

STIGMATES CUTANÉS DU DIABÈTE

C. FLAGOTHIER (1), P. QUATRESOOZ (2), R. BOURGUIGNON (1),
C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3,4), G.E. PIÉRARD (5)

RÉSUMÉ : Nombreuses sont les relations entre le diabète et un ensemble hétérogène de pathologies cutanées. Ces dernières peuvent correspondre à des signes révélateurs plus ou moins spécifiques d'un diabète méconnu. Elles peuvent aussi représenter des complications survenant chez un patient diabétique traité. Certaines de ces dermatoses (acanthosis nigricans, capillarite purpurique et pigmentée) sont un marqueur de risque de complications macrovasculaires. Les mêmes dermatoses et d'autres (xérose, maladie de Dupuytren) accompagnent plus fréquemment une microangiopathie dans le diabète de Type II. D'autres dermatoses (pelade, vitiligo) sont un marqueur d'auto-immunité dans le cadre du diabète de Type I.

MOTS-CLÉS : Diabète - Infection - Nécrobiose lipoïdique - Pruritus - Ulcération

Le diabète, quel que soit son type, peut être associé à un ensemble de manifestations cutanées avec une prévalence relativement élevée (1-5). Certaines de ces dernières peuvent être inaugurales, révélant un diabète méconnu. Elles peuvent aussi se manifester alors que la pathologie endocrinienne bénéficie déjà d'une prise en charge thérapeutique. Ainsi, il semble exister deux types de dermatoses non infectieuses de signification pathologique différente : celles qui constituent un marqueur de diabète compliqué et celles qui sont un marqueur d'auto-immunité accompagnant un diabète de Type I (5). Les dermatoses infectieuses représentent un autre groupe d'affections dont la prévalence est parfois accrue chez le patient diabétique. En pratique, les dermatoses non infectieuses au cours du diabète ne nécessitent pas un suivi dermatologique au long cours. Elles constituent surtout un marqueur de risque de complications macro-

TABLEAU I. PRÉVALENCES DIFFÉRENTES DE DERMATOSES ASSOCIÉES AU DIABÈTE DE TYPE 1 ET TYPE 2

Prévalence supérieure chez le patient diabétique de Type I
- nécrobiose lipoïdique

- vitiligo
- pelade

Prévalence supérieure chez le patient diabétique de Type II

- xérose
- capillarite purpurique et pigmentée
- acanthosis nigricans
- érythroïse faciale

CUTANEOUS STIGMATA OF DIABETES MELLITUS

SUMMARY : A number of relationships exist between diabetes mellitus and a series of cutaneous disorders. Skin lesions may reveal diabetes in a more or less specific way. They may also represent complications supervening in an already treated diabetic patient. Some of these dermatoses (acanthosis nigricans, purpuric and pigmented capillaritis) are markers of macrovascular complications. The same disorders and some others (xerosis, Dupuytren's disease) are more frequently associated with microangiopathy in Type II diabetes. Other skin diseases (alopecia areata, vitiligo) are markers of auto-immunity in Type I diabetes.

KEYWORDS : Diabetes - Infection - Necrobiosis lipoidica - Pruritus - Ulceration

vasculaires et microvasculaires du diabète (tableaux I et II).

Toutes les structures microanatomiques de la peau peuvent être altérées au cours du diabète. Certaines de ces modifications spécifiques d'une structure microanatomique donnée sont des atteintes directes du diabète. Les autres complications cutanées, résultant d'altérations métaboliques générales secondaires à l'immuno-dépression ou au traitement, sont considérées comme des complications indirectes (2).

I. MODIFICATIONS CUTANÉES DIRECTES DU DIABÈTE

1) ALTÉRATIONS VASCULAIRES

Angiopathie diabétique et glycation protéique

La complication majeure du diabète est la microangiopathie. Celle-ci est classiquement recherchée par l'examen du fond d'oeil et l'évaluation de la fonction rénale. La neuropathie est aussi en partie considérée comme une conséquence de la microangiopathie. Le réseau microvasculaire de la peau est également une cible privilégiée du diabète. Les structures de l'unité microvasculaire qui sont impliquées dans la pathologie associée au diabète sont les cellules endothéliales et les péricytes en contact avec une membrane basale.

