

Syndromes paranéoplasiques: multiples facettes

Drs BÉRÉNICE DELETANG^a et CÉLINE PY^a

Rev Med Suisse 2018; 14: 1015-20

La connaissance des syndromes paranéoplasiques, et surtout la notion de leur diversité, revêt une grande importance sur le plan clinique, car ils précèdent souvent le diagnostic oncologique et peuvent ainsi être un signe d'appel. Savoir les reconnaître peut permettre d'amener au diagnostic oncologique précoce, qu'il soit initial ou en cas de rechute. Leur diversité constitue une difficulté supplémentaire pour le praticien qui doit garder ce diagnostic différentiel toujours en mémoire. Sur le plan thérapeutique, les syndromes paranéoplasiques peuvent ne pas céder sous les traitements conventionnels et leur reconnaissance permet d'adapter la prise en charge spécifique. Nous présentons ici les syndromes paranéoplasiques les plus fréquents avec leurs associations oncologiques et leurs caractéristiques cliniques.

Paraneoplastic syndromes: multiple aspects

Knowledge of paraneoplastic syndromes, and above all their diversity, is very important in terms of clinical application because they often forerun the oncologic diagnosis and thereby may be a tell-tale sign. Recognizing them could allow an early diagnosis at the beginning of the disease or at the relapse. The diversity of these syndromes is an additional problem and clinicians must be aware of this differential diagnosis. Conventional therapeutic management could be insufficient, and recognizing the diagnosis allows to adapt the therapeutic strategy. In this review, we will try to illustrate the diversity of the most frequent paraneoplastic syndromes, present their oncologic connections and their clinical features.

INTRODUCTION

Les syndromes paranéoplasiques (SPN) sont définis par un ensemble de signes cliniques, radiologiques ou biologiques associés à une néoplasie, indépendamment de sa localisation (ou de ses métastases). Ils peuvent être associés à tous les types de cancer, mais sont davantage rencontrés dans le cancer pulmonaire, où ils touchent 10% des patients.¹ Ils peuvent survenir lors de la phase initiale de la maladie, précédant parfois même le diagnostic, ou dans les phases plus tardives. Ils revêtent de multiples facettes et peuvent être neurologiques, endocriniens, cutanés, hématologiques, rhumatologiques ou encore rénaux.

Les mécanismes physiologiques sont nombreux et encore mal connus. Ils peuvent être la conséquence de la sécrétion par la tumeur de peptide ou d'hormones ou encore d'une réaction immunitaire inappropriée entre les cellules tumorales et

l'hôte.² Cet article propose d'illustrer, de façon non exhaustive, la diversité des principaux SPN en présentant leurs caractéristiques cliniques et leurs associations oncologiques.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES CUTANÉS

Très hétérogènes, les SPN cutanés peuvent revêtir une apparence bénigne et les relier à une étiologie oncologique est souvent difficile. De façon générale, leur prise en charge relève du traitement oncologique spécifique, associé parfois à une corticothérapie locale ou systémique.

Acanthosis nigricans

L'acanthosis nigricans (AN) se présente sous la forme d'un épaissement hyperpigmenté cutané, prédominant au niveau des régions axillaires et cervicales. Connue en dehors du contexte oncologique, chez les patients insulino-résistants notamment, ce syndrome est souvent associé à l'adénocarcinome gastrique.³ Une forme quasi spécifiquement (jusqu'à 90%) associée aux pathologies néoplasiques est le *tripe palms*, une forme d'AN localisée au niveau des faces palmaires.⁴ Lorsque l'AN s'associe à une kératose séborrhéique, on parle alors de syndrome de Leser Trelat. A noter que la forme paranéoplasique semble être plus sévère que les formes bénignes, avec notamment une atteinte des muqueuses dans presque la moitié des cas.⁵ La pathogénie serait liée à une sécrétion tumorale inappropriée de facteurs de croissance (EGF et TGF α) ou d'anticorps dirigés contre les récepteurs à l'insuline.⁵

