

L'IMAGE DU MOIS

Nécrobiose lipoïdique

G. SZEPETIUK (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), M-A. REGINSTER (4), G.E. PIÉRARD (5, 6)



Figure 1. Large nécrobiose lipoïdique de la jambe.

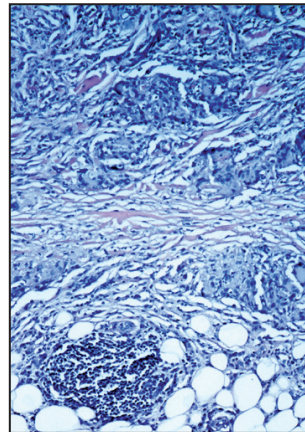


Figure 2. Remaniement dermique bordé par un granulome.

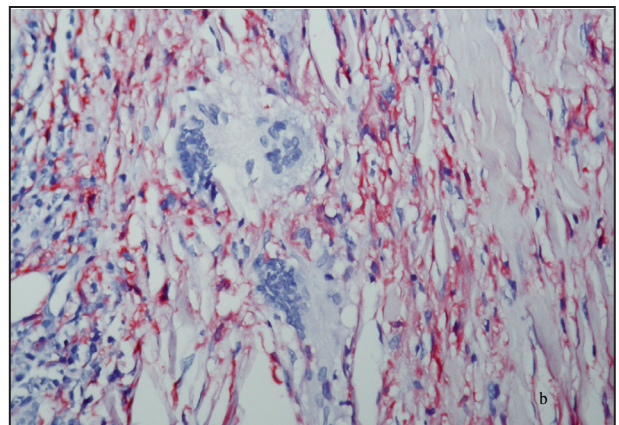
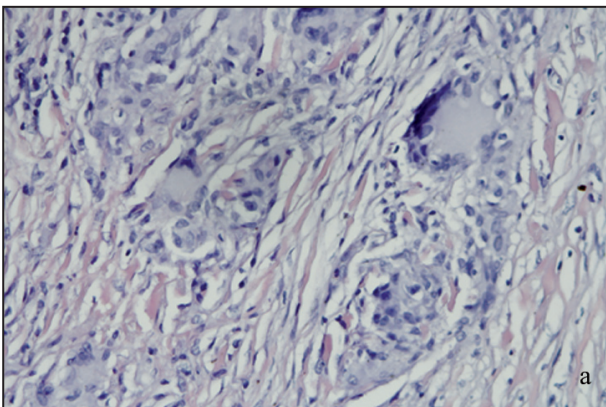


Figure 3. Infiltrat granulomateux de la nécrobiose lipoïdique. a- Cellules épithélioïdes et cellule géante plurinucléée. b- Nombreux dendrocytes Facteur XIIIa-positifs.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Une patiente, âgée de 43 ans, présentait une large lésion ovalaire de 12 cm de grand axe située au niveau de la face antérieure de la jambe gauche. La lésion s'était progressivement étendue au cours des 8 dernières années. Sa bordure était surélevée et violacée, alors que le centre jaune-

orangé apparaissait atrophique et télangiectasique (Fig. 1). L'anamnèse n'a révélé aucune pathologie associée ni aucune thérapeutique particulière. Le diagnostic de nécrobiose lipoïdique a été évoqué cliniquement. Une biopsie a confirmé ce diagnostic. Une réaction inflammatoire granulomateuse nodulaire à bordure palissadique était disposée autour de foyers mal limités de stroma conjonctif altéré (Fig. 2). Des cellules géantes plurinucléées et des dendrocytes Facteur XIIIa-positifs étaient présents (Fig. 3a, b). Un aspect hyalin et des dépôts lipidiques étaient reconnus. Devant ces constatations, des examens complémentaires ont été demandés à la recherche d'un diabète qui serait resté méconnu. L'HGPO a révélé un profil glycémique normal.

(1) Assistant clinique, (2) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(3) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, Liège.

(6) Professeur honoraire, Université de Franche-Comté, Hôpital Saint-Jacques, Besançon, France.

COMMENTAIRES

La nécrobiose lipoïdique, anciennement connue sous l'éponyme de maladie d'Oppenheim-Urbach, est une dermatose granulomateuse inflammatoire qui a été décrite pour la première fois par Oppenheim en 1929. C'est Urbach qui, en 1932, proposa l'appellation «necrobiosis lipoidica diabetica». En effet, l'épidémiologie évoque une association avec le diabète dans 10 à 40% des cas, voire d'avantage, avec une prévalence dans la population diabétique aux alentours de 0,3% (1-5). Des cas familiaux sans association au diabète ont cependant été décrits (6). Les autres facteurs de risque pour la nécrobiose lipoïdique incluent le granulome annulaire, la sarcoïdose, la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn (3, 4, 7). Les femmes d'âge moyen sont le plus fréquemment affectées (4).