Au niveau cutané, le diabète induit un épaississement des membranes basales périvasculaires et une prolifération endothéliale (6). La paroi des vaisseaux est entourée de dépôts lamellaires d'un matériel PAS positif et l'immunohistologie révèle à cet endroit une accumulation de collagène IV et de laminine (Fig. 1). La lumière vasculaire peut

(1) Assistant Clinique, (3) Chef de Service, CHR hutois, Service de Dermatologie, Huy.

(2) Chef de Laboratoire adjoint, (4) Chargé de Cours associé, Chef de Laboratoire, (5) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

TABLEAU II. CORRÉLATIONS ($X = p < 0,01$) ENTRE DES DERMATOSES ET LES COMPLICATIONS DU DIABÈTE SELON RÉF 5.

	<i>Macroangiopathie</i>	<i>Néphropathie</i>	<i>Rétinopathie</i>	<i>Neuropathie</i>
Capillarite purpurique et pigmentée	X			X
Dermopathie avec capillarite purpurique et pigmentée		X		
Etat pseudo-sclérodermique			X	X
Acanthosis nigricans	X	X		
Maladie de Dupuytren			X	

être dilatée ou au contraire oblitérée par l'hyperplasie des membranes basales (2).

La microangiopathie modifie l'aspect de la capillaroscopie péri-unguéale qui révèle des vaisseaux dilatés et d'autres qui sont oblitérés. La microangiopathie est responsable d'aspects cutanés particuliers parmi lesquels la rubéose faciale, la dermopathie diabétique et la nécrobiose lipoïque sont les plus caractéristiques.

Au niveau des membres inférieurs, la macroangiopathie comporte l'athérosclérose et les vasculites des gros vaisseaux. Elle est fréquente chez le patient diabétique et elle complique la microangiopathie. Les deux provoquent une hypo-oxygénation chronique responsable d'une atrophie cutanée, de la froideur des orteils, de la raréfaction de la pilosité et de dystrophies unguéales. La neuropathie distale, à la fois, motrice et sensorielle, ainsi que les facteurs traumatiques et infectieux interviennent en outre dans le développement du pied diabétique (mal perforant, pied de Charcot, gangrène).

La glycation non enzymatique de protéines diverses est un processus important dans la pathogénie des lésions cutanées au cours du dia-

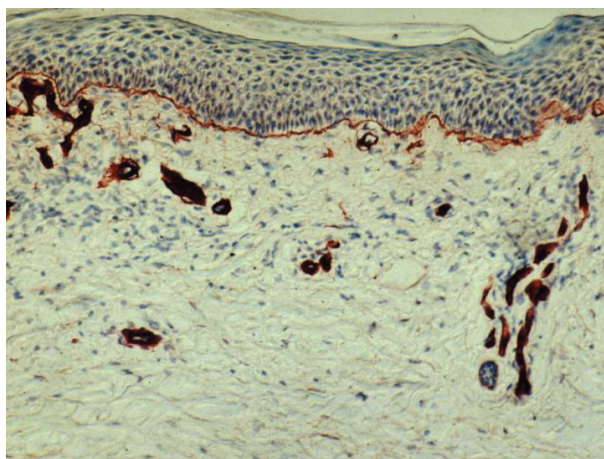


Fig. 1 : Microangiopathie diabétique. Les membranes basales péri-vasculaires sont nettement épaissies avec des dépôts considérables de collagène IV.

bète. Elle intervient en particulier dans la microangiopathie fonctionnelle, consécutive à l'atteinte des cellules sanguines, à une viscosité circulatoire accrue et à un débit sanguin ralenti. Les conséquences de la neuropathie autonome s'ajoutent à ces troubles pour en aggraver les signes cliniques (7), en particulier le tableau du pied diabétique.

La glycation altère aussi les qualités physico-chimiques du collagène et intervient probablement dans les altérations conjonctives observées (8). La coloration jaunâtre de la peau (xanthochromie) et des ongles de certains patients peut également partiellement être attribuée à la formation de composés issus de cette glycation.

Rubéose

Le patient diabétique présente souvent une hyperhémie réactionnelle. Elle détermine au niveau du visage un aspect de rubéose assez caractéristique, qui peut aussi atteindre d'autres parties du tégument.