Syndrome de Sweet

Le syndrome de Sweet (SS) est caractérisé par l'apparition brutale de plaques érythémateuses, de papules et de nodules douloureux, situés au niveau de la face, du tronc et des membres supérieurs, associées à des arthralgies, une neutrophilie et un syndrome fébrile.⁶ Les lésions cutanées sont non prurigineuses et peuvent présenter un contenu vésiculeux ou pustuleux. Environ 20% des patients présentant un SS développent un cancer, le plus souvent hématologique (leucémie myéloïde aiguë ou syndromes myélodysplasiques), mais il est aussi décrit dans les cancers solides, tels que les cancers mammaires, génito-urinaires ou les tumeurs gastro-intestinales.⁷ Le traitement oncologique n'améliore toutefois que très rarement les symptômes.⁸

Dermatomyosite

Il s'agit d'un syndrome dermato-rhumatologique associant d'une part des signes dermatologiques variés, tels que le rash

^a Service d'oncologie médicale, HUG, 1211 Genève 14
Berenice.deletang@hcuge.ch | Celine.Py@hcuge.ch

héliotrope de la paupière supérieure (érythème lilas), ou le rash au niveau de la face, du cou, du tronc, et des papules de Gottron (petites lésions en relief, dures et bien délimitées, rouges ou violacées) survenant au niveau des doigts et d'autre part une atteinte musculaire.⁹ Les formes néoplasiques représentent environ 10 à 25% des cas, le plus souvent dans le cadre de cancers du sein, de l'ovaire, pulmonaire ou prostatique.³ Le diagnostic peut être posé en présence de CPK (créatine phosphokinases) élevées et/ou de biopsies dermatomusculaires montrant une infiltration par des lymphocytes B et T. A noter que presque un tiers des patients présentera un déficit moteur résiduel.⁹

Pemphigus paranéoplasique

La symptomatologie du pemphigus paranéoplasique (PP) est caractérisée par des érosions de la cavité buccale, nécrotiques, douloureuses et hémorragiques atteignant progressivement la muqueuse de l'oropharynx, voire celle de l'œsophage. Les lésions touchent les bords latéraux de la langue, puis gagnent les lèvres avec un aspect de stomatite hémorragique, le distinguant du pemphigus vulgaire.¹⁰ L'atteinte cutanée suit l'atteinte muqueuse, avec des lésions polymorphes, telles que des lésions bulleuses, papuleuses ou encore lichénoïdes. L'atteinte peut aller au-delà de la zone cutanéomuqueuse et toucher des organes internes avec notamment un risque de détresse respiratoire et de décès. Cette particularité est expliquée sur le plan biologique par la production d'autoanticorps dirigés contre des familles de plaquines et cadhérines impliquées dans l'architecture cellulaire et la cohésion tissulaire. Le PP est retrouvé principalement dans des pathologies hémato-oncologiques, telles que le lymphome de Hodgkin ou la leucémie lymphoïde chronique, mais aussi, plus rarement, dans les carcinomes épidermoïdes, les sarcomes et les mélanomes, et précède le plus souvent leur diagnostic. La prise en charge doit être rapide avec, en première ligne, les corticostéroïdes et les immunosuppresseurs ou encore des perfusions d'immunoglobulines. En cas de lésions orales résistantes, un traitement par brachythérapie intraluminaire peut améliorer la symptomatologie.

