

DERMATOLOGIE

Conférences Scientifiques^{MC}

TEL QUE PRÉSENTÉ LORS DES

CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE LA

DIVISION DE DERMATOLOGIE,

CENTRE UNIVERSITAIRE DE SANTÉ MCGILL

Les Signes Cutanés des Maladies Paranéoplasiques

TRACEY BROWN-MAHER, MD, et LINDA MOREAU, MD, FRCPC

Les syndromes cutanés paranéoplasiques constituent des manifestations cutanées annonciatrices d'une maladie cancéreuse sous-jacente. Reconnaître ces syndromes permet de détecter précocement une affection maligne, dans la mesure où ils peuvent en constituer la première manifestation, chez 1 % des patients, ou être le signe d'une rechute¹. Il existe, toutefois, une controverse à propos de la différenciation d'une maladie dermatologique chez les patients atteints d'une affection maligne ou non maligne¹. Curth a montré, en 1996, qu'avant qu'une affection cutanée puisse être qualifiée de dermatose paranéoplasique, il fallait qu'elle réponde à 6 critères :

- l'affection cutanée et l'état de malignité commencent à peu près en même temps
- les deux pathologies suivent une évolution parallèle
- les deux pathologies sont indépendantes l'une de l'autre, tant pour le début que pour l'évolution de leurs syndromes
- la survenue d'une tumeur spécifique s'accompagne de manifestations cutanées spécifiques
- la dermatose n'est pas fréquente dans la population générale
- une association très étroite entre les deux états pathologiques est observée².

Actuellement, la présence de seulement deux de ces six critères est nécessaire pour pouvoir déclarer qu'une maladie cutanée est une dermatose paranéoplasique².

Ce numéro de *Dermatologie Conférences Scientifiques* passe en revue les dermatoses paranéoplasiques classiques. L'incidence de la malignité sous-jacente varie spécifiquement en fonction de la dermatose, et l'agressivité avec laquelle l'investigation doit se poursuivre est le reflet de cette variation. En général, l'installation des lésions cutanées paranéoplasiques est plus rapide que dans le cas des maladies bénignes. La physiopathologie des tumeurs et de la maladie cutanée n'est pas toujours connue; dans certains cas, les facteurs de croissance d'origine tumorale jouent un rôle¹. On peut classer les dermatoses paranéoplasiques en fonction de la physiopathologie ou de la malignité sous-jacentes ou, comme dans cette revue, par présentation clinique.

Les lésions par surcharge cutanée

Parmi ces lésions, on compte l'ictère, l'hémochromatose, la mélanose, le xanthome plan et l'amylose systémique.

L'ictère est, habituellement, une manifestation tardive, secondaire à une obstruction du canal cholédoque ou à une obstruction intra hépatique. Une obstruction extra hépatique peut avoir pour origine un cancer de la vésicule biliaire, du pancréas, des canaux biliaires ou de l'intestin adjacent³.

L'hémochromatose est une maladie génétique qui se manifeste par une augmentation de l'absorption intestinale du fer, entraînant des dépôts de fer dans les tissus, y compris dans la peau. Les patients atteints d'hémochromatose peuvent être atteints de stérilité, avoir des arthralgies, une insuffisance cardiaque congestive et un «diabète bronzé» classique. Un tiers des patients non traités pourra développer un hépatome³.

La mélanose est due à un dépôt anormal de mélanine dans certains tissus, dont la peau (pigmentation diffuse gris brun) et la plupart des organes du corps. Les tumeurs malignes de l'hypophyse peuvent sécréter de la corticotrophine (ACTH), ce qui entraînera une coloration légèrement sombre de la peau. Une mélanose diffuse et une mélanurie peuvent être dues à un mélanome malin métastatique. La mélanose survient tardivement dans le décours de la maladie et son pronostic est mauvais³.

Le xanthome plan est le type de xanthome le plus fréquemment associé à une affection maligne (xanthome diffus et myélome multiple le plus souvent). Ils se présentent sous forme de papules ou de plaques jaune brun sur les paupières et sur la peau périorbitaire, sur le dos ou sur le haut des épaules¹, avec ou sans purpura. Les xanthomes ont été également associés à d'autres affections malignes dont la leucémie myélocytaire/myélonocyttaire, le lymphome histiocytaire diffus et le lymphome cutané à lymphocytes T. Les patients atteints peuvent être normolipémiques ou présenter une hyperlipoprotéïnémie³.

L'amylose primaire systémique (protéine AL) se manifeste par des lésions cutanées comme une macroglossie, un purpura au pincement, des papules purpuriques ou cireuses, des plaques et des nodules (souvent sur la face, le cou ou le cuir chevelu) ou une infiltration diffuse des paumes et du cuir chevelu. L'amylose systémique peut être associée au myélome multiple. On a signalé, par ailleurs, une amylose cutanée familiale (papules hyperpigmentées sur les faces d'extension et sur le dos) dans une famille atteinte d'adénomatose

Membres de la Division de dermatologie

Denis Sasseville, MD, Chef de service
Rédacteur, *Dermatologie – Conférences scientifiques*

