Les syndromes paranéoplasiques à manifestations buccales

Aurélie Lafosse-Marin

▶ **To cite this version:**

Aurélie Lafosse-Marin. Les syndromes paranéoplasiques à manifestations buccales. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01694073

HAL Id: dumas-01694073

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01694073

Submitted on 26 Jan 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE
USPC
Université Sorbonne Paris Cité

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en chirurgie dentaire. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

MEMBRE DE

USPC Université Sorbonne Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017 **N° 056**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 12 juillet 2017

Par

Aurélie LAFOSSE-MARIN

Les syndromes paranéoplasiques à manifestations buccales

Dirigée par M. le Docteur Nathan Moreau

JURY

M. le Professeur Laurent Pierrisnard	Président
Mme. le Docteur Loredana Radoï	Assesseur
M. le Docteur Benjamin Salmon	Assesseur
M. le Docteur Nathan Moreau	Assesseur
Mme. Le Docteur Anne-Laure Ejeil	Invité

Except where otherwise noted, this work is licensed under

http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme VITAL Mme DAVIT-BEAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme VANDERZWALM Mme JEGAT
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET M. PIERRISNARD	M. NEBOT
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER	M. BIOSSE DUPLAN Mme DRIDI Mme GOSSET M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. NGUYEN Mme RADOI
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme CHEMLA M. LASFARGUES	Mme BESNAULT M. BONTE Mme BOUKPESSI M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMANN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN M. LE MAY M. FERRE (MCU associé) Mme CHERIFI (MCU associée)
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Janvier 2017

Remerciements

À Monsieur le Professeur Laurent Pierrisnard,

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Docteur en Sciences Odontologiques

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie de m'avoir enseigné votre savoir en alliant rigueur, justesse et humour.

Apprendre à vos côtés a été un réel plaisir, vous êtes un professeur qui aura largement contribué au bon déroulement de mon début d'exercice en cabinet.

Vous m'avez permis d'aborder l'exercice de la dentisterie avec une plus grande confiance en moi.

Veuillez trouver ici le témoignage de ma grande reconnaissance et de ma plus profonde estime.

À Madame le Docteur Anne-Laure Ejeil,

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

Je vous remercie de la grande qualité de votre enseignement.

Vous m'avez inculqué la rigueur dès mes premiers instants à l'hôpital Bretonneau mais également en examen quand face à ma copie je regrettais quelques impasses qui pouvaient être « fatales ».

Vous avez toujours suscité en moi une profonde admiration.

Veuillez accepter mes plus sincères remerciements et trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

À Madame le Docteur Loredana Radoï

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale

Ancien Interne des Hôpitaux

Docteur de l'Université Paris Sud

Habilitée à Diriger des Recherches

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.
Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma respectueuse considération.

À Monsieur le Docteur Benjamin Salmon

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris

Qui me fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse.

Je vous remercie de nous avoir enseigné la chirurgie orale avec tant de passion.

Veuillez trouver ici l'expression de mes remerciements les plus sincères et la marque de ma gratitude.

À Monsieur le Docteur Nathan Moreau

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Chirurgie Orale

Ancien Interne des Hôpitaux

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Qui m'a fait l'honneur de diriger cette thèse.

Je te remercie pour la gentillesse, la disponibilité et la grande écoute dont tu as fait preuve à mon égard.

Je t'admire pour ton implication et ta passion de la médecine orale.

Tu trouveras ici l'expression de ma gratitude et mes plus sincères remerciements.

REMERCIEMENTS

À mes parents, *qui m'ont inculqué dès le plus jeune âge les valeurs du travail et de la rigueur. Qui m'ont accompagné dans mes succès, soutenus dans mes échecs. Qui ont été d'un soutien sans faille. Qui ont toujours cru en moi. A maman, qui a relu ma thèse. A Papa, qui l'aurait fait si je lui avais demandé. Sans vous je n'en serais pas là aujourd'hui. Merci*

À ma famille, *mes frères et sœurs Virgo, Dédé et Jéjé mais aussi à Nico, Martin, Loulou, Tatom, Paul mon fieul, Mam et Daddy qui m'emplissent tous d'un grand bonheur.*
Mais aussi à Brigitte, Camille, Arnaud, Edouard, Eudeline, Pacool, Dodise, Basilou et Cléclé qui m'ont réservé un accueil des plus chaleureux.

À mes copines martiniquaises*, Chach pour sa compréhension et son immense soutien, Clem pour tous ses précieux conseils et ses heures passées au téléphone, Nanasse qui était toujours présente malgrés mon manque de disponibilité, Chlo qui était plus déterminée que moi-même (cf 01/04/10), Alice qui m'a beaucoup encouragée, Freedouch toujours là pour fêter la fin de mes partiels, Sarah dont la simple pensée me faisait rire (l'Amiroté)*

À mes copains de fac*, à Clotilde ma chère binôme qui en a vu des verte et des pas mûres avec mon caractère de cochon et qui m'apaisait par sa tranquillité, à Quentin avec qui j'ai vécu des situations rocambolesques en stage de psychiatrie, à Hugo qui m'a toujours fait rire… et sursauté aussi, à Iman et nos cafés ensoleillés au p'tit Bret quand les beaux jours arrivaient, à Delphine pour sa gentillesse et sa bienveillance, à Gaëlle qui était toujours là pour répondre à mes questions, à Amélie qui me faisait rêvée avec « chaton » et aussi à tous ceux avec qui j'ai partagé des moments pendant ces années d'études.*
A Loulou qui m'a accompagné tout au long de la P1 et qui a grandement contribué à ma réussite par ses conseils.

Au docteur Marion Ritou *qui m'a accueillie dans son cabinet avec une grande bienveillance. Merci de m'aider à m'épanouir en tant que jeune praticien.*
À Emilie Allain *pour sa précieuse aide au quotidien.*

A tous les professeurs de Paris V, aux aide-soignantes de Bretonneau, à l'équipe de stomatologie de l'Hôpital Saint-Antoine et au Dr Henri WOIMANT qui m'a prise sous son aile, à l'équipe de Corentin Celton.