Acrokératose paranéoplasique de Bazex (syndrome de Bazex)

Décrit pour la première fois en 1965, le tableau clinique associe une acrodermatite psoriasiforme pouvant toucher les mains, les pieds, les oreilles et le nez mais aussi les épaules et les genoux, et une kératodermie palmo-plantaire prédominant au niveau des points de pression.¹¹ S'y ajoute, parfois, une atteinte unguéale avec onycholyse survenant précocement dans la maladie. Ce SPN est quasi pathognomonique des cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures. Dans presque deux tiers des cas, il précède le diagnostic oncologique. Le tableau clinique dermatologique suit l'évolution de la pathologie oncologique sous-jacente avec notamment une recrudescence des symptômes en cas de rechute.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES NEUROLOGIQUES

Les SPN neurologiques (SPNn) sont dus à une réaction auto-immune spécifique dirigée contre le SNC.¹² La présence

d'autoanticorps (AAc) circulants est spécifique de ces syndromes, mais n'est néanmoins pas systématiquement retrouvée. On classe ces AAc selon la localisation de leur antigène (Ag) cible, qu'elle soit intracellulaire (nucléaires ou cytoplasmiques) ou membranaires (au niveau de la synapse). Dans le premier cas, comme les Ag intracellulaires ne sont pas accessibles directement aux AAc, il s'agit d'une réaction d'autoimmunité menée par les lymphocytes T. Face à cette réaction, le traitement antitumoral est en première ligne, suivi des traitements immunomodulateurs (corticothérapie, immunosuppresseurs, immunoglobulines). Dans le cas des Ag membranaires synaptiques, les AAc y ont un accès direct et il s'agit là d'AAc pathogéniques et non d'une réaction médiée par les lymphocytes. Les AAc se lient avec une haute affinité aux Ag membranaires et modifient leur fonction. Ils sont plus rarement associés aux tumeurs que les premiers, aussi, les traitements immunomodulateurs fonctionnent davantage.¹³ Sur le plan clinique, les présentations peuvent être très variées, mais sont souvent subaiguës et précèdent dans plus de la moitié des cas le diagnostic du cancer (**tableau 1**). Les dégénérescences cérébelleuses, les encéphalites autoimmunes ainsi que les neuropathies sensitives sont les plus fréquentes et représentent environ 60% des tableaux.¹⁴ Chez environ 10% des patients, plusieurs syndromes paranéoplasiques neurologiques peuvent être associés.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES HÉMATOLOGIQUES

Les syndromes paranéoplasiques hématologiques sont rarement symptomatiques, entraînant régulièrement un diagnostic postérieur à celui du cancer et sont souvent associés à un stade avancé.

Thromboses veineuses et artérielles

Le risque d'événement thromboembolique chez les patients cancéreux est quatre à sept fois supérieur à la population saine. Il représente la seconde cause de mortalité chez ces patients, juste après la maladie oncologique elle-même. Les localisations primitives les plus associées sont le poumon, le pancréas, le côlon-rectum, le rein et la prostate.¹⁵

L'héparine de bas poids moléculaire, reste, à l'heure actuelle, le traitement de première ligne.

Coagulation intravasculaire disséminée

Fréquente, la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) touche environ 7% des patients présentant une tumeur solide et jusqu'à 20% des patients atteints de leucémie lymphoblastique.¹⁶ Elle résulte de la présence du facteur tissulaire (FT) dans la circulation sanguine, ce qui conduit à l'initiation de la cascade de la coagulation. Il existe par ailleurs une activation parallèle de la voie de la fibrinolyse. Les cytokines stimulent les cellules endothéliales qui libèrent alors l'activateur tissulaire du plasminogène (tPA). D'un côté, le tPA et le plasminogène s'attachent aux polymères de fibrine et de l'autre, la plasmine (générée par le clivage du tPA du plasminogène) clive la fibrine en D-dimères. La CIVD provoque donc à la fois une ou des thromboses et des saignements.

TABLEAU 1

Principaux syndromes paranéoplasiques neurologiques¹³

Ac: anticorps; CBPC: cancer bronchique à petites cellules; CBNPC: cancer bronchique non à petites cellules; SPN: syndromes paranéoplasiques.

