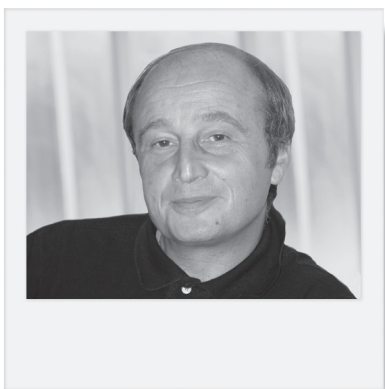


# Signes cutanés révélateurs des néoplasies profondes



→ M. RYBOJAD  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**es 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 alors un traitement précoce de ce dernier. Elles peuvent aussi être un signe de récurrence d'un cancer connu et traité. Hélas, le plus souvent elles sont le signe d'accompagnement d'un cancer connu évolué.

## Syndrome ou effet paranéoplasique ?

Un syndrome paranéoplasique désigne l'ensemble des manifestations cliniques qui ne sont pas directement liées à la masse tumorale, à son extension locorégionale et/ou aux métastases. Ces dermatoses apparaissent avant ou en

même temps que l'affection maligne et évoluent de façon parallèle, régressant avec le traitement et réapparaissant lors d'une récurrence.

Cette situation est rarement observée en pratique clinique et l'on centrera l'exposé sur les **dermatoses associées avec une fréquence significative à un cancer**.

Le polymorphisme des tableaux cliniques est lié à la diversité des mécanismes pathogéniques et notamment au comportement de la tumeur, de son rapport avec le stroma et le système immunitaire. Les mécanismes sous-tendant ces tableaux cliniques variés sont liés à la libération de facteurs d'angiogenèse, de facteurs de croissance variés, de peptides jouant un rôle endocrine et/ou à la stimulation de la réponse immunitaire innée (dermatoses neutrophiliques) ou adaptative, au mimétisme moléculaire entre certains antigènes tumoraux et certains tissus cibles dont la peau (pemphigus paranéoplasique).

### 1. L'acanthosis nigricans malin

Il apparaît chez l'adulte. L'extension des lésions, l'atteinte des muqueuses et des régions palmoplantaires (pachydermatoglyphie), l'association à d'autres lésions cutanées (kératoses séborrhéiques éruptives) sont des arguments décisifs du diagnostic et doivent faire rechercher une néoplasie profonde (adénocarcinome gastrique : 65 %, autres cancers abdominaux : 30 %).

La pathogénie est liée à la sécrétion inappropriée par la tumeur de facteurs de croissance (EGF, TGF $\alpha$ ) ou d'anticorps

anti-récepteurs à l'insuline. Le TGF $\alpha$  produit par la tumeur favorise la prolifération des cellules épidermiques (mécanisme endocrine). Le TGF $\alpha$  et l'EGF ont des analogies structurelles et exercent leur action sur le même récepteur situé à la surface des cibles cellulaires.

On rapproche de l'*acanthosis nigricans* malin d'autres états prolifératifs : papillomatose cutanée floride, pachydermopériostose, *cutis verticis gyrata*, hippocratisme digital, hyperkératose palmaire filiforme acquise.

**D'autres tableaux au mécanisme pathogénique voisin doivent être connus :** le syndrome de Leser-Trélat (éruption de kératoses séborrhéiques) et l'ichtyose acquise d'apparition tardive, cliniquement proche de l'ichtyose vulgaire.

Le prurit peut être isolé ou associé à un érythème. Il est proche par endroit d'un eczéma craquelé. Son caractère extensif et sa résistance au traitement doivent inciter à la vigilance.

### 2. Acrokératose paranéoplasique de Bazex

C'est le plus "pur" des syndromes paranéoplasiques. On doit y penser chez un sujet de plus de 50 ans, souvent alcoolotabagique, devant un tableau d'acrodermatite psoriasiforme, avec kératodermie palmo-plantaire acquise, prédominant sur les zones de pression, et atteinte des pavillons des oreilles de la pyramide nasale. L'atteinte unguéale est fréquente avec onycholyse. L'érythème sous-jacent est violine. L'histologie est psoriasiforme, non discriminative.