À Wandrille*, mon futur mari, pour sa patience, son soutien, sa compréhension, son humour, sa gentillesse, sa tendresse mais surtout pour son Amour. Sans toi la fin de mes études aurait été moins belle, moins douce, moins fun… et les reste de ma vie aussi ! Je t'aime*

Table des matières

INTRODUCTION **4**

1 : LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES A MANIFESTATIONS ORALES **7**

1.1 Le Pemphigus paraneoplasique 7

1.1.1. Généralités *7*

1.1.2. Cancers associés *7*

1.1.3. Pathogénèse *7*

1.2 Acanthosis Nigricans malin 12

1.2.1 Généralités *12*

1.2.2 Cancers associés *13*

1.2.3 Pathogénèse *13*

1.2.4 Caractéristiques cliniques *14*

1.2.5 Examens complémentaires *15*

1.2.6 Traitement *16*

1.2.7 Pronostic *16*

1.3. Le syndrome de Sweet 16

1.3.1 Généralités *16*

1.3.2 Cancers associés *17*

1.3.3 Pathogénèse *18*

1.3.4 Caractéristiques cliniques *18*

1.3.5 Examens complémentaires *20*

1.3.6 Diagnostic *20*

1.3.7 Traitement *21*

1.3.8 Pronostic *21*

1.4. Pyoderma Gangrenosum 22

1.4.1 Généralités *22*

1.4.2 Cancers associés *22*

1.4.3 Pathogénèse *22*

1.4.4 Caractéristiques cliniques *22*

1.4.5 Examens complémentaires *24*

1.4.6 Diagnostic *24*

1.4.7 Traitements *25*

1.4.8 Pronostic *25*

1.5. Le Zona 25

1.5.1. Définition *25*
1.5.2 Epidémiologie *25*
1.5.3. Cancers associés *26*
1.5.4. Pathogénèse *26*
1.5.5. Caractéristiques cliniques *26*
1.5.6. Examens complémentaires *28*
1.5.7. Diagnostic *28*
1.5.8. Traitements *28*
1.5.9. Pronostic *29*

2 : LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ASSOCIES AUX CANCERS DE LA CAVITE ORALE 30

2.1. LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ENDOCRINIENS 30
2.1.1. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique *31*
2.1.2. L'hypercalcémie humorale maligne *33*
2.1.3. L'hypercalcémie-hyperleucocytose *35*
2.1.4. La production ectopique de β-hCG *36*
2.1.5. L'ostéomalacie *37*
2.2. LES SYNDROMES PARANEOPLASIQUES CUTANES 38
2.2.1. L'acrokératose paranéoplasique ou Syndrome de Bazex *39*
2.2.2 La granulomatose oro-faciale *42*

3 : CRITERES DIAGNOSTIQUES EVOCATEURS D'UNE ORIGINE PARANEOPLASIQUE 45

3.1. PEMPHIGUS PARANEOPLASIQUE 45
3.1.1. Signes d'une malignité sous-jacente *45*
3.1.2. Diagnostic différentiel *45*
3.2. ACANTHOSIS NIGRICANS MALIN 49
3.2.1. Signes d'une malignité sous-jacente *49*
3.2.2. Principales différences entre les divers Acanthosis Nigricans *50*
3.2.3. Diagnostic différentiel *51*
3.3. SYNDROME DE SWEET 51
3.3.1. Signes d'une malignité sous-jacente *51*
3.3.2. Principales différences entre le Syndrome de Sweet paranéoplasique et ses homologues *51*
3.3.3. Diagnostic différentiel *52*
3.4. PYODERMA GANGRENOSUM 53
3.4.1. Signes d'une malignité sous-jacente *53*
3.4.2. Principales différences entre le Pyoderma Gangrenosum paranéoplasique et ses homologues *53*
3.4.3. Diagnostic différentiel *53*
3.5. LE ZONA 54
3.5.1. Signes d'une malignité sous-jacente *54*

3.5.2. Différences fondamentales entre le zona paranéoplasique et ses homologues 54

CONCLUSION 55

BIBLIOGRAPHIE 56

TABLE DES FIGURES 60

TABLE DES TABLEAUX 61

Introduction

Les syndromes paranéoplasiques sont un ensemble de troubles hétérogènes, manifestations cliniques d'effets indirects et à distance produits par les métabolites d'une tumeur maligne.[1] L'évolution d'un syndrome paranéoplasique se fait souvent parallèlement à celle du cancer causal.[2]

Les manifestations paranéoplasiques peuvent prendre la forme de troubles hormonaux, hématologiques et neurologiques ou d'altérations cliniques et biochimiques associées au cancer mais sans être directement liées à l'invasion de la tumeur primaire ou de ses métastases.[3]

Les manifestations d'un syndrome paranéoplasique peuvent précéder le diagnostic du cancer, l'accompagner ou annoncer une récidive. Ainsi, le diagnostic précoce de ces syndromes est d'une grande importance, permettant alors de diagnostiquer précocement le cancer sous-jacent et d'améliorer le pronostic du patient.[4]

La cavité orale peut être le siège de différents syndromes paranéoplasiques de cancers à distance, mais également de cancers de la cavité orale. Ces différents syndromes paranéoplasiques doivent être connus du chirurgien-dentiste et en particulier du spécialiste en pathologie de la muqueuse buccale, afin de ne pas méconnaitre un cancer primitif occulte.

Une pathologie cutanéo-muqueuse sera qualifiée de paranéoplasique si :
- son déclenchement est proche de la phase initiale du cancer ;
- son évolution est parallèle à celle du cancer ;
- elle ne fait pas partie d'un syndrome génétique ;
- elle est associée à un cancer spécifique ;
- la maladie cutanéo-muqueuse est fréquente ;
- il y a un haut degré d'association avec le cancer.[5]

1 Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
2 Ibid.
3 Ramos-E-Silva, Carvalho, et Carneiro, « Cutaneous paraneoplasia ».
4 Ibid.
5 Ibid.

A travers une revue narrative de la littérature scientifique, les objectifs de ce travail étaient :

- de préciser les syndromes paranéoplasiques ayant des manifestations orales, résultant tant de cancers à distance que de cancers de la cavité orale ;

- de définir pour une pathologie orale donnée les critères diagnostiques évocateurs d'une origine paranéoplasique.

