'homocystéine ne doit donc plus être systématiquement demandée devant une thrombose artérielle ou veineuse, sauf exceptionnel cas de suspicion d'homocystinurie. Si l'examen est tout de même réalisé, une élévation légère à modérée ne doit conduire à aucun examen complémentaire ni conduite thérapeutique particulière.

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

Carences : un diagnostic par la clinique

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU Carémieu, NÎMES.

Les carences alimentaires restent un sujet d'actualité dans les pays industrialisés. Les manifestations cutanées sont le plus souvent au premier plan. Certaines sont suffisamment caractéristiques pour faire le diagnostic (scorbut, pellagre, déficit en zinc), d'autres, moins spécifiques, peuvent l'évoquer (vitamines du groupe B, acides gras essentiels).

Les carences, le plus souvent multiples, surviennent dans un contexte favorisant : sujets âgés isolés, cancers, troubles

digestifs, régimes, médicaments, alcoolisme, maladies chroniques...

L'apport nutritionnel, véritable test thérapeutique, doit être réalisé sans attendre les dosages biologiques. Il permet d'obtenir une amélioration rapide et d'éviter des complications (viscérales, neuropsychiques...).

■ Vitamine C

Un purpura et une hyperkératose péri-folliculaire localisés aux faces d'extension des membres et à l'abdomen ainsi que des poils en tire-bouchon (bien visibles en dermoscopie) constituent des signes précoces et caractéristiques d'une carence en vitamine C (VC) ou **scorbut** (*fig. 1*). Ils peuvent s'observer chez des sujets en surpoids mal nourris adeptes d'une alimentation exclusive de type fast-food dépourvue de crudités. Des hémorragies cutanées spontanées, parfois isolées et étendues, sont possibles : pétéchies, ecchymoses, hématomes profonds (*fig. 1*). Ces hémorragies peuvent intéresser les conjonctives et les zones sous-unguéales. Il peut s'y associer des hémorragies viscérales, notamment digestives, qui mettent en jeu le pronostic vital. L'hypertrophie gingivale hémorragique est absente chez les sujets édentés. Des érosions buccales, une glossite, une chéilite, un déchaussement dentaire, un syndrome sec et une conjonctivite sont possibles. Des œdèmes durs des membres et des troubles pigmentaires sont présents à un stade évolué.

La carence en vitamine C peut se traduire par **des signes trompeurs** comme des retards de cicatrisation des plaies, des ulcères de jambe superficiels et hémorragiques chez les sujets âgés, un purpura sénile ou des lésions profuses pouvant en imposer pour une vascularite. Chez l'enfant, une alopecie cicatricielle diffuse pourrait constituer un signe précoce et des hémorragies sous-périostées peuvent entraîner une

impotence fonctionnelle totale avec impossibilité à la marche ainsi qu'une attitude prostrée et repliée en "grenouille". Les signes cutanés ont alors une grande valeur diagnostique. Des douleurs et une fatigue des membres inférieurs peuvent traduire un scorbut latent chez des patients alcooliques.

Le dosage plasmatique de la VC est généralement effondré et l'apport d'acide ascorbique (500-1 000 mg/j) permet une régression rapide des signes. Une orange par jour (50 mg de VC) suffit aux besoins quotidiens dans la plupart des cas. Le tabagisme, une infection, l'hémodialyse (120 mg/j seraient sans risque accru d'oxalose) augmentent les besoins en VC.

■ Vitamine B3

Une photodermatose faite de plaques érythémateuses rouge sombre, douloureuses et pouvant être le siège d'œdème et de décollements bulleux et séro-hémorragiques, associée à des signes de dépression et d'anxiété évoque une carence en vitamine B3 (PP) ou **pellagre**. Les lésions symétriques évoluent vers la pigmentation et une sécheresse avec une hyperkératose en nappe et péri-folliculaire (notamment sur les reliefs osseux) et vers un épaississement cutané réalisant au niveau du cou une disposition caractéristique en collier (*fig. 2*). La survenue d'une diarrhée et de troubles neuropsychiatriques est de mauvais pronostic. Une atteinte muqueuse (chéilite, perlèche, érosions) et unguéale (ongles équisegmentés) est possible. La vitamine PP par voie orale ou intraveineuse (IV), toujours associée à des vitamines du groupe B et au zinc, permet une régression rapide des signes cutanés. Une carence d'apport (régime végétarien strict, alcoolisme, malabsorption), des médicaments interférant avec le métabolisme du tryptophane (antiépileptiques, antituberculeux, 5-FU...) ou une consommation secondaire à une tumeur carcinoïde peuvent être en cause.