SPN neurologiques	Cancers associés	Ac les plus fréquents	Présentation clinique
Syndromes touchant le SYSTÈME NERVEUX CENTRAL			
Dégénérescence cérébelleuse	Ovaire, sein, CBPC, lymphome de Hodgkin	Ac intracellulaires: Hu, Yo, CV2, Tr/DNER, Ri, Sox1, Zic Ac membranaires: VGCC	Syndrome cérébelleux statique et cinétique touchant les quatre membres
Encéphalite autoimmune	CBPC, testicule, CBNPC, thymome et tératome ovarien	Ac intracellulaires: Hu, Cv2, amphiphysine, Ma Ac membranaires: NMDA, Lgi	Atteinte limbique Amnésie antérograde, troubles psychiatriques ou du comportement, épilepsie temporale
Oposoclonus myoclonus	CBPC, CBNPC, sein et neuroblastome chez les enfants	Ac intracellulaires: Hu, Ri	Oscillopsie, myoclonies, syndrome cérébelleux
Rhombencéphalite	CBPC, testicule, CBNPC, sein	Ac intracellulaires: Hu, Ma, Ri	Paralysie faciale, paralysie oculomotrice, syndrome cérébelleux et atteinte respiratoire
Syndromes touchant le SYSTÈME NERVEUX PÉRIPHÉRIQUE			
Neuropathie sensitive subaiguë (syndrome de Denny-Brown)	CBPC	Ac intracellulaires: Hu	Atteinte sensitive des grosses fibres au niveau des quatre membres. Douleur, asymétrie et ataxie
Encéphalomyélonévrite	CBPC, testicule, CBNPC	Ac intracellulaires: Hu, CV2, amphiphysine, Ma	Atteinte simultanée de plusieurs systèmes (limbique, cervelet, tronc cérébral)
Neuropathie dysautonomique	CBPC	Ac intracellulaires: Hu	Hypotension artérielle, troubles du rythme cardiaque, syndrome pseudo-occlusif
Neuropathie axonmyélinique sensitivomotrice	CBPC	Ac intracellulaires: CV2	Neuropathie des membres inférieurs associée potentiellement à une encéphalite limbique ou une atteinte visuelle
Syndromes touchant la JONCTION NEUROMUSCULAIRE et les MUSCLES			
Syndrome de Lambert Eaton	CBPC	Ac membranaires de type VGCC	Déficit moteur débutant au niveau des membres inférieurs, aréflexie, dysautonomie
Neuromyotonie	Thymome	Ac membranaires: Caspr	Crampes, fasciculations, douleurs neurogènes, dysautonomie (syndrome de Morvan si signes d'encéphalopathie associés)

Microangiopathie thrombotique

Bien que davantage associée aux traitements oncologiques (mitomycine, gemcitabine, bévacicumab, sunitinib, etc.), la microangiopathie thrombotique (MAT) peut être directement associée au cancer et survient dans 90% des cas à un stade métastatique.¹⁷ Elle se définit histologiquement par une lésion de l'endothélium des artéoles terminales et des capillaires avec formation de microthrombi contenant de la fibrine et des thrombocytes. Son diagnostic repose sur l'association d'une anémie hémolytique microangiopathique (présence de fragments sur le frottis périphérique, LDH élevées et haptoglobine effondrée) due à la fragmentation des thrombocytes dans le réseau de fibrine des microthrombi, d'une thrombopénie sur consommation plaquettaire sans perturbation de la crase, et d'une ischémie de l'organe atteint, due aux thrombi présents dans la microcirculation. Cliniquement, elle peut se présenter comme une insuffisance rénale ou comme une atteinte neurologique pléomorphe (déficit sensitivomoteur, épilepsie, atteinte des paires visuelles ou syndrome confusional).

Eosinophilie paranéoplasique

Elle est définie par une éosinophilie sanguine > 0,6 G/l (légère: 0,6-1,5 G/l; modérée: 1,5-5 G/l; sévère > 5 G/l) liée à la production tumorale de facteurs de croissance éosinophiles tels que

l'IL-3, l'IL5 et le GM-CSF. L'éosinophilie paranéoplasique est retrouvée dans 2 à 7% des cancers, principalement dans les maladies lympho et myéloprolifératives, mais aussi dans les tumeurs pulmonaires, gastro-intestinales ou gynécologiques.¹⁸ Elle est typiquement asymptomatique, mais peut aussi se révéler par une dyspnée répondant habituellement aux corticostéroïdes.

