

Les syndromes paranéoplasiques

par le Dr Renaud PONCIN*

* Oncologue
Clinique Saint-Pierre
1340 Ottignies

Les maladies cancéreuses sont nombreuses et peuvent être accompagnées dans un certain nombre de cas par un cortège de symptômes associés qui, ensemble, forment un syndrome. Cet article propose de revoir quelques syndromes paranéoplasiques parmi les plus fréquents.

| Prétest | Vrai | Faux |
|--|--------------------------|--------------------------|
| 1. L'hypercalcémie correspond au syndrome paranéoplasique biologique le plus fréquent. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. La dermatopolymyosite est une entité de présentation polymorphique, sans caractéristiques typiques. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Le diagnostic du syndrome carcinoïde repose uniquement sur la clinique. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

[Réponses page 27.](#)

ABSTRACT

Paraneoplastic syndromes represent a very heterogeneous group of disorders that can occur at any time in the natural history of a cancer, either before the onset of symptoms related to the primary tumor or during illness and sometimes before recurrence. Different systems or organs of the body may be affected such as the nervous system, skin or blood. They are so numerous that they cannot be listed in a single article, some are extremely rare, then again others are regularly to be found in clinical routine as hypercalcemia or inappropriate secretion of antidiuretic hormone syndrome. They have in common the fact that they often evolve favorably if effective treatment of cancer.

Keywords : syndrome, cancer, treatment.

Un syndrome paranéoplasique est une anomalie clinique, biologique ou radiologique qui peut accompagner un cancer sans être directement lié à la tumeur elle-même. Il survient dans environ 10% des cas. Les syndromes paranéoplasiques sont le plus souvent associés à la sécrétion d'une substance anormale produite par la tumeur telle qu'une hormone ou un auto-anticorps. Dans certains cas, ils peuvent précéder l'apparition clinique de la tumeur et se résoudre lors du traitement de celle-ci. Dans la plupart des cas, le traitement du syndrome paranéoplasique correspond à celui du cancer causal.

On distingue plusieurs types de syndromes paranéoplasiques.

Les plus fréquents sont dits endocriniens parce qu'ils sont associés à une production anormale d'hormones ou d'une substance hormone-like par la tumeur.

D'autres syndromes plus rares entraînent des troubles neurologiques, cutanés, hématologiques ou ostéo-articulaires.

RÉSUMÉ

Les syndromes paranéoplasiques correspondent à un groupe très hétérogène d'affections qui peuvent survenir à tout moment dans l'histoire naturelle d'un cancer, soit avant l'apparition des premiers symptômes liés à la tumeur primitive, soit pendant la maladie et parfois avant une récurrence. Les différents systèmes ou organes du corps peuvent être touchés comme le système nerveux, la peau ou encore le sang. Ils sont tellement nombreux qu'ils ne peuvent être répertoriés dans un seul article, certains sont extrêmement rares, d'autres par contre se rencontrent régulièrement en routine clinique comme l'hypercalcémie ou le syndrome de sécrétion inapproprié d'hormones antidiurétiques. Ils ont en commun le fait qu'ils évoluent souvent favorablement en cas de traitement efficace du cancer.

Mots-clés : syndrome, cancer, traitement.



Le but de cet article est de parcourir les principaux syndromes paranéoplasiques auxquels le médecin généraliste, l'oncologue ou encore le dermatologue peuvent être confrontés dans leur pratique quotidienne. Gardons en mémoire qu'il en existe un nombre difficilement calculable et que ceux-ci rentrent plutôt dans le cadre de la médecine hyper-spécialisée de par leur rareté.

