

Revue générale

Les dermatoses paranéoplasiques

RÉSUMÉ : Les dermatoses paranéoplasiques (DPN) doivent être bien connues du dermatologue. Elles sont d'un grand intérêt diagnostique puisqu'elles permettent de conduire à la découverte d'un cancer profond qui pourra être traité précocement, ou d'une récurrence d'un cancer.

On distingue les DPN obligatoires des DPN facultatives. Les DPN obligatoires comprennent principalement l'*acanthosis nigricans* paranéoplasique, l'acrokératose paranéoplasique de Bazex, l'érythème nécrolytique migrateur, l'*erythema gyratum repens* et le pemphigus paranéoplasique. La dermatomyosite, le prurigo paranéoplasique, l'ichtyose acquise et les dermatoses neutrophiliques s'intègrent pour leur part dans le cadre des DPN facultatives.



A. LASEK DURIEZ

Service de Dermatologie,
Hôpital Saint-Vincent de Paul
Université Catholique de LILLE.

Les DPN sont la conséquence indirecte de l'évolution d'un processus néoplasique interne. Curth a montré en 1996 qu'une dermatose paranéoplasique devait répondre aux critères suivants : survenue simultanée d'un cancer et d'une affection cutanée, évolution parallèle entre les deux (régression lors du traitement curatif du cancer, réapparition lors des rechutes), dermatose rare en population générale, association forte entre la tumeur et la DPN [1]. Leur fréquence est estimée entre 7 et 15 % des cancers diagnostiqués [2].

La taxinomie des DPN est difficile, 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. Nous avons choisi d'utiliser la classification probabiliste, plus en adéquation avec la pratique clinique, incluant les dermatoses paranéoplasiques obligatoires, facultatives et les dermatoses paranéoplasiques controversées.

Dermatoses paranéoplasiques obligatoires

1. *Acanthosis nigricans* paranéoplasique (fig. 1)

20 % des *acanthosis nigricans* (AN) sont paranéoplasiques, liés à un cancer abdominal dans 90 % des cas, dont l'adénocarcinome gastrique dans 64 % [3]. Les autres causes classiques d'AN sont endocriniennes, familiales, médicamenteuses et idiopathiques. Les signes orientant vers un AN paranéoplasique sont :
– l'âge de début > 40 ans ;
– l'évolution rapide ;
– l'atteinte papillomateuse des muqueuses (fig. 2) ;



Fig. 1 : *Acanthosis nigricans*.

I Revues générales

- la présence d'un prurit dans 40 % des cas ;
- l'association avec des verrues séborrhéiques d'apparition explosive (signe de Leser-Trélat).

La papillomatose cutanée floride et la pachydermatoglyphie (**fig. 3**) sont spécifiques de l'AN paranéoplasique. La pachydermatoglyphie (ou *tripe palms*) est paranéoplasique dans 90 % des cas et accompagne un AN paranéoplasique dans 75 % des cas ; on parle alors d'*acanthosis palmaris*. En cas de pachydermatoglyphie associée à un AN, le principal cancer associé est l'adénocarcinome gastrique dans 35 % des cas ; en cas de forme isolée, il s'agit du cancer pulmonaire dans 53 %.

2. Acrokératose paranéoplasique de Bazex

Ce syndrome atteint préférentiellement les sujets de sexe masculin d'âge moyen, sur terrain alcoolo-tabagique. Il s'agit de plaques psoriasiformes, mal limitées, avec une atteinte bilatérale, symétrique et distale des extrémités des membres (**fig. 4 et 5**), pavillons des oreilles (**fig. 6**), pyramide nasale, voire coudes et genoux. Le diagnostic est clinique, l'histologie est non spécifique. Les néoplasies associées concernent la filière aérodigestive supérieure et les poumons dans plus de 75 % des cas. Les signes cutanés permettent de diagnostiquer un cancer non connu dans 67 % des cas. En cas de suspicion de syndrome de Bazex, un bilan néoplasique doit être pratiqué. S'il est négatif, il doit être renouvelé à 3 mois puis régulièrement, les lésions cutanées pouvant précéder le cancer [4].