Granulocytose paranéoplasique

Elle survient dans environ 10% des tumeurs solides. Elle est, dans la plupart des cas, asymptomatique, sauf en cas de syndrome de leucostase où elle s'accompagne de symptômes neurologiques ou de dyspnée. Le plus souvent associée au cancer pulmonaire non à petites cellules, elle peut aussi se rencontrer dans les tumeurs gastro-intestinales, mammaires, rénales ou gynécologiques. Elle ne requiert pas de traitement spécifique, car contrairement aux blastes rencontrés dans les leucémies qui peuvent entraîner une hyperviscosité ou une occlusion vasculaire, ces granulocytes sont matures et déformables, ne causant ainsi pas ces complications.¹⁹

Aplisie érythrocytaire pure (acquired pure red cell aplasia)

Cette aplisie est retrouvée principalement dans le cadre du thymome, mais peut se voir dans les lymphomes et les leucé-

mies. Elle est définie par une anémie sévère (< 80 G/l), un taux de réticulocytes < 1%, la présence de moins de 0,5% d'érythroblastes matures à la biopsie médullaire et la préservation des lignées mégacaryocytaires et granulocytaires. Son traitement repose sur la thérapie oncologique spécifique et sur l'immunosuppression.²⁰

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES RHUMATOLOGIQUES ET VASCULAIRES

Les syndromes paranéoplasiques rhumatologiques et vasculaires sont plutôt peu courants et la relation avec la pathologie néoplasique est souvent difficile à mettre en évidence. En effet, ces pathologies peuvent survenir en l'absence de maladie oncologique et la détermination de la chronologie des deux événements peut être fastidieuse.

Vasculite leucocytoclastique

La vasculite leucocytoclastique (VL) est le syndrome paranéoplasique vasculaire le plus courant (50-60% des syndromes vasculaires), tant dans les tumeurs hématologiques que solides.⁶ Elle se présente comme un purpura vasculaire prédominant au niveau des extrémités inférieures accompagné de douleurs et de prurit. Elle peut être associée à des signes généraux, tels que de la fièvre. La VL serait due aux antigènes tumoraux circulants qui formeraient des complexes immuns ciblant le complément et l'inflammation au sein des vaisseaux de petit calibre.³ Le diagnostic est confirmé par une biopsie cutanée montrant une inflammation neutrophilique au niveau des vaisseaux avec un œdème et une nécrose fibrineuse dans les veinules postcapillaires. Le purpura paranéoplasique de Henoch-Schönlein (HSP) est une forme particulière de VL, retrouvée essentiellement dans les cancers du poumon, urogénitaux et du tractus gastro-intestinal, avec une nette prévalence chez les patients âgés de sexe masculin. Le traitement oncologique permet, la plupart du temps, la résolution des symptômes. La colchicine et les corticostéroïdes sont des options thérapeutiques dans les cas modérés, et le méthotrexate, l'azathioprine ou les perfusions d'immunoglobulines peuvent être tentés dans les symptomatologies résistantes.²¹

Ostéoarthropathie hypertrophiante (ou syndrome de Pierre-Marie Bamberger)

L'ostéoarthropathie hypertrophiante (OAH) est caractérisée par l'association d'un hippocratisme digital, d'une polyarthrite et d'une périostite touchant les os longs.²² 90% des cas sont des syndromes paranéoplasiques, liés aux cancers pulmonaires, ORL et rhabdomyosarcomes. Sur le plan pathogénique, l'hypothèse d'une hypersécrétion de PDGF (platelet derived growth factor) par les vaisseaux digitaux entraînant une augmentation de la formation osseuse et le phénomène d'hippocratisme digital est supportée par plusieurs études. Parallèlement, le VEGF (vascular endothelial growth factor) semble lui aussi être augmenté chez ces patients, ce qui entraînerait une différenciation ostéoblastique accrue des cellules périostales. Sur le plan thérapeutique, l'obtention d'une rémission oncologique peut entraîner la disparition du syndrome paranéoplasique. Les douleurs osseuses et la pé-

riostite répondent aussi au traitement par AINS, voire à l'acide zolédronique dans les cas résistants. Enfin, la somatostatine avec son effet inhibiteur sur la production de VEGF peut être une alternative.²³

