

LES XANTHOMES

V. DE SCHAEZEN (1), B. RICHERT (2), M. DE LA BRASSINNE (3)

RÉSUMÉ : Les xanthomes sont des lésions cutanées secondaires à l'accumulation locale de cellules spumeuses dans le derme ou dans les tendons. Histologiquement ils se caractérisent par la présence d'histiocytes, de fibroblastes, de macrophages et de cellules de Touton (cellules plurinuclées xanthomateuses) remplies de lipides. Leurs localisations sont multiples et ils sont généralement de couleur jaune-orangée. Ils peuvent ou non être liés à une hyperlipoprotéinémie elle-même d'origine génétique ou secondaire. La découverte d'une lésion xanthomateuse impose la recherche d'autres manifestations cliniques d'hyperlipoprotéinémie et une prise de sang à jeûn. En l'absence d'hyperlipidémie ces lésions cutanées traduisent parfois des maladies rares. Les xanthomes sont classés en fonction de leur aspect clinique.

XANTHOMAS

SUMMARY : Xanthomas are cutaneous lesions due to a local accumulation of spumous cells in the dermal tissue or the tendons. Histologically, they are characterized by the presence of histiocytes, fibroblasts, macrophages and Touton cells full of lipids. Xanthomas may be found on any part of the body and are usually yellow-orange in color. They may or may not be associated to hyperlipoproteinemia which may be genetic or secondary. A blood test and a complete physical examination are necessary in case such a lesion is discovered. When there is no hyperlipemia some types of xanthomas may be associated to rare diseases. Xanthomas are classified according to their clinical features.

KEYWORDS : *Xanthomas - Dermatology*

INTRODUCTION

Les xanthomes cutanés se manifestent sous forme de macules (xanthomes plans), de papules (xanthomes éruptifs), de plaques (xanthélasma), de nodules (xanthomes tubéreux), ou d'infiltrats tendineux (xanthomes tubéreux). Ils sont typiquement de couleur jaunâtre, parfois de teinte orangée ou brunâtre. Ils se caractérisent histologiquement par l'accumulation de cellules xanthomateuses (macrophages) contenant des gouttelettes de lipides responsables de la couleur des lésions (1).

LES XANTHÉLASMAS

Ce sont les xanthomes les plus fréquents. Ils se présentent sous forme de papules jaunes-orangées lisses situées habituellement de manière symétrique et bilatérale autour du canthus interne de l'œil sur les paupières supérieures et parfois inférieures (fig. 1). Sans traitement, ils s'étendent sous forme de placards



Fig. Xanthélasmas du canthus interne.

qui peuvent à la longue complètement entourer l'œil. Dans 50 % des cas, les xanthélasmas peuvent être liés à une hyperlipoprotéinémie (2). Les troubles métaboliques génétiques auxquels les xanthélasmas sont généralement associés sont des hypercholestérolémies familiales (hyperlipidémie de type IIa dans la classification de Fredericksson: élévation des LDL surtout et du cholestérol, triglycérides normaux) ou des dysbétalipoprotéinémies familiales (hyperlipidémie de type III: élévation du cholestérol, des LDL, des triglycérides et des chylomicrons) (3-5). Le diagnostic différentiel comprend les hidradénomes des paupières inférieures et le xanthogranulome nécrobiotique où les lésions inflammatoires peuvent s'ulcérer (4).

En cas d'hyperlipoprotéinémie associée, un traitement causal associant régime alimentaire, statines ou fibrates est indiqué. Les traitements dermatologiques (6) sont appelés à :

- l'application topique d'acide trichloracétique à 50 %;
- la technique de mise à plat à la paupière supérieure;
- l'exérèse chirurgicale avec greffe de peau fine à la paupière inférieure pour les xanthélasmas de grande taille afin de réduire le risque d'ectropion;
- l'électrocoagulation, réservée aux lésions ponctuelles;
- le laser (Erbium-YAG et CO₂ ultrapulsé) (7).

Il convient d'informer le patient du taux de récurrence supérieur à 50 % même après destruction complète de la lésion.

LES XANTHOMES TUBÉREUX

Ils réalisent des nodules jaunâtres de consistance ferme et souvent circonscrits d'un halo érythémateux d'évolution lente. Ils sont généra-

(1) Assistante

(2) Chef de Clinique associé, (3) Chef de Service, Université de Liège, Service de Dermatologie.

TABLEAU I. CAUSES D'HYPERLIPIDÉMIES SECONDAIRES (4).