3. Fasciite palmaire associée à des polyarthralgies

Décrite en 1982, il s'agit d'un syndrome paranéoplasique rare, touchant préférentiellement les femmes d'âge moyen [5]. Les symptômes sont cutanés et articulaires, pouvant être simultanés ou successifs. L'atteinte cutanée consiste



Fig. 2 : Atteinte des muqueuses avec aspect papillomateux.



Fig. 3 : Pachydermatoglyphie.



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

en un érythème palmaire avec fibrose sous-jacente à la palpation. Le diagnostic est clinique. Dans de rares cas, les signes articulaires sont manquants et le dermatologue est en première ligne pour dépister cette DPN. De façon simultanée



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



Fig. 6 : Acrokératose de Bazex avec atteinte du pavillon de l'oreille.

ou successive apparaissent des arthralgies inflammatoires prédominant aux membres supérieurs et un érythème palmaire avec fibrose à la palpation. Le cancer le plus fréquent est le cancer ovarien.

4. L'érythème nécrolytique migrateur

Il s'agit d'une éruption cutanée rouge sombre, annulaire à centre érosif. Elle débute dans les plis (**fig. 7**) puis s'étend au tronc, aux membres (**fig. 8 et 9**), aux zones péri-orificielles et peut être associée 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. Ce tableau clinico-histologique est quasi pathognomonique du glucagonome, tumeur rare neuroendocrine développée aux dépens des cellules α des îlots du pancréas [6], associant la triade altération de l'état général, érythème nécrolytique migrateur et diabète.

Le plus souvent, le glucagonome est déjà métastatique au moment de l'apparition des signes cutanéomuqueux. Il peut survenir isolément ou s'intégrer dans une néoplasie endocrinienne multiple de type 1. La glucagonémie est augmentée et l'imagerie abdominale permet de localiser la tumeur pancréatique. Le traitement repose sur l'exérèse chirurgicale et les analogues de la somatostatine qui bloquent la sécrétion de glucagon.

5. L'hypertrichose lanugineuse acquise

Il s'agit d'une dermatose paranéoplasique vraie et rare. 50 cas ont été



Fig. 7 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte du pli axillaire.



Fig. 8 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte des membres supérieurs.



Fig. 9 : Érythème nécrolytique migrateur avec atteinte des membres inférieurs.

I Revues générales

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, sans modification des zones pileuses normales ni virilisation. 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

La présentation clinique est spectaculaire, à type d'éruption serpiginieuse, faite de festons érythémateux, bordés d'une fine collerette squameuse, augmentant de plusieurs centimètres par jour en dessinant volutes, spirales et arabesques sur tout le corps avec prédominance au tronc (**fig. 10**). Une hyperkératose palmoplantaire ou une ichthyose peuvent s'associer.

Le *sex ratio* est de 2 hommes pour 1 femme et l'âge moyen de survenue de 63 ans. Il peut précéder le cancer de 7 mois en moyenne [7]. Les cancers les plus fréquemment associés sont les carcinomes pulmonaires (32 %), œsophagiens (6 %) ou mammaires (7 %).

7. Le pemphigus paranéoplasique

Il est caractérisé par un polymorphisme clinique débutant généralement par des érosions buccales douloureuses avec dysphagie. Une atteinte conjonctivale et génitale peut s'y associer. Les lésions cutanées sont des bulles superficielles évoluant vers des érosions (**fig. 11**). On note classiquement en



Fig. 10 : Erythema gyratum repens.



Fig. 11 : Pemphigus paranéoplasique.