Syndromes paranéoplasiques endocriniens

L'hypercalcémie paranéoplasique

L'hypercalcémie correspond au syndrome paranéoplasique biologique le plus fréquent. Une origine néoplasique doit systématiquement être recherchée en cas d'hypercalcémie avec une PTH basse, ce qui exclut une hyperparathyroïdie primaire. Il peut être secondaire à plusieurs mécanismes physiopathologiques à savoir une sécrétion ectopique de PTHrp (PTH related peptide), de 1,25-dihydroxivitamine D (principalement dans les lymphomes hodgkiniens ou non-hodgkiniens) ou encore d'interleukine (IL-6) dans le cadre d'un myélome multiple. Ce syndrome paranéoplasique se retrouve principalement dans les **carcinomes épidermoïdes** (ORL, bronchique, gynécologique...), dans les **lymphomes**, les **cancers ovariens, pancréatiques** ou le **myélome multiple**. Ces symptômes sont principalement une polyurie et une polydipsie, des nausées et/ou de la constipation. Biologiquement, on retrouve régulièrement une insuffisance rénale aigüe pré-rénale. Le traitement dépend de la cause. Dans tous les cas, une hyperhydratation est nécessaire éventuellement associée à des diurétiques de l'anse. Des corticoïdes sont utiles en cas d'hyperproduction de 1,25-dihydroxivitamine D. Des bisphosphonates sont généralement rapidement instaurés en cas de myélome multiple ou de tumeur solide (à adapter à la fonction rénale).

Le syndrome de Schwartz-Bartter (SIADH paranéoplasique)

Il s'agit d'un des syndromes paranéoplasiques les plus fréquents. Il est secondaire à une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH) par la tumeur. Ce syndrome est associé le plus souvent au carcinome bronchique à petites cellules

ou, plus rarement, aux autres tumeurs de localisations intra-thoraciques ou du système nerveux central. D'un point de vue biologique, on retrouve une hyponatrémie, une hypo-osmolalité, une natriurie conservée ainsi qu'une osmolalité urinaire normale ou haute.

Le principal traitement du SIADH est celui de sa cause, par exemple la chimiothérapie en cas de carcinome bronchique à petites cellules. L'autre traitement de choix est la restriction hydrique dans la mesure du possible. Dans certains cas sévères, un traitement à l'urée sous surveillance hémodynamique étroite est nécessaire. Avant de poser le diagnostic de SIADH paranéoplasique, il y a lieu d'exclure les causes plus fréquentes d'hyponatrémie comme l'usage de diurétiques, l'hémodilution (cirrhose, décompensation cardiaque, syndrome néphrotique) ou encore certains médicaments comme les neuroleptiques. Des antagonistes des récepteurs à la vasopressine sont actuellement en cours de développement (dits aquaporétiques) et seraient efficaces dans cette indication en permettant d'éliminer de l'eau libre sans provoquer de désordre ionique. Les SIADH ne sont pas systématiquement paranéoplasiques mais peuvent aussi être liés à d'autres causes comme les maladies pulmonaires (emphysème, pneumonie, fibrose pulmonaire...), les maladies neurologiques (hématome sous dural, chirurgie cérébrale...) ou être purement médicamenteux (principalement les antidépresseurs de type SSRI). Les diurétiques peuvent se compliquer d'une hyponatrémie par un mécanisme natriurétique et ne rentre donc pas dans le cadre d'un SIADH.

Le syndrome de Cushing paranéoplasique

Il est associé à une production excessive d'ACTH (adrénocorticotrophine) voire plus rarement de CRH (corticotropin-releasing hormon) par la tumeur. Dans plus de 50 % des cas, il s'agit d'une tumeur carcinoïde bronchique. Les symptômes sont ceux d'un hypercorticisme, généralement d'installation rapide avec le plus souvent l'apparition de vergetures, une HTA et un diabète de novo. Le diagnostic de syndrome de Cushing paranéoplasique n'est pas toujours aisé et nécessite souvent d'aller jusqu'à un cathétérisme du sinus pétreux afin de confirmer que la sécrétion d'ACTH ne soit pas d'origine hypophysaire. Son traitement correspond soit à la prise en charge de la cause à savoir une chirurgie ou une chimiothérapie soit pour les cas réfractaires, à l'utilisation de médicaments anticortisoliques (mitotane, kétoconazole) ou, plus rarement, à une surrénalectomie bilatérale⁽³⁾.