	Type d'hyperlipidémie associée
Diabète sucré	I, III, IV, V
Glycogénoses	IIb, III, IV
Grossesse	IIb, IV
Hypothyroïdie	I, IIa, IIb, IV
Pancréatite	I, III, IV, (V)
Goutte	III, IV, (V)
Syndrome néphrotique	I, IIb, IV, V
Cirrhose biliaire	IIa
Hépatite aiguë	IV
Alcoolisme aigu	I, IV, V
Oestrogènes	IV
Rétinoïdes	IV
Obésité	IV

lement symétriques et situés aux zones de pression (fesses, coudes et genoux). Ils sont toujours liés à une hyperlipoprotéïnémie, génétique ou secondaire. La variété génétique de xanthome tubéreux est généralement associé à une dysbétalipoprotéïnémie familiale ou à une hypercholestérolémie familiale (uniquement chez les homozygotes) (4, 5). Les causes d'hyperlipidémies secondaires sont illustrées dans le tableau I. La thérapeutique repose sur le traitement de l'hyperlipidémie: causale quand elle est secondaire ou régime alimentaire et hypolipémiants quand elle est génétique. L'exérèse chirurgicale est parfois indiqué quand les xanthomes sont trop volumineux ou mal placés (fig. 2).

LES XANTHOMES PAPULO-ÉRUPTIFS

Ce sont de multiples petites papules d'allure inflammatoire initialement rouges devenant progressivement jaunâtres avec un halo rouge qui apparaissent de manière éruptive sur les fesses, les coudes ou les cuisses (fig. 3). Elles peuvent confluer pour former des xanthomes tubéro-éruptifs (fig. 4). Le prurit est possible. Elles signent parfois un diabète mal équilibré, un alcoolisme ou une imprégnation oestrogé-



Fig. 2. Xanthomes tubéreux sur le genou.



Fig. 3. Xanthomes éruptifs.

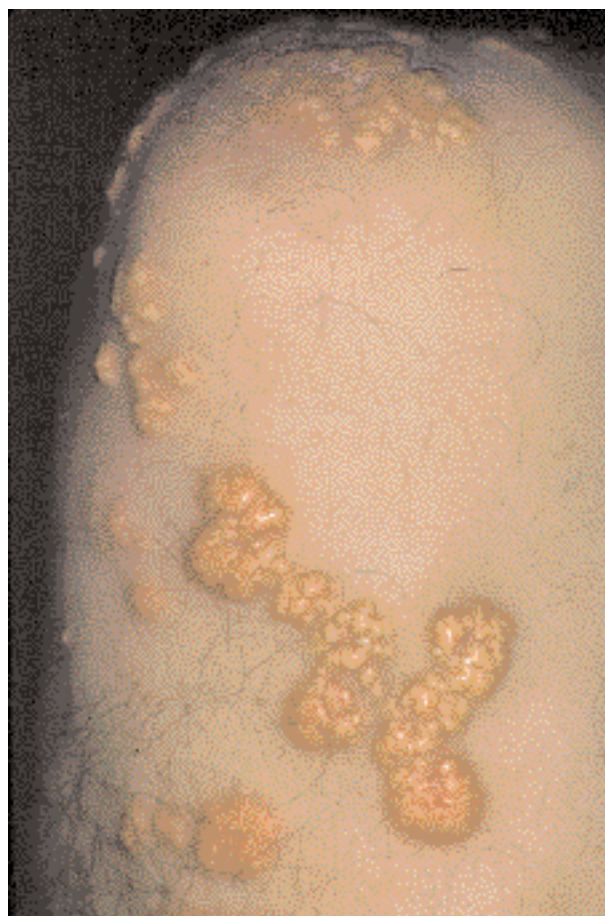


Fig. 4. Xanthomes tubéreux-éruptifs.

nique. Le déséquilibre glycémique s'accompagne d'une augmentation brutale des triglycérides sanguins avec éruption "en pluie", classiquement sur les fesses. Les hyperlipidémies génétiques associées sont la dysbétalipoprotéïnémie familiale, l'hypertriglycéridémie familiale combinée (hyperlipidémie V: triglycérides et cholestérol élevé, VLDL et chylomicrons très élevés) et plus rarement la déficience familiale en lipoprotéine lipase (hyperlipidémie I: triglycérides et chylomicrons très élevés) et

l'hypertriglycéridémie familiale (hyperlipidémie IV : triglycérides élevées et VLDL très élevées) (4, 5). Le retour à la normale des constantes biologiques permet la régression et la disparition des lésions qui ne laissent que des séquelles pigmentées.