Ainsi, la connaissance des syndromes au chirurgien-dentiste le diagnostic précoce de ces pathologies grave et une amélioration de leur pronostic final.

Matériels et méthodes

La première phase de recherche visait à définir la notion de syndrome paranéoplasique et déterminer ceux qui se manifestaient par des symptômes oraux. A travers une recherche bibliographie MEDLINE nous avons relevé 5 syndromes à manifestations buccales.

Par la suite, nous avons orienté nos recherches bibliographiques vers les syndromes paranéoplasiques concomitants aux cancers oraux. L'analyse de différents articles nous a permis de sélectionné 7 syndromes classés dans deux catégories distinctes.

Au moyen d'une recherche via MEDLINE en associant les termes " paraneoplastic syndromes ", " mouth " et le syndrome associé ou " oral neoplasm ", 100 articles ont été sélectionnés puis analysés.

Au total, 48 références ont été retenues pour ce travail.

1 : Les syndromes paranéoplasiques à manifestations orales

1.1 Le Pemphigus paranéoplasique

1.1.1. Généralités

Le pemphigus paranéoplasique est une maladie bulleuse auto-immune rare affectant la peau et les muqueuses. Il est associé à des tumeurs bénignes ou malignes et se développe avant, simultanément ou après la tumeur sous-jacente.[6]

L'incidence du pemphigus paranéoplasique est inconnue. En 2010, 200 cas environ avaient été rapportés.[7]

Bien que des patients de tous âges puissent être concernés,[8] le pemphigus paranéoplasique touche principalement les patients de 45 à 70 ans.[9]

Il n'est rapporté aucune distribution préférentielle ni en fonction du genre, ni de l'ethnie.[10]

1.1.2. Cancers associés

Dans 84% des cas, le pemphigus paranéoplasique est lié à une tumeur hématologique, parmi lesquelles on retrouve le lymphome non-Hodgkinien (38,6%), la leucémie lymphoïde chronique (18,4%), la maladie de Castleman (18,4%), le thymome (5,5%), la maladie de Waldenström (1,2%), la maladie de Hodgkin (0,6%) et la gammapathie monoclonale (0,6%).[11]

Chez les enfants et adolescents, le pemphigus paranéoplasique est plus fréquemment associé à la maladie de Castleman.[12]

Les tumeurs non-hématologiques associées au pemphigus paranéoplasique représentent 16% des cas et comprennent les carcinomes (8,6%), les sarcomes (6,2%) et le mélanome malin (0,6%).[13]

1.1.3. Pathogénèse

[6] Ettlin, « Pemphigus ».
[7] Yan, Hua, et Gao, « Paraneoplastic pemphigus characterized by polymorphic oral mucosal manifestations--report of two cases ».
[8] Ettlin, « Pemphigus ».
[9] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[10] Ettlin, « Pemphigus ».
[11] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[12] Mimouni et al., « Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents ».
[13] Kaplan et al., « Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus ».

Les lésions du pemphigus paranéoplasique sont liées à des réactions auto-immunes impliquant à la fois l'immunité cellulaire et humorale.

Dans le sérum des patients, différents auto-anticorps de type IgG sont retrouvés :

- des auto-anticorps anti-desmogléines : Dsg1 et Dsg3 ; deux protéines de structures des desmosomes ;
- des auto-anticorps dirigés contre les plakines (desmoplakines 1 et 2, BPAG1, envoplakine, périplakine et plakine) ; essentielles au maintien de l'adhésion cellulaire, elles assurent la liaison du cytosquelette aux desmogléines.

Ces auto-anticorps peuvent être produits par la tumeur ou résulter d'une réactivité croisée résultant de la similitude des antigènes tumoraux et des antigènes épidermiques.[14]

Certaines tumeurs associées au pemphigus paranéoplasique vont entrainer une production non régulée de cytokines, à l'origine d'un taux élevé d'IL-6. Cette dernière pourrait promouvoir l'auto-immunité contre les protéines intercellulaires en favorisant la différenciation des lymphocytes B et donc la production d'IgG.[15]

Certains auteurs ont montré la présence de lymphocytes T cytotoxiques, de macrophages et de lymphocytes T NK dans les tissus affectés par le pemphigus paranéoplasique.

Des cas de pemphigus paranéoplasique sans auto-anticorps détectables, ont également été rapportés.

1.1.3.1 Caractéristiques cliniques

Les patients atteints de pemphigus paranéoplasique présentent des lésions variables qui affectent le plus souvent la cavité orale et la peau ; mais d'autres organes peuvent également être concernés.

1.1.3.1.1. *Manifestations muqueuses*

Dans tous les cas de pemphigus paranéoplasique recensés, il était rapporté une implication de la cavité orale ; dans 45% des cas, les érosions de la muqueuse buccale constituent le premier signe de la maladie.[16]

Les lésions caractéristiques sont une stomatite douloureuse, des bulles, des érosions (Fig. 1) et des ulcérations étendues (Fig. 2). Elles se localisent préférentiellement au niveau de l'ensemble de la muqueuse buccale, des bords latéraux de la langue (Fig. 1) et du vermillon des lèvres (Fig. 2).[17]

[14] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[15] Ettlin, « Pemphigus ».
[16] Yan, Hua, et Gao, « Paraneoplastic pemphigus characterized by polymorphic oral mucosal manifestations--report of two cases ».
[17] Zhu et Zhang, « Paraneoplastic pemphigus ».