Le diagnostic est clinique. 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 œsogastro-duodénale.

En cas de négativité, un bilan morphologique du corps entier (TDM, PET-SCAN) 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.

La pathogénie fait intervenir la libération inappropriée de facteurs de croissance (EGF, VEGF) par la tumeur.

### 3. Hypertrichose lanugineuse acquise

Elle réalise un tableau très caractéristique et souvent méconnu, avec apparition d'un duvet ou *lanugo* constitué de poils longs et fins, dépigmentés recouvrant rapidement la peau glabre. La localisation est préférentiellement cervico-faciale. Les zones pileuses sont non modifiées. Il n'y a pas de signe de virilisation.

L'histologie montre un aspect de duvet avec absence de gaine visible et de medulla.

Les néoplasies observées sont variées : digestives, vésicales, mammaires, pulmonaires, voire lymphomes.

L'affection serait liée à une régression des follicules pileux vers le stade fœtal.

### 4. Glucagonome ou érythème nécrolytique migrateur

On doit y penser chez un diabétique insulino-requérant (90 % des cas) présentant une altération de l'état général, associée à des troubles neuropsychiques (20 % des cas) et un tableau dermatologique caractéristique : l'érythème nécrolytique migrateur. C'est une éruption cutanée rouge sombre, annulaire,

à centre érosif et exsudatif, qui débute aux parties génitales et dans les plis. Il s'étend ensuite au tronc et aux zones péri-orificielles et peut être associé à une glossite de couleur magenta.

Sur le plan histologique, on observe un œdème associé à une nécrose superficielle de l'épiderme donnant un "aspect en tranche napolitaine".

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. 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. La pathogénie fait intervenir l'hyperglucagonémie, un déficit plasmatique en zinc et/ou une hypo-amino-acidémie.

### 5. Fasciite palmaire avec polyarthralgies

Voici un syndrome paranéoplasique sous-estimé, décrit par Mødsger *et al.* chez six femmes en 1982, présentant un carcinome ovarien.

L'aspect clinique associe érythème et fibrose palmaires, avec nodosités, induration et rétraction en flexion irréductible des doigts. Une déformation en "griffe" des mains peut être observée. L'association à une capsulite rétractile est possible. La scintigraphie peut aider au diagnostic.

Le rôle du TGF $\beta$  et du PDF $\beta$  et l'activation de la voie Wnt/bêta-caténine sont incriminés dans la pathogénie de cette affection. L'évolution est parallèle à la néoplasie. Le traitement est étiologique, associé à la corticothérapie générale. Le diagnostic différentiel se pose avec la maladie de Dupuytren, la chéiroarthropathie diabétique, l'amylose, l'algoneurodystrophie.

### 6. Pemphigus paranéoplasique

Décrit par Anhalt (1990), il s'agit d'une nouvelle variété de pemphigus, avec auto-anticorps dirigés contre un complexe multimoléculaire (desmoglénines 1 et 3, périplakine, desmoplakines 1 et 2, envoplakine...). Il est caractérisé par un polymorphisme clinique avec des érosions de la cavité buccale nécrotiques et des bulles superficielles, associées à des lésions lichénoïdes prédominant sur le tégument évoluant vers des nécroses kératinocytaires et quelques lésions à type de bulles tendues pouvant ressembler à des bulles de pemphigoïde ou d'érythème polymorphe.

Le pronostic est sévère. Les cancers associés sont dominés par les proliférations lymphoïdes (lymphomes, LLC, thymomes, Castelman). Il est marqué par la sévérité des lésions et la résistance au traitement. L'atteinte de la muqueuse respiratoire (bronchiolite oblitérante obstructive) par le processus acantholytique est possible. Le pemphigus paranéoplasique s'intègre dans le PAMS (*Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome*).

Les mécanismes pathogéniques font intervenir des communautés antigéniques entre la peau et la tumeur, un phénomène de lymphocytotoxicité et/ou un démasquage d'antigènes cibles. Certains auteurs avancent l'hypothèse d'un phénomène d'extension épitopique (*epitope spreading*) qui serait responsable, à partir d'une réponse initiale ciblée sur un antigène unique, de l'extension de la réponse auto-immune à des antigènes ayant une structure moléculaire comparable.