LES XANTHOMES TENDINEUX

Il s'agit de lésions tumorales cutanées de couleur chair (leur localisation profonde ne permet pas de distinguer de couleur jaune). Classiquement ils sont situés aux tendons d'Achille (fig. 5) ou aux tendons des extenseurs des doigts. Le diagnostic différentiel est le nodule rhumatoïde; le xanthome adhère au tendon et bouge avec lui. C'est un symptôme d'une hypercholestérolémie familiale (IIa). Cette affection est autosomique récessive, avec phénotype différent chez l'hétérozygote et l'homozygote. Chez l'hétérozygote, les xanthomes apparaissent à l'âge adulte, comme les complications vasculaires. Chez l'homozygote, les xanthomes apparaissent dans la petite enfance et les complications cardiovasculaires au début de l'adolescence. L'élévation du taux de LDL plasmatique est considérable.

Un régime pauvre en cholestérol et en graisses saturées est impératif mais insuffisant. Il doit être complété par un chélateur des acides biliaires, la cholestyramine, et un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (simvastatine, pravastatine) qui stimule la production du récepteur LDL. Cette stimulation est impossible chez l'homozygote en raison de l'absence de récepteur LDL. Dans ce cas, on peut être contraint de recourir à des thérapeutiques comme le shunt portocave ou la greffe



Fig 5. Xanthomes tendineux au tendon d'Achille

hépatique. Ces patients n'atteignent que rarement l'âge de 20 ans (1).

LA XANTHOCHROMIE STRIÉE PALMAIRE

Elle constitue des infiltrations maculeuses ou papuleuses jaunâtres des plis de flexion des doigts et de la paume de la main. C'est un signe pathognomonique d'une dysbétalipoprotéïnémie familiale (3). Ces patients évoluent très favorablement sous régime pauvre en graisses et en hydrates de carbone, complété par du clofibrate qui inhibe la synthèse hépatique de VLDL.

LE XANTHOMES PLAN NORMOLIPIDIQUE DIFFUS

Il réalise de larges plaques maculo-papuleuses de coloration jaune-orangée à bords bien délimités situés surtout au visage, au cou, au thorax, aux fesses et aux plis. Les lipides sanguins sont normaux. Dans plus de la moitié des cas ce type de lésion est associé à un myélome multiple, plus rarement à une macroglobulinémie, un lymphome ou une leucémie. Il peut aussi être idiopathique. Le traitement est identique à celui des xanthélasmas mais plus délicat compte-tenu de l'étendue des lésions.

LE XANTHOMA DISSEMATUM DE MONTGOMERY

Cette maladie très rare se caractérise par des xanthomes papuleux disséminés aux yeux, à la région péri-orale, au cou, aux plis et aux muqueuses (pharynx et larynx). Elle touche essentiellement les enfants et les adolescents. Elle fait partie des histiocytoses non-Langerhansiennes bénignes. Dans 30 % des cas un diabète insipide y est associé (8). Les lipoprotéines plasmatiques sont normales. Le diagnostic est clinique et histologique. Le traitement est symptomatique: les nodules gênants, en particulier à l'arbre respiratoire supérieur sont excisés chirurgicalement (9) ou vaporisés au laser CO₂. Le diabète insipide sera traité par la vasopressine.

LE XANTHOMES VERRUCIFORME

Cette affection très rare se manifeste par des plaques asymptomatiques rugueuses de couleur rose à grise situées classiquement sur les muqueuses orales ou génitales et parfois les plis inguinaux. La pathogenèse de cette maladie est inconnue. Malgré les similitudes cliniques et histologiques avec les condylomes acuminés il n'y a pas de lien prouvé avec l'HPV (10). Les lipoprotéines plasmatiques sont normales. Le

diagnostic est clinique est histologique. Le traitement des formes muqueuses est chirurgical. Les formes cutanées sont difficiles à traiter : certains rapportent l'efficacité d'un traitement associant une thérapie topique anti-bactérienne agressive (désinfectant à base de chloroxylénol) à une excision chirurgicale (10).