Le syndrome carcinoïde

Le syndrome carcinoïde est lié à une production excessive de sérotonine par une tumeur dite «carcinoïde». Celle-ci se localise principalement au niveau de l'intestin grêle, des bronches, du colon ou encore de l'estomac. Cette production entraîne des symptômes tels que des rashes, bronchospasmes et de la diarrhée. Il peut également être mis en évidence une atteinte valvulaire cardiaque ou de l'hypertension artérielle pulmonaire. Lorsqu'un tel syndrome est suspecté, son diagnostic repose sur le dosage dans des urines de 24 heures d'un métabolite de la sérotonine : le 5-HIA. Le traitement englobe la chirurgie, la chimiothérapie ou encore la somatostatine qui peut dans certains cas être couplée à une substance radioactive^[4].

Autres syndromes paranéoplasiques endocriniens

Une hyperglycémie peut se retrouver en cas de sécrétion d'hormones diabétogènes par la tumeur. Une hypoglycémie peut également se rencontrer en cas de production ectopique d'IGF-2, une hormone ayant une activité proche de l'insuline et de l'IGF-1. Une hyperthyroïdie paranéoplasique est décrite principalement dans le struma ovarii^[6], une forme rare de tératome ovarien.

Elle se présente généralement comme une arthropathie symétrique principalement localisée au niveau des chevilles, des poignets, des genoux ou encore des articulations des doigts ou des orteils. L'[image radiologique](#) est souvent caractéristique, de même que l'aspect hypercaptant à la scintigraphie osseuse ou au Pet-scan. Les symptômes peuvent disparaître intégralement suite à la prise en charge chirurgicale de la tumeur primaire. En cas de maladie métastatique ou non résecable, un traitement par Bisphosphonate ou AINS peut soulager les symptômes^[7].

La polymyosite et la dermatopolymyosite

Ces deux syndromes distincts font partie des maladies inflammatoires musculaires ou myosites. Elles se caractérisent principalement par une faiblesse musculaire symétrique et progressive. Ces deux syndromes paranéoplasiques se rencontrent principalement dans les cancers bronchiques mais également dans le cancer du col, des ovaires ou du pancréas. La dermatopolymyosite s'accompagne d'une atteinte cutanée caractéristique en plus de l'atteinte musculaire, à savoir des papules violacées au niveau des proéminences osseuses des mains ([papules de Gottron](#)) et un rash héliotrope au niveau péri-orbitaire^[8].

| Principaux syndromes paranéoplasiques endocriniens | Types de cancer principaux |
|--|--|
| Hypercalcémie paranéoplasique | Carcinomes épidermoïdes, cancer ovarien, cancer du pancréas, lymphome et myélome |
| SIADH paranéoplasique | Carcinome bronchique à petites cellules |
| Syndrome de Cushing paranéoplasique | Tumeur carcinoïde bronchique, carcinome surrénalien |
| Hyperthyroïdie paranéoplasique | Struma Ovarii |
| Hypoglycémie paranéoplasique | Hépatocarcinome |

Tableau 1

Les syndromes paranéoplasiques rhumatologiques

Le syndrome de Pierre Marie-Bamberger

L'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique ou syndrome de Pierre Marie-Bamberger se caractérise par la présence d'un clubbing ou hippocratisme digital, d'une polysynovite et d'apposition osseuse sous-périostée au niveau des os longs.

Syndromes paranéoplasiques dermatologiques

Les syndromes paranéoplasiques cutanés comprennent un ensemble hétérogène de symptômes dont la caractérisation est souvent difficile. Certains d'entre eux peuvent apparaître aussi bien dans des maladies bénignes que malignes comme l'Acanthosis Nigricans que l'on peut trouver dans le diabète ou l'obésité mais également dans un contexte néoplasique comme l'hépatocarcinome.