Dermopathie diabétique

La dermopathie diabétique est fréquente, atteignant 30 à 60 % des patients diabétiques. Malgré le nom qui lui a été donné, elle n'est cependant pas spécifique à cette pathologie métabolique. Elle se présente, au début, comme de multiples macules discrètement érythémateuses, annulaires et asymptomatiques de la région prétilbiale (2). Après quelques années, les lésions régressent, laissant une aire atrophique, hyperpigmentée, parfois légèrement déprimée. L'aspect histologique associe l'épaississement des parois vasculaires du derme superficiel à une accumulation périvasculaire de dendrocytes (2). La dermopathie diabétique pourrait être un marqueur de complications macro-ou microvasculaires (3, 9), mais cette association est contestée (5).

Capillarite purpurique et pigmentée

La capillarite purpurique et pigmentée des membres inférieurs, dont l'éponyme est la mala-

die de Schamberg, s'avère plus fréquente chez le patient diabétique. Elle se caractérise par une extravasation d'hématies accompagnant une vasculite lymphocytaire peu sévère. La prise de certains médicaments et une exposition intense au Soleil en sont des éléments déclenchants. Cette dermatose est plus fréquente en cas de dermopathie diabétique (5). Ceci suggère l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique commun tel que l'augmentation de la perméabilité des membranes basales des veinules et des capillaires des membres inférieurs liée au diabète (5, 10, 11). La capillarite purpurique et pigmentée serait un marqueur de risque de complications micro- et macrovasculaires (5).

Nécrobiose lipoïdique

Affection rare, ne survenant que chez 0,3 % des diabétiques, la nécrobiose lipoïdique peut cependant être considérée comme un marqueur cutané du diabète (1, 2, 12, 13). Près de 80 % des patients atteints de nécrobiose lipoïdique ont en effet un diabète ou une intolérance au glucose. La nécrobiose lipoïdique est plus fréquente chez la femme. Elle débute typiquement, vers l'âge de 30 à 40 ans, par des lésions infiltrées bilatérales, à localisation pré-tibiale et de teinte rouge sombre à vineux. Après plusieurs années d'évolution, les lésions confluent en une plaque scléro-atrophique à bords nets et à contours polycycliques. L'ulcération est fréquente, souvent douloureuse, et guérit difficilement.

La caractéristique histologique majeure de la nécrobiose lipoïdique est l'infiltration massive du derme par un infiltrat lympho-histiocytaire à disposition palissadique caractéristique, riche en dendrocytes (3, 14). Des modifications vasculaires, consistant en une prolifération endothéliale et l'hyalinisation de la paroi, sont également présentes. Avec le temps, la structure du réseau des faisceaux de collagène n'est plus reconnaissable, effacée par des dépôts de protéoglycanes acides et de lipides.

La pathogénie de la nécrobiose lipoïdique reste hypothétique. Divers arguments impliquent le caractère primitif des modifications vasculaires et de la microangiopathie dans le déclenchement de la nécrobiose lipoïdique. Il faut remarquer le grand nombre de dendrocytes au sein des lésions débutantes (2). Ces cellules, étroitement associées au réseau microvasculaire, ont un rôle démontré dans des processus de fibrose et de sclérose (15). En outre, l'observation d'immunoréactants (fibrine, C3, IgM) dans les parois vasculaires de la plupart des cas suggère la possibilité d'un mécanisme immunitaire de type vasculite à complexes immuns (16).

Il existe peu de traitements satisfaisants de la nécrobiose lipoïdique. Un meilleur contrôle métabolique du diabète n'a guère d'effet. Des dermocorticoïdes puissants ou des inhibiteurs de la calcineurine peuvent être appliqués sur la bordure inflammatoire pour en limiter l'extension. Certains résultats inconstants ont été rapportés avec des agents fibrinolytiques, les anti-agrégants plaquettaires et la ticlopidine.

Granulome annulaire

Apparenté par son aspect histologique à la nécrobiose lipoïdique, le granulome annulaire est également parfois associé au diabète. Si une telle association reste discutée pour le granulome annulaire juvénile, elle semble bien réelle pour le granulome annulaire atypique disséminé de l'adulte. Plusieurs rapports documentent la coexistence d'un granulome annulaire et d'une nécrobiose lipoïdique chez les mêmes patients (17).

