Revues Générales
Cancérologie

Les dermatoses paranéoplasiques

RÉSUMÉ : Les dermatoses paranéoplasiques doivent être bien connues du dermatologue mais aussi de tous les internistes en raison de leur grand intérêt diagnostique. Elles peuvent être un signe de découverte d'un cancer profond inconnu et permettent un traitement précoce de ce dernier. Elles peuvent être un signe de récidive d'un cancer connu et traité. Hélas, le plus souvent elles sont le signe d'accompagnement d'un cancer connu évolué.

Pour cette revue, nous utiliserons la classification probabiliste des dermatoses paranéoplasiques.

→ **A. LASEK, D. LEBAS, P. MODIANO**
Service de Dermatologie
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul,
Université Catholique,
LILLE.

Les syndromes paranéoplasiques dont font partie les dermatoses paranéoplasiques dépendent du cancer sans être liés à un processus métastatique. Les dermatoses paranéoplasiques sont la conséquence indirecte de l'évolution d'un processus néoplasique interne. Elles doivent classiquement suivre l'histoire naturelle du cancer en ayant une évolution parallèle : apparaissant avec lui, disparaissant lors du traitement curatif du cancer, réapparaissant lors des rechutes. Leur fréquence est estimée à 7 à 15 % des cancers diagnostiqués [1].

La classification est difficile, c'est pour cela que plusieurs classifications ont été proposées :
– classifications anatomocliniques en fonction du type de lésion élémentaire,
– classifications pathogéniques en fonction du mécanisme (métabolique, hormonal, immunologique),
– classification chronologique suivant l'apparition de la dermatose par rapport au diagnostic du cancer.

Ces classifications ne sont pas satisfaisantes, c'est pourquoi nous suivrons, lors de cette description, la classification probabiliste (***tableau I***) avec les

DPN obligatoires	DPN facultatives	DPN controversées
AN et apparentés	Dermatomyosite	Leser-Trélat
Bazex	Ichtyose acquise	Ongles jaunes
Fasciite palmaire	Vascularite	Pemphigoïde
Glucagonome	Syndrome vasculaire paranéo	Erythème annulaire centrifuge
Hypertrichose lanugineuse acquise	Dermatose neutrophilique	Dermatose à IgA EBA
Erythema gyratume repens	Prurit	Pityriasis rotunda
Pemphigus paranéo	Hyperkératose filiforme palmoplantaire	Urticaire
Ostéoarthropathie hypertrophiante		Etats sclérodermiformes Raynaud

Tableau I : Classification probabiliste des dermatoses paranéoplasiques.

dermatoses paranéoplasiques obligatoires, les dermatoses paranéoplasiques facultatives et, enfin, les dermatoses paranéoplasiques controversées. Cette classification est plus en adéquation avec la pratique clinique.

Dermatoses paranéoplasiques obligatoires

1. Acanthosis nigricans paranéoplasique

C'est la plus fréquente des dermatoses paranéoplasiques et la première décrite par Darier en 1883, associée de façon privilégiée à un adénocarcinome gastrique. 20 % des *acanthosis nigricans* (***fig. 1***) sont paranéoplasiques, avec un cancer abdominal dans 90 % des cas, dont l'adénocarcinome gastrique dans 64 % [2]. Les autres causes d'*acanthosis nigricans* sont endocriniennes, familiales, médicamenteuses et idiopathiques.

Alors, quand penser à un *acanthosis nigricans* paranéoplasique ? L'âge de début supérieur à 40 ans avec une évolution rapide et l'atteinte des muqueuses avec un aspect papillomateux (***fig. 2***) sont évocateurs, de même que le prurit que l'on rencontre dans 40 % des cas et l'association avec des verrues séborrhéiques d'apparition explosive (signe de Leser-Trelat). Enfin, la papillomatose cutanée floride et la pachydermatoglyphie (***fig. 3***) sont spécifiques de l'*acanthosis nigricans* paranéoplasique.