Ostéomalacie paranéoplasique

Plutôt rare, le tableau clinique associe des douleurs osseuses, de multiples fractures, une faiblesse musculaire et une perte de hauteur. Ce syndrome paranéoplasique entraîne des anomalies dans le métabolisme du phosphate et de la vitamine D (hypophosphatémie et 1,25-dihydroxyvitamine D normale ou diminuée) suite à la sécrétion tumorale d'hormone phosphaturique et de facteur de croissance des fibroblastes. On peut le trouver associé au cancer de la prostate, du poumon à petites cellules et dans les néoplasies hématologiques.⁶

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES RÉNAUX Glomérulonéphrites paranéoplasiques

Les glomérulonéphrites paranéoplasiques sont rares et souvent confondues avec les formes idiopathiques, engendrant un retard dans leur prise en charge. Elles regroupent plusieurs entités avec à leur tête, la glomérulonéphrite extra-membraneuse (GEM). Suivent la glomérulonéphrite membrano-proliférative (GMP), la glomérulonéphrite rapidement progressive (GRP) et la néphropathie à IgA. Les GEM sont caractérisées par la présence de dépôts de complexes immuns à la surface de la membrane basale glomérulaire. Ces dépôts peuvent provenir d'antigènes tumoraux. Une multitude de cancers solides leur sont associés, notamment pulmonaire, rénal, gastrique ou colorectal. L'ablation de la tumeur, lorsqu'elle est possible, entraîne le plus souvent la résolution de la glomérulonéphrite. Les néphropathies à IgA sont quant à elles davantage retrouvées dans le cancer rénal. On retrouve ces GM aussi dans les hémopathies, notamment le lymphome de Hodgkin, la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie à tricholeucocytes.²⁴

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES OPHTALMOLOGIQUES

Beaucoup plus rares, ces SPN peuvent intéresser les voies afférentes ou efférentes du système visuel. Dans le système afférent, les symptômes peuvent beaucoup varier selon le niveau de l'atteinte (rétine, nerf optique). Lors d'une atteinte du système efférent, les symptômes peuvent être neuro-ophtalmologiques, tels qu'un syndrome myasthénique ou un syndrome opsoclonus/myoclonus.²⁵

Rétinopathie paranéoplasique autoimmune

On en distingue trois entités: la rétinopathie associée au cancer (CAR), la rétinopathie associée au mélanome (MAR) et la prolifération mélanocytaire uvéale diffuse (BDUMP). La diminution de l'acuité visuelle est bilatérale et progressive (plus rapide dans la MAR) dans les deux premières et soudaine dans la BDUMP. Elle s'accompagne parfois de photopsies, de scotomes, voire de décollement rétinien dans la BDUMP.

Neuropathie optique paranéoplasique

Peu courante, la neuropathie optique paranéoplasique (PON) entraîne une diminution de l'acuité visuelle subaiguë s'étalant sur quelques jours à quelques semaines. La plupart des patients atteints présentent des symptômes neurologiques systémiques, tels que des crises d'épilepsie, des troubles cognitifs ou des troubles sensitivomoteurs.²⁵ L'étiologie oncologique la plus fréquente est le cancer pulmonaire à petites cellules, mais d'autres entités telles que le cancer du côlon, les tumeurs neuroendocrines ou les cancers ORL peuvent être impliquées.

SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Ces SNP résultent d'une production hormonale aberrante ou de substances ayant un effet hormonal par la tumeur et sont très variés. Nous ne détaillerons ici que les quatre entités plus couramment rencontrées (tableau 2).

L'hypercalcémie maligne est la plus fréquente et est définie par une calcémie et une calciurie élevées associées à une PTH diminuée (ou une PTHrp augmentée). Elle peut être due à une sécrétion tumorale de PTHrp (80% des cas) ou de PTH (carcinome ovarien, tumeurs pancréatiques) ou à une sécrétion de 1,25-hydroxyvitamine D₃, comme dans les lymphomes. Le traitement associe hyperhydratation, diurétiques de l'anse et bisphosphonates.

Fréquent (10%) dans le cancer bronchique à petites cellules (CBPC), le syndrome de Schwartz-Bartter lié à la sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) peut être asymptomatique ou se présenter dans un tableau clinique de céphalées, convulsions, voire même coma. Le diagnostic est posé devant une hyponatrémie avec natriurèse normale ou élevée, chez un patient euvolémique, avec une ADH normale ou élevée. Sur le plan thérapeutique, la restriction hydrique reste en première ligne.

Le syndrome de Cushing paranéoplasique représente 10-20% des syndromes de Cushing et est essentiellement retrouvé dans le CBPC. Le tableau clinique est d'installation rapide et le diagnostic, souvent difficile à poser, repose sur les imageries conventionnelles à la recherche de la tumeur primitive.

Enfin, le syndrome carcinoïde est présent dans 10% des tumeurs carcinoïdes et est lié à la production tumorale de sérotonine. Les symptômes associent hypertension artérielle, flush, diarrhées, wheezing et peuvent aller jusqu'à la crise carcinoïde.²⁶

CONCLUSION

D'une grande diversité, dans leurs présentations mais aussi dans leurs mécanismes biologiques, les syndromes paranéoplasiques restent souvent sous-diagnostiqués. Leur reconnaissance permet toutefois d'améliorer la prise en charge des

TABLEAU 2 Principaux syndromes paranéoplasiques endocriniens

ADH: hormone antidiurétique; CBPC: cancer bronchique à petites cellules; CRH: corticotropin-releasing-hormone; HTA: hypertension artérielle; PTH: parathormone; PTHrp: parathormone tumorale; SIADH: sécrétion inappropriée d'ADH (hormone antidiurétique).

	SÉCRÉTION HORMONALE		NEUROTRANSMETTEUR
Syndrome de Cushing	SIADH	Hypercalcémie	Syndrome carcinoïde
Sécrétion tumorale: ACTH ou parfois CRH	Sécrétion tumorale: ADH	Sécrétion tumorale: PTHrp, PTH ou 1,25-OH-VitD3	Sécrétion tumorale: sérotonine
HTA, diabète, obésité tronculaire, vergetures pourpres, mélanodermie, amyotrophie	Asymptomatique, céphalées, convulsions, coma Hyponatrémie avec natriurèse conservée, ADH normale ou élevée, absence d'autres causes	Polyurie, déshydratation, troubles neurologiques (confusion, irritabilité), lithiases rénales Hypercalcémie, hypercalciurie, PTH basse, PTHrp élevée	Diarrhées, bronchospasme, lésions valvulaires cardiaques, hypertension pulmonaire
CBPC, cancer thymique, phéochromocytome, carcinome médullaire de la thyroïde	CBPC (10%), carcinomes ORL, tumeurs cérébrales, cancers gastro-intestinaux	PTHrp: cancer du sein, du rein, de la vessie, du pancréas, de l'ovaire 1,25-OH-VitD3: lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens	Tumeurs gastro-entéropancréatiques endocriniennes

patients oncologiques tant sur le plan symptomatologique que sur le plan diagnostique avec notamment une prise en charge parfois plus précoce.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les syndromes paranéoplasiques peuvent revêtir de multiples aspects et doivent systématiquement faire partie des diagnostics différentiels
- Reconnaître un syndrome paranéoplasique peut permettre de diagnostiquer un cancer à un stade précoce
- Les syndromes paranéoplasiques peuvent ne pas céder aux traitements conventionnels et ne répondre qu'au traitement de la maladie oncologique sous-jacente
- La recrudescence d'un syndrome paranéoplasique peut être un bon indicateur clinique de la rechute oncologique
- Les mécanismes physiopathologiques sont mal connus et impliquent des hormones, des cytokines et tout un panel de substances synthétisées par la tumeur

