

Vue d'ensemble sur les syndromes paranéoplasiques

Khalid Serraj¹, Houda Bachir¹, Siham Hamaz¹, Habiba Alaoui¹, Yassine Mebrouk², Youssef ElFakir³, Zoubida Tazi Mezalek⁴

¹ Service de Médecine interne CHU Mohammed VI Oujda Maroc
<serrajkhalid@yahoo.fr>

² Service de Neurologie CHU Mohammed VI Oujda Maroc

³ Centre de Radiologie Nakhil Rabat Maroc

⁴ Service de Médecine interne CHU Ibn Sina Rabat Maroc

Les syndromes paranéoplasiques (SPN) sont des affections liées à la présence de tumeurs, le plus souvent malignes, sans être la traduction directe d'une extension locorégionale ou métastatique. Ils concernent 10 à 15 % des patients cancéreux, peuvent apparaître avant, au moment, ou après le diagnostic du cancer et touchent prioritairement le système nerveux, les glandes endocrines et la peau. Les principales tumeurs pourvoyeuses de SPN sont le cancer bronchique, les tumeurs gynécologiques et les lymphomes. L'approche diagnostique et thérapeutique est très hétérogène en raison des spécificités physiopathologiques propres à chaque type de SPN. Les principaux progrès réalisés au cours des dernières années ont porté essentiellement sur les outils diagnostiques qui sont devenus plus performants dans le diagnostic des SPN et celui des cancers sous-jacents.

Mots clés : tumeur, syndrome paranéoplasique, système nerveux, peau, glandes endocrines, étiologie, traitement

Le premier syndrome paranéoplasique (SPN) a été décrit par Auché en 1890 chez un patient souffrant d'une neuropathie périphérique. Il s'agit d'un cadre nosologique large et très fréquent rencontré chez 10 à 15 % des patients cancéreux. Un SPN est une affection liée à la présence d'une tumeur, le plus souvent maligne, sans toutefois être la traduction directe d'une extension locorégionale ou métastatique. Le SPN peut être antérieur (60 % des cas), concomitant ou postérieur au diagnostic du cancer. Selon le registre européen des SPN, ces derniers sont la cause directe du décès dans 27 % des cas, juste après le cancer lui-même, d'où l'importance de les reconnaître et de les traiter de manière précoce, énergique et spécifique. Les principales tumeurs pourvoyeuses de SPN sont le cancer bronchique, les cancers gynécologiques et les lymphomes [1]. Cet article aborde l'approche diagnos-

tique pratique et les grands principes thérapeutiques des SPN avec un focus sur les atteintes neurologiques, endocriniennes et dermatologiques, ainsi que les principales actualités et perspectives au cours des myopathies inflammatoires et de la maladie thromboembolique veineuse.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques

Les caractéristiques communes des SPN neurologiques sont leur évolution aiguë ou subaiguë, la présence fréquente d'une lymphocytose à l'étude du liquide céphalo-rachidien et la survenue, le plus souvent révélatrice, d'un cancer jusque-là occulte. Le principal défi, en pratique, est donc de savoir suspecter la SPN, de la confirmer, puis d'identifier la néoplasie sous-jacente. La place de la dysimmunité est prépondérante dans

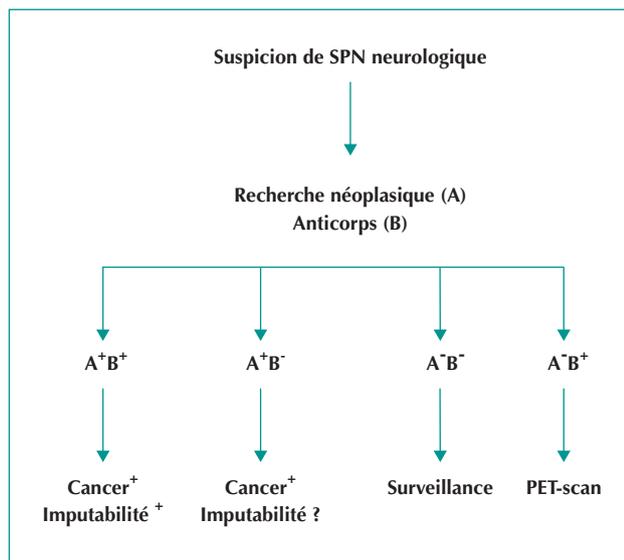


Figure 1. Algorithme diagnostique devant un syndrome paranéoplasique neurologique.