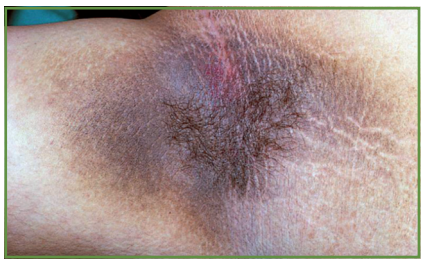

Fig. 1 : Acanthosis nigricans.

Fig. 2 : Atteinte des muqueuses avec aspect papillomateux.

Fig. 3 : Pachydermatoglyphie.

La pachydermatoglyphie (ou *Tripe Palms*) est associée dans 75 % des *acanthosis nigricans*, faisant préférer le terme d'*acanthosis palmaris*. La pachydermatoglyphie est associée à un cancer dans 90 % des cas quand elle est associée avec l'*acanthosis nigricans*, il s'agit surtout d'adénocarcinome gastrique, 35 % contre 12 % sans *acanthosis nigricans*, quand elle est isolée, elle est associée dans 53 % des cas avec le cancer du poumon.

2. Acrokératose paranéoplasique de Bazex

Ce syndrome atteint préférentiellement les sujets de sexe masculin d'âge moyen. Il s'agit de plaques psoriasiformes, mal limitées, rouge violet, recouvertes de squames plus ou moins épaisses. La topographie est remarquable : bilatérale, symétrique et distale avec atteinte de l'extrémité des membres (***fig. 4*** et ***5***), pavillons des oreilles (***fig. 6***), pyramide nasale, plus rarement et dans les formes évoluées sur les coudes et les genoux. L'atteinte unguéale est fréquente (3/4 des cas), plus ou moins sévère. Un caractère hyperpigmenté est volontiers noté chez les phototypes foncés. Une kératodermie palmoplantaire aux points de pression est classique. Le diagnostic est clinique, l'histologie est non spécifique. La néoplasie concerne

Fig. 4 : Acrokératose paranéoplasique de Bazex avec atteinte des mains.

Fig. 5 : Acrokératose paranéoplasique de Bazex avec atteinte des pieds.

Fig. 6 : Acrokératose paranéoplasique de Bazex avec atteinte du pavillon.

Revues Générales
Cancérologie

la filière aérodigestive supérieure et les poumons dans plus de 75 % des cas. C'est cette atteinte clinique qui permet bien souvent (67 %) le diagnostic d'une néoplasie inconnue.

En cas de suspicion de syndrome de Bazex, les examens viseront dans un premier temps à éliminer les causes les plus fréquentes : radiographie de thorax, examen ORL, fibroscopie œsogastroduodénale. En cas de négativité, un bilan morphologique du corps entier doit être réalisé. Ce bilan, s'il est négatif et en cas de suspicion forte de syndrome de Bazex, doit être renouvelé à trois mois, les lésions cutanées pouvant précéder le cancer [3].

3. Fasciite palmaire associée à des polyarthralgies

Décrit en 1982, il s'agit d'un syndrome paranéoplasique rare touchant préférentiellement les femmes d'âge moyen [4]. Les symptômes sont cutanés et articulaires, pouvant être simultanés ou successifs. Les signes articulaires prédominent aux membres supérieurs avec des arthralgies de tonalités inflammatoires entraînant une diminution des capacités de mobilisation. L'atteinte cutanée consiste en un érythème palmaire avec fibrose sous-jacente à la palpation. Le diagnostic est clinique. Le cancer le plus fréquent est le cancer ovarien, mais d'autres tumeurs ont été rapportées.