Alfred Balbul, MD

Alain Brassard, MD

Judith Cameron, MD

Wayne D. Carey, MD

Ari Demirjian, MD

Anna Doellinger, MD

Odette Fournier-Blake, MD

Roy R. Forsey, MD

William Gerstein, MD

David Gratton, MD

Miriam Hakim, MD

Manish Khanna, MD

Raynald Molinari, MD

Linda Moreau, MD

Brenda Moroz, MD

Khue Huu Nguyen, MD

Elizabeth A. O'Brien, MD

Wendy R. Sissons, MD

Marie St-Jacques, MD

Beatrice Wang, MD

Ralph D. Wilkinson, MD



Centre universitaire de santé McGill

McGill University Health Centre

Centre universitaire de santé McGill

Division de dermatologie

Hôpital Royal Victoria

687, avenue Pine, Ouest

Bureau A 4.17

Montréal, Québec H3A 1A1

Tél. : (514) 934-1934, poste 34648

Fax : (514) 843-1570

Le contenu rédactionnel de *Dermatologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill

poly endocrinienne de type 2a (MEN2a ou syndrome de Sipple).³⁻⁴. La MEN 2a comprend le cancer médullaire de la thyroïde, le phéochromocytome et l'hyperparathyroïdie³.

Les anomalies vasculaires et sanguines

Les anomalies vasculaires et sanguines associées à un état de malignité comportent plusieurs signes non spécifiques tels qu'un érythème palmaire, des rougeurs de la face, une vascularité des petits vaisseaux, des téléangiectasies, une ischémie cutanée et des thrombophlébites. L'érythème palmaire s'observe, classiquement, dans les cas d'insuffisance hépatique, mais peut, également, être secondaire de tumeurs du foie.

Les rougeurs de la partie centrale du visage et de la partie supérieure du tronc, quand elles sont accompagnées d'une respiration sifflante, de douleurs abdominales et de diarrhées, évoquent un syndrome carcinoïde². Des rougeurs accompagnant un phéochromocytome et une mastocytose systémique sont secondaires à la libération de substances vasoactives. Le syndrome d'Arlequin consiste en une sudation et des rougeurs unilatérales, associées à un cancer du poumon controlatéral envahissant la colonne vertébrale. Le syndrome de Pancoast et le syndrome de Horner peuvent également être présents³.

La vascularité des petits vaisseaux (ou leucocytoclasique) : on peut l'observer, rarement, en même temps que des néoplasmes malins tels que les carcinomes épidermoïdes bronchiques, les cancers du rein, les leucémies et les lymphomes³. Elle se présente sous forme d'un purpura palpable au niveau des membres inférieurs.

Les téléangiectasies peuvent être localisées ou généralisées. Lorsqu'elles sont localisées et groupées sur la face antérieure du torse, elles peuvent constituer un marqueur pour le cancer du sein. Généralisée, elles peuvent être le signe d'une tumeur carcinoïde, le marqueur de l'ataxie-téléangiectasie (risque accru de lymphome, de cancer du sein) ou de collagénoses, qui sont associées à un risque accru de cancer³.

L'ischémie digitale, le phénomène de Raynaud ou la gangrène peuvent accompagner des néoplasmes tels que le cancer du pancréas, de l'estomac, de l'intestin grêle, de l'ovaire et du rein, ainsi que de leucémies et de lymphomes³. Les thrombophlébites peuvent être isolées ou associées à des affections cancéreuses internes. Des lésions migratoires multiples (thrombophlébites migratoires) sont associées à des maladies occultes telles le carcinome gastrique, (connu sous le nom de signe de Trousseau) les tumeurs des cellules insulaires du pancréas ou les tumeurs de l'ovaire, de la prostate, du poumon, du foie ou de l'intestin³.

Les collagénoses

Le lupus érythémateux systémique (SLE) et la sclérodémie sont rarement associés à un état de malignité. Le SLE est le plus souvent associé à un lymphome ou à un thymome et la sclérodémie à un cancer du poumon. Jusqu'à 25 % de cas de dermatomyosite sont associés au cancer d'un organe interne solide¹⁻², habituellement l'ovaire, le poumon, le pancréas, l'estomac, à un cancer colorectal ou à un lymphome. La dermatomyosite peut se manifester avant le cancer : d'où la nécessité d'entreprendre un dépistage adapté à l'âge². Les enfants atteints de dermatomyosite ne présentent pas de risque accru de cancer³.

Les maladies bulleuses

Plusieurs maladies bulleuses auto-immunes et acquises se trouvent associées à une maladie cancéreuse. Il en est ainsi de la pemphigoïde cicatricielle et bulleuse, du pemphigus vulgaire, et du pemphigus paranéoplasique, de la dermatite herpétiforme, de la pemphigoïde de la grossesse, de l'épidermolyse bulleuse acquise et de la porphyrie cutanée tardive.

La pemphigoïde bulleuse (BP) se rencontre habituellement chez les personnes âgées, sous forme de bulles tendues, sur des plaques érythémateuses ou sur une peau normale. La pemphigoïde cicatricielle se présente également avec des bulles,

mais a tendance à former des cicatrices. Les muqueuses sont surtout affectées, mais on peut également rencontrer des lésions sur la peau, en particulier de la face et du cou. L'association de la BP et d'une maladie cancéreuse fait toujours l'objet de controverse; il existe des rapports anecdotiques faisant état d'améliorations de lésions bulleuses par un traitement anti tumoral, ce qui pourrait évoquer une relation causale³. Le pemphigus cicatriciel antiépigrine, quant à lui, présente un risque accru de tumeurs des organes solides : le risque relatif étant de 6.8 environ³. Les auto anticorps prennent pour cible les composants de l'hémidesmosome, à la jonction dermo-épidermique : BPAG1 et BPAG2 dans la pemphigoïde bulleuse et BPAG2, alpha6bêta4-intégrine et laminine 5, dans la pemphigoïde cicatricielle.

