

Lorsque l'esthétique devient un problème

Blanchiment volontaire de la peau avec complications sombres

Sofia Theodoropoulou^a, médecin diplômée; Prof. Dr méd. Peter Andreas Kopp^b; Damiano Pongan^a, médecin diplômé

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne; ^b Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme

Présentation du cas

Une patiente de 38 ans, d'origine africaine, se présente en raison d'une asthénie profonde, des myalgies diffuses et des vertiges. Elle rapporte avoir recours à des injections hebdomadaires de corticostéroïdes (triamcinolone) pendant 3 mois l'année précédente, dans le but de blanchir sa peau. Elle note également une prise pondérale de 26 kg. À l'examen clinique la patiente est normotendue, normocarde et afebrile avec de légers tremblements des doigts. La masse musculaire est normale. Sur le plan cutané, elle présente des macules dépigmentées au niveau des genoux, des coudes et des mains, correspondant aux sites d'injection de corticosté-

roïdes (fig. 1). Les électrolytes, la fonction rénale et la formule sanguine sont dans la norme.

Question 1

Quel diagnostic différentiel initial semble le plus probable?

- a) Syndrome de Cushing
- b) Surrénalite auto-immune
- c) Tuberculose surrénalienne
- d) Crise surrénalienne
- e) Insuffisance surrénalienne iatrogène

Le syndrome de Cushing peut effectivement provoquer une prise pondérale, ainsi qu'une faiblesse musculaire comme décrit par la patiente. Souvent l'obésité cushingoïde s'associe à d'autres signes cliniques (bosse de bison, pléthore faciale, vergetures pourpres abdominales, ecchymoses), absents chez la patiente. Bien que la prise de poids puisse avoir été influencée par l'administration de glucocorticostéroïdes (GC), la présence d'un hypercortisolisme actuel ne semble pas probable [1].

L'insuffisance surrénalienne (IS) est classée, en fonction du site touché, en primaire (glande surrénale), secondaire (hypophyse) et tertiaire (hypothalamus). Les deux dernières formes sont également désignées par le terme d'IS centrale. La maladie d'Addison désigne la forme primaire de l'IS. Dans l'IS primaire, la concentration plasmatique d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) est élevée et souvent associée à une hyperpigmentation causée par une sécrétion accrue d'hormone de stimulation α -mélanocytaire (α MSH) qui provient, comme l'ACTH, du peptide pro-hormone pro-opiomélanocortine (POMC). Parallèlement, si la synthèse de l'aldostérone est diminuée, (principalement dans le cas d'IS primaire), le bilan biologique retrouve souvent une hyperkaliémie et/ou une hyponatrémie. Ce tableau ne correspond pas à celui de la patiente. Pour cette raison, une surrénalite au-

to-immune ou un autre processus détruisant les surrénales (métastases, hémorragie, tuberculose, infection virale) sont peu probables.

Une IS peut être compliquée par une crise surrénalienne avec hypotension sévère, déshydratation, trouble électrolytique, pseudopéritonisme ainsi qu'une altération de l'état de conscience, ce qui n'est pas le cas pour cette patiente.

L'IS centrale est due à une sécrétion diminuée ou déficiente d'ACTH, soit en tant que déficit isolé en ACTH, soit en association avec d'autres déficits hormonaux hypophysaires. La différenciation entre l'IS secondaire et tertiaire peut en principe être faite par l'administration de corticolibérine («corticotropin-releasing hormone» [CRH]), bien que d'un point de vue thérapeutique cette distinction soit rarement importante. La suppression de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) par une exposition excessive aux GC est la cause la plus fréquente d'un déficit isolé en ACTH. Un excès de GC exogènes ou endogènes exerce un effet de rétroaction négatif à la fois sur l'hypophyse antérieure et l'hypothalamus, supprimant respectivement la libération d'ACTH et de CRH. L'IS centrale se manifeste principalement par une carence en GC, l'aldostérone étant sous contrôle du système rénine-angiotensine [2]. Le cortisol renforce la réactivité vasculaire aux agents vasoactifs et entraîne une rétention hydrosodée modérée. En l'absence de cortisol, il existe une asthénie, perte de l'élan vital, des myalgies, ou arthralgies. Chez cette patiente le diagnostic le plus probable est donc une IS iatrogène suite aux injections de GC.



Figure 1: Taches de dépigmentation de la peau aux sites d'injection de corticostéroïdes. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.