2) *ALTÉRATIONS CONJONCTIVES*

Les modifications conjonctives chez le patient diabétique se présentent sous trois formes principales (2) :

a) Un syndrome sclérodermiforme complique environ 30 % des diabètes de Type I et se présente comme une infiltration cireuse des extrémités, généralement associée à un enraidissement des articulations, notamment inter-phalangiennes proximales. Le patient est incapable de joindre les mains (signe de la prière). Les lésions seraient un marqueur de risque microvasculaire (18).

b) Un épaissement cutané du dos de la main, qui reste cliniquement discret, est présent chez près de 20 à 30 % des diabétiques des Types I et II, et est associé à des papules de Huntley sur les articulations interphalangiennes.

c) Le scléroedème de l'adulte diabétique (30 % des patients sont atteints de diabète de Type II) réalise une infiltration oedémateuse prédominante sur le haut du dos, le cou, les épaules, le plus souvent chez des patients obèses, de sexe masculin, présentant un diabète mal équilibré. Histologiquement, des dépôts de protéoglycanes acides sont mis en évidence entre les fibres de collagène du derme.

L'étiopathogénie de ces manifestations reste hypothétique. L'importance du processus de glycation explique pour certains les modifications conjonctives. Les modifications sclérodermiformes (19) sont en général associées aux complications classiques de la microangiopathie que sont la rétinopathie, la néphropathie et la neuro-

pathie. Il est donc possible que la microangiopathie joue un rôle dans le développement des modifications conjonctives. Le lien avec les dendrocytes dermiques n'est cependant pas établi et le fait que la sclérose débute par des modifications vasculaires ne peut être argumenté comme pour la sclérodermie. Les caractéristiques histologiques et ultrastructurales de l'épaississement dermique chez le diabétique sont, en outre, différentes de celles de la sclérodermie, ce qui peut laisser supposer une pathogénie différente pour la sclérose observée dans ces deux entités. Chez le diabétique, les faisceaux de collagène sont larges et empaquetés; les fibrilles de collagène larges (> 60 nm) prédominent nettement.

L'épaississement du derme peut être mesuré par ultrasonographie à haute fréquence (20). Il n'est pas clairement défini si la raideur articulaire et l'épaississement dermique représentent un processus correspondant à une même pathogénie. Quoi qu'il en soit, cet épaississement du derme modifie ses propriétés biomécaniques et on peut objectiver une extensibilité diminuée et une élasticité accrue, plus importante chez les diabétiques de Type I que chez ceux de Type II, surtout au niveau des mains (21, 22). De telles mesures effectuées par des méthodes non invasives pourront être utilisées pour juger de l'évolution des modifications dermiques en fonction de l'évolution du diabète et de ses complications (18, 23-25). L'état pseudo-sclérodermique acral apparaît comme un marqueur de néphropathie dans la sous-population des malades atteints de diabète de Type I, ainsi que de rétinopathie et de neuropathie chez l'ensemble des diabétiques (5). Il serait associé, dans le diabète de Type I, à un plus grand risque de microangiopathie, notamment de rétinopathie, de néphropathie et de neuropathie périphérique. Cette dermatose serait aussi associée à une durée d'évolution plus longue de la maladie diabétique.

Chez les patients présentant un diabète sévère, à haut risque d'insuffisance rénale, on peut observer une forme acquise de collagénose perforante (26). L'aspect est celui de papules hyperkératosiques au sein desquelles un séquestre constitué de fibres de collagène est éliminé par voie transépidermique. Ces papules sont prurigineuses et le phénomène isomorphe de Koebner est classiquement présent.

3) BULLOSE DIABÉTIQUE

Des bulles spontanées peuvent apparaître au niveau des extrémités des patients diabétiques, souvent insulino-dépendants de longue date et présentant une neuropathie périphérique. L'épiderme se détache du derme au niveau de dupli-

cations de la membrane basale (27). Des dépôts d'immunoréactants sont constamment absents. La pathogénie de ces bulles reste hypothétique. La neuropathie semble jouer un rôle dominant. Des bulles peuvent également être observées au cours de la dystrophie sympathique réflexe d'origine traumatique (28). On ignore cependant comment l'atteinte neurologique pourrait déterminer une pathologie fonctionnelle de la membrane basale.

4) ALTÉRATIONS ÉPIDERMQUES

Une xérose est habituelle chez le patient diabétique. Elle peut être facilement objectivée par une biopsie de surface au cyanoacrylate (29). Elle est due à une persistance anormale de la cohésion entre les cornéocytes dans les assises les plus superficielles de la couche cornée. La xérose, chez les patients atteints de diabète de Type II, pourrait être un marqueur de risque pour la microangiopathie (5).