Le pemphigus vulgaire est une autre maladie bulleuse dans laquelle les auto anticorps prennent pour cible la desmoglécine-3 sur les desmosomes kératinocytaires. Il se présente sous forme de bulles cutanéomuqueuses flasques, et d'érosions. On l'a associé à la maladie de Hodgkin², mais beaucoup moins à des tumeurs solides, bien qu'un cas de cancer du poumon ait été rapporté³.

Le pemphigus paranéoplasique est cliniquement et pathologiquement différent des autres formes de pemphigus. Il se caractérise par une stomatite rebelle, des lésions de type érythème multifforme et des vésicules de pemphigus. Parmi les états cancéreux associés, on a signalé des lymphomes, la leucémie lymphoïde chronique, la maladie de Castleman, des thymomes, des sarcomes et la macroglobulinémie de Waldenström².

La dermatite herpétiforme se manifeste par un prurit et par des croûtes au niveau des coudes, des genoux et des fesses. Il est souvent impossible de voir les vésicules parce qu'elles sont fragiles et déjà rupturées lors de l'examen. La dermatite herpétiforme est associée au lymphome intestinal du type histiocytaire diffus, le risque étant plus élevé chez les hommes que chez les femmes³. La dermatite herpétiforme peut être associée à la maladie coeliaque, à d'autres entéropathies au gluten et à d'autres affections auto immunes³.

La pemphigoïde de la grossesse (anticorps anti BPAG2) se manifeste sous forme de plaques urticariennes prurigineuses et de bulles qui commencent au niveau de l'abdomen et qui, habituellement, apparaissent au troisième trimestre de la grossesse. Elle a le même aspect que la pemphigoïde bulleuse. En général, l'éruption diminue après l'accouchement, mais nécessite, souvent, une corticothérapie par voie générale. On a signalé que des tumeurs embryonnaires et germinales et des moles hydatiformes étaient associées à la pemphigoïde de la grossesse³.

L'épidermolyse bulleuse acquise (EBA) est une maladie vésicante acquise, caractérisée par la présence d'anticorps actifs contre le collagène VII des fibrilles qui fixent solidement les cellules basales au derme. Les vésicules apparaissent au niveau des extrémités, en réponse à des traumatismes et guérissent en laissant des cicatrices et des milia; la plupart des cas débutent à l'âge moyen et ne sont pas associés à un état cancéreux. Toutefois, il est arrivé, rarement, qu'une EBA ait accompagné des myélomes multiples, des amyloses et des cancers des bronches³.

La dermatose linéaire à immunoglobuline A (IgA) se présente sous forme de papules annulaires ou groupées, de vésicules et de bulles distribuées symétriquement sur les faces d'extension. Elle a pour origine des anticorps anti BPAG2. On a signalé la présence de dermatoses linéaires à IgA avec des lymphomes, des leucémies lymphoïdes chroniques, des myélomes, des cancers de la vessie et de l'oesophage et des moles hydatiformes³.

La porphyrie cutanée tardive peut être acquise ou familiale. Elle se présente comme une fragilité de la peau, sous forme de bulles et d'érosion, dans les zones exposées au soleil¹. Elle est associée à un risque accru de malignité, en particulier de cancer hépatocellulaire (chez 7 % des patients) et d'autres cancers tels que le cancer du poumon ou du colon et le lymphome¹.

Les infections et les infestations

Des infections systémiques dues à des bactéries, des champignons ou des levures, ou des infestations scabieuses surviennent rarement chez des patients profondément immunodéprimés. Les patients atteints de leucémies/lymphomes présentent un risque élevé de développer un zona, mais le zona n'est pas un marqueur pour les affections malignes. Cependant, on associe fréquemment un zona disséminé à une immunosuppression ou à un état cancéreux sous-jacents. En outre, le développement d'un zona chez un malade traité, auparavant, pour un lymphome, peut être le signe d'une récurrence du lymphome. Alors que l'herpès classique n'est pas un signe avant-coureur de malignité, un herpès chronique, extensif, ulcératif, accompagné de destruction de tissus, nécessite des examens plus poussés. L'herpès cutané généralisé et l'herpès systémique disséminé sont également associés à un lymphome avancé et à une leucémie³.

Les troubles de la kératinisation

On associe, classiquement, plusieurs troubles de la kératinisation à un état cancéreux : parmi ces troubles, on peut citer l'acanthosis nigricans, l'ichtyose acquise, l'hyperkératose palmaire, la pachydermatoglyphie (« tripe palms »), l'érythrodermie et l'acrokératose paranéoplasique de Bazex.

L'acanthosis nigricans (AN) accompagnant un cancer démarre vite et progresse rapidement : à part cela, rien ne permet de la distinguer de la forme bénigne. L'AN est caractérisée par une hyperpigmentation et par un épaississement de la peau : des plaques velouteuses et de couleur brun foncé apparaissent au niveau de l'aisselle, de l'aîne, de la nuque et d'autres plis cutanés. La papillomatose buccale constitue, également, un autre signe d'AN maligne. On l'observe dans 30 % des cas⁵ : elle se caractérise par un épaississement ou par un aspect mamelonné des lèvres et de la muqueuse buccale. L'AN maligne est secondaire à un adénocarcinome, d'origine abdominale dans 90 % des cas, et gastrique dans 60 % des cas. Le poumon est la seconde origine la plus courante. Lorsque l'AN est associée à la pachydermatoglyphie, c'est le cancer gastrique qui est le cancer sous-jacent le plus probable². On a également signalé que des cancers associés à une AN avaient pour origine le foie, l'utérus, les seins, les ovaires ou les tissus lymphatiques (lymphomes et mycosis fongoïde)². L'histopathologie met en évidence une hyperkératose et une papillomatose, sans acanthose; le terme AN est donc un terme inapproprié. L'étiologie la relie aux facteurs de croissance sécrétés par les tumeurs qui augmentent les taux d'insuline et/ou aux récepteurs des facteurs-1 de croissance de type insuline qui provoquent une prolifération des fibroblastes⁵.