Fig. 1 : Scorbut avec purpura péri-folliculaire et ecchymoses.

■ Questions flash – Peau et métabolisme



Fig. 2 : Pellagre avec érythème sombre et pigmentation en collier.

■ Vitamine A

Des papules kératosiques folliculaires symétriques localisées aux coudes et aux genoux, de taille variable, en cratères, en plaques ou filiformes, réalisant un aspect de phrynodermie – ou peau de crapaud – évoquent un déficit en vitamine A, surtout si des troubles de la vision et une xérophtalmie sont associés. Cet aspect s'observe en fait essentiellement au cours des carences multiples en vitamines A, B, E et en acides gras essentiels.

■ Vitamines du groupe B

>>> Un aspect de dermite séborrhéique péri-orificielle, des troubles pigmentaires, une alopecie, une glossite et une chéilite caractérisent les déficits en vitamines du groupe B (B1, B2, B6).

>>> Une langue douloureuse, rouge vif, décapillée débutant à la pointe, caractérise un déficit en vitamine B12. L'aspect classique de la glossite de Hunter est parfois remplacé de façon précoce, avant la survenue d'une anémie, par des lésions inflammatoires et linéaires très évocatrices et pouvant intéresser le palais. La vitamine B12 *per os* est au moins aussi efficace que les injections intramusculaires (IM).

■ Zinc

Une dermite érosive péri-orificielle bipolaire et acrale évoque un déficit en zinc : déficit héréditaire de transport chez le nourrisson réalisant le tableau d'acrodermatite entéropathique (ADE), déficit acquis chez l'adulte au cours d'une nutrition parentérale prolongée ou d'un syndrome de malabsorption. Les lésions

vésiculeuses et bulleuses réalisent aux extrémités une paronychie bulleuse avec onychodystrophie (fig. 3). Les surinfections mycosiques et bactériennes sont fréquentes. L'apport de zinc par voie orale ou parentérale corrige rapidement les signes cutanés et digestifs (diarrhée) associés. Le traitement de l'ADE doit être poursuivi à vie.

■ Acides gras essentiels

Une dermite ichtyosiforme localisée ou diffuse, une atrophie cutanée, des hyperkératoses multiples, une alopecie, un retard de cicatrisation peuvent témoigner d'un déficit en acides gras essentiels (AGE) dont la carence est rarement isolée. L'apport oral d'AGE est préférable aux applications topiques.

■ Le cas du glucagonome

L'érythème nécrolytique migrateur est caractéristique du glucagonome, tumeur du pancréas le plus souvent maligne. Il réalise un tableau proche de l'ADE. Sa



Fig. 3 : Déficit en zinc acquis avec décollement bulleux acral et dystrophie unguéale.

■ Questions flash – Peau et métabolisme

survenue est en rapport avec l'hyperglucagonémie (effet toxique) et ses conséquences métaboliques qui entraînent un déficit nutritionnel : vitamines (B1, B3, B12), AGE, acides aminés et zinc. L'apport de ces différents éléments permet une régression ou une amélioration suivie de récurrence. Seul le traitement efficace de la tumeur permet une guérison.

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

Calciphylaxie : savoir la reconnaître

M. DANDURAND

Service de Dermatologie, CHU Carémieu, NÎMES.

La calciphylaxie (CP) est une maladie rare qui met en jeu le pronostic vital. Il s'agit d'un syndrome de calcification vasculaire cutanée avec thrombose des artérioles du derme et de l'hypoderme. La CP réalise des tableaux douloureux d'ischémie cutanée aiguë évoluant vers des nécroses et des ulcérations. Elle survient essentiellement au cours de l'insuffisance rénale chronique (IRC) dialysée au long cours et est alors nommée artériolopathie calcifiante urémique ou mieux CP urémique. Elle survient plus rarement au cours de l'IRC non dialysée ou d'une insuffisance rénale aiguë et exceptionnellement sans IRC au cours de pathologies diverses : CP non urémiques.

■ Manifestations cliniques

La CP est caractérisée par la survenue de lésions douloureuses à type de plaques ou de nodules infiltrés ou indurés, de livedo, de purpura. Une coloration foncée de la peau est un signe de nécrose cutanée imminente. Les lésions sont habituellement multiples, bilatérales, et évoluent vers des nécroses et des ulcérations sources de surinfection et de sepsis principale cause de mortalité. Différents

tableaux cliniques peuvent être observés en fonction de la localisation et de la richesse tissulaire en adipocytes et en microvaisseaux.