L'acanthosis nigricans est caractérisé par un épaississement brunâtre, velouté de la peau atteignant typiquement les plis notamment les aisselles, mais aussi parfois n'importe quelle zone du tégument y compris les paumes et les plantes ainsi que les muqueuses. Histologiquement, on observe une hyperkératose surmontant un corps muqueux discrètement acanthosique, mais nettement papillomateux, parfois hyperpigmenté. Certains patients diabétiques de Type II développent un acanthosis nigricans qui représente un état extrême de xérose. L'acanthosis nigricans est le marqueur cutané d'un groupe hétérogène de désordres endocriniens caractérisés par une insulino-résistance (30-32), ce qui peut être le cas dans le diabète de Type II. Le développement de l'acanthosis nigricans pourrait s'expliquer par l'excès d'insuline se fixant sur les récepteurs au facteur de croissance insuline-like, présents sur les kératinocytes et les fibroblastes. La survenue d'un acanthosis nigricans pourrait être un marqueur de risque pour des complications micro- et macrovasculaires (5).

5) ALTÉRATIONS ANNEXIELLES

Les dystrophies unguéales sont fréquentes chez le patient diabétique, mais non spécifiques: lignes de Beau, ptérygium, onycholyse, coloration jaunâtre, hémorragies punctiformes peuvent être observés (33). L'aspect dystrophique des ongles s'accroît en hiver (34), reflet du flux capillaire réduit sous l'influence du froid ainsi qu'en témoignent les mesures au laser-Doppler.

Les cheveux deviennent fins, fragiles et raréfiés. La pilosité corporelle peut également se réduire.

Des troubles de la sudation résultent de la neuropathie autonome. Au niveau plantaire, la sudation est réduite voire abolie.

6) PRURIT

Le prurit, parfois prédominant au niveau génital, est un symptôme courant au cours du diabète (35, 36). Il est probablement dû à une perturbation de la libération de neuropeptides dans la peau (37-39).

7) LIPODYSTROPHIE MEMBRANEUSE

La lipodystrophie membraneuse consiste en la formation de cavités pseudo-kystiques dans l'hypoderme, faisant suite à la nécrose de lobules adipeux (40). L'aspect histologique est très particulier par la présence d'une coque hyaline entourant la lésion. Cette affection est plus fréquente chez les patients diabétiques.

8) SYNDROME DE LA MAIN DIABÉTIQUE TROPICALE

Le syndrome de la main diabétique tropicale est une complication sévère du diabète qui n'a été rapportée qu'en Afrique et en Inde. Il s'agit d'une pathologie de l'hypoderme qui se nécrose pouvant conduire à une septicémie ou à une gangrène du membre supérieur (41). Bien souvent, un traumatisme mineur est à l'origine de ce syndrome.

II. MODIFICATIONS CUTANÉES INDIRECTEMENT INDUITES

1) COMPLICATIONS INFECTIEUSES

Il n'est pas clairement démontré que les patients diabétiques bien équilibrés sont plus susceptibles aux infections cutanées bactériennes communes que la population normale. Le contrôle de l'infection est cependant défaillant, et il est important que tout diabétique conserve une barrière mucocutanée intacte. Les dermatophyties ne semblent pas non plus davantage fréquentes, mais elles peuvent servir de porte d'entrée à d'autres agents infectieux. Ces infections doivent donc être recherchées et traitées soigneusement.

Les infections cutanéomuqueuses à *Candida* spp peuvent être un indicateur précoce d'un diabète méconnu ou d'un diabète mal équilibré. Elles se présentent sous plusieurs formes : perlèche chez l'enfant, onychomycose avec ou sans paronychie récidivante (42), intertrigo, vulvo-vaginite, balano-posthite. Nous avons pu montrer que l'adhésion et la croissance du *Candida albicans* est plus importante sur couche cornée prélevée chez

des patients diabétiques que sur couche cornée normale d'une population témoin (43).

Une attention particulière doit être portée à des infections nettement plus rares, mais qui peuvent être fatales. L'otite externe à *Pseudomonas aeruginosa* en est un exemple. L'hyperglycémie favorise également les infections par des organismes opportunistes, comme les zygomycètes mucorales qui pénètrent à la faveur d'effractions cutanées ou muqueuses. La mucormycose en est un exemple classique (44).