L'ichtyose acquise se caractérise par la présence d'écailles rhomboïdales, à bords libres, légèrement surélevés, au niveau des faces d'extension, épargnant les plis de flexion². Une installation soudaine, chez un patient âgé, peut laisser soupçonner la présence d'un cancer. La plupart du temps, c'est un lymphome qui en est responsable; toutefois, l'ichtyose peut précéder le diagnostic de lymphome de plusieurs années³.

L'hyperkératose palmoplantaire : deux types d'hyperkératose palmoplantaire sont associés à des tumeurs malignes : le type diffus et le type ponctué. En 1958, Howel-Evans ont signalé la présence d'une « tylose » (hyperkératose de type diffus) parmi les membres de deux familles, dont la plupart ont développé un cancer de l'œsophage avant 65 ans³. Cette tylose s'est manifestée au cours de l'enfance, alors que le cancer n'est apparu que plus tard¹. La kératodermie palmoplantaire sporadique, associée à des tumeurs d'organes solides, consiste en des plaques jaunes hyperkératosiques entourées d'une zone érythémateuse rouge. L'épaisseur de la kératodermie est variable et ses bords ne sont pas nettement délimités. Les tumeurs cancéreuses sous-jacentes des organes solides se situent au niveau des seins et des ovaires^{1,3}. Le second type d'hyperkératose, le type ponctué, se

manifeste par des papules hyperkératosiques discrètes sur les paumes des mains et les plantes des pieds. Avec ce type d'hyperkératose, le risque de cancer du sein et de l'utérus est plus élevé que dans une population non affectée³. L'intoxication à l'arsenic peut également induire une kératose ponctuelle, entraînant un risque accru de tumeurs au niveau des organes solides⁶.

La pachydermatoglyphie (« tripe palms ») : cette maladie tient son nom de son aspect évoquant les muqueuses intestinales des bovins, appelées « tripes »². Les paumes présentent, en effet, un épaississement plissé et rugueux. Les cancers les plus fréquemment associés à cette dermatose ont pour origine l'estomac et les poumons. Comme on l'a mentionné plus haut, la pachydermatoglyphie peut être associée à une AN. Kebria et col. ont signalé son association avec l'AN, le signe de Leser-Tralat, et le cancer de l'ovaire à un stade précoce⁷; toutefois, lorsque la pachydermatoglyphie n'est pas associée à une AN, le cancer sous-jacent le plus probable est l'adénocarcinome du poumon². **L'érythrodermie** est une dermatite exfoliative caractérisée par un érythème étendu et desquamant². Les patients peuvent aussi présenter une hypothermie et des déséquilibres électrolytiques. L'érythrodermie a plusieurs causes : des dermatoses pré-existantes, des réactions médicamenteuses, et un cancer². Parmi les pathologies malignes, on trouve des leucémies et des lymphomes, en particulier, les lymphomes cutanés à lymphocytes T (CTCL). Les tumeurs solides (à un stade avancé) ont pour origine le poumon, le foie, la prostate, la thyroïde, le colon, le pancréas et l'estomac. L'érythrodermie peut céder au traitement du cancer primitif².

L'acrokératose paranéoplasique de Bazex est une hyperkératose symétrique qui affecte les mains, les pieds, les oreilles et le nez. Elle a l'aspect du psoriasis, sauf qu'elle est plus bleuâtre, alors que le psoriasis typique est rose. On note une atteinte précoce et sévère des ongles dans 75 % des cas². Une hyperkératose sublinguale, une leuconychie friable et une chute des ongles sont des signes fréquents; le bout des doigts est rouge, fissuré et suppuré. Le syndrome de Bazex est nettement plus fréquent chez les individus de sexe masculin et s'accompagne de carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures (pharynx, œsophage, langue, poumon)². Il précède le cancer chez 67 % des patients³.

On peut utiliser les rétinoïdes pour traiter avec succès ce syndrome, mais ils n'ont aucune action sur les tumeurs sous-jacentes. Le meilleur traitement consiste à irradier la tumeur : il entraîne une amélioration de la dermatose, mais la dystrophie unguéale persiste². On ignore la cause de cette hyperkératose, mais certaines théories l'expliquent par une réactivité antigénique croisée entre la tumeur et la peau ou par les facteurs de croissance kératinocytaires sécrétés par la tumeur².

Les tumeurs cutanées et les cancers internes

De nombreux syndromes tumoraux cutanés sont associés à des cancers internes. Les plus courants sont examinés plus loin : on trouve, parmi eux : le syndrome de Muir-Torre, le syndrome de Gardner, la maladie de Cowden, le syndrome de Peutz-Jeghers, le syndrome du nevrome muqueux et la neurofibromatose de type 1.

