

L'IMAGE DU MOIS

Acanthosis nigricans juvénile

G. SZEPETIUK (1), B. LETOT (2), T. HERMANNS-LÊ (3), G.E. PIÉRARD (4)



Figure 1 : Acanthosis nigricans juvénile

PRÉSENTATION CLINIQUE

Un enfant prépubère en surcharge pondérale présente une pigmentation prononcée de la nuque et du cou. La texture de cette zone de la peau est veloutée à certains endroits et rugueuse à d'autres. Quelques plicatures prononcées ont un aspect plus normal dans leur partie profonde. Aucune autre manifestation pathologique n'est apparente à l'examen clinique. L'aspect est typique d'un acanthosis nigricans juvénile qui mérite une attention particulière au-delà de la pathologie cutanée.

COMMENTAIRES

L'acanthosis nigricans se présente classiquement comme des placards cutanés symétriques souvent mal limités, de pigmentation brunâtre, à surface veloutée ou verruqueuse, localisés principalement au niveau de la nuque, des plis axillaires inguinaux, ou d'autres plis de flexion (1). D'un point de vue anatomo-pathologique, les lésions sont caractérisées par une hyperkératose orthokératosique avec papillomatose épidermique et par une infiltration du derme par des glycosaminoglycane. L'acanthosis nigricans résulte de l'action d'un ou de plusieurs facteurs de croissance stimulant des récepteurs cellulaires au niveau des kératinocytes et les fibroblastes dermiques.

Les mécanismes physiopathologiques de l'acanthosis nigricans sont sous la dépendance des maladies au cours desquelles il se développe.

Les circonstances d'apparition d'un acanthosis nigricans sont nombreuses. Il existe quelques maladies génétiques où la dermatose représente un des signes cliniques (2). Cependant, les circonstances les plus fréquentes au cours desquelles se développe un acanthosis nigricans laissent envisager le rôle d'endocrinopathies responsables d'un hyperinsulinisme et parfois d'un état d'hyperandrogénie (3, 4). En effet, la peau est à la fois un organe effecteur et récepteur important dans le contexte de la neuroendocrinologie. Des synthèses d'hormones et de neuromédiateurs ont lieu dans la peau et on y retrouve également des récepteurs spécifiques pour ces molécules (5-8).

Six types différents d'acanthosis nigricans sont individualisés, leur caractéristique la plus fréquente étant l'existence d'une insulino-résistance.

A. *L'acanthosis nigricans héréditaire bénin* est de transmission autosomique dominante. Aucune endocrinopathie n'est associée à cet état.

B. *L'acanthosis nigricans bénin* est associé à un certain degré de résistance à l'insuline accompagné d'une surcharge pondérale. Le syndrome associe une hyperandrogénie, une résistance à l'insuline et un acanthosis nigricans (HAIR-AN syndrome) (9). Les femmes sont électivement touchées avec des taux circulants d'androgènes augmentés. La survenue précoce d'une pilosité pubienne avant l'âge de 8 ans peut annoncer ce syndrome. C'est l'hyperinsulinémie chronique qui pourrait induire une hyperandrogénie ovarienne.

C. *Le pseudo-acanthosis nigricans* est une complication bénigne et réversible de l'obésité. Il est plus souvent rencontré chez les sujets à peau pigmentée. Le lien entre obésité et insulino-résistance périphérique serait responsable de cette dermatose (10-12).

D. *L'acanthosis nigricans iatrogène* est induit par plusieurs médicaments, en particulier l'acide nicotinique et l'acide fusidique. La responsabilité de la contraception estroprogestative a également été rapportée.

E. *L'acanthosis nigricans paranéoplasique* touche indifféremment les deux sexes. La néoplasie maligne sous-jacente est généralement un adénocarcinome gastrique. Des cancers d'autres segments du tube digestif, ou des ovaires, de la prostate et des poumons sont parfois retrouvés. Il en est de même pour certains lymphomes, des

(1) Etudiant en médecine, (2) Collaborateur ULg, (3) Maître de Conférences, Consultant expert clinique, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie, Liège.

carcinomes spinocellulaires et le mélanome. Dans ce cas, et contrairement aux autres formes d'acanthosis nigricans, une atteinte muqueuse est possible (13).

F. *L'acanthosis nigricans naevioïde* est rare, caractérisé par sa topographie unilatérale et localisée, sans maladie endocrinienne sous-jacente. Sa signification reste incertaine.

L'insuline stimule la synthèse d'ADN et la prolifération des kératinocytes en agissant sur les récepteurs à l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1). Ces récepteurs sont normalement sensibles aux petites molécules d'IGF-1 dont la structure est proche de celle de l'insuline, et qui constituent normalement le second messager de l'hormone de croissance (14). En cas de résistance périphérique à l'insuline, cette hormone peut alors interagir avec les récepteurs à l'IGF-1 et déclencher l'épaississement épidermique (3, 4, 11, 15-17).

Dans les formes d'acanthosis nigricans paranéoplasique, le rôle d'une synthèse ectopique néoplasique de TGF- α (Transforming Growth Factor) ou d'EGF (Epidermal Growth Factor) est possible (18-20).

TRAITEMENT

La vigilance s'impose pour détecter les rares cas d'acanthosis nigricans associés à des auto-anticorps anti-insuline, généralement dans le cadre de maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux (18). La brusque levée de l'insulino-résistance en cas de corticothérapie générale peut précipiter des hypoglycémies brutales sévères. Dans ces cas, il est donc de règle d'instaurer la corticothérapie d'une manière très progressive (21, 22).