2) ALTÉRATIONS MÉTABOLIQUES SECONDAIRES

Les patients diabétiques présentent parfois une xanthochromie en partie due à la xérose. Chez certains, une caroténémie accrue participe également à cette coloration particulière de la peau.

Des xanthomes éruptifs d'apparition brutale sont observés en cas d'hypertriglycéridémie majeure chez les diabétiques mal équilibrés. Papules jaunâtres avec halo érythémateux, groupées surtout sur les surfaces d'extension, ces xanthomes régressent dès qu'un meilleur équilibre métabolique est atteint. Les lésions correspondent à une surcharge lipidique des dendrocytes périvasculaires (2).

3) MALADIES ASSOCIÉES

La prévalence du diabète insulino-dépendant est accrue au cours de pathologies cutanées d'origine vraisemblablement auto-immunitaire comme le vitiligo et la pelade (5, 45). Elle est également accrue au cours de la dermatite herpétiforme, ces affections étant associées aux HLA B8 et DR3. D'autres pathologies auto-immunes, en particulier les thyroïdites auto-immunes et l'anémie de Biermer, sont plus fréquemment associées au diabète de Type I. En revanche, l'association de multiples pathologies auto-immunes, y compris le diabète de Type I, dans le cadre du syndrome auto-immun multiple est beaucoup plus rarement signalée dans la littérature (45).

L'association au syringome à cellules claires éruptif généralisé est aussi bien documentée (46). Certains syndromes génétiques rares associent également le diabète à diverses lésions cutanées.

4) SYNDROME DU GLUCAGONOME

Ce syndrome rare associe une tumeur des cellules alpha des îlots de Langerhans du pancréas sécrétant du glucagon à des lésions cutanées très caractéristiques, appelées érythème nécrolytique migratoire. Ce dernier se traduit cliniquement

par une éruption érythémato-squameuse polymorphe atteignant spécifiquement les zones périfolliculaires et les plis. Les lésions revêtent un aspect annulaire, circonscrit avec collerette squameuse périphérique et une possible érosion centrale. S'y associent une glossite, une diarrhée, une perte de poids, une anémie ainsi qu'un diabète ou une diminution de la tolérance au glucose. Histologiquement les lésions se caractérisent par une pâleur, due à un œdème du tiers supérieur du corps muqueux de Malpighi.

Tous les cas d'érythème nécrolytique migratoire n'entrent pas dans le cadre du syndrome du glucagonome. De telles lésions sont observables dans l'acrodermatite entéropathique, au cours d'hyperalimantation parentérale, dans la pellagre, ainsi qu'en cas d'affections hépatiques avec hypoalbuminémie. Nous avons également rapporté un cas chez un patient présentant des taux sériques importants de glucagon de haut poids moléculaire sans néoplasie décelable (47).

La présence de l'érythème nécrolytique migratoire au cours du glucagonome résulte plus probablement de modifications métaboliques secondaires que d'un effet direct du glucagon. Les lésions régressent rapidement lorsque la tumeur est réséquée.

5) COMPLICATIONS DU TRAITEMENT ANTIDIABÉTIQUE

Des complications iatrogènes se produisent aussi bien avec l'insuline (48) qu'avec les anti-diabétiques oraux. Près de 1 à 5 % des patients traités par sulfonurées développent une réaction cutanée allergique. Il s'agit le plus souvent d'un rash maculopapuleux se produisant au cours du premier mois de traitement et disparaissant malgré sa poursuite. Urticaire, éruption lichénoïde et des réactions plus graves de type dermatite exfoliative diffuse, syndrome de Stevens Johnson et nécrolyse épidermique ont été signalés. Les sulfonurées sont également des agents photosensibilisants. Des épisodes de flush, surtout après absorption d'alcool, se produiraient chez 10 à 15 % des patients traités par chlorpropamide.

CONCLUSION

Les modifications métaboliques du diabète ont un impact majeur sur la peau. Le réseau microvasculaire est particulièrement affecté, en particulier la fonction des cellules endothéliales, des péricytes et des dendrocytes. La glycation non enzymatique de diverses macromolécules joue également un rôle prépondérant. La plupart des manifestations cliniques au niveau de la peau des patients diabétiques correspondent à

une pathologie des membranes basales vasculaires, à une cohésion accrue entre les fibrilles de collagène, et à un déficit du processus de la desquamation physiologique.