Classiquement, les lésions se situent sur la peau pré-tibiale et ne sont souvent identifiées qu'après plusieurs années d'évolution. Les lésions débutent par de petites papules érythémateuses qui confluent et s'élargissent lentement. Elles évoluent sous la forme de macules bien délimitées avec une bordure violacée et un centre jaune-brunâtre atrophique parsemé de télangiectasies (3, 4, 8). Ces plaques pré-tibiales sont habituellement multiples et bilatérales, mais elles peuvent rester uniques et unilatérales (4, 8). Des ulcérations surviennent approximativement dans un tiers des cas (4, 9). Des localisations exceptionnelles ont été décrites au niveau des chevilles, sur le dos des pieds, et plus rarement sur d'autres parties du corps où elles sont parfois confondues avec un granulome actinique (3, 4, 8). Une évolution vers un carcinome spinocellulaire est rare (3, 9).

La pathobiologie de la nécrobiose lipoïdique reste mal comprise à l'heure actuelle (4, 8). Le déclenchement de la nécrobiose lipoïdique pourrait être dû soit à des altérations vasculaires, soit à des anomalies de la synthèse et dégradation des macromolécules de la matrice extracellulaire ou à des réactions immunitaires (10, 11). L'altération du stroma conjonctif pourrait précéder l'épaississement de la paroi des vaisseaux sanguins, et des membranes basales ainsi que les dépôts lipidiques. Des modifications vasculaires liées à des dépôts d'anticorps pourraient également être impliquées dans le développement de la maladie. L'association avec un diabète corrobore l'hypothèse que la microangiopathie pourrait initier le processus (11). Par ailleurs, l'inflammation initiée par une altération métabolique ou un traumatisme pourrait être un autre élément

déterminant. Néanmoins, les voies moléculaires qui initient la formation du granulome et des dégâts conjonctifs restent inconnues (11).

Le granulome annulaire représente le principal diagnostic différentiel à évoquer. Une sarcoïdose, un xanthome, une morphee, un pyoderma gangrenosum, une syphilis tertiaire, une radiodermite, une mycobactériose atypique et un granulome actinique peuvent être également envisagés.

La confirmation dermatopathologique de la nécrobiose lipoïdique peut occasionnellement s'avérer délicate dans la distinction à établir avec un granulome annulaire (3). L'infiltrat granulomateux est retrouvé sur toute l'épaisseur du derme. Il se dispose en palissade autour des foyers conjonctifs remaniés. L'infiltrat comporte des lymphocytes, des dendrocytes Facteur XIIIa positifs, des histiocytes, des plasmocytes ainsi que des cellules épithélioïdes et des cellules géantes plurinucléées. Des lésions vasculaires peuvent être observées. A côté de ce profil de granulome palissadique, on peut retrouver un aspect pseudotuberculoïde constitué d'histiocytes épithélioïdes avec un nombre accru de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules géantes. Dans ce cas, l'aspect nécrobiotique est absent et les dépôts lipidiques sont discrets (4, 8). En immunohistochimie, on note une importante densité de dendrocytes Facteur XIIIa + sur l'entièreté de la lésion.

Le traitement de la nécrobiose lipoïdique est difficile et souvent insatisfaisant (4). Dans les formes associées au diabète, le contrôle de ce dernier est sans effet sur les lésions cutanées (5, 8). Le traitement repose en première intention sur l'application de dermocorticoïdes ou d'inhibiteurs de la calcineurine. Des injections intralésionnelles de corticoïdes peuvent également être pratiquées. La photothérapie par UVA peut s'avérer efficace en induisant une immunosuppression locale et en réduisant la sclérose par induction de métalloprotéases (12). A côté de la PUVAthérapie classique, la PUVAthérapie locale avec application d'une émulsion de 8-méthoxypsoralène a également été proposée. La photothérapie dynamique a été tentée par certains (13). Diverses thérapeutiques systémiques peuvent parfois s'avérer utiles. En effet, chez les patients résistants aux traitements topiques, l'administration de corticoïdes systémiques est recommandée si aucune contre-indication n'est présente. Pour les non-répondeurs, différents traitements de seconde ligne sont rapportés tels l'acide acétylsalicylique, la pentoxifylline, les esters de l'acide fumarique (11), le nicotinamide, les agents antimalariques (14, 15), la

ciclosporine, les antagonistes du TNF α (10, 16), le mycophénolate mofétil, le thalidomide (17, 18) et la clofazimine (9).