### 7. Erythema gyratum repens

C'est une dermatose exceptionnelle décrite par Gammel, spécifique d'une néoplasie principalement broncho-pulmonaire, ORL, ou gynécologique (seins, ovaires).

## MISES AU POINT INTERACTIVES

Le diagnostic est clinique. L'aspect clinique est spectaculaire réalisant des bandes de 2 à 3 cm de largeur, parallèles, serpiginieuses d'aspect ondulé en demi-cercle associé à une collerette desquamative. Les lésions sont en perpétuel déplacement. Le visage et le cuir chevelu sont respectés. Le prurit peut être féroce.

La pathogénie pourrait faire intervenir une communauté antigénique entre la peau et la tumeur comme en témoigne l'aspect en immunofluorescence, avec dépôts d'IgG et de C3 en peau lésionnelle.

### 8. Dermatomyosite

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 de 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.

Le cancer est la cause principale de décès. La DM précède la découverte du cancer dans deux tiers des cas. Le délai moyen entre la survenue des deux affections est le plus souvent inférieur à un an. Il n'y a pas de parallélisme évolutif entre les pathologies musculaires et tumorales.

**Le diagnostic doit être précoce.** Les facteurs prédictifs de cancer sont variables en fonction des études, mais on retrouve souvent :

- l'âge > 50 ans ;
- le sexe masculin ;

- le début brutal des signes cutanés et/ou musculaires ;
- une augmentation de la VS ;
- une lymphopénie ;
- des nécroses cutanées ;
- l'absence de syndrome de chevauchement.

Il existe des anticorps paraissant spécifiques de cette association (anticorps antinucléaires anti-p155/140, dirigés contre un auto-Ag impliqué dans la transcription nucléaire).

### 9. Certaines néoplasies peuvent être associées à une dermatose neutrophilique :

- syndrome de Sweet souvent bullo-hémorragique ;
- *pyoderma gangrenosum* seul ou associé à une pustulose aseptique ou à une autre dermatose neutrophilique.

Jusqu'à 20 % des cancers associés sont des proliférations myélo-monocytaires ou un myélome à IgA. La pathogénie pourrait faire intervenir l'immunité innée au premier plan de la réponse anti-tumorale (IL-1, IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , GM-CSF) avec dysrégulation des voies Treg/Th17.

### En pratique

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 récurrence d'un cancer connu et traité. Leur diagnostic souvent tardif est hélas responsable de la découverte du cancer à des stades souvent trop tardifs.

La meilleure connaissance de ces tableaux "dessinant le cancer sur la peau

du patient" doivent éveiller la sagacité des cliniciens et impose d'être vigilant sur ces manifestations.

L'efflorescence de signes cutanés, par exemple survenant à l'âge adulte et sur certains terrains, peut être la traduction d'un phénomène prolifératif sous-jacent.

Les traitements ciblés du cancer vont modifier la fréquence et la sémiologie de ces tableaux cliniques décrits il y a plus d'un siècle.

Une transversalité entre oncologues et cliniciens est plus que jamais indispensable.

### Bibliographie

1. VALDIVIELSO M, LONGO I, SUAREZ R *et al.* Acrokeratosis paraneoplastica : Bazex syndrome. *J Eur Acad Dermatol*, 2005 ; 19 : 340-344.
2. MEDSGER TA, DIXON JA, GARWOOD VF. Palmar fasciitis and polyarthritis associated with ovarian carcinoma. *Ann Intern Med*, 1982 ; 96 : 424-431.
3. VAULEON E, EGRETEAU J, BOUCHER E *et al.* Glucagonoma : a recent series of 7 cases. *Bull Cancer*, 2004 ; 91 : 637-640.
4. 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.
5. FARDET L, DUPUY A, GAIN M *et al.* Factors associated with underlying malignancy in a retrospective cohort of 121 patients with dermatomyositis. *Medicine*, 2009 ; 88 : 91-97.
6. FINK AM, FILZ D, KRAJNJK 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 : 1316-1319.

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