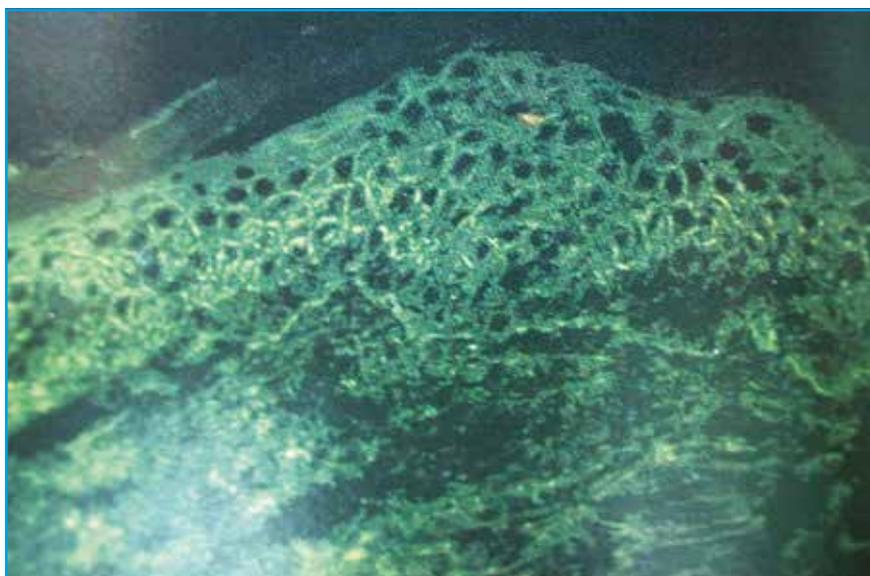


Fig. 12 : Double marquage à l'immunofluorescence directe.

immunofluorescence directe un double marquage, jonction dermoépidermique et intraépidermique (**fig. 12**). L'immunofluorescence indirecte positive sur des substrats de vessie ou de foie de rat (70 %) est caractéristique.

En immunotransfert, on retrouve un profil réactif multi-antigénique avec le plus souvent une réactivité contre l'envoplakine (210 kDa), la périplakine (190 kDa) (environ 70 %), la desmoglérine 3 et la protéine BP230. Les cancers associés sont les hémopathies malignes (lymphomes, leucémie lymphoïde chronique), les sarcomes, les thymomes et la maladie de Castleman. La maladie est sévère avec un taux de survie à 1 an de

l'ordre de 50 % [8]. L'évolution possible vers une atteinte respiratoire à type de bronchiolite oblitérante est caractéristique du pemphigus paranéoplasique [8] et le différencie des pemphigus classiques en l'intégrant dans le syndrome multi-organique auto-immun paranéoplasique.

■ Dermatoses paranéoplasiques facultatives

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

La dermatomyosite est associée à un cancer chez 7 à 30 % des patients adultes [9] et précède le cancer dans



Fig. 13 : Érythème liliacé des paupières.



Fig. 14 : Papules de Gottron.

60 à 80 % des cas avec un délai moyen de 1 an. Les néoplasies représentées sont, par ordre de fréquence : sein, poumon, ovaire, estomac, colon, utérus, nasopharynx, lymphome et prostate. Le cancer du nasopharynx est le cancer le plus souvent trouvé en Afrique du Nord et Asie. Les facteurs positivement associés au cancer sont : le sexe masculin, l'âge avancé, l'installation rapide de la dermatomyosite, l'existence de nécroses cutanées ou d'un érythème périunguéal, un taux élevé des CPK et de la CRP, la présence d'anticorps anti-TIF1- γ .

Ces données conduisent à proposer des examens de dépistage :

- scanner TAP, examen ORL, toucher rectal et dosage des PSA chez l'homme ;
- mammographie, échographie mammaire, examen gynécologique et dosage du CA 125 sérique chez la femme, voire TEP scanner.

Il est conseillé de reprendre cette enquête tous les ans pendant au moins 2 à 3 ans.

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

Il se caractérise par une apparition précoce, parfois quelques semaines à quelques mois avant les autres signes cliniques. Il est nocturne et insomniant, et 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 recapture de la sérotonine, la naltrexone, le thalidomide, les neuroleptiques et la photothérapie.



Fig. 15 : Prurigo paranéoplasique.

3. L'ichtyose acquise

Il s'agit d'une dermatose qui n'est pas toujours paranéoplasique. L'aspect clinique est celui de squames rhomboïdales sèches et kératosiques, prédominant sur les zones d'extension des membres, le tronc (fig. 16) et les extrémités. L'évolution est parallèle à celle du cancer. De nombreuses néoplasies ont été mentionnées, particulièrement les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens.



Fig. 16 : Icthyose.

4. Les dermatoses neutrophiliques

Le syndrome de Sweet (fig. 17) peut être paranéoplasique (10 %), l'association avec une hémopathie myéloïde étant la plus fréquente. La forme paranéoplasique



Fig. 17 : Syndrome de Sweet.