la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des SPN neurologiques. Ces derniers sont en effet associés, dans plus de la moitié des cas, à la présence d'autoanticorps spécifiques, lesquels sont ainsi de plus en plus utilisés comme outils diagnostiques, qui ne dispensent cependant pas, en cas de négativité, d'un bilan néoplasique systématique. L'approche basée sur la recherche concomitante des anticorps et du cancer sous-jacent a l'avantage de permettre de faire à la fois et sans retard le diagnostic positif et le diagnostic de causalité entre le SPN et la tumeur (figure 1). Sur le plan thérapeutique, les thérapies anticancéreuses sont classiquement associées, dans le cas des SPN neurologiques, aux immunosuppresseurs et/ou aux immunomodulateurs. Ceux-là ont longtemps été utilisés de manière empirique, mais leur utilisation est désormais guidée par le tropisme neuronal, intracytoplasmique ou membranaire, des autoanticorps identifiés. C'est ainsi qu'un anticorps ciblant un antigène de surface est supposé plus exposé au niveau plasmatique et a priori plus accessible aux plasmaphérèses et aux immunoglobulines. À l'opposé, les anticorps intracellulaires, a priori moins exposés, seraient associés à des SPN beaucoup moins sensibles aux échanges plasmatiques et aux immunoglobulines et relèveraient donc plus des immunosuppresseurs classiques (figure 2) [2]. Le tableau 1 présente les principaux SPN neurologiques et leurs caractéristiques cliniques, biologiques et étiologiques.

Les syndromes paranéoplasiques endocriniens

Les SPN endocriniens résultent essentiellement de la sécrétion par la tumeur d'une hormone, d'une pro-

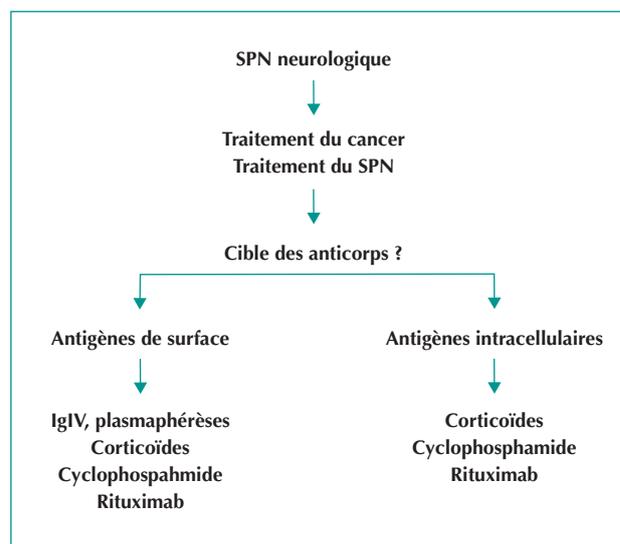


Figure 2. Approche thérapeutique devant un syndrome paranéoplasique neurologique.

hormone ou d'une autre substance exerçant des effets biologiques pathologiques sur les tissus sains. À la différence des SPN neurologiques, l'apparition d'un SPN endocrinien se fait classiquement au cours de l'évolution d'un cancer déjà connu auparavant. Le challenge diagnostique n'est donc pas le même, et l'imputabilité est généralement facile à établir. Par ailleurs, il n'existe souvent pas de parallélisme entre l'intensité du SPN et le stade de la pathologie tumorale. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge des SPN endocriniens est essentiellement basée sur la neutralisation des effets tissulaires de la substance sécrétée et sur la cure de la tumeur causale. Les principaux SPN endocriniens sont les hypercalcémies paranéoplasiques, les hyponatrémies par sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique, les hypo- et hyperglycémies paranéoplasiques, l'ostéomalacie, le syndrome de Cushing, le syndrome carcinoïde et le syndrome de Zollinger-Elison. Pour toutes ces entités, et en l'absence de marqueurs immunologiques, comme c'est le cas des SPN neurologiques, l'approche diagnostique revient à suivre les algorithmes classiques devant une anomalie clinique ou biologique donnée [3]. Le tableau 2 résume les principaux SPN endocriniens et leurs caractéristiques.

Les syndromes paranéoplasiques cutanés

Plus d'une trentaine de SPN cutanés sont reconnus à ce jour. Il faut faire la distinction entre des syndromes paranéoplasiques cutanés et les métastases cutanées ou l'infiltration locale d'une tumeur primaire. La physiopathologie est souvent ambiguë, impliquant – de manière très hypothétique – les facteurs de croissance,

Tableau 1. Principaux syndromes paranéoplasiques neurologiques et leurs caractéristiques.