LE XANTHOGRANULOME NÉCROBIOTIQUE

Cette maladie se caractérise par des plaques et des nodules inflammatoires violacés, parfois indurés, à centre xanthomateux jaune-brun. Des télangiectasies centrales pouvant s'ulcérer avec le temps complètent le tableau. Leur localisation est surtout périorbitaire, thoracique et à la racine des membres. Cette affection est associée à une paraprotéïnémie dans 80 % des cas (généralement paraprotéïnémie monoclonale à IgG) (11). Une leucopénie, une anémie, une hépatosplénomégalie, une diminution du complément plasmatique et une cryoglobulinémie peuvent également s'observer. L'atteinte viscérale est rare et le plus souvent muette. Le taux de lipoprotéines plasmatiques est normal. Le diagnostic est clinique et histologique. L'étiologie reste inconnue. De multiples traitements proposés ont été tentés avec des résultats variables : méthotrexate, cyclophosphamide, chlorambucil, plasmaphérèse, radiothérapie locale, injection intralésionnelle de cortisone, corticothérapie systémique (11, 12), melphalan (12, 13) et interféron alpha 2a (14).

LE XANTHOGRANULOME JUVÉNILE

C'est la plus fréquente des histiocytoses non-Langerhansiennes; elle est généralement spontanément résolutive. Cette pathologie se caractérise par des papules ou nodules, solitaires ou multiples (fig. 6), fermes et bien limités, de couleur jaune-orangé situés préférentiellement à la tête et au cou. Cette maladie touche principalement le nourrisson et le jeune enfant mais il peut se rencontrer chez l'adulte jeune. La forme micro-nodulaire (papules multiples de 0,2 à 0,5 cm), la plus fréquente (60 % des cas) (15), s'accompagne parfois d'une atteinte oculaire (0,03-0,04 % des cas) (15), plus rarement d'une neurofibromatose (rechercher les taches café au lait) ou d'une leucémie myéloïde chronique juvénile.

La forme macro-nodulaire (un ou plusieurs nodules de 1 à 3 cm) peut être associée à une atteinte systémique (foie, reins...). Des présentations atypiques rares à type de plaques d'atteinte sous-cutanée ou muqueuse ou d'éruption

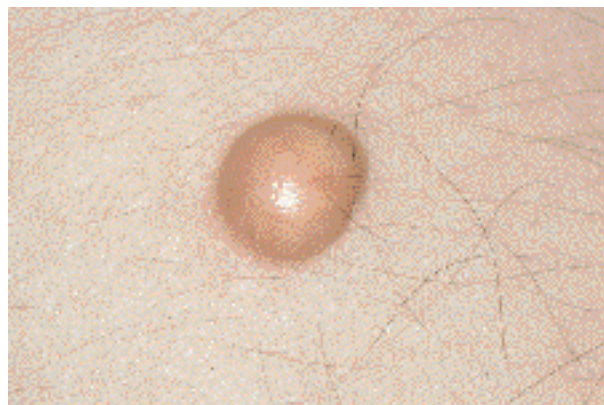


Fig. 6. Xanthogranulome juvénile.

lichénoïde généralisée sont également possibles. Un examen ophtalmologique et clinique complet à la recherche de localisations extra-cutanées et éventuellement une prise de sang sont impératifs lors de la découverte d'un xanthogranulome juvénile. Les lipides sanguins sont normaux. Le diagnostic est clinique et histologique. En cas d'atteinte oculaire une corticothérapie générale ou une injection sous-conjonctivale de cortisone est indiquée.

LA XANTHOMATOSE CÉRÉBRO-TENDINEUSE

Cette maladie rare autosomique dominante se caractérise par la présence de xanthomes tendineux, de xanthélasmas et de xanthomes tubéreux. Les patients souffrent également d'un retard mental, d'une spasticité progressive, d'une cataracte et ont un risque élevé de maladie cardio-vasculaire prématurée. Cette affection est secondaire à des dépôts diffus de cholestanol et de cholestérol. Le diagnostic se base sur la clinique et sur le taux de cholestanol plasmatique élevé. Le traitement est l'acide chénodésoxycholique.

LA XANTHOMISATION

La xanthomisation définit la surcharge lipidique secondaire à un processus inflammatoire ou tumoral. Cliniquement la lésion devient progressivement jaunâtre. Les maladies inflammatoires potentiellement responsables sont la nécrobiose lipoïdique, les réactions à corps étranger, les histiocytoses X, l'érythema elevatum diutinum, les cicatrices et la lèpre lépromateuse. Les tumeurs pouvant être "xanthomisées" sont les dermatofibromes, les histiocytomes, les fibroxanthomes atypiques, le mycosis fongoïde et les autres lymphomes (16).