4. Glucagonome [5, 6]

L'érythème nécrolytique migrateur est une éruption cutanée rouge sombre, annulaire à centre érosif et exsudatif, qui débute aux parties génitales et dans les plis (***fig. 7, 8, 9***). Il s'étend ensuite au tronc et aux zones péri-orificielles et peut être associé à une glossite. Sur le plan histologique, on observe un œdème associé à une nécrose superficielle de l'épiderme donnant un aspect en tranche napolitaine. Les cancers associés sont le glucagonome sporadique ou intégré

Fig. 7 : Glucagonome.

Fig. 8 : Glucagonome.

Fig. 9 : Glucagonome.

dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Le glucagonome est une tumeur neuro-endocrine pancréatique le plus souvent maligne qui se développe aux dépens des cellules A des îlots pancréatiques sécrétant du glucagon. Il doit être évoqué devant la triade altération de l'état général, érythème nécrolytique migrateur et diabète. Le traitement repose en l'exérèse chirurgicale de la tumeur pancréatique et des métastases hépatiques, associée à des analogues de la somatostatine qui bloquent la sécrétion de glucagon.

5. Hypertrichose lanugineuse acquise

Il s'agit d'une dermatose paranéoplasique vraie et rare. Cinquante cas ont été rapportés dans la littérature depuis la première description par Turner en 1865. Le mécanisme physiopathologique reste inconnu. Les hypothèses évoquées sont soit la sécrétion par la tumeur d'un facteur sérique, soit une carence nutritionnelle. Le diagnostic est clinique avec l'apparition de duvet blanc ou blond soyeux, long de quelques centimètres sur la peau glabre (face, tronc, membres). Il n'y a pas de modification des zones pileuses normales ni de virilisation. On peut noter parfois des papules de la langue. Les cancers associés sont les cancers colorectaux, pulmonaires, mammaires et utérins. Les diagnostics différentiels sont l'hypertrichose lanugineuse congénitale, l'hirsutisme, l'hypertrichose lanugineuse acquise médicamenteuse (ciclosporine, minoxidil) ou endocrinienne (porphyrie, dysthyroïdie).

6. L'erythema gyratum repens

C'est une dermatose paranéoplasique obligatoire mais rare, l'aspect clinique est spectaculaire, fait de festons érythémateux, à peine surélevés, bordés d'une fine collerette squameuse augmentant de plusieurs centimètres par jour en dessinant volutes, spirales et arabesques telles des nervures de bois de cyprès sur tout le corps avec prédominance au tronc (***fig. 10***).

Le sex ratio est de deux hommes pour une femme et l'âge moyen de survenue est de 63 ans. Sur les 49 cas rapportés dans la littérature, 42 sont d'origine paranéoplasique avec une rentabilité de 85 %. Cette dermatose peut précéder le cancer de 7 mois en moyenne.

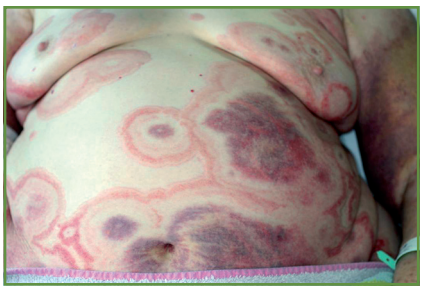

Fig. 10 : Erythema gyratum repens.

Les cancers les plus fréquents associés sont les carcinomes pulmonaires (32 %), les carcinomes œsophagiens ou mammaires sont plus rares (6 ou 7 %). S'associe parfois à cette éruption serpigineuse une hyperkératose palmoplantaire ou une ichtyose [7].

7. Le pemphigus paranéoplasique

Il est caractérisé par un polymorphisme clinique avec des érosions de la cavité buccale nécrotiques et des bulles superficielles prédominant sur le tégument évoluant vers des nécroses kératinocytaires et quelques lésions à type de bulles tendues pouvant ressembler à des bulles de pemphigoïde et d'érythème polymorphe (***fig. 11***).