RÉFÉRENCES

1. Perez IM, Kohn SR.— Cutaneous manifestations of diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **30**, 519-531.
2. Piérard-Franchimont C, Piérard GE, Lefebvre P.— Manifestations cutanées du diabète. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 348-354.
3. Romano G, Moretti G, Di Benedetto, et al.— Skin lesions in diabetes mellitus : prevalence and clinical correlations. *Diab Res Clin Pract*, 1998, **39**, 101-106.
4. Chiheb S, Khadir K, Jarmouni R, et al.— Manifestations cutanées du diabète : à propos de 358 cas. *Nouv Dermatol*, 2002, **21**, 64-67.
5. Diris N, Colomb M, Leymarie F, et al.— Dermatoses non infectieuses au cours du diabète sucré. Etude prospective de 308 malades. *Ann Dermatol Vénereol*, 2003, **130**, 1009-1014.
6. Rendell M, Bamisedun O.— Diabetic cutaneous microangiopathy. *Am J Med*, 1992, **93**, 611-618.
7. Uccioli L, Monticone G, Russo F, et al.— Autonomic neuropathy and transcutaneous oxymetry in diabetic lower extremities. *Diabetologia*, 1994, **37**, 1051-1055.
8. Dyer DG, Dunn JA, Thrope S, et al.— Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest*, 1993, **91**, 2463-2469.
9. Shemer A, Bergman R, Linn S, et al.— Diabetic dermopathy and internal complications in diabetes mellitus. *Int J Dermatol*, 1998, **37**, 113-115.
10. Schittny JC, Yurchenco PD.— Basement membranes : molecular organization and function in development and disease. *Curr Opin Cell Bio*, 1989, **1**, 983-988.
11. Kolbe M, Kaufman JL, Friedman J, et al.— Changes in steady-state levels of mRNAs coding for type IV collagen, laminin and fibronectin following capillary basement membrane thickening in human adult onset diabetes. *Connect Tissue Res*, 1990, **25**, 77-85.
12. Lowitt MH, Dover JS.— Necrobiosis lipoidica. *J Am Acad Dermatol*, 1991, **25**, 735-748.
13. Yosipovitch G, Hodak E, Vardi P, et al.— The prevalence of cutaneous manifestations in IDDM patients and their association with diabetes risk factors and microvascular complications. *Diabetes Care*, 1998, **21**, 506-509.
14. Boulton AJM, Cutfield RG, Abouganem D, et al.— Necrobiosis lipoidica diabetorum: a clinicopathologic study. *J Am Acad Dermatol*, 1988, **18**, 530-537.
15. Piérard GE, Arrese Estrada J, Piérard-Franchimont C, Deleixhe-Mauhin F.— Is there a link between dendrocytes, fibrosis and sclerosis ? *Dermatologica*, 1990, **181**, 264-265.
16. Quimby SR, Muller SA, Schroeter AL.— The cutaneous immunopathology of necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch Dermatol*, 1988, **124**, 1364-1371.
17. Binazzi M, Simonetti V.— Granuloma annulare, necrobiosis, lipoidica, and diabetic disease. *Int J Dermatol*, 1988, **27**, 576-579.