Face à des lésions de nécrobiose lipoïdique, il est judicieux de rechercher un diabète méconnu et de rester vigilant quant à sa possible survenue par la suite (19). La thérapeutique reste encore un défi à l'heure actuelle dans l'attente d'une meilleure connaissance pathobiologique.

BIBLIOGRAPHIE

- O'Toole EA, Kennedy U, Nolan JJ, et al.— Necrobiosis lipoidica, only a minority of patients have diabetes mellitus. *Br J Dermatol*, 1999, **140**, 283-286.
- Flagothier C, Quatresooz P, Bourguignon R, et al.— Stigmata cutanés du diabète. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 553-559.
- Peyrí J, Moreno A, Marcoval J.— Necrobiosis lipoidica. *Semin Cutan Med Surg*, 2007, **26**, 87-89.
- Ghazarian D, Al Habeeb A.— Necrobiotic lesions of the skin, an approach and review of the literature. *Diag Histopathol*, 2009, **15**, 186-194.
- Souza AD, El-Azhary RA, Gibson LE.— Does pancreas transplant in diabetic patients affect the evolution of necrobiosis lipoidica? *Int J Dermatol*, 2009, **48**, 964-970.
- Roche-Gamón E, Vilata-Corell JJ, Velasco-Pastor M.— Familial necrobiosis lipoidica not associated with diabetes. *Dermatol Online J*, 2007, **13**, 26.
- Magro CM, Crowson AN, Regauer S.— Granuloma annulare and necrobiosis lipoidica tissue reactions as a manifestation of systemic disease. *Hum Pathol*, 1996, **27**, 50-56.
- Lynch JM, Barrett TL.— Collagenolytic (necrobiotic) granulomas, part II--the 'red' granulomas. *J Cutan Pathol*, 2004, **31**, 409-418.
- Benedix F, Geyer A, Lichte V, et al.— Response of ulcerated necrobiosis lipoidica to clofazimine. *Acta Derm Venereol*, 2009, **89**, 651-652.
- Zhang KS, Quan LT, Hsu S.— Treatment of necrobiosis lipoidica with etanercept and adalimumab. *Dermatol Online J*, 2009, **15**, 12.
- Eberle FC, Ghoreschi K, Hertl M.— Fumaric acid esters in severe ulcerative necrobiosis lipoidica, a case report and evaluation of current therapies. *Acta Derm Venereol*, 2010, **90**, 104-106.
- Beattie PE, Dawe RS, Ibbotson SH, Ferguson J.— UVA1 phototherapy for treatment of necrobiosis lipoidica. *Clin Exp Dermatol*, 2006, **31**, 235-238.
- De Giorgi V, Buggiani G, Rossi R, et al.— Successful topical photodynamic treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2008, **24**, 332-333.
- Durupt F, Dalle S, Debarbieux S, Balme B, et al.— Successful treatment of necrobiosis lipoidica with antimalarial agents. *Arch Dermatol*, 2008, **144**, 118-119.
- Kavala M, Sudogan S, Zindanci I, et al.— Significant improvement in ulcerative necrobiosis lipoidica with hydroxychloroquine. *Int J Dermatol*, 2010, **49**, 467-469.
- Hu SW, Bevona C, Winterfield L, et al.— Treatment of refractory ulcerative necrobiosis lipoidica diabetorum with infliximab, report of a case. *Arch Dermatol*, 2009, **145**, 437-439.
- Kukreja T, Petersen J.— Thalidomide for the treatment of refractory necrobiosis lipoidica. *Arch Dermatol*, 2006, **142**, 20-22.
- Chen M, Doherty SD, Hsu S.— Innovative uses of thalidomide. *Dermatol Clin*, 2010, **28**, 577-586.
- Davison JE, Davies A, Moss C, et al.— Links between granuloma annulare, necrobiosis lipoidica diabetorum and childhood diabetes, a matter of time? *Pediatr Dermatol*, 2010, **27**, 178-181.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique
E-mail : gerald.pierard@chu.ulg.ac.be