TABLEAU II. LÉSIONS XANTHOMATEUSES PRÉSENTES DANS DIFFÉRENTS TYPES D'HYPERLIPIDÉMIES (3)

	Type I	Type IIa	Type IIb	Type III	Type IV	Type V
Xanthélasma	-	+	+/-	+	-	-
Xanthome tubéreux	-	+	-	+	-	-
Xanthome éruptif	+	-	-	+	+	+
Xanthome tendineux	-	+	+/-	+	-	-
<u>Autres symptômes</u>	Pancréatite, xérostomie, douleur abdominale, dépression, perte de mémoire et hépatosplénomégalie	Maladie cardio- vasculaire prématurée		Maladie cardio- vasculaire prématurée	Obésité	Pancréatite, xérostomie, douleur abdominale, dépression, perte de mémoire et hépatosplénomégalie

CONCLUSION

L'appellation de "xanthome" caractérise un type particulier de lésion cutanée que l'on retrouve dans de nombreux types de pathologies. Face à un xanthome il faut toujours rechercher une hyperlipoprotéïnémie. L'anamnèse familiale fouillée doit rechercher des maladies génétiques et d'éventuels symptômes cardiaques (tableau II). En effet les xanthomes sont souvent un signal d'alarme pour des pathologies à risque cardiovasculaire élevé. La prise de sang à jeun est un élément diagnostique essentiel. En cas de normolipémie il faut s'orienter vers une cause plus rare.

BIBLIOGRAPHIE

1. Carmi E, Denoeux JP.— Dermatoses de surcharge. In: *Pathologie Dermatologique en Médecine Interne*, Ed Bessis D, Guilloux, JJ, Arnette, Paris, 1999, pp 236-244.
2. Lookingbill DP, Marks JG.— *Principles of dermatology*. Third ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 2000, 119-121.
3. Fitzpatrick TB, Johnson RA, Wolff K, Suurmond D.— *Color atlas and synopsis of clinical dermatology*. Fourth ed. McGraw-Hill, New-York, 2001, 444-451.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Winkelmann RK.— *Dermatology*. Third ed. Springer Verlag, Berlin, 1991, 849-860 and 1113-1114.
5. Polano MK.— Xanthomathoses and dyslipoproteinemias, in Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF Ed., *Dermatology in general medicine*. McGraw-Hill, New-York, 1993, 1901-1915.
6. Fusade T.— Xanthélasma, in Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B, Joly P, *Thérapeutique dermatologique*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001, 880-885.
7. Lorenz S, Hohenleutner S, Hohenleutner U, Landthaler M.— Treatment of diffuse plane xanthoma of the face with the Erbium YAG laser. *Arch Dermatol*, 2001, **137**, 1413-1415.
8. Beylot-Barry M.— Histiocytoses non langerhansiennes, in Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B, Joly P Ed., *Thérapeutique dermatologique*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001, 357.
9. Smoller BR, Horn TD.— *Dermatopathology in systemic disease*. Oxford University Press, New York, 1993, 197-200.
10. Connolly SB, Lewis EJ, Lindholm JS, et al.— Management of cutaneous verruciform xanthoma. *J Am Acad Dermatol*, 2000, **42**, 343-347.
11. Chave TA, Chowdhury MMU, Holt PJA.— Recalcitrant necrobiotic xanthogranuloma responding to pulsed high-dose oral dexamethasone plus maintenance therapy with oral prednisolone. *Br J Dermatol*, 2001, **144**, 158-16114.
12. Venencie PY, Doukan S, Vieillefond A, et al.— Xanthogranulome nécrobiotique avec paraprotéïnémie. *Ann Dermato Vénereol*, 1992, **119**, 825-827.
13. Criado PR, Vasconcellos C, Pegas JR, et al.— Necrobiotic xanthogranuloma with lambda paraproteinemia: case report of successful treatment with melphalan and prednisone. *J Dermatolog Treat*, 2002, **13**, 87-89.
14. Georgiou S, Monastirli A, Kapranos N, et al.— Interferon alpha-2a monotherapy for necrobiotic xanthogranuloma. *Acta Derm Vénereol*, 1999, **79**, 484-485.
15. Wolter M, De Prost Y.— Xanthogranulome juvénile, in Dubertret L, Aractingi S, Bachelez H, Bodemer C, Chosidow O, Cribier B, Joly P Ed., *Thérapeutique dermatologique*. Médecine-Sciences Flammarion, Paris, 2001, 881-882.
16. Moulin G.— Dermatoses par surcharge, in Saurat JH, Grosshans E, Laugier P et Lachapelle JM Ed., *Dermatologie et vénéréologie*. Masson, Paris, 1990, 536-537.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr B. Richert, Service de Dermatologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège; Bertrand.Richert @skynet.be