Le syndrome de Muir-Torre est un syndrome autosomique dominant qui fut décrit, pour la première fois, à la fin des années soixante. Il se caractérise par des tumeurs cutanées sébacées, des kératoacanthomes et des néoplasmes viscéraux³. On observe souvent de nombreuses tumeurs sébacées au niveau de la face et du tronc : mais la simple présence d'une seule tumeur sébacée au niveau d'une paupière constitue un marqueur du syndrome de Muir-Torre³. On retrouve les tumeurs viscérales au niveau du colon (avec une polyposse), du larynx, de l'endomètre et du système lymphatique. L'anomalie réside dans une mutation au niveau de chacun des 4 gènes réparateurs d'incompatibilité, dont le *MLH1* sur le chromosome 3 et le *MLH2* sur le chromosome 2⁸.

Le syndrome de Gardner est également un syndrome autosomique dominant héréditaire. Il se manifeste par des polypes intestinaux, avec un taux élevé de transformation cancéreuse; des kystes épidermoïdes (au niveau de la face, du cuir chevelu et du tronc); une ostéomatose des maxillaires, des mandibules et des os du crâne; des tumeurs fibreuses, desmoïdes ou autres, au niveau de la peau et du tissu sous cutané^{1,3,9}. En plus du cancer gastro-intestinal associé aux polypes, on a noté une association avec l'hépatoblastome et la naevomatose basocellulaire³. L'anomalie réside habituellement au niveau du gène APC (adenosis polyposis coli)³.

La maladie de Cowden est également connue sous le nom de syndrome des hamartomes multiples. Cette maladie autosomique dominante se caractérise par de nombreux trichilemmomes faciaux, une papillomatose buccale, des kératoses des extrémités et, plus rarement, par des lipomes, des hémangiomes, des névromes, un vitiligo, des taches café au lait et une acromélanose³. Elle est associée à un risque accru de cancer du sein et de la thyroïde ainsi que de polyposé ou de cancer gastro-intestinal. La mutation se situe au niveau du *PTEN* (homologue de la phosphatase et de la tensine), un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10¹⁰.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est une autre maladie autosomique dominante (mutation du gène *STK 11* situé sur le chromosome 19)¹¹; elle se caractérise par des macules cutanéomuqueuses hyper pigmentées, une polyposé intestinale et des carcinomes. Les macules sont présentes à la naissance ou dans la petite enfance et se décolorent à l'adolescence. Les lésions des muqueuses persistent tout au long de la vie; elles sont regroupées autour de la bouche, des yeux et des narines : on les retrouve également au niveau des extrémités et à la région periombilicale. Le cancer qui est le plus fréquemment associé à ce syndrome est le cancer du duodénum^{3,9}. Les tumeurs à cellules thécales de la granulosa sont également présentes dans 20 % des cas, chez les femmes ayant eu une puberté précoce³.

Le syndrome du névrome muqueux est une variante de l'adénomatose polyendocrinienne (MEN) de type 2, elle même divisée en deux sous-groupes : MEN 2b et MEN 3³. Elle se caractérise par la présence de névromes au niveau de la bouche, du nez, de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal et du tissu conjonctif, ainsi que de cancers médullaires de la thyroïde et de phéochromocytomes. Habituellement, les névromes précèdent les cancers : toutefois, la vigilance est essentielle, car le cancer médullaire de la thyroïde représente la cause principale de mortalité et on en a signalé des cas chez l'enfant³. Il existe d'autres signes cutanés tels qu'un aspect marfanoïde, une cyphoscoliose, des lentigos, des taches café au lait et des lèvres bleutées³.

La neurofibromatose de type I (ou maladie de Von Recklinghausen) : plusieurs tumeurs lui sont associées, parmi lesquelles le neurinome malin, le fibrosarcome, le rhabdomyosarcome, la tumeur de Wilm et la leucémie myélogène aiguë ou chronique. Il existe également un risque accru de mélanome oculaire. La neurofibromatose est une maladie autosomique dominante, et présente tous (ou partie) les signes suivants : macules café au lait, lentigo axillaire, neurofibromes, nodules de Lisch (hamartomes iridiens) et lésions osseuses³.

Les modifications d'origine hormonale

Les tumeurs malignes peuvent sécréter des hormones dans la circulation systémique. Ces hormones peuvent, à leur tour, provoquer des manifestations cutanées. Ces

manifestations ne sont pas spécifiques de la tumeur, mais de l'hormone, dans la mesure où elles ne se produisent qu'en réponse à un excès d'hormones, quel qu'en soit l'étiologie. Ainsi, par exemple, un excès d'androgènes peut entraîner un hirsutisme secondaire aux tumeurs des testicules ou des ovaires. Une gynécomastie, chez les individus de sexe masculin, peut être secondaire à des taux élevés d'oestrogènes sécrétés par des tumeurs testiculaires ou ovariennes. Les signes associés au syndrome de Cushing (comme par exemple la bosse de bison, l'œdème, l'obésité tronculaire, l'acné et les vergetures) sont secondaires à une production excessive d'ACTH endogène, habituellement par les cancers à petites cellules du poumon, les cancers du pancréas, les phéochromocytomes et les cancers médullaires de la thyroïde².