Sofia Theodoropoulou,
médecin diplômée
Service de médecine interne, Centre
hospitalier universitaire vaudois,
Lausanne

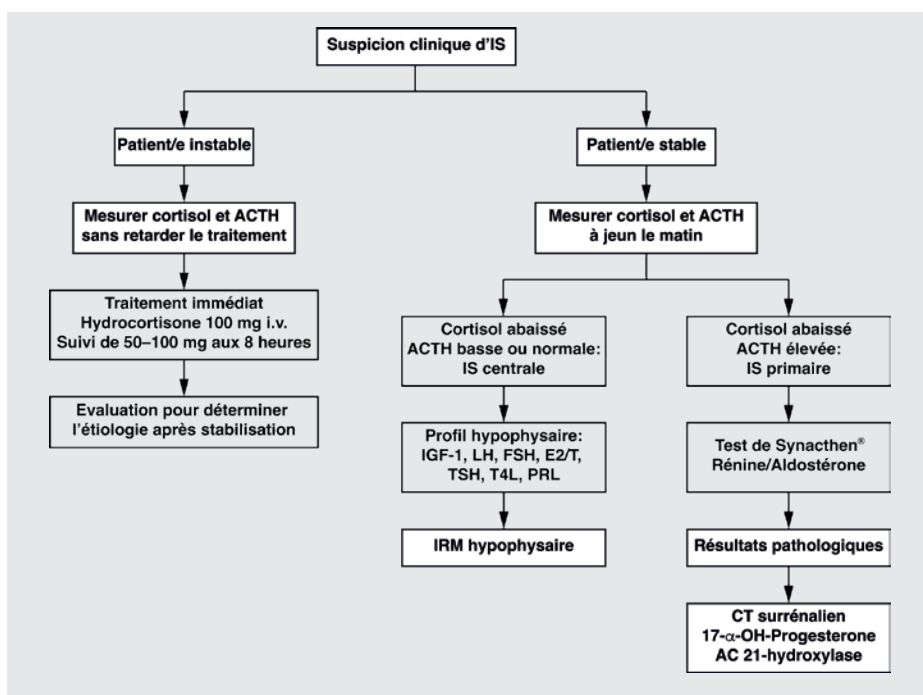


Figure 2: Algorithme pour l'investigation d'une insuffisance surrénalienne suspectée (modifié d'après [2]: Martin-Grace J, Dineen R, Sherlock M, Thompson CJ. Adrenal insufficiency: Physiology, clinical presentation and diagnostic challenges. Clin Chim Acta. 2020;505:78-91). IS: insuffisance surrénalienne; ACTH: «adrenocorticotrophic hormone»; IGF-1: «insulin-like growth factor 1»; LH: «lutening hormone»; FSH: «follicle stimulating hormone»; E2: estradiol; T: testostérone; TSH: «thyroid stimulating hormone»; T4L: thyroxine libre; PRL: prolactine; AC: anticorps; IRM: imagerie par résonance magnétique; CT: tomodensitométrie.

Question 2

Quelle est à ce stade l'examen le moins pertinent pour la prise en charge

- Test au Synacthen®
- Tomodensitométrie (TDM) des surrénales
- Cortisol basale et ACTH
- Imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale
- Bilan hormonal hypophysaire

Les individus normaux, sans maladie de l'axe HHS et avec un rythme circadien habituel, ont un nadir de cortisol vers minuit [3]. Les concentrations sériques de cortisol déterminées à 08h00 et inférieures à 80 nmol/l (3 µg/jour) suggèrent fortement une IS, tandis que des valeurs inférieures à 275 nmol/l (10 µg/dl) rendent le diagnostic possible sans être conclusives [4].

Le dosage de l'ACTH et le cortisol basal peut aider à distinguer entre une IS primaire et centrale [5]. Les valeurs normales des concentrations plasmatiques basales d'ACTH à 08h00 varient entre 4,5-12 pmol/l (20-52 pg/ml). Dans l'IS primaire, la concentration plasmatique d'ACTH à 8h00 est élevée, tandis que dans l'IS centrale, elle est franchement diminuée, abaissée ou normale, mais inappropriée pour la concentration concomitante du taux de cortisol.

L'IS primaire est généralement confirmé par le test de stimulation à l'ACTH (injection de tétracosactide (ACTH1-24 [Synacthen®]) (fig. 2), qui détermine la capacité des glandes surrénales à répondre à une administration intraveineuse ou intramusculaire de 250 µg d'ACTH en mesurant les concentrations sériques de cortisol à 0, 30 et 60 min après la stimulation. Le test est défini comme normal, si la concentration maximale de cortisol est supérieure à 500-550 nmol/l (18-20 µg/dl), excluant ainsi le diagnostic d'IS primaire. En plus de valeurs absolues de cortisol, le delta de la concentration du cortisol sérique après la stimulation par l'ACTH a démontré une association significative avec l'IS: plus le delta cortisol est bas, plus la probabilité d'avoir une IS est élevée [6].