En immuno-fluorescence directe, la caractéristique est un double marquage comme on peut le rencontrer dans une pemphigoïde avec un aspect linéaire à la jonction dermo-épidermique et un aspect de maille au niveau épidermique comme on peut le rencontrer dans un pemphigus (***fig. 12***).

Fig. 11 : Pemphigus paranéoplasique.

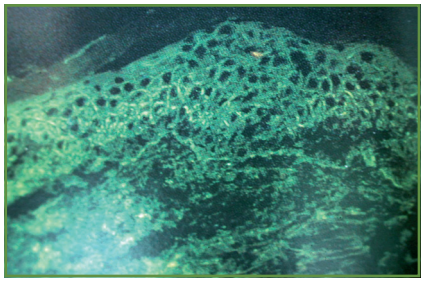

Fig. 12 : Double fixation IF directe.

L'immuno-fluorescence indirecte positive sur des substrats de vessie ou foie de rat est caractéristique du pemphigus paranéoplasique.

En immuno-transfert, on retrouve un profil réactif multi-antigénique avec desmoplaquine 1 et 2, antigène de la pemphigoïde bulleuse majeure, périplakine, desmogléine 3, témoignant d'une réponse des auto-anticorps à un complexe d'antigènes multiples lié à la tumeur.

Les cancers associés au pemphigus paranéoplasique sont : les hémopathies malignes avec la maladie de Hodgkin, le lymphome malin non hodgkinien, la leucémie lymphoïde chronique, les sarcomes, les thymomes et la maladie de Castelman.

L'atteinte respiratoire à type de bronchiolite oblitérante est un élément caractéristique de ce pemphigus paranéoplasique qui le différencie des pemphigus classiques et l'intègre au syndrome multi-organique auto-immun paranéoplasique [8].

Dermatoses paranéoplasiques facultatives

1. La dermatomyosite (*fig. 13, 14*)

Elle doit faire rechercher chez un adulte un cancer associé. En effet, une méta-analyse retrouve un risque relatif pour la dermatomyosite de 4,4 comparé à la polymyosite 2,1. Reprenant les différentes séries, cette association à un cancer peut être retrouvée entre 18 à 32 % des cas. Les cancers retrouvés sont les ovaires (RR = 10), le poumon (RR = 7), le pancréas, gastrique et lymphome avec RR à 3,5. D'autres séries asiatiques retrouvent des cancers ORL. Cette variété de cancers doit conduire systématiquement lors d'un diagnostic de dermatomyosite de l'adulte à la recherche d'un cancer sans spécificité d'organe.

Fig. 13 : Dermatomyosite apparaissant sur le visage.

Fig. 14 : Dermatomyosite de la main.

>>> Devant une dermatomyosite, il y a **des signes qui doivent faire rechercher un cancer :**
– la survenue après 45 ans,
– la résistance au traitement par corticothérapie à forte dose,
– la présence de nécroses ou d'ulcérations cutanée,
– l'absence de syndrome de chevauchement.

En revanche, certains critères sont controversés : le sexe, l'importance de l'atteinte musculaire et l'aspect de vascularite à l'histologie.

Une étude rétrospective sur 121 dermatomyosites retrouvait un âge supérieur à 52 ans, la présence de nécrose et la baisse du complément C4 comme facteur prédictif pour l'association d'un cancer à une dermatomyosite. Mais la

lymphopénie était un élément protecteur de cette association [9].

>>> La présence d'une dermatomyosite amyopathique est-elle de bon pronostic ?

Quand on reprend certaines séries, on note que l'on retrouve dans 14 % des cas un cancer profond. Il faut donc surveiller cette dermatomyosite amyopathique au moins pendant six ans, car l'atteinte musculaire et surtout l'apparition du cancer peuvent apparaître dans un délai long [10].

Le bilan à faire devant une dermatomyosite est bien sûr un examen clinique complet à la recherche d'une néoplasie associée, un scanner corps entier, un dosage du CA 125 et du CA 19.9, à la recherche de sang dans les selles et, chez la femme, une mammographie.