Les maladies associées aux cancers primitifs de la peau

La naevomatose basocellulaire (ou syndrome de Gorlin-Goltz) consiste en de nombreux carcinomes basocellulaires, des kystes au niveau des mâchoires, des puits palmo-plantaires, des anomalies du squelette et un risque accru de développer d'autres cancers. La tumeur la plus fréquente est le médulloblastome : on trouve également des astrocytomes, des méningiomes et des craniopharyngiomes. Ce syndrome est secondaire à des mutations au niveau du gène « patched » (*PTCH*), sur le chromosome 9³.

L'intoxication chronique à l'arsenic a de multiples effets secondaires au niveau de la peau, parmi lesquels une hypopigmentation dans des zones d'hyper pigmentation («gouttes de pluie sur une route poussiéreuse»), des kératoses palmoplantaires, la maladie de Bowen, des cancers basocellulaires, des carcinomes épidermoïdes, souvent dans les zones protégées du soleil⁶. Des cancers internes lui sont associés, comme, par exemple, des cancers de la vessie et du poumon, des angiosarcomes du foie, des lymphomes, ainsi que des cancers du nasopharynx, de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du rein et de la prostate⁶.

Les autres troubles associés à une maladie maligne interne

On range dans cette catégorie "fourre-tout," les signes cutanés spécifiques et non spécifiques des maladies paranéoplasiques que l'on ne peut facilement classer dans une autre catégorie. On évoquera ainsi le prurit, l'érythème gyratum repens, le syndrome de Sweet, l'hypertrichose lanugineuse généralisée acquise, l'érythème migratoire nécrolytique, l'hippocratisme et le signe de Leser-Trelat.

Le prurit est un marqueur non spécifique des maladies malignes. Il survient sur une peau apparemment normale; il est habituellement généralisé et le plus souvent associé à un lymphome ou à une leucémie. Dans la maladie de Hodgkin, le prurit démarre au niveau des jambes, comme une brûlure permanente. Malheureusement, le prurit est en général un signe tardif et un prurit sévère est souvent synonyme d'un mauvais pronostic. Un prurit sévère accompagne également l'anémie de Fanconi, le myélome, et les tumeurs pancréatiques et gastriques³.

L'érythème gyratum repens est un érythème figuré qui se manifeste par des anneaux érythémateux concentriques, migrant rapidement, avec une desquamation en traînée : On le trouve sur le tronc et sur la partie proximale des membres². Ses traces, qui font penser à des « nervures de bois », se déplacent d'un centimètre par jour environ. Cette éruption, plutôt rare, accompagne les cancers du sein, du poumon, de la vessie, de la prostate, du col, de l'estomac, de l'œsophage, et le myélome multiple.

Dans 80 % des cas, les modifications au niveau de la peau précèdent la tumeur². L'ablation de la tumeur entraîne la disparition de la maladie qui suivra une évolution parallèle à celle du cancer sous-jacent⁵.

Le syndrome de Sweet se manifeste, en général, par des lésions cutanées en forme de papules ou de nodules rouge-bleues qui confluent pour former des plaques irrégulières, mais bien délimitées. Ces plaques apparaissent soudainement et prennent une apparence pseudo-vésiculeuse. Les lésions sont sensibles et douloureuses. Elles se situent habituellement sur le visage et sur le cou : mais on peut également en trouver ailleurs. Elles s'accompagnent souvent de fièvre et de neutrophilie¹. Le syndrome de Sweet peut être idiopathique ou associé à des infections, à des médicaments, ou une affection maligne. Les formes généralisées, muqueuses, bulleuses ou de type pyoderma gangrenosum sont plus courantes en cas d'association à une affection maligne³. Les affections à caractère malin associées au syndrome de Sweet, sont, le plus souvent, la leucémie myéloïde aiguë, ainsi que d'autres maladies lymphoprolifératives¹⁻². On l'a rencontré également, mais plus rarement, en même temps que des tumeurs d'organes solides :

L'hypertrichose lanugineuse généralisée acquise ou "duvet malin"¹ est rare, acquise, caractérisée par une croissance excessive de duvet. La peau, en particulier de la face et des oreilles, est recouverte de poils duveteux et souples. L'hypertrichose lanugineuse généralisée acquise est due à des médicaments (stéroïdes, phénytoïne, diazoxide, streptomycine, pénicillamine, cyclosporine, minoxidil), à l'anorexie mentale et, le plus souvent, à une maladie à caractère malin. La forme maligne s'installe et progresse rapidement. Les tumeurs qui en sont responsables se situent au niveau du poumon (le plus souvent), du colon, du rectum, de la vessie, du pancréas, de la vésicule biliaire, de l'utérus, des seins et des tissus lymphatiques¹⁻².

L'érythème nécrolytique migratoire ou syndrome du glucagonome, est un érythème réactionnel, marqueur d'une tumeur des îlots pancréatiques producteurs de l'alpha-2 glucagon². Les éruptions commencent sous forme de plaques érythémateuses au niveau de l'aîne, puis se propagent aux cuisses, aux fesses, au périnée et au visage. Par la suite, une desquamation, des vésicules, des pustules et des bulles vont faire leur apparition puis disparaître, au bout d'une à deux semaines, laissant des cicatrices indurées hyperpigmentées. L'éruption évolue par poussées successives². D'autres manifestations cliniques ont été observées comme une intolérance au glucose, une augmentation des concentrations sériques de glucagon, une perte de poids, une anémie, un diabète, des changements au niveau de l'état mental et des thromboses veineuses⁵. Le diagnostic est basé sur la détermination des taux plasmatiques de glucagon. La plupart des patients ont des métastases lors de la première consultation. On peut traiter les éruptions par l'octréotide qui agit sur les récepteurs cutanés de la somatostatine. Une chirurgie ou une chimiothérapie orientées vers la tumeur améliorent également le tableau clinique⁵. La survie médiane est de 2 ans.