Revue générale

POINTS FORTS

- *Lacanthosis nigricans* (AN) est la plus fréquente des dermatoses paranéoplasiques. La présence d'une atteinte muqueuse et d'une pachydermatoglyphie est fortement évocatrice d'AN paranéoplasique.
- La dermatomyosite de l'adulte peut être associée à une néoplasie dans 7 à 30 % des cas et peut la précéder, nécessitant un bilan néoplasique complet et un suivi de plusieurs années.
- L'acrokératose de Bazex doit être évoquée en cas de lésions psoriasiformes des extrémités et justifie un bilan étiologique à la recherche d'un cancer pulmonaire ou aérodigestif supérieur.
- L'efflorescence de kératoses séborrhéiques reste peu spécifique, mais il faut rester prudent lorsqu'elle survient brutalement chez un sujet jeune.

n'a pas de particularité clinique propre, mais est plus volontiers récidivante, à type de papulo-nodules et plaques érythémateuses infiltrées dermiques et hypodermiques, bien limitées, d'apparition aiguë, d'évolution centrifuge, souvent associée à une altération de l'état général fébrile et à des arthralgies. Elle peut révéler le cancer ou plus souvent survenir lors de l'évolution de celui-ci [10].

Le *pyoderma gangrenosum* peut également être paranéoplasique. Les hémopathies sont bien plus fréquentes que les cancers solides, avec en première ligne les gammopathies monoclonales [11].

Dermatoses paranéoplasiques controversées

1. Le syndrome des ongles jaunes (fig. 18)

Défini par la triade dystrophie unguéale, lymphœdème et manifestations broncho-pulmonaires, il peut être associé à des maladies dysimmunitaires (polyarthrite rhumatoïde), des cancers, des affections broncho-pulmonaires, des médicaments (D-pénicillamine) ou être idiopathique. Sur le plan physio-



Fig. 18 : Syndrome des ongles jaunes.

pathologique, il correspond à des anomalies du drainage lymphatique. Malheureusement, les traitements proposés sont inefficaces.

2. Le syndrome de Léser-Trélat

Il a été décrit par Edmund Léser (1853-1919) et Ulysse Trélat (1828-1890), chirurgiens allemand et français, et correspond à une efflorescence brutale de nombreuses kératoses séborrhéiques du tronc (fig. 19). Quelques cas ont été rapportés dans la littérature, associés à des adénocarcinomes digestifs, des cancers mammaires et rénaux. Le mécanisme incriminé est celui d'une augmentation des récepteurs à EGF dans la peau. Même si le syndrome est controversé, les kératoses séborrhéiques étant communes chez les sujets âgés, il faut rester vigilant



Fig. 19 : Syndrome de Léser-Trélat.

devant leur caractère éruptif chez un sujet jeune.

BIBLIOGRAPHIE

1. CURTH HO. Skin lesions and internal carcinoma. In: Andrade R, editor. *Cancer of the Skin: Biology, Diagnosis, Management*. Philadelphia: Saunders; 1976.
2. ABELOFF MD. Paraneoplastic syndromes: a window on the biology of cancer. *N Engl J Med*, 1987;317:1598-1600.
3. MOORE RL, DEVERE TS. Epidermal manifestations of internal malignancy. *Dermatol Clin*, 2008;26:17-29.
4. VALDIVIELSO M, LONZO I, SUAREZ R *et al*. Acrokeratosis paraneoplastica Bazex Syndrome. *J Eur Acad Dermatol*, 2005;19:340-344.
5. MEDSGER TA, DIXON JA, GARWOOD VF. Palmar fasciitis and polyarthritits associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med*, 1982;96:424-431.
6. TOLLIVER S. A review of cutaneous manifestations within glucagonoma syndrome: necrolytic migratory erythema. *Int J Dermatol*, 2018;57:642-645.
7. BOYD AS, NELDNER KH, MENTER A. Erythema gyratum repens: a paraneoplastic eruption. *J Am Acad Dermatol*, 1992;26:757-762.
8. NGUYEN VT, NDOYE A, BASSLER KD *et al*. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol*, 2001;137:193-206.
9. DI ROLLO D. Cancer risk in dermatomyositis: a systematic review of the literature. *Ital Dermatol Venereol*, 2014;149:525-537.
10. COHEN PR. Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis*, 2007;2:34.

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