Cependant, le test au Synacthen® a des limitations dans le cas d'IS centrale; si celle-ci est d'apparition récente, les glandes surrénales ne sont pas encore atrophiées et donc toujours capables de répondre normalement à la stimulation. Dans ces cas, un test d'hypoglycémie induite par insuline peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Chez cette patiente, la concentration d'ACTH à 16 pg/ml, le test au Synacthen® avec un cortisol basal à peine détectable (T0 8 nmol/l) et une stimulation atténuée (T60

264 nmol/l), indiquent la présence d'une IS centrale.

Si le bilan biochimique documente une IS centrale, une IRM cérébrale s'impose à la recherche d'altérations structurales dans la région hypothalamique-hypophysaire. L'IRM chez cette patiente était sans particularité.

Les autres axes hypophysaires (gonadotrope, thyroïdienne, somatotrope, prolactine) doivent également être évalués dans tous les cas d'IS centrale afin d'écarter d'autres altérations hormonales [4]. Le bilan de la patiente était normal.

Une TDM des glandes surrénales est indiquée chez les patientes et patients présentant une IS primaire sans maladie auto-immune associée afin de détecter d'éventuelles altérations structurales tel que métastases, hémorragies, ou infections. Cet examen n'est pas pertinent chez cette patiente avec une constellation biochimique en faveur d'une IS centrale.

Question 3

Dans le contexte d'une IS, quel traitement est indiqué en première intention?

- Hydrocortisone per os, 20-0 mg/jour, deux tiers de la prise le matin et un tiers à midi
- Hydrocortisone per os 30 mg en prise unique le soir
- Fludrocortisone 0,05-0,2 mg/jour en prise unique le matin
- Hydrocortisone i.v. 100 mg comme bolus suivi de 50-100 mg/24h i.v. trois fois sur 24 heures
- Déhydroépiandrosterone (DHEA) 25-50 mg per os, en prise unique le matin

L'IS peut évoluer vers une crise surrénalienne qui peut être mortelle. Pour cette raison le traitement doit être administré dès que le diagnostic est établi. Le traitement doit permettre une substitution en GC adaptée au rythme circadien. Une thérapie à base d'hydrocortisone per os, répartie en 2 doses (20 mg à 08h00 et 10 mg à 12h00), a donc été introduite chez cette patiente, en absence de critères d'urgence.

Une substitution supplémentaire en minéralocorticostéroïdes peut être indiquée en cas d'IS primaire [4].

En cas de crise surrénalienne, un traitement par hydrocortisone intraveineuse de 100 mg doit être instauré immédiatement. Etant donné qu'il s'agit d'une situation d'urgence médicale, tous les personnes connues pour une IS devraient porter une carte ou un bracelet alerte médicale.

Des études randomisées en double aveugle, qui ont été réalisées chez des sujets présentant une IS primaire ou centrale ont montré que l'administration de DHEA micronisée améliorait le bien-être, la

Quel est votre diagnostic?

densité osseuse et de paramètres psychologiques particuliers [7, 8]. Les résultats suggèrent que la DHEA peut être envisagée pour compléter le régime hormonal substitutif chez les femmes atteintes d'IS [7, 8].

Question 4

En cas d'IS iatrogène, quel est le pronostic concernant la réactivation de l'axe HHS?

- a) Pas de réactivation lorsqu'une IS est établie
- b) Cela dépend de la durée de la corticothérapie ayant provoqué l'IS secondaire
- c) Cela dépend de la dose de corticothérapie ayant provoqué l'IS secondaire
- d) Récupération après 5 mois ou plus
- e) Il n'y a pas de facteurs anamnestiques permettant de prédire la probabilité et/ou le temps de réactivation.

Les questions fréquentes soulevées en clinique, lors d'une corticothérapie, concernent la dose et la durée requises pour qu'un traitement de glucocorticostéroïdes freine l'axe HHS et, en cas de l'IS iatrogène, le temps nécessaire pour finalement «réactiver» cet axe après l'arrêt du traitement. En fait, peu d'études ont évalué la dose ou le temps de prise de GC nécessaires à induire une altération de l'axe [9]. Dans la pratique clinique, une corticothérapie à hautes doses et de longue durée est associée à un risque plus élevé d'induire une IS. Toutefois, il n'y a pas de facteurs anamnestiques qui permettent de prédire en cas d'IS secondaire à une corticothérapie le temps nécessaire pour que l'axe se normalise après l'arrêt des corticostéroïdes.

Question 5

Lors d'une corticothérapie de longue durée, quelle est la meilleure stratégie pour son sevrage?