Encéphalomyélite	Auto-immunité T cytotoxique Auto-immunité humorale (anti-Hu+++)	Cancer bronchique à petites cellules
Encéphalite limbique	Auto-immunité humorale (anti-Hu, Ma, CV)	Cancer bronchique à petites cellules Testicule
Encéphalite à anti-R-NMDA	Auto-immunité humorale anti-R-NMDA	Tératome ovarien
Encéphalite du tronc cérébral		Poumon, sein Côlon Parotide
Opsoclonus - Myoclonus	Auto-immunité humorale anti-neurofilaments Auto-immunité humorale anti-RI	Poumon, sein Neuroblastome
Dégénérescence cérébelleuse	Auto-immunité humorale anti-cellules de Purkinje	Poumon, sein Ovaires Hodgkin
Syndrome de Lambert-Eaton	Auto-immunité anti-canaux calciques	Cancer bronchique à petites cellules
Neuropathie périphérique		Poumon, sein Hémopathies lymphoïdes
Vascularite		Lymphome
Neuropathie autonome		Cancer bronchique à petites cellules
Neuromyotonie		Thymome Cancer bronchique à petites cellules

des anomalies métaboliques dues à la tumeur, ou encore des mécanismes immunologiques (réaction croisée entre antigènes tumoraux et cutanés). Certaines dermatoses sont pathognomoniques et doivent être considérées comme paranéoplasiques jusqu'à preuve du contraire. Si l'approche diagnostique des SPN neurologiques et endocriniens se base, respectivement, sur l'immunologie et les arbres décisionnels, les SPN cutanés relèvent quant à eux beaucoup plus de la sémiologie clinique et de l'expérience visuelle du clinicien. La biopsie cutanée n'a

Tableau 2. Principaux syndromes paranéoplasiques endocriniens et leurs caractéristiques.

Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH	Hormone antidiurétique	Poumon Cerveau
Hypercalcémie	PTHrp, TGF, TNF, IL1	Myélome multiple Poumon Sein Ovaire Rein Lymphome
Hypoglycémie	Insuline, insuline-like	Sarcome Foie
Syndrome de Cushing	ACTH, ACTH-Like	Tumeurs neuroendocrines Poumon Thymome Pancréas
Syndrome carcinoïde	Sérotonine, bradykinine	Tumeurs carcinoïdes Pancréas Estomac

d'intérêt que dans le diagnostic positif de la lésion suspectée et, par définition, ne démontre pas la présence de cellules tumorales. Les tumeurs digestives sont les principales pourvoyeuses de SPN cutanés, et le traitement est essentiellement basé sur la prise en charge du cancer sous-jacent [4].

Autres syndromes paranéoplasiques

Les SPN rhumatologiques sont assez fréquents, avec comme chef de file les myopathies inflammatoires (MI), qui sont associées au cancer dans 10 à 20 % des cas. Le progrès le plus important de ces dernières années, en ce qui concerne les MI, a été la reconnaissance de la myosite nécrosante auto-immune (MNA) comme une entité à part entière, à côté des dermatomyosites, des polymyosites et des myosites à inclusions. Il s'agit d'une affection présentant les caractéristiques cliniques, électromyographiques et biologiques d'une myopathie inflammatoire avec comme principales particularités l'existence fréquente d'une prise de statines dans les antécédents, la présence d'autoanticorps spécifiques anti-hydroxyméthyl-glutaryl-coenzyme A réductase (anti-HMGCR), l'absence d'infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire à la biopsie musculaire et la résistance fréquente aux corticoïdes seuls en première ligne [5]. Les principaux autres SPN rhumatologiques ont tendance à simuler point par point des tableaux de maladie de Still, de pseudopolyar-

Tableau 3. Principaux syndromes paranéoplasiques rhumatologiques et cutanés.

Polymyosite	Auto-immunité cellulaire cytotoxique	Poumon
Dermatomyosite	Auto-immunité humorale vasculopathique	Sein Ovaire Prostate
Ostéoarthropathie hypertrophique	Synthèse du VEGF, PGE2	Poumon
Acanthosis Nigricans	Synthèse TGF, EGF	Estomac Poumon Utérus
Syndrome de Sweet	Tropisme cutané neutrophilique	Hémopathies myéloïdes Sein Tube digestif
Pemphigus	Immunité croisée « tumeur-peau »	Lymphome B
Érythrodermie exfoliante		Lymphome T Vessie Colorectum

thrite rhizomélique ou encore de polyarthrite œdémateuse du sujet âgé. En pratique, toute atteinte articulaire de la personne âgée de sexe masculin, avec altération de l'état général ou séronégativité doit faire évoquer une cause néoplasique sous-jacente [6].