L'acrokératose de Bazex comprend une dystrophie unguéale, une kératodermie palmoplantaire, un érythème psoriasiforme localisé au niveau des extrémités et une alopecie. On le rencontre principalement dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives.

Le syndrome de Leser-Trelat consiste en l'apparition de lésions de kératose séborrhéique souvent multiples, prurigineuses, très inflammatoires et rapidement évolutives. On le retrouve principalement dans les adénocarcinomes digestifs, dans le cancer du sein, des poumons mais aussi dans les lymphomes⁽⁹⁾.

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques

Les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont rares et multiples. Ils sont le plus souvent associés au développement d'auto-anticorps dirigés contre un élément du système nerveux central, périphérique ou de la jonction neuromusculaire.

L'ataxie cérébelleuse subaigüe est paranéoplasique dans environ 50 % des cas. Elle se rencontre dans les cancers bronchiques à petites cellules, les cancers gynécologiques ou les lymphomes hodgkiniens⁽¹⁰⁾. D'un point de vue clinique, elle se présente principalement sous la forme de symptômes cérébelleux tels que des nausées, vertiges ou encore des troubles visuels.

Syndromes paranéoplasiques associés aux cancers bronchiques

Les cancers bronchiques sont très souvent associés à des syndromes paranéoplasiques. Ces anomalies permettent, dans un nombre non négligeable de cas, d'aboutir au diagnostic avant même d'avoir des signes cliniques pouvant faire suspecter la tumeur primaire. L'hypercalcémie, le syndrome de Cushing et le SIADH ont déjà été évoqués dans les chapitres précédents (cf. supra).

Les cancers bronchiques sont le type de néoplasie dans laquelle on retrouve le plus souvent un syndrome paranéoplasique neurologique. Ceux-ci sont secondaires à une réaction auto-immune. Des auto-anticorps spécifiques peuvent parfois être mis en évidence. Les plus fréquents sont la myasthénie (ou syndrome de Lambert-Eaton), l'ataxie cérébelleuse (cf. supra)⁽¹⁰⁾ ou encore une encéphalomyélite.

Le syndrome de Lambert Eaton se voit dans 3 % des carcinomes bronchiques à petites cellules et peut précéder le diagnostic dans 80 % des cas. Dans 70 % des cas, les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont associés à des maladies limitées, ce qui peut éventuellement impliquer une prise en charge curative. Il est donc primordial de faire un bilan étiologique lorsqu'on les suspecte⁽¹¹⁾. L'ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique, la polymyosite et la dermatopolymyosite⁽⁸⁾, qui sont régulièrement associées aux cancers bronchiques, sont discutées dans le chapitre précédent (cf. supra).

| Syndromes paranéoplasiques | Symptômes | Que faire |
|--|--|--|
| Hypercalcémie | Polyurie, polydipsie, constipation, confusion, déshydratation | <ul style="list-style-type: none"> exclure une cause primaire (dosage de la PTH) ; s'assurer de l'absence d'une insuffisance rénale pré-rénale (créatinine) ; bilan étiologique (examen ORL, CT scan thoraco-abdo, Pet-Scan, examen gynéco...). |
| Polyneuropathie | Trouble sensitif ou moteur | <ul style="list-style-type: none"> exclure les causes fréquentes : éthyliste ?, diabète, carence ; si pas d'étiologie évidente, faire un bilan (en fonction de l'orientation clinique). |
| Ostéoarthropathie pneumique, clubbing | Hippocratisme digital, synovite, douleur articulaire | <ul style="list-style-type: none"> toujours faire une imagerie thoracique. |
| SIADH | Souvent peu de symptômes spécifiques (symptômes de l'hyponatrémie : confusion, nausée, convulsion, coma) | <ul style="list-style-type: none"> évaluer les status volémique du patient (afin d'exclure une dilution ou une déshydratation) ; anamnèse médicamenteuse : diurétique, antidépresseur ; confirmation (osmolalité urinaire et plasmatique, natriurie) ; imagerie thoracique et cérébrale. |
| Polymyosite et dermatopolymyosite | Faiblesse musculaire, éruption cutanée caractéristique | <ul style="list-style-type: none"> exclure une maladie de système (dosage du FAN) ; si pas d'argument pour une cause primaire, faire un bilan étiologique (CT scan, Pet-scan, gastroscopie...). |