18. Rosebloom AL, Silverstein JH, Lezotte DC, et al.— Limited joint mobility in childhood diabetes mellitus indicates increased risk for microvascular disease. *N Engl J Med*, 1981, **305**, 191-194.
19. Brik R, Berant M, Vardi P.— The scleroderma-like syndrome of insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Metab Rev*, 1991, **7**, 120-128.
20. Huntley AC, Walter RM.— Quantitative determination of skin thickness in diabetes mellitus : relationship to disease parameters. *J Med*, 1990, **21**, 257-264.
21. Nikkels-Tassoudji N, Henry F, Letawe C, et al.— Mechanical properties of diabetic waxy skin. *Dermatology*, 1996, **192**, 19-22.
22. Piérard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Lefèbvre P, et al.— Subclinical skin stiffening in adults suffering from type 1 diabetes mellitus. A comparison with Raynaud's syndrome. *J Med Eng Technol*, 1998, **22**, 206-210.
23. Collier A, Patrick AW, Bell D, et al.— Relationship of skin thickness to duration of diabetes, glycemic control and diabetic complications in male IDDM patients. *Diabetes Care*, 1989, **12**, 309-312.
24. Forst T, Kann P, Pftzner A, et al.— Association between «diabetic thick skin syndrome» and neurological disorders in diabetes mellitus. *Acta Diabetol*, 1994, **31**, 73-77.
25. Yosipovitch G, Loh KC, Hock OB.— Scleroderma-like skin changes in patients with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 2003, **49**, 109-111.
26. Rapini RP, Hebert AA, Drucker CR.— Acquired perforating dermatosis : evidence for combined transepidermal elimination of both collagen and elastic fibers. *Arch Dermatol*, 1989, **125**, 1074-1078.
27. Toonstra J.— Bullosis diabeticorum. *J Am Acad Dermatol*, 1985, **13**, 799-805.
28. Webster GF, Iozzo RV, Schwartzman RJ, et al.— Reflex sympathetic dystrophy : occurrence of chronic edema and non immune bullous skin lesions. *J Am Acad Dermatol*, 1993, **28**, 29-32.
29. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Biopsies de surface et maladies cutanées. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 7-15.
30. Cruz PD Jr, Hud JA Jr.— Excess insulin binding to insulin-like growth factor receptors : proposed mechanism for acanthosis nigricans. *J Invest Dermatol*, 1992, **98**, 82S-85S.
31. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE.— Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Ped Dermatol*, 2002, **19**, 12-14.
32. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE.— Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 199-203.
33. Greene RA, Scher RK.— Nail changes associated with diabetes mellitus. *J Am Acad Dermatol*, 1987, **16**, 1015-1021.
34. Piérard-Franchimont C, Jebali A, Ezzine N, et al.— Seasonal variations in polymorphic nail surface changes associated with diabetes mellitus. *J Eur Acad Dermatol*, 1996, **7**, 182-183.
35. Neilly JB, Martin A, Simpson N, et al.— Pruritus in diabetes mellitus : investigation of prevalence and correlation with diabetes control. *Diabetes Care*, 1986, **9**, 273-275.
36. Piérard-Franchimont C, Nikkels-Tassoudji N, Piérard GE.— Le prurit généralisé. *Rev Med Liège*, 1995, **50**, 163-170.
37. Levy DM, Terenghi G, Gu XH.— Immunohistochemical measurements of nerves and neuropeptides in diabetic skin : relationship to tests of neurological function. *Diabetologia*, 1992, **35**, 889-897.
38. Nikkels-Tassoudji N, Nikkels AF, Piérard GE.— Neuropeptides cutanés. *Nouv Dermatol*, 1994, **13**, 767-772.
39. Fraiture AL, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— L'axe neuro-sensoriel cutané et le système neuro-immuno-cutané. *Rev Med Liège*, 1998, **53**, 676-679.
40. Lapière ChM, Piérard GE, de la Brassinne M.— Lipodystrophie membraneuse de la peau. *Nouv Dermatol*, 1987, **6**, 490.
41. Abbas G, Archibald K.— Tropical diabetic hand syndrome. Epidemiology, pathogenesis, and management. *Am J Clin Dermatol*, 2005, **6**, 21-28.
42. Piérard GE, Piérard-Franchimont C.— The nail under fungal siege in patients with type II diabetes mellitus. *Mycoses*, in press
43. Rurangirwa A, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Growth of *Candida albicans* on the stratum corneum of diabetic and non-diabetic patients. *Mycoses*, 1990, **33**, 253-255.
44. Flagothier C, Arrese JE, Piérard GE, Quatresooz P.— Cutaneous mucormycosis. *Postgrad Med J*, in press.
45. Klisnick A, Schmidt J, Dupond JL, et al.— Le vitiligo au cours des syndromes auto-immuns multiples : étude rétrospective de 11 observations et revue de la littérature. *Rev Med Int*, 1998, **19**, 348-352.
46. Piérard-Franchimont C, Arrese Estrada J, Piérard GE.— Syringome à cellules claires. Association au diabète ? *Nouv Dermatol*, 1992, **11**, 79-81.
47. Franchimont C, Piérard GE, Luyckx AS, et al.— Angioplasic necrolytic migratory erythema. Unique association of necrolytic migratory erythema, extensive angioplasia, and high molecular weight glucagon-like polypeptide. *Am J Dermatopathol*, 1982, **4**, 485-495.
48. Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE.— Complications cutanées de l'insulinothérapie. Un problème iatrogène sur le déclin. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 564-565.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof GE Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.