L'association de thrombose et de cancer est actuellement documentée et confirmée tant sur le plan épidémiologique que physiopathologique (20 à 50 % des cas). Les recommandations spécifiques vont toutes dans le sens d'un bilan étiologique paraclinique systématique chez tout patient atteint de thrombose, d'un schéma de thromboprophylaxie plus énergique chez les patients cancéreux et enfin d'un certain nombre de spécificités thérapeutiques curatives de la thrombose associée au cancer. À ce propos, les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont le traitement de choix pour toute la durée de l'anticoagulation en raison de leur supériorité franche aux anti-vitamine K dans la prévention des récives thrombotiques et de leurs effets antinéoplasiques potentiels. Il a tout récemment été montré que certains anticoagulants oraux directs (AOD), notamment l'edoxaban, présentaient une efficacité comparable à celle des HBPM, pour une iatrogénie moindre, dans la thrombose du patient cancéreux. Les hémorragies digestives sont toutefois plus fréquentes avec les AOD, qui sont donc évités dans les cas de cancer digestif [7]. Les *tableaux 3 et 4* reprennent les principaux SPN cutanés, rhumatologiques, hématologiques et vasculaires [4, 6, 8].

Tableau 4. Principaux syndromes paranéoplasiques vasculaires et hématologiques.

Vascularites leucocytoclasiques		Hémopathies Poumon Estomac Cancers urologiques
Thrombose veineuse profonde	Activation facteur X	Pancréas
	Facteur tissulaire	Rein
	Activation plaquettaire	Tube digestif
	Activation endothéliale	Tout cancer
	VEGF	Chimiothérapie +++
Polyglobulie	Érythropoïétine (EPO) EPO-like	Rein, foie, utérus, cervelet
Thrombocytose	IL-6	Poumon Tube digestif
Hyperéosinophilie	IL-1, IL-2, IL-5, GM-CSF	Poumon Tube digestif Cancers gynécologiques
Neutrophilie	G-CSF	Poumon, tube digestif, rein, cerveau, cancers gynécologiques
Érythroblastopénie	Auto-immunité type T	Lymphomes Leucémies Thymome

Que faire si le bilan néoplasique est négatif ?

La recherche d'une néoplasie occulte justifie, voire exige, une agressivité maximale dans la démarche diagnostique et soulève la question de l'utilité du PET-scan lorsque la biologie, l'imagerie et les examens morphologiques classiques sont normaux. Dans une étude de la Mayo clinic, chez des patients avec suspicion de SPN, le PET-scan avait permis la mise en évidence d'un cancer non identifié par le scanner classique dans 40 % des cas. Dans les cas où un bilan exhaustif a été réalisé et s'est révélé négatif, une surveillance clinique s'impose pour une durée de deux à cinq ans, de manière systématique, chez les patients asymptomatiques, et un bilan paraclinique doit être réalisé à chaque fois qu'il existe des signes en faveur d'une récive de la symptomatologie initiale, *a fortiori*

si aucun autre diagnostic différentiel étiologique n'a été identifié entre-temps [9].

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Pelosof LC, Gerber DE. Paraneoplastic syndromes: an approach to diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2010 ; 85 : 838-54.
2. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic neurologic syndromes. *Neurol Clin* 2018 ; 36 : 675-85.
3. Dimitriadis GK, Angelousi A, Weickert MO, Randeva HS, Kaltsas G, Grossman A. Paraneoplastic endocrine syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017 ; 24 : 173-90.
4. Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC, et al. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. *Ann Bras Dermatol* 2013 ; 88 : 9-22.
5. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. *JAMA Neurol* 2015 ; 72 : 996-1003.
6. Azar L, Khasnis A. Paraneoplastic rheumatologic syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 2013 ; 25 : 44-9.
7. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 615-24.
8. Buggiani G, Krysenka A, Grazzini M, Vašků V, Hercogová J, Lotti T. Paraneoplastic vasculitis and paraneoplastic vascular syndromes. *Dermatol Ther* 2010 ; 23 : 597-605.
9. Patel RR, Subramaniam RM, Mandrekar JN, Hammack JE, Lowe VJ, Jett JR. Occult malignancy in patients with suspected paraneoplastic neurologic syndromes: value of positron emission tomography in diagnosis. *Mayo Clin Proc* 2008 ; 83 : 917-22.