Dans les autres situations qui sont plus fréquentes, c'est avant tout la lutte contre les facteurs d'insulino-résistance (surcharge pondérale, diabète déséquilibré, endocrinopathie sous-jacente) qu'il faut privilégier afin d'espérer, mais sans certitude, une disparition de l'acanthosis nigricans (23). En tout état de cause, il n'existe pas de traitement totalement satisfaisant de cette affection, même en cas de traitement de la maladie primitive, ce dont témoigne la diversité des traitements topiques ou par laser qui ont été proposés (4, 24-26).

Dans les acanthosis nigricans paranéoplasiques, la chimiothérapie peut parfois améliorer l'aspect clinique de la dermatose (27).

CONCLUSION

L'acanthosis nigricans représente un marqueur cutané ayant une double signification. D'une part, il peut être un marqueur d'une néoplasie profonde, il s'agit alors d'un syndrome paranéoplasique. D'autre part, et beaucoup plus fréquemment, il s'agit d'un marqueur d'insulino-résistance secondaire à des maladies endocriniennes ou, plus rarement, auto-immunes.

BIBLIOGRAPHIE

1. Schwartz RA.— Acanthosis nigricans. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 1-19.
2. Torly D, Bellus GA, Munro CS.— Genes, growth factors and acanthosis nigricans. *Br J Dermatol*, 2002, **147**, 1096-1101.
3. Hermanns-Lê T, Hermanns JF, Piérard GE.— Juvenile acanthosis nigricans and insulin resistance. *Pediatr Dermatol*, 2002, **19**, 12-14.
4. Hermanns-Lê T, Scheen A, Piérard GE.— Acanthosis nigricans associated with insulin resistance : pathophysiology and management. *Am J Clin Dermatol*, 2004, **5**, 199-203.
5. Slominski A, Wortsman J.— Neuroendocrinology of the skin. *Endocr Rev*, 2000, **21**, 457-487.
6. Slominski A, Wortsman J, Kohn L, et al.— Expression of hypothalamic-pituitary-thyroid axis related genes in the human skin. *J Invest Dermatol*, 2002, **119**, 1449-1455.
7. Slominski A.— Neuroendocrine system of the skin. *Dermatology*, 2005, **21**, 199-208.
8. Quatresooz P, Piérard-Franchimont C, Kharfi M, et al.— Skin in maturity. The endocrine and neuroendocrine pathways. *Int J Cosmet Sci*, sous presse.
9. Esperanza LE, Fenske NA.— Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans (AIR-AN) syndrome : spontaneous remission in a 15-year-old girl. *J Am Acad Dermatol*, 1996, **34**, 892-897.
10. Moller DE, Flier JS.— Insulin resistance - mechanisms, syndromes and implications. *N Engl J Med*, 1991, **325**, 938-948.
11. Jaffiol C, Rouard M, Mcari F, et al.— Résistance à l'insuline : du diagnostic clinique à la génétique moléculaire. *Bull Acad Natl Med*, 1999, **183**, 1761-1775.
12. Kuroki R, Sadamoto Y, Imamura M, et al.— Acanthosis nigricans with severe obesity, insulin resistance and hypothyroidism. Improvement by diet control. *Dermatology*, 1999, **198**, 164-166.
13. Ramirez-Amador V, Esquivel-Pedraza L, Callabero-Mendoza E.— Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans. *J Oral Pathol Med*, 1999, **28**, 278-281.
14. 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.
15. Humbert P, Nguyen N.— Physiopathologie de l'acanthosis nigricans. *Ann Dermatol Venereol*, 1998, **125**, 851-855.

16. Downs AM, Kennedy CT.— Somatotrophin-induced acanthosis nigricans. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 390-391.
17. Rique S, Nogues C, Ibanez L, et al.— Identification of three novel mutations in the insulin receptor gene in type A insulin resistant patients. *Clin Genet*, 2000, **57**, 67-69.
18. Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, et al.— Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trelat, and multiple acrochordons. *N Engl J Med*, 1987, **317**, 1582-1587.
19. Wilgenbus K, Lentner A, Kuckelkorn R, et al.— Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumor by transforming growth factor alpha. *Arch Dermatol Res*, 1992, **284**, 266-270.
20. Koyama S, Ikeda K, Sato M, et al.— Transforming growth factor-alpha (TGF-alpha)-producing gastric carcinoma with acanthosis nigricans : an endocrine effect of TGF alpha in the pathogenesis of cutaneous paraneoplastic syndrome and epithelial hyperplasia of the esophagus. *J Gastroenterol*, 1997, **32**, 71-77.
21. Baird JS, Johnson JL, Elliott-Mills JS, et al.— Systemic lupus erythematosus, acanthosis nigricans, hyperpigmentation and insulin receptor antibody. *Lupus*, 1997, **6**, 275-278.
22. Magsino CH, Spencer J.— Insulin receptor antibodies and insulin receptor. *South Med J*, 1999, **92**, 717-719.
23. Taylor SI, Arioglu E.— Syndromes associated with insulin resistance and acanthosis nigricans. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*, 1998, **9**, 419-439.
24. Akovyan VA, Talanin NY, Arifov SS, et al.— Successful treatment of acanthosis nigricans with etretinate. *J Am Acad Dermatol* 1994, **31**, 118-120.
25. Bohm M, Luger TA, Metze D.— Treatment of mixed type acanthosis nigricans with topical calcipotriol. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 932-934.
26. Bredlich RO, Krahn G, Kunzi-Rapp K, et al.— Continuous wave carbon dioxide laser therapy in pseudoacanthosis nigricans. *Br J Dermatol*, 1998, **139**, 937-938.
27. Anderson SH, Hudson-Peacock M, Muller AF.— Malignant acanthosis nigricans : potential role of chemotherapy. *Br J Dermatol*, 1999, **141**, 714-716.