1 Spiro SG, Gould MK, Colice GL. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *CHEST* 2007;132:1495-1605.
 2 * Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clinic Proc* 2010;85:838-54.
 3 ** Thiers BH, Sahn RE, Callen JP.

Cutaneous manifestations of internal malignancy. *CA Cancer J Clin* 2009;59:73-98.
 4 Mekhail TM, Markman M. Acanthosis nigricans with endometrial carcinoma: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002;84:332-4.
 5 Anderson SHC, Hudson M, Muller AF. Malignant acanthosis nigricans: potential role of chemotherapy. *Br J*

Dermatol 1999;141:714-6.
 6 Hashefi M. Rheumatologic manifestations of malignancy. *Clin Geriatr Med* 2017;33:73-86.
 7 Franco M, Giusti C, Malieni D, et al. Sweet's syndrome associated with neoplasms. *An Bras Dermatol* 2006;81:473-82.
 8 Cohen PR. Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
 9 Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-82.
 10 ** Kartan S, Shi VY, Clark AK, et al. Paraneoplastic pemphigus and autoimmune blistering diseases associated with neoplasm: characteristics, diagnosis, associated neoplasms, proposed pathogenesis, treatment. *Am J Clin Dermatol* 2017;18:105-26.
 11 Valdivielso M, Longo I, Suárez R, et al. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005;19:340-4.
 12 Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327-40.
 13 ** Zekeridou A, Lancu Ferfoglia R, Du Pasquier R, et al. Syndromes neurologiques paranéoplasiques: mise à jour. *Rev Med Suisse* 2016;12:832-9.
 14 Giometto B, Grisold W, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic neurologic syndrome in the PNS euronetwork database. A european study from 20 centers. *Arch Neurol* 2010;67:330-5.
 15 Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:10.
 16 Levi M. Disseminated intravascular coagulation in cancer patients. *Best Pract Res Clin Haematol* 2009;22:129-36.
 17 * Izzedine H, Perazella MA. Thrombotic microangiopathy, cancer and cancer drugs. *Am J Kidney Dis* 2015;66:857-68.
 18 Chappuis S, Ribi C, Greub G, Spertini F. Eosinophilie sanguine: quel bilan, quel cheminement diagnostique? *Rev Med Suisse* 2013;9:819-25.
 19 Granger JM, Kontoyiannis DP. Etiology and outcome of extreme leukocytosis in 758 nonhematologic cancer patients. A retrospective, single-institution study. *Cancer* 2009;115:3919-23.
 20 Sawada K, Fujishima N, Hirokawa M. Acquired pure red cell aplasia: updated review of treatment. *Br J Haematol* 2008;142:505-14.
 21 Chen KR, Carlson JA. Clinical approach to cutaneous vasculitis. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:71-92.
 22 Mauricio O, Francis L, Athar U, et al. Hypertrophic osteoarthropathy masquerading as lower extremity cellulitis and response to bisphosphonates. *J Thorac Oncol* 2009;4:260-2.
 23 * Manger B, Schett G. Paraneoplastic syndromes in rheumatology. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:662-70.
 24 * Lien YH, Lai LW. Pathogenesis diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:85-95.
 25 Gordon LK. Paraneoplastic syndromes in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol* 2015;35:306-14.
 26 ** Valdes-Socin H, Niaourou V, Vandeva S, et al. Syndromes paranéoplasiques endocriniens: diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2009;5:1668-74 .

* à lire
 ** à lire absolument