- a) Arrêt sans diminution progressive
- b) Sevrage progressif uniquement en cas de prise pendant plus de 3 mois
- c) Diminution progressive jusqu'à la posologie plus faible possible qui permet de contrôler la maladie sous-jacente et la poursuivre à vie
- d) Diminution progressive de 5–10 mg/jour d'hydrocortisone par mois, en surveillant l'éventuelle réactivation de la maladie
- e) Régime alterné un jour sur deux

L'administration de GC à des doses supra-physiologiques peut être associée à de multiples effets indésirables. Dès que possible, une stratégie de sevrage doit donc être planifiée si la problématique clinique ne justifie pas de thérapie de longue durée. La diminution progressive doit être effectuée avec soin pour éviter à la fois une réactivation de la maladie sous-jacente et une éventuelle carence en cortisol résultant de

la suppression de l'axe HHS. Il existe deux complications pour lesquelles un arrêt immédiat ou une réduction rapide, plutôt qu'une diminution progressive, peut être indiquée: une psychose aiguë induite par les stéroïdes qui ne répond pas au traitement antipsychotique ou une ulcération cornéenne induite par infection virale ou protozoaires, qui peut rapidement conduire à une perforation de la cornée et à une cécité.

Si la corticothérapie dure un maximum de 3 semaines, typiquement aucun sevrage n'est nécessaire et l'évaluation de l'intégrité de l'axe HHS n'est pas indiquée.

En cas de prise de GC au long cours et/ou à hautes doses, il est proposé de diminuer progressivement la posologie, pour autant que la maladie sous-jacente le permette. A cet effet, un schéma dégressif avec une surveillance clinique étroite d'une éventuelle réactivation de la maladie ou de l'apparition de symptômes de sevrage aux GC («steroid withdrawal syndrome») est recommandé. Il n'existe cependant pas de consensus concernant les schémas posologiques dégressifs, qui doivent être adaptés individuellement [10]. Un schéma dégressif par palier de 5 mg d'hydrocortisone par mois semble toutefois raisonnable.

En ce qui concerne le régime alterné, la dose entière est administrée un jour sur deux. Bien que ce régime soit généralement efficace, les patientes et patients ne le tolèrent pas toujours en raison de l'exacerbation de symptômes les jours sans traitement [11].

A noter qu'une substitution en calcium et en vitamine D est indiquée lors d'une prise de GC au long cours en prévention de l'ostéoporose secondaire et qu'une densitométrie osseuse est recommandée lorsqu'un traitement prolongé est prévu. Pour les personnes à haut risque de fracture (sujets âgés, individus déjà ostéoporotiques, fortes doses de GC) une prévention primaire d'ostéoporose induite par les GC par bisphosphonates est généralement recommandée [12].

Discussion

La dépigmentation volontaire, liée à l'usage de produits topiques «éclaircissants» ou «blanchissants», est une pratique répandue dans les populations à peau foncée. Les études menées en Afrique subsaharienne montrent que 25–67% des femmes résidant en zone urbaine s'adonnent à cette pratique au Sénégal, au Mali, au Burkina-Faso mais aussi dans les autres pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale où les hommes sont aussi concernés [13, 14]. Les produits utilisés sont essentiellement à base d'hydroquinone (24–89%), de dermocorticostéroïdes (18,5–70%) ou de dérivés mercuriels (10–31%). L'utilisation concomitante ou alter-

née de ces différents produits est aussi fréquente. L'intoxication au mercure associée à l'utilisation de produits «blanchissants» a été décrite dans la littérature [15].

La pratique de la dépigmentation volontaire est mieux connue par les dermatologues, au vu des effets secondaires cutanés fréquents et potentiellement sévères. Les effets secondaires systémiques sont moins connus et ceux sur l'axe HHS très peu décrits. En raison de l'augmentation des voyages et de la migration, des personnes présentant des effets indésirables dus à des agents «skin lightening» (SL) peuvent se présenter aux professionnels de la santé du monde entier. De plus, des produits SL sont accessibles dans de nombreux pays et sur internet de manière non réglementée.

L'IS secondaire dans ce contexte est probablement sous-estimée, car les patientes et patients mentionnent rarement ou même nient l'utilisation de corticostéroïdes. L'exploration de l'anamnèse d'utilisation de GC sans prescription ainsi qu'un contrôle de l'axe HSS (cortisol, ACTH) devrait alors être proposée à tous les personnes adeptes de la dépigmentation volontaire ou suspectées de l'être.

En conclusion, en cas d'IS centrale d'origine peu claire, la dépigmentation volontaire par utilisation prolongée de corticostéroïdes (topiques ou systémiques) doit être considérée comme une possible cause chez les personnes à peau foncée.

Réponses:

Question 1: e. Question 2: b. Question 3: a. Question 4: e. Question 5: d.

Correspondence

Sofia Theodoropoulou
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
Sofiethe[at]hotmail.com

Informed consent

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.



Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur <https://doi.org/10.4414/fms.2022.09115>.