Tableau 2 : les syndromes paranéoplasiques dans la médecine de tous les jours, les symptômes à ne pas rater.

Conclusion

Les syndromes paranéoplasiques sont tellement nombreux qu'ils ne peuvent être résumés dans un seul article. Le but de celui-ci est de sensibiliser le clinicien au fait que plusieurs symptômes peuvent être secondaires à un cancer sans être directement liés à la tumeur elle-même et donc, que certains signes cliniques doivent attirer notre attention sur leur possible étiologie tumorale.

Certains syndromes peuvent aussi être expliqués par des situations non tumorales comme l'Acanthosis Nigricans ou encore la polymyosite, ce qui augmente encore la complexité de ces phénomènes.

Le traitement du syndrome paranéoplasique est dans la plupart des cas celui de la tumeur causale. Cependant, dans certains cas, une prise en charge symptomatique est nécessaire comme dans l'hypercalcémie⁽¹⁾ ou dans le SIADH⁽²⁾.

Il y a lieu aussi d'être particulièrement vigilant au fait qu'un syndrome paranéoplasique peut précéder l'apparition de la tumeur de parfois plusieurs mois voire années. Lorsqu'on le suspecte, un suivi rapproché est donc nécessaire afin de ne pas passer à côté d'un diagnostic de cancer.

Bibliographie

1. Vanhouten, JN, Yu, N, Rimm, D, et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 580.
2. Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: Case report and literature review. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 1061-5
3. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007 ; 51 : 1217-25.
4. Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Pharm Phys* 2006 ; 74 : 429-34
5. Reeve JG, Morgan J, Clark PM, et al. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding proteins in growth hormone dysregulation and abnormal glucose tolerance in small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1995 ; 31 : 1455-60.
6. Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Parma J, et al. Thyrotoxic adenoma followed by atypical hyperthyroidism due to struma ovarii : Clinical and genetic studies. *Eur J Endocrinol* 2004 ; 150 : 431-7.
7. Amital H, Applbaum YH, Vasiliev L, Rubinow A. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy : control of pain and symptoms with pamidronate. *Clin Rheumatol* 2004 ; 23 : 330.
8. Bursac DS, Sazdanic-Velicki DS, Tepavac AP, Secen NM. Paraneoplastic dermatomyositis associated with adenocarcinoma of the lung. *J Cancer Res Ther* 2014 ; 730-2.
9. Kurzrock R, Cohen PR. Cutaneous paraneoplastic syndromes in solid tumors. *Am J Med* 1995 ; 99 : 662.
10. Lambert M. Les syndromes paranéoplasiques. ALFORMEC-EUC. Luxembourg, 10 décembre 2011
11. Elrington GM, Murray NM, Spiro SG, Newson-Davis J. Neurological paraneoplastic syndromes in patients with Small cell lung cancer. A prospective Survey of 150 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 764.

EN PRATIQUE, NOUS RETIENDRONS

1. Un syndrome paranéoplasique est une anomalie clinique, biologique ou radiologique qui peut accompagner un cancer sans être directement lié à la tumeur elle-même, il survient dans environ 10 % des cas.
2. Le traitement du syndrome paranéoplasique correspond dans la plupart des cas au traitement du cancer causal.
3. Les cancers bronchiques sont très souvent associés à des syndromes paranéoplasiques, en particulier neurologiques.
4. Le SIADH est un syndrome paranéoplasique fréquent dans les cancers bronchiques à petites cellules.

La Rédaction