>>> **Les formes proximales** débutent aux cuisses et à l'abdomen sous forme de nodules, de plaques ou de livedo violacé étendu et nécrotique progressant aux membres inférieurs (*fig. 1*). Elles sont responsables d'ulcérations profondes et sont de pronostic sévère (*fig. 2*). Les plaques font discuter initialement une panniculite ou une nécrose aux antivitamines K (AVK) et le livedo des embolies de cholestérol, une vascularite de type périartérite noueuse (PAN), un syndrome des antiphospholipides (SAPL), une hyperoxalose, une cryoglobulinémie...

>>> **Les formes distales** surviennent sur les avant-bras ou plus souvent sur les jambes. Elles sont plus superficielles, avec présence d'un purpura bullo-hémorragique extensif étoilé, et probablement de pronostic moins sévère. Une



Fig. 1 : Calciphylaxie urémique avec ischémie cutanée de la cuisse.

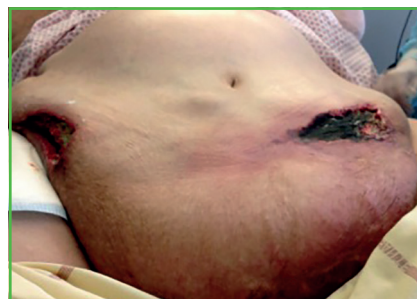


Fig. 2 : Calciphylaxie non urémique avec nécroses bilatérales sur obésité et diabète.

localisation unilatérale de jambe réalise un aspect d'angiodermite nécrosante.

>>> **Les formes acrales** débutent par une acrocyanose douloureuse et sont responsables de nécroses ischémiques des doigts et des orteils ; elles doivent faire éliminer des embolies.

>>> **Les formes pénienues graves** posent le problème diagnostique d'une ischémie de la verge.

■ Histopathologie (*fig. 3*)

>>> **Les critères majeurs** de la CP sont la présence de calcifications de la média et une hyperplasie fibreuse de l'intima des artérioles hypodermiques avec nécrose cutanée.

>>> **Les critères mineurs** sont une thrombose des artérioles hypodermiques ou dermiques ou des dépôts calciques extravasculaires. Ces dépôts peuvent être visibles sur des clichés radiographiques standard sous la forme d'un fin réseau calcifié s'étendant jusqu'à la surface cutanée.

■ Physiopathologie

La calcinose artériolaire est considérée comme un phénomène dynamique à médiation cellulaire proche de l'ostéogénèse. Une transduction des cellules musculaires lisses de l'endothélium vasculaire d'un phénotype contractile en un phénotype ostéoblastique s'effectue sous

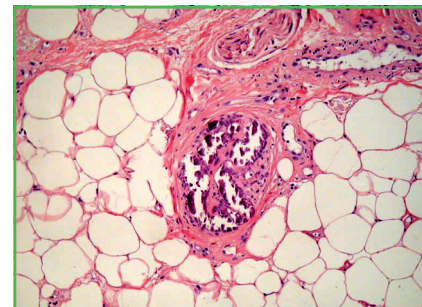


Fig. 3 : Calcifications artériolaires hypodermiques, fibrose endothéliale et thrombose.

la dépendance d'un facteur de transcription RUN X2. Ces cellules transdifférenciées fabriquent des vésicules contenant du calcium et du phosphore qui forment des cristaux d'hydroxyapatite au sein de la matrice extracellulaire et des parois vasculaires. Le déclenchement du processus pourrait impliquer la protéine BMP2 (*Bone Morphogenic Protein*) qui appartient à la super famille des TGF- β .

L'IRC et ses conséquences (hyperparathyroïdie secondaire avec hyperphosphorémie et/ou hypercalcémie chronique), l'apport de vitamine D, mais aussi le diabète, des facteurs inflammatoires ou toxiques de même que les AVK jouent un rôle dans la régulation de l'activité de la BMP2 et constituent, entre autres, des facteurs favorisant la CP. Un second événement est nécessaire au déclenchement aigu des thromboses multiples et à la survenue des nécroses. Une hypercoagulabilité, présente dans 60 % des cas, semble être un de ces événements.

■ Calciphylaxie cutanée et hémodialyse (80 %)

La fréquence de la CP au cours de l'hémodialyse est de 5 % ; elle est encore plus élevée pour la dialyse péritonéale. Le délai de survenue varie entre 30 et 105 mois et l'âge entre 50 et 70 ans, avec une prépondérance féminine (60-70 %) et chez les sujets caucasiens. Les facteurs de risque de CP sont multiples et associés : PTH élevée, hypercalcémie et hyperphosphorémie, prise d'AVK (warfarine risque $\times$ 3-10), déficit en vitamine K, corticostéroïdes...