L'hippocratisme se manifeste par une augmentation de la convexité des ongles (ongles bombés) et par un épaississement des tissus mous à l'extrémité des doigts et des orteils. Cela s'accompagne d'une disparition de l'angle de 15° à 20° formé entre l'ongle et le pli unguéal postérieur³. L'hippocratisme est associé à des maladies pulmonaires chroniques ainsi qu'à des néoplasmes thoraciques, tels que le cancer broncho-pulmonaire, le mésothéliome,

la forme pulmonaire de la maladie de Hodgkin, le lymphome intestinal et les tumeurs solides métastatiques du thorax. Quand il est accompagné d'une néoformation osseuse sous-périostée, l'hippocratisme est appelé ostéo-arthropathie hypertrophiante⁵. Les patients qui en sont atteints se plaignent de douleurs osseuses, particulièrement au niveau des poignets, des coudes, des genoux et des chevilles, avec apparition d'enflures symétriques associées fermes et sensibles. Les épiphyses sont épargnées dans la forme maligne. Aux rayons X, on aperçoit une ligne fine et opaque marquant la néoformation osseuse et séparée du cortex dense sous-jacent par une bande étroite, moyennement opaque aux rayons X⁵. 90 % au moins des cas d'ostéo-arthropathie hypertrophiante de l'adulte surviennent chez des patients qui ont ou qui vont développer un cancer⁵. Le plus fréquent est le cancer du poumon non à petites cellules^{3,5}.

Le signe de Leser-Trelat est caractérisé par une éruption soudaine de kératoses séborrhéiques multiples, associée à une maladie maligne. La réalité de cette dermatose paranéoplasique a été contestée dans la littérature parce que les kératoses séborrhéiques sont courantes, tout comme les cancers associés à ce signe^{2,5,9}. On l'a, cependant, signalé à plusieurs reprises, associé à des tumeurs d'organes solides internes et à une hyperkératose palmo-plantaire et une AN³. Le cancer le plus fréquemment signalé est l'adénocarcinome de l'estomac ou du colon^{1,2}.

Envahissement tumoral direct

L'envahissement tumoral cutané est un signe indéniable de malignité interne, prenant la forme de métastases ou d'une extension directe de la tumeur.

L'incidence des métastases cutanées est < 10%¹ et les lésions résultent de l'extension lymphatique ou de la propagation hématologique. Une métastase cutanée se présente, habituellement, comme une masse érythémateuse, sous-cutanée ou dermique, à croissance rapide. Chez la femme, les tumeurs suivantes sont susceptibles de donner des métastases cutanées : cancers du sein, de l'ovaire, mélanome. Chez l'homme : mélanome, cancers du poumon, du colon, de la cavité buccale, du larynx et du rein¹². Il existe quelques formes classiques de métastases cutanées. Le nodule de Sœur Marie Joseph est un nodule ombilical, métastatique, rouge sombre, d'origine intra-abdominale (colon, estomac, ovaire, pancréas ou sein)¹². Le carcinome érysipélateux est une éruption de type érysipèle, située au niveau de la poitrine : il représente le cancer du sein inflammatoire métastatique¹². Le carcinome en cuirasse est une autre variante du cancer du sein métastatique : il est caractérisé par des modifications de la peau qui prend l'aspect du cuir : c'est le cancer du sein sclérosant. Le cancer du sein peut également entraîner des métastases nodulaires sur la paroi antérieure de la poitrine¹².

L'extension tumorale directe survient dans la maladie de Paget et dans la maladie de Paget extra-mammaire. La maladie de Paget se présente comme un eczéma unilatéral, insidieux, induré et bien délimité, situé au mamelon ou à l'aréole. Il n'est pas douloureux, mais peut être prurigineux et exsudatif ou ulcératif. La maladie de Paget s'étend à partir d'un cancer du sein intraductal sous-jacent. La maladie extra-mammaire de Paget se présente sous forme de plaques érythémateuses luisantes, situées à la région ano-génitale : son installation est également insidieuse. Sous-jacent à la maladie extra-mammaire de Paget, on trouve, habituellement un adénocarcinome génito-urinaire ou gastro-intestinal (rectal)^{1,3}.

Hémopathies malignes

Les hémopathies malignes présentent de nombreux signes cutanés, dont des signes spécifiques et des signes non spécifiques.

Parmi les signes non spécifiques, on retrouve la coagulation intra-vasculaire disséminée (DIC) et une cryoglobulinémie. La DIC se présente sous forme de saignements et de coagulation concomitants chez un patient atteint de cancer, souvent de leucémie. La peau peut présenter des modifications vasculaires pathologiques avec des nécroses : on peut y observer des saignements nets.

La cryoglobulinémie se présente sous forme de purpura rétifforme avec ou sans nécrose ou ulcération, souvent aux jambes.

Le Type I consiste en une cryoglobuline monoclonale (IgM ou IgG) alors que le Type II présente un tableau mixte, avec des IgM monoclonaux et des IgG polyclonaux. Ces deux types peuvent être associés à des troubles lymphoprolifératifs; le Type I est associé à une macroglobulinémie et au myélome et le Type II à la leucémie et au lymphome³.