2. Le prurit/prurigo paranéoplasique (*fig. 15*)

Il se caractérise par son apparition précoce parfois quelques semaines à quelques mois avant les autres signes cliniques. Il est nocturne, insomniant et s'accompagne d'excoriations, d'hyper- ou hypopigmentation, de lichénification et de prurigo. Il est le plus souvent associé aux lymphomes, parfois à des tumeurs solides (carcinome hépatocellulaire, carcinome mammaire). Le mécanisme physiopathologique est mal connu. Sur le plan thérapeutique, on peut proposer des antihistaminiques, des inhibiteurs de la capture de la sérotonine, la naltrexone, le thalidomide, les neuroleptiques et la photothérapie [11].

Fig. 15 : Prurigo paranéoplasique.

3. Ichtyose acquise

Il s'agit d'une dermatose qui n'est pas toujours paranéoplasique. L'aspect clinique est similaire à ce qui est noté dans l'ichtyose vulgaire. Il s'agit de squames rhomboïdales sèches et kératosiques prédominant sur les zones d'extension des membres, le tronc (***fig. 16***), les extrémités. L'évolution est parallèle à la maladie. De nombreuses néoplasies ont été mentionnées, mais plus particulièrement des lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens [12].

4. Dermatose neutrophilique

L'aspect clinique du syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique aiguë fébrile) paranéoplasique ne se distingue pas de l'aspect constaté dans les autres formes de syndrome de Sweet. Cependant, il est plus volontiers récidivant. Il s'agit de plaques érythémateuses infiltrées dermiques et hypodermiques, bien délimitées, d'évolution centrifuge avec une dépression centrale. Les plaques atteignent préférentiellement le visage et la nuque, la face postérieure des avant-bras, les mains, les membres inferieurs et le tronc. Il existe souvent une altération de l'état général fébrile associée fréquemment à des arthralgies. Dans le bilan étiologique d'un syndrome de Sweet, il doit être évoqué systématiquement la possibilité d'une tumeur solide ou d'une hémopathie, même s'il ne s'agit pas de l'étiologie la plus fréquente (10 %). A noter qu'une anomalie à la numération formule sanguine (NFS) (autre que la polynucléose neutrophile) orientera plutôt vers une hémopathie [13].

Fig. 16 : Ichtyose.

Le *Pyoderma Gangrenosum* peut également être paranéoplasique. Le plus souvent, il s'agit d'une gammapathie monoclonale.

Dermatoses paranéoplasiques controversées

1. Le syndrome des ongles jaunes (*fig. 17*)

Il est défini par la triade dystrophie unguéale, lymphœdème et manifestations broncho-pulmonaires. Il peut être

Fig. 17 : Syndrome des ongles jaunes.

POINTS **FORTS**

- L'*acanthosis nigricans* est la plus fréquente des dermatoses paranéoplasiques. La présence d'une atteinte muqueuse et d'une pachydermatoglyphie est fortement évocatrice d'*acanthosis nigricans* paranéoplasique.
- La dermatomyosite de l'adulte peut être associée à une néoplasie variée dans 20 % des cas, nécessitant un bilan complet et régulier dans un suivi d'au moins six ans, car la dermatomyosite classique ou amyopathique peut précéder la néoplasie.
- L'efflorescence de kératoses séborrhéiques reste peu spécifique, mais il faut rester prudent lorsqu'elle survient brutalement chez un sujet jeune.
- L'acrokératose paranéoplasique de Bazex doit être évoquée en cas de lésions psoriasiformes des extrémités. La suspicion clinique doit amener à la réalisation d'examens complémentaires morphologiques. Trois quarts des cancers sont aérodigestifs supérieurs et pulmonaires.

associé à des maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde), des cancers, des affections broncho-pulmonaires, des médicaments (D-pénicillamine) ou être idiopathique. Sur le plan physiopathologique, il correspond à des anomalies du drainage lymphatique. Malheureusement, les traitements proposés sont inefficaces [14].