Elles sont retrouvées chez tous les patients et sont réfractaires aux traitements usuels.[18]

Dans certains cas, les lésions s'étendent aux muqueuses du nez, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et de la région ano-génitale.[19]

Figure 1:Erosions sur le bord latéral de la langue

Figure 2 : Ulcérations et croûtes hémorragiques

Source : Yong et Tey, «Paraneoplasic pemphigus», 2013

1.1.3.1.2 *Manifestations cutanées*

Les lésions cutanées sont polymorphes et se produisent généralement après l'apparition des lésions buccales.[20] Elles se localisent préférentiellement dans la partie supérieure du corps.[21]

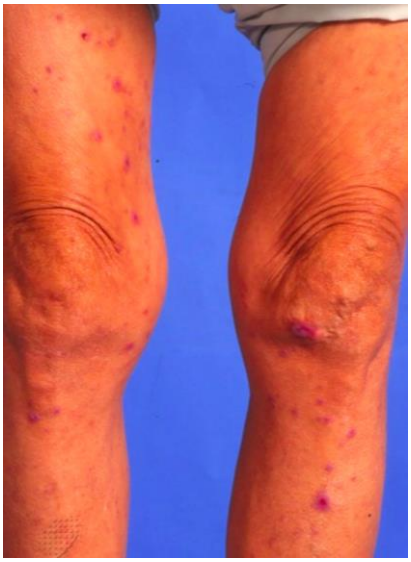
Elles se présentent sous forme de bulles (Fig. 3), d'érosions post-bulleuses ou d'éruptions lichénoïdes (Fig. 4).

Des lésions kératosiques sont souvent observées au niveau de la paume de la main et de la plante du pied.[22]

[18] Ibid.
[19] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[20] Zhu et Zhang, « Paraneoplastic pemphigus ».
[21] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[22] Zhu et Zhang, « Paraneoplastic pemphigus ».

Figure 3: Bulles situées au niveau des extrémités chez un patient atteint de pemphigus paranéoplasique

Figure 4: Eruptions lichénoïdes avec plaques et papules violacées



Source : Yong et Tey, «Paraneoplastic pemphigus», 2013

1.1.3.1.3 L'atteinte pulmonaire

30 à 40% des patients souffrant de pemphigus paranéoplasique développent une atteinte pulmonaire liée à l'acantholyse de l'épithélium respiratoire bronchique.[23] Les premiers symptômes sont une dyspnée progressive et la réduction des fonctions pulmonaires sans signes radiologiques.[24]

Cette atteinte se manifeste comme une maladie pulmonaire obstructive avec une évolution possible en bronchiolite oblitérante entrainant le décès du patient.[25]

Il s'agit d'une complication de la maladie qui persiste après l'exérèse de la tumeur et ce, en dépit des traitements immunosuppresseurs.[26]

[23] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[24] Ibid.
[25] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[26] Iranzo et al., « Bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus ».

1.1.3.2. Examens complémentaires[27]

L'examen histologique révèle une acantholyse intra-épidermique, une nécrose kératinocytaire et une dermatite d'interface.
L'immunofluorescence directe (IFD) met en évidence des dépôts immunoréactifs, généralement des IgG et C3, dans les espaces intercellulaires de l'épiderme et parfois sur la membrane basale de l'épiderme.

L'immunofluorescence indirecte (IFI) permet de détecter des anticorps circulants ciblant la zone intercellulaire de l'épithélium transitionnel.
L'immunoprécipitation met en avant un complexe de protéines caractéristiques avec des poids moléculaires typiques : la desmoplakine I (250 kD), un antigène de la pemphigoïde bulleuse (230 kD), la desmoplakine II et l'envoplakine (210 kD), la périplakine (190 kD) et un antigène non-identifié (170kD).
Si le pemphigus paranéoplasique est suspecté, un scanner thoraco-abdomino-pelvien devra être réalisé pour rechercher la tumeur sous-jacente.

1.1.3.3. Traitement

Le pemphigus paranéoplasique étant une pathologie associée à un cancer, sa prise en charge ne peut se limiter au seul traitement des lésions cutanéo-muqueuses. Bien que le pronostic soit inversement proportionnel à la malignité de la tumeur, ce sont souvent les lésions cutanéo-muqueuses sévères qui entrainent la mort.

Le traitement comporte trois phases :

- Le traitement de la tumeur sous-jacente

  Dans le cas de tumeurs bénignes, l'exérèse complète doit être recherchée. Il est fréquemment observé, suite à la chirurgie, une amélioration des lésions cutanées et une persistance des lésions muqueuses jusqu'à 6 mois.[28]

[27] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[28] Iranzo et al., « [Bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus ».

Concernant les tumeurs malignes, il n'y a pas de consensus sur la stratégie thérapeutique à adopter. Le pemphigus paranéoplasique progresse souvent malgré l'exérèse chirurgicale de la tumeur et la chimiothérapie.[29]

- Le traitement de la maladie auto-immune

Il repose sur l'utilisation concomitante de corticostéroïdes et d'immunosuppresseurs. L'association de prednisolone (0,5-1,0 mg/kg/j) et de ciclosporine (5mg/kg/j) ou de cyclophosphamide (1 à 2 mg/kg/j) serait efficace.[30]

- Le traitement des complications associées

Celui-ci peut inclure l'utilisation d'analgésiques, d'antiseptiques pour prévenir les infections cutanées et la mise en place d'une sonde naso-gastrique en cas de malnutrition.[31] La transplantation pulmonaire est la seule option thérapeutique en cas d'insuffisance respiratoire progressive, secondaire à une bronchiolite oblitérante.[32]

1.1.3.4. Pronostic

Le pemphigus paranéoplasique a un mauvais pronostic qui dépend de la tumeur associée, de la sévérité des lésions et de la présence d'une éventuelle atteinte respiratoire.[33] Le taux de mortalité approche les 90% de patients atteints.