La leucémie cutanée est un signe spécifique de la leucémie : cela signifie qu'une biopsie de la lésion révélera une infiltration leucémique. Elle se présente sous forme de papules et de nodules nombreux, infiltrés, jaunes-roses répartis sur le corps¹. Leur apparition est soudaine, ils sont extrêmement prurigineux et résistants au traitement. Un patient atteint présentera également des signes et symptômes de pancytopenie, tels que des infections, des hématomes ou une dyspnée. Le traitement de cette leucémie par une chimiothérapie ou par une irradiation totale du corps par un faisceau électronique peut soulager les symptômes. La leucémie myélogène aiguë et la leucémie à tricholeucocytes sont les leucémies les plus fréquentes sous cette forme. La leucémie cutanée est signe de mauvais pronostic³. La leucémie/lymphome à lymphocytes T adultes est un néoplasme des lymphocytes CD4; elle se présente également sous forme de papules violacées, situées essentiellement sur le tronc. De la même manière, la papulose lymphomatoïde, un lymphome à faible degré de malignité, à lymphocytes T, se présente sous la forme d'une éruption polymorphe, récurrente, de papules brunes qui disparaissent spontanément au bout d'une période allant de 2 à 8 semaines.

Le lymphome cutané à lymphocytes T (CTCL) apparaît, habituellement, de manière insidieuse, avec des plaques psoriasiformes qui persistent pendant des années. Les patients sont généralement âgés et les lésions se produisent d'abord dans les zones non exposées; des nodules pourront se développer par la suite. Le syndrome de Sezary est une variante leucémique rare de la CTCL : il se présente comme une érythrodermie avec une lymphadénopathie : on l'appelle également « syndrome de l'homme rouge ». Les patients semblent malades, ont de la fièvre, des frissons et leur peau est rouge et épaisse³. Le lymphome à lymphocytes B se présente souvent sous forme d'un nodule infiltré, solitaire, de couleur prune ou sombre. Il peut être asymptomatique ou associé à des symptômes généraux. Les lésions cutanées solitaires sont généralement traitées par la seule radiothérapie³.

Conclusion

Une maladie paranéoplasique présente de nombreux signes cutanés spécifiques ou non. Il est important que les médecins les reconnaissent afin de pouvoir rechercher rapidement une éventuelle malignité cachée. Cela peut être réalisé grâce à une étude complète des antécédents et à un examen physique, avec un dépistage approprié en fonction de l'âge et des symptômes. Ne pas réussir à identifier ces indices cutanés retardera le diagnostic et le traitement du cancer, et aura un impact sur la morbidité et la mortalité du patient. C'est pourquoi, il est toujours très important d'envisager une dermatose paranéoplasique dans le diagnostic différentiel des dermatoses éruptives ou résistantes au traitement².

Références

1. Sabir S, James W, Schuchter LM. Cutaneous manifestations of cancer (melanoma and other skin neoplasms). *Cur Opin Oncol* 1999;11(2): 139-48.
2. Boyce S, Harper J. Paraneoplastic dermatoses. *Dermatol Clin* 2002;20(3): 523-32.
3. McLean DI, Haynes HA. Cutaneous Manifestations of Internal Malignant Disease: Cutaneous Paraneoplastic Syndromes. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, Vol 2. 6th Ed. New York: McGraw-Hill; 2003:1783-96.
4. Black MM, Albert S. Amyloidosis. In: Bologna JL, Rapini RP, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*. Vol.1. London: Mosby; 2003:659-67.
5. Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumours. *Am J Med* 1995;99:662-71.
6. Maloney ME. Arsenic in dermatology. *Dermatol Surg* 1996;22:301-4.
7. Kebria MM, Belinson J, Kim R, Mekhail TM. Malignant acanthosis nigricans, tripe palms, and the sign of Leser-Trelat, a hint to the diagnosis of early stage ovarian cancer: A case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2006; January 26, Epub ahead of print.
8. Horenstein MG, Prieto VG. Muir-Torre Syndrome. *eMedicine* 2005; <http://www.emedicine.com/DERM/topic275.htm>. Accessed: March 31, 2006.
9. Braverman IM. Geriatric Dermatology, Part II. Skin manifestations of internal malignancy. *Clin Ger Med* 2002;18(1):1-19.
10. Miller, C. Cowden Disease. *eMedicine* 2005; <http://www.emedicine.com/derm/topic86.htm>. Accessed: March 31, 2006.
11. Carethers JM. Peutz-Jeghers Syndrome. *eMedicine* 2003; <http://www.emedicine.com/med/topic1807.htm>. Accessed: March 31, 2006.
12. Ahmed I. Cutaneous Metastases. In: Bologna JL, Rapini RP, Jorizzo JL, eds. *Dermatology*, Vol.2. London: Mosby; 2003:1953-56.

La Dr Brown-Maher et la Dr Moreau déclarent qu'ils n'ont aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Dermatologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Dermatologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation sans restrictions de

Biogen Idec Canada Inc.

© 2006 Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, seule responsable du contenu de cette publication. Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur ou du commanditaire, mais sont celles de l'établissement qui en est l'auteur et qui se fonde sur la documentation scientifique existante. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration de la Division de dermatologie, Centre universitaire de santé McGill. *Dermatologie – Conférences scientifiques* est une marque de commerce de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. Tout recours à un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Dermatologie – Conférences scientifiques* doit être conforme aux renseignements d'ordonnance reconnus au Canada. SNELL Communication Médicale Inc. se consacre à l'avancement de la formation médicale continue de niveau supérieur.