■ Calciphylaxie cutanée sans insuffisance rénale (20 %)

Le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 60 mL/min. Les principaux facteurs de risque sont l'obésité, le diabète, le sexe féminin, le type caucasien et la warfarine. Des affections inflamma-

toires, immunologiques, cancéreuses ou des malabsorptions peuvent se compliquer de CP (**tableau I**).

■ Stratégie diagnostique

Le diagnostic est clinique dans les formes de présentation typique avec nécrose au cours d'une IRC dialysée au long cours. Le diagnostic repose sur la **biopsie** (*gold standard*) systématiquement réalisée en cas de doute clinique, dans les formes débutantes, en particulier centrales, et dans les formes non urémiques où le retard diagnostique varie de 2 à 12 semaines. La biopsie peut être source d'aggravation locale et de surinfection. Des faux négatifs sont possibles.

La biopsie est contre-indiquée dans les formes acrales et pénienues. Elle doit être faite en bordure de lésion par un dermatologue "entraîné" et intéresser l'hypoderme. Elle peut être réalisée au punch de 5 mm ou avec la technique du double punch, permettant ainsi une biopsie profonde plus facile. Les calcifications sont vues au mieux avec la coloration de Von Kossa.

La présence de calcifications interstitielles ou dans les parois vasculaires de calibre inférieur à 500 μ m est un critère diagnostique sensible et spécifique (86 % et 87 %). La recherche de calcifica-

tions peut, dans les cas difficiles, s'aider de l'imagerie avec des techniques radiologiques de zoom (vaisseaux de 0,2 mm) voire de la tomодensitométrie (TDM) ou de l'IRM.

Les examens biologiques concernent essentiellement la fonction rénale, les paramètres de minéralisation osseuse et la recherche de troubles de la coagulation et de thrombophilie (dont certains sont présents du fait même de la dialyse [déficit en protéines C et S]), le bilan nutritionnel et les prélèvements bactériologiques.

■ Pronostic et traitement

>>> Le pronostic de la CP est sévère avec une mortalité à 1 an évaluée à 50 % souvent par sepsis. Il est meilleur en cas de détersion chirurgicale des plaies et de parathyroïdectomie subtotale réalisée uniquement en cas d'hyperparathyroïdie sévère et résistante. La survenue d'une CP au cours de l'hémodialyse (HD) multiplie par 8 le risque de décès. La présence de nécrose cutanée diminue nettement la survie.

>>> La prise en charge est multidisciplinaire : néphrologue, dermatologue, spécialistes en plaies et cicatrisation, en douleur et soins palliatifs, en chirurgie plastique, en infectiologie.

- Hépatopathies dont greffe hépatique
- Maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde [PR], lupus, artérite à cellules géantes)
- POEMS syndrome (rôle du VEGF)
- Thrombophilie
- Troubles phosphocalciques
- PTH élevée (hyperparathyroïdie primitive)
- Cancers
- Myélome (POEMS)
- Hypoalbuminémie
- Malabsorptions (déficit en vitamine K)
- Nutrition parentérale exclusive
- Médicaments (corticostéroïdes, vitamine D, téraparotide...)
- Traumatismes (injections sous-cutanées : héparine, insuline)

Tableau I : Causes de calciphylaxie non urémique.

■ Questions flash – Peau et métabolisme

La correction des facteurs de risque ou aggravants est essentielle : diminution du produit phosphocalcique, arrêt des AVK éventuellement remplacés en fonction du bilan et du terrain par de nouveaux anticoagulants oraux à faible élimination rénale, amélioration de la microcirculation par des vasodilatateurs comme les inhibiteurs de l'endothéline 1.

Concernant les traitements spécifiques, le thiosulfate de sodium (TSS) est un chélateur tissulaire des ions calciques.

Il a des propriétés antioxydantes et vasodilatatrices. Il est efficace sur toutes les formes de CP et permet une diminution de la douleur dans un délai de quelques jours à quelques semaines. Le TSS a montré sur 358 malades avec CP une efficacité dans 76 % des cas et une diminution de la mortalité de 38 %. Le cinacalcet, agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de parathormone (PTH), est utilisé en cas d'hyperparathyroïdie et diminue le risque de CP au cours de l'hémodialyse. La parathy-

roïdectomie est recommandée en cas d'échec des mesures précédentes et en présence d'un taux très élevé de PTH.

Le rôle préventif de la vitamine K1, qui réduit la progression des calcifications artérielles, est actuellement en cours d'évaluation.

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