1.2 Acanthosis Nigricans malin

1.2.1 Généralités

L'Acanthosis Nigricans est une maladie cutanéo-muqueuse, caractérisée par une hyperkératose et une hyperpigmentation symétriques, localisées ou diffuses. On distingue la forme bénigne, congénitale ou

[29] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».
[30] Ibid.
[31] Ibid.
[32] Iranzo et al., « Bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus ».
[33] Yan, Hua, et Gao, « Paraneoplastic pemphigus characterized by polymorphic oral mucosal manifestations--report of two cases ».

acquise, et la forme dite maligne du fait de son association aux cancers de divers organes.[34] L'Acanthosis Nigricans malin constitue ainsi un syndrome paranéoplasique cutanéo-muqueux.
Il peut apparaître à tous âges[35] mais concerne généralement les individus de plus de 40 ans.[36] L'incidence est égale entre les deux sexes.[37]

1.2.2 Cancers associés

L'apparition d'un Acanthosis Nigricans malin se fait en même temps que le cancer dans 61,3% des cas, avant et après dans 17,6% et 21% des cas, respectivement.[38] [39]
La plupart des tumeurs malignes associées à l'Acanthosis Nigricans malin sont des adénocarcinomes des organes abdominaux à savoir l'estomac (dans 50% des cas), le pancréas, les ovaires, les reins, la vessie ou le canal biliaire.[40] L'Acanthosis Nigricans malin peut également accompagner des carcinomes d'organes extra-abdominaux tels que les seins, les poumons, la thyroïde, les testicules, l'œsophage et le pharynx.[41]
Des associations d'Acanthosis Nigricans malin avec des lymphosarcomes, fibrosarcomes, sarcomes ostéogéniques et des lymphomes ont été rapportées, ainsi qu'avec le mycosis fongoïde, le cholangiosarcome, le carcinoïde rectal et le cancer du larynx.[42]

1.2.3 Pathogénèse

La pathogénèse de l'Acanthosis Nigricans malin, bien qu'incertaine, résulterait des cellules tumorales et de leurs produits, à savoir les facteurs de croissance TGFa, IGF1, FGF et MSHa. Les tissus à distance de la tumeur pourraient donc être affectés via les systèmes endocrine, paracrine et autocrine.[43]
Le TGFa sécrété par la tumeur a une structure similaire à celle de l'EGF et se lie à ses récepteurs. Cette liaison active la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), conduisant à la prolifération et la différenciation des kératinocytes et par conséquent, à une hyperprolifération de l'épiderme.[44]

---

[34] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[35] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[36] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[37] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[38] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[39] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[40] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[41] McGinness et Greer, « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ».
[42] Ibid.
[43] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[44] McGinness et Greer, « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ».

Une augmentation du taux de MSHa, ayant pour fonction de réguler la pigmentation des mélanocytes et de stimuler la croissance des kératinocytes, provoquerait quant à elle une hyperpigmentation et une hyperprolifération cutanée.[45]

Des élévations du taux d'autres hormones pourraient également être impliquées dans la pathogénèse de l'Acanthosis Nigricans malin, à savoir la thyréostimuline, l'hormone de croissance humaine et la mélanotropine.[46]

1.2.4 Caractéristiques cliniques

Les lésions liées à l'Acanthosis Nigricans malin affectent le plus souvent la peau et la bouche. D'autres organes peuvent être impliqués, à savoir l'anus, le vagin, l'œsophage, le pharynx et l'intestin.[47]

1.2.4.1 Manifestations orales

La cavité orale est impliquée dans moins de 35% des cas d'Acanthosis Nigricans malin.[48] Les sites généralement atteints sont le vermillon des lèvres, la langue et la muqueuse orale.[49]

Les lésions apparaissent sous forme de fissures profondes (Fig. 5), de proliférations papillomateuses (Fig. 5-6) ou verruqueuses et ne sont pas pigmentées.[50]

Figure 5 : Fissures et papillomes rétro-commissuraux

Figure 6 : Lésions papillomateuses maxillaires

Source : Woo et Abdelsayed, «Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes», 2008

[45] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[46] McGinness et Greer, « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ».
[47] Scully et al., « Oral acanthosis nigricans, the sign of leser-trélat and cholangiocarcinoma ».
[48] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[49] Pentenero et al., « Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of leser-trélat in a patient with gastric adenocarcinoma ».
[50] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».

1.2.4.2. Manifestation cutanées

L'Acanthosis Nigricans malin se manifeste par des hyperpigmentations symétriques hyperkératosiques et des lésions cutanées verruqueuses, parfois prurigineuses.[51] Les lésions se situent le plus souvent au niveau du visage, de la nuque, des aisselles (Fig. 7), des coudes, des genoux, de l'aine, autour de l'anus et des zones péri-ombilicales.[52] [53]

L'Acanthosis Nigricans malin peut être accompagné de pachydermatoglyphie[54] et/ou du syndrome de Léser Trélat.[55]

Figure 7 : Hyperkératose et hyper pigmentation de la peau des aisselles

Source : Chu, «Oral Malignant Acanthosis Nigricans Associated with Endometrial Adenocarcinoma», 2014

1.2.5 Examens complémentaires

En raison de l'association avec un cancer, la suspicion d'un Acanthosis Nigricans malin implique la réalisation d'examens complémentaires approfondis à savoir : une biopsie des lésions, des examens sérologiques, une oesophagogastroduodenoscopie, un examen radiologique gastro-intestinal complet, une échographie de la prostate, du foie et de la rate ainsi qu'une cytologie urinaire.[56]

L'examen au microscope des lésions buccales met en évidence une acanthose, une hyperplasie épithéliale papillaire et l'absence de dépôt de mélanine.[57]

[51] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[52] Ibid.
[53] McGinness et Greer, « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ».
[54] Ibid.
[55] Scully et al., « Oral acanthosis nigricans, the sign of leser-trélat and cholangiocarcinoma ».
[56] Bottoni et al., « Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer ».
[57] Ramirez-Amador et al., « Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans ».

1.2.6 Traitement

La régression des lésions cutanées liées à l'Acanthosis Nigricans malin est généralement observée après le traitement du cancer. Cependant, les effets sur les lésions buccales sont encore incertains.[58]
En cas de persistance des lésions cutanéo-muqueuses, les traitements sont généralement insatisfaisants. Il peut être essayé l'utilisation de rétinoïdes, la PUVAthérapie[59], la dermabrasion ou des traitements laser.[60]

1.2.7 Pronostic

Bien que l'Acanthosis Nigricans malin soit intrinsèquement une maladie bénigne, les cancers associés sont généralement agressifs. Par conséquent, le pronostic global des patients concernés est très faible.[61]

1.3. Le syndrome de Sweet

1.3.1 Généralités

Le syndrome de Sweet est une dermatose neutrophilique aiguë fébrile à expression cutanée prédominante.[62] Dans 25% des cas, il est associé à une pathologie sous-jacente permettant alors de distinguer cinq formes différentes de syndromes de Sweet à savoir : la forme "classique idiopathique", "para-inflammatoire", "médicamenteuse", "gravidique" et "paranéoplasique" ; cette dernière représente 10 à 20% des syndromes de Sweet.[63]

[58] Ibid.
[59] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[60] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[61] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[62] Van Denhove et al., « Syndrome de sweet révélant un carcinome épidermoïde. cancer bronchique et dermatose neutrophilique. »
[63] Djien et Wallach, « [Sweet syndrome ».