2. Le syndrome de Leser-Trélat

Il correspond à une efflorescence brutale de nombreuses kératoses séborrhéiques du tronc (***fig. 18***). Quelques cas ont été rapportés dans la littérature, associés à des adénocarcinomes digestifs, en particulier gastriques, mais aussi des cancers mammaires et rénaux [15]. Il a été décrit par Edmund Leser, chirurgien allemand (1853-1919), et Ulysse Trélat, chirurgien français (1828-1890). Le mécanisme incriminé est celui d'une augmentation des récepteurs à EGF dans la peau. Ce syndrome reste néanmoins controversé, les kératoses séborrhéiques étant communes chez les sujets âgés. Une étude prospective contrôlée comparant une population de 150 patients d'oncologie à une population témoin n'a pas mis en évidence d'association entre kératoses séborrhéiques et néoplasie [16]. Il faut quand même rester vigilant devant le caractère éruptif de kératoses séborrhéiques, surtout chez un sujet jeune.

Fig. 18 : Syndrome de Leser-Trélat.

Bibliographie

1. Abeloff MD. Paraneoplastic syndromes : a window on the biology of cancer. *N Engl J Med*, 1987 ; 317 : 1598-1600.
2. Moore RL, Devere TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*, 2008 ; 26 : 17-29.
3. Valdivielso M, Longo I, Suarez R *et al.* Acrokeratosis paraneoplastica : Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol*, 2005 ; 19 : 340-344.
4. Medsger TA, Dixon JA, Garwood VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med*, 1982 ; 96 : 424-431.
5. Mc Gevna L, Tavakkol Z. Necrolytic Migratory Erythema. *New Engl J Med*, 2010 ; 362 : e1.
6. Vauleon E, Egreteau J, Boucher E *et al.* Glucagonoma : a recent series of 7 cases. *Bull Cancer*, 2004 ; 91 : 637-640.
7. Boyd AS, Neldner KH, Menter A. Erythema gyratum repens : A paraneoplasic eruption. *J Am Acad Dermatol*, 1992 ; 26 : 757-762.
8. Nguyen V, Ndoye A, Bassler K *et al.* Classification, Clinical Manifestations, and Immunopathological Mechanisms of the Epithelial Variant of Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome. *Arch Dermatol*, 2001 ; 137 : 193-206.
9. Fardet L, Dupuy A, Gain M *et al.* Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medecine,* 2009 ; 88 : 91-97.
10. Gerami P, Schope JM, Mc Donald L. A systematic review of adult-onset clinically amyopathic dermatomyositis (dermatomyositis siné myositis) : a missing link within the spectrum of the idiopathic inflammatory myopathies. *J Am Acad Dermatol,* 2006 ; 54 : 597-613.
11. Yosipovitch G. Chronic pruritus : a paraneoplastic sign. *Dermatol Ther*, 2010 ; 23 : 590-596.
12. Levy O, Tishler M. Acquired ichthyosis as the primary manifestation of renal cell carcinoma. *Isr Med Assoc J*, 2009 ; 121-122.
13. Cohen PR, Holder WR, Tucker SB *et al.* Sweet syndrome in patients with solid tumors. *Cancer*, 1993 ; 72 : 2 723-2 731.
14. Nanda S, Dorville F. Clinical Images : Yellow nail syndrome. *CMAJ*, 2009 ; 181 : 614.
15. Kilickap S, Yalcin B. Images in clinical medicine. The sign of Leser-Trélat. *N Engl J Med*, 2007 ; 356 : 2 184.
16. Fink AM, Filz D, Krajnik G *et al.* Seborrhoeic keratoses in patients with internal malignancies : a case-control study with prospective accrual of patients. *J Eur Dermatol Venereol*, 2009 ; 23 : 1 316-1 319.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article