Le syndrome de Sweet est une pathologie rare dont l'incidence est d'environ 3 cas par million d'habitants.[64] Il ne présente pas de prédilection ethnique et survient en moyenne entre 30 et 50 ans.[65] La forme paranéoplasique affecte équitablement les deux genres.[66]

1.3.2 Cancers associés

La forme paranéoplasique représente 10 à 20% des syndromes de Sweet.[67] Le syndrome de Sweet précède le diagnostic tumoral dans deux tiers des cas.[68]

Il est fréquemment associé aux hémopathies malignes, dont 42% de leucémie myéloïde aiguë, ou plus rarement aux tumeurs solides.[69]

Les cancers associés au syndrome de Sweet (classé par ordre de fréquence décroissante) sont résumés dans le Tableau 1 :

[64] Ibid.
[65] Contrucci et Martin, « Sweet syndrome ».
[66] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[67] Van Denhove et al., « Syndrome de sweet révélant un carcinome épidermoïde. cancer bronchique et dermatose neutrophilique. »
[68] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[69] Van Denhove et al., « Syndrome de sweet révélant un carcinome épidermoïde. cancer bronchique et dermatose neutrophilique. »

Tableau 1 : Cancers associés au syndrome de Sweet (par ordre de fréquence décroissante)

Sweet « paranéoplasiques »*

- *Hémopathies*
  - leucémie aiguë myéloblastique
  - lymphome (hodgkinien et non hodgkinien) – syndromes myélodysplasiques
  - leucémie lymphoïde chronique
  - leucémie à tricholeucocytes
  - myélome, gammapathie monoclonale, POEMS
  - autres : leucémie aiguë non classée, syndrome myéloprolifératif (leucémie myéloïde chronique, myélofibrose, polycythémie), anémie réfractaire.
- *Tumeurs solides*
  - génito-urinaires (prostate, col de l'utérus, rein, endomètre, vessie, ovaire, testicule, vagin)
  - sein
  - gastro-intestinales (estomac, colon, rectum)
  - poumon
  - thyroïde, larynx
  - mélanome
  - adénocarcinome sans primitif retrouvé

Source : Djien et Wallach,« Sweet syndrome : practical conduct», 1999

1.3.3 Pathogénèse

La pathogénèse du syndrome de Sweet n'a pas été totalement élucidée. Certains auteurs suggèrent qu'il s'agit d'une réaction inflammatoire d'hypersensibilité à un antigène associé à la tumeur.[70] Cette réaction mènerait à une stimulation d'une cascade de cytokines à savoir : IL-1, IL-6, IL-8, qui activeraient les neutrophiles et la réponse immunitaire à médiation cellulaire. Le processus inflammatoire serait ainsi amplifié.[71]

1.3.4 Caractéristiques cliniques

1.3.4.1. Manifestations cutanées[72]

Le syndrome de Sweet paranéoplasique se caractérise par l'apparition rapide de papules, nodules ou plaques érythémateuses et douloureuses (Fig. 8). Les lésions sont vésiculaires, bulleuses ou ulcéreuses, parfois pustuleuses (Fig. 9) avec présence de fièvre ou non. Elles sont étendues et localisées au niveau de la tête, du cou, du tronc et des extrémités.

[70] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[71] Limdiwala, Parikh, et Shah, « Sweet's syndrome ».
[72] Cohen et Kurzrock, « Sweet's syndrome and cancer ».

Figure 8 : Aspect typique en plaques surélevées bien limitées

Figure 9 : Aspect pustuleux

Source : Djien et Wallach, «Sweet syndrome : practical conduct», 1999

1.3.4.2. Manifestations muqueuses

Les manifestations muqueuses surviennent dans 30% des cas.[73] Les lésions polymorphes se présentent sous forme d'ulcérations (Fig. 10), de stomatites ulcératives et d'aphtoses récurrentes[74]. Elles touchent les lèvres, la langue et la muqueuse jugale.[75]

Les muqueuses génitales peuvent également être touchées.[76]

Figure 10 : Ulcération sur le bord de la langue

Source : Contrucci et Martin, «Sweet syndrome : a case report and review of the literature», 2015

1.3.4.3. Manifestations extra-cutanées

Les manifestations extra-cutanées sont plus rares. Elles concernent généralement le système musculo-squelettique avec des arthralgies et des myalgies, mais également les poumons, les yeux, les reins et le foie.[77]

Les patients ont de la fièvre dans 65% des cas. Des céphalées ont également été rapportées.[78]

[73] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[74] Limdiwala, Parikh, et Shah, « Sweet's syndrome ».
[75] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[76] Van Denhove et al., « Syndrome de sweet révélant un carcinome épidermoïde. cancer bronchique et dermatose neutrophilique. »
[77] Cohen et Kurzrock, « Sweet's syndrome and cancer ».
[78] Contrucci et Martin, « Sweet syndrome ».

1.3.5 Examens complémentaires

La recherche d'un cancer face à un Syndrome de Sweet nécessite un interrogatoire et un examen clinique complet qui s'accompagnent d'examens complémentaires multiples à savoir : des examens biologiques tels que la numération de la formule sanguine, l'examen d'un frottis sanguin pour analyser les plaquettes, l'électrophorèse des protéines sériques, l'immunofixation, le dosage de la lactate déshydrogénase, de l'antigène carcino-embryonnaire, un frottis vaginal, la recherche de sang dans les selles et la cytologie urinaire.

D'autres examens complémentaires peuvent être nécessaires comme une radiographie du thorax, une biopsie de l'endomètre en présence de signes d'appel ou une coloscopie si le patient est âgé de plus de 50 ans.[79]

L'analyse histologique révèle des lésions dermiques avec un œdème pré-bulleux et un infiltrat contenant en majorité des polynucléaires neutrophiles.[80] Cependant, dans 50% des cas, le taux de neutrophiles est normal ou diminué.[81] On notera également la présence de lymphocytes, histiocytes et éosinophiles. Une leucocytoclasie est possible mais sans vascularite.[82]

La vitesse de sédimentation est élevée mais non spécifique.[83]

L'immunofluorescence directe est négative.[84]

1.3.6 Diagnostic[85]

Le diagnostic du syndrome de Sweet est défini à partir de multiples critères diagnostiques. Le diagnostic n'est posé qu'en présence de l'association de deux critères majeurs et d'au moins deux critères mineurs.

Les critères majeurs sont :

- Apparition brutale de plaques ou de nodules érythémateux douloureux ;
- Infiltrat dermique avec prédominance de polynucléaires neutrophiles sans vascularite leucocytoclastique.

[79] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[80] Ibid.
[81] Cohen et Kurzrock, « Sweet's syndrome and cancer ».
[82] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[83] Cohen et Kurzrock, « Sweet's syndrome and cancer ».
[84] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[85] Ibid.

Les critères mineurs sont :

- Précession par une infection respiratoire ou gastro-intestinale ou association à une maladie inflammatoire ou à un cancer (hémopathie ou tumeur solide) ;
- Fièvre supérieure à 38°C et malaise général ;
- Anomalies biologiques au niveau de l'éruption (trois anomalies sur quatre au moins) : Vitesse de sédimentation > 20, Protéine C réactive augmentée, leucocytes > 8000/mm3 ;
- Excellente réponse à la corticothérapie générale.

1.3.7 Traitement

Le traitement standard du syndrome de Sweet repose sur une corticothérapie systémique, généralement la prednisolone 40-60mg/j pendant 2 semaines avec une diminution progressive de la dose.[86]

Il se traduit par une amélioration rapide de l'état général avec la disparition de la fièvre en deux jours et la guérison des lésions cutanées en 7 jours.[87]

L'administration topique et intra-lésionnelle de stéroïdes peut constituer un traitement adjuvant.[88]

En cas d'évolution chronique, les stéroïdes sont associés à d'autres traitements comme l'iodure de potassium ou la colchicine.[89]

1.3.8 Pronostic[90]

Le succès du traitement du syndrome de Sweet paranéoplasique est intimement lié à la gestion du cancer. Dans le cas d'un syndrome de Sweet lié à un cancer, on observe un taux de récidive plus élevé. La récidive est souvent liée à une récidive du cancer traité.

[86] Limdiwala, Parikh, et Shah, « Sweet's syndrome ».
[87] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[88] Limdiwala, Parikh, et Shah, « Sweet's syndrome ».
[89] Ibid.
[90] Cohen, « Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis ».

1.4. Pyoderma Gangrenosum

1.4.1 Généralités

Le Pyoderma Gangrenosum est une maladie cutanée rare, ulcéreuse et nécrosante, de la famille des dermatoses neutrophiliques.[91] Il peut être isolé et qualifié d'idiopathique ou, dans 70% des cas, associé à une pathologie sous-jacente. Les associations les plus courantes sont les maladies inflammatoires de l'intestin, les maladies rhumatologiques et les maladies hématologiques.[92]
L'incidence du Pyoderma Gangrenosum est égale entre les deux sexes. Cette pathologie peut survenir à tout âge mais s'observe plus fréquemment chez les individus d'âge moyen.[93]

1.4.2 Cancers associés

Environ 7% des Pyoderma Gangrenosum sont paranéoplasiques.[94] Ils sont souvent associés aux hémopathies malignes, telles que les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, le myélome multiple, la macroglobulinémie de Waldenström, les lymphomes Hodgkiniens et non-Hodgkiniens. Les associations aux tumeurs solides sont plus rares.[95]

1.4.3 Pathogénèse[96]

Le Pyoderma Gangrenosum combine un infiltrat lymphocytaire, des lésions vasculaires et une immunofluorescence directe positive dans la zone érythémateuse, suggérant ainsi qu'une vascularite lymphocytaire puisse être un élément clé de sa pathogénèse.

1.4.4 Caractéristiques cliniques

1.4.4.1. Manifestations cutanées

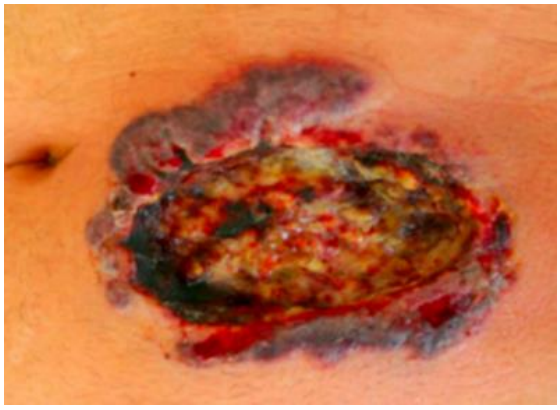
Les lésions cutanées se présentent sous forme de nodules ou pustules douloureux évoluant progressivement en ulcérations étendues aux bords surélevés, irréguliers et violacés avec un fond

[91] Poiraud et al., « Pyoderma gangrenosum cutanéomuqueux et systémique ».
[92] Lamet et al., « Medical and surgical management of paraneoplastic pyoderma gangrenosum--a case report and review of the literature ».
[93] Duguid et al., « Paraneoplastic pyoderma gangrenosum ».
[94] Ibid.
[95] Abreu Velez et Howard, « Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders ».
[96] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».

nécrotique (Fig. 11-12). La zone d'ulcération est souvent entourée d'une auréole érythémateuse inflammatoire.

Les sites préférentiels sont les extrémités inférieures, les fesses, l'abdomen et le visage.[97]

Figure 11 : Ulcération cutanée abdominale



Source : Poiraud, «Cutaneous, mucosal and systemic pyoderma gangrenosum», 2010

Figure 12 : Lésions cutanées du Pyoderma gangrenosum

Source : Flipo,« Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing Hodgkin's lymphoma», 1990

1.4.4.2. Manifestations muqueuses[98]

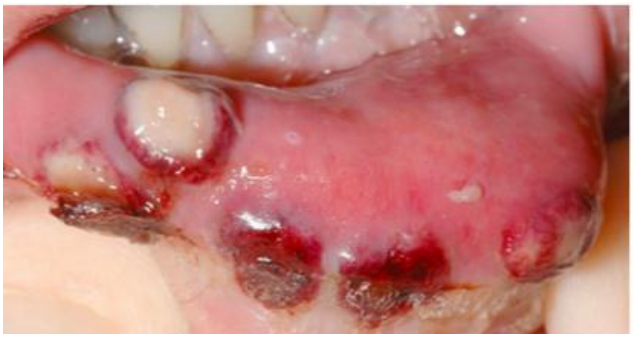
La localisation muqueuse du Pyoderma Gangrenosum est rare. Des cas d'atteintes génitales, nasales et oro-pharyngées ont été rapportés. La localisation péri-orale est plus fréquente.

L'atteinte de la muqueuse buccale se caractérise par des lésions ulcérées, érosives ou aphtoïdes et plus rarement végétantes (Fig. 13-14). Elles sont localisées au palais, préférentiellement sur le palais dur et peuvent également être observées sur la gencive, la muqueuse jugale, la langue, le palais mou et le pilier amygdalien.

[97] Kurzrock et Cohen, « Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies ».
[98] Flipo et al., « Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing hodgkin's lymphoma ».

Figure 13 : Lésions végétantes de la langue

Figure 14 : Lésions végétantes à bordure violacées de la muqueuse labiale inférieure



Source : Flipo, «Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing Hodgkin's lymphoma», 1990

1.4.4.3. Manifestations articulaires[99]

Des arthralgies surviennent dans 30% des cas, quelle que soit l'étiologie du Pyoderma Gangrenosum.

1.4.5 Examens complémentaires

La biopsie de lésions muqueuses révèle une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles, parfois altérés, au niveau de l'épithélium malpighien et du chorion.[100]

Au niveau des bords érythémateux, on note une vascularite avec un œdème endothélial, une nécrose fibrinoïde, une thrombose, l'extravasation des érythrocytes et une prédominance de lymphocytes.

L'immunofluorescence directe révèle des dépôts d'IgM le long de la jonction dermo-épidermique et des dépôts de C3 au niveau des vaisseaux dermiques profonds.[101]

Les cultures bactériennes et fongiques sont négatives.[102]

1.4.6 Diagnostic

L'absence de marqueurs sérologiques et histologiques spécifiques complique le diagnostic[103] qui repose alors sur les caractéristiques cliniques des lésions, une histologie compatible avec le Pyoderma Gangrenosum et l'absence d'autres causes connues d'ulcérations.[104]

---

[99] Ibid.
[100] Poiraud et al., « Pyoderma gangrenosum cutanéomuqueux et systémique ».
[101] Gallo, Parodi, et Rebora, « Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma ».
[102] Lamet et al., « Medical and surgical management of paraneoplastic pyoderma gangrenosum--a case report and review of the literature ».
[103] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».
[104] Gallo, Parodi, et Rebora, « Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma ».

1.4.7 Traitements[105]

La guérison et la prévention des récidives du Pyoderma Gangrenosum paranéoplasique est assuré par le traitement du cancer causal.
Cependant, une corticothérapie prolongée et à forte dose (1 à 1,5 mg/Kg/j) est souvent nécessaire.
En cas de surinfections des lésions, une antibiothérapie est recommandée.

1.4.8 Pronostic

L'apparition du Pyoderma Gangrenosum a lieu à un stade tardif de l'hémopathie maligne. Il est annonciateur de myélofibrose et d'une acutisation de la pathologie, synonyme de mauvais pronostic.[106] En général, les patients meurent dans les 12 mois suivant l'apparition des lésions cutanées.[107]

1.5. Le Zona

1.5.1. Définition

Le Zona, infection virale provoquée par le Varicelle-Zona-Virus (VZV)[108], se manifeste lors de la réactivation du virus situé à l'état latent dans les cellules du ganglion rachidien[109], chez les individus sains, chez les patients ayant un déficit immunitaire à médiation cellulaire ou chez les patients atteints de cancer dont le traitement entraine une immunodépression à savoir la chimiothérapie, la radiothérapie ou la greffe de moelle osseuse.[110]

1.5.2 Epidémiologie

Dans la population générale, l'incidence du zona est de 0,2% à 5,4%.[111]

[105] Flipo et al., « Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing hodgkin's lymphoma ».
[106] Poiraud et al., « Pyoderma gangrenosum cutanéomuqueux et systémique ».
[107] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».
[108] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[109] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».
[110] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[111] Correale et al., « Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma ».

L'incidence du zona augmente avec la présence de cancers, en particulier la maladie de Hodgkin pour laquelle l'incidence atteint 4,2 à 25%.[112]

L'incidence du zona selon l'âge et le sexe est à 2 ans du diagnostic de 6% chez les patients atteints de tumeurs malignes hématologiques et de 2% en cas de tumeurs solides.[113]

L'incidence du zona est plus élevée chez les femmes, chez les patients traités par chimiothérapie et augmente à mesure que l'immunodépression s'aggrave. Elle augmente avec l'âge chez les patients atteints de tumeur solide ; l'association avec l'âge est moins constante chez les patients atteints d'hémopathies malignes.[114]

1.5.3. Cancers associés

Le zona peut se manifester en cas de tumeurs solides ou d'hémopathies malignes parmi lesquelles on retrouve la maladie de Hodgkin (6%)[115], le lymphome non hodgkinien (3%)[116], des leucémies (lymphocytaires, monocytaires et myéloïdes) et les myélomes multiples.[117]

1.5.4. Pathogénèse[118]

La primo-infection au VZV provoque la varicelle. L'immunité cellulaire spécifique anti-VZV de l'hôte se développe par la suite et maintient le VZV dans le ganglion rachidien à l'état latent. Une immunodépression va permettre la réactivation du VZV et entrainera l'apparition du zona. Chez les patients atteints de cancer, l'immunodépression peut être liée au cancer lui-même ou aux traitements, à savoir la chimiothérapie, la radiothérapie et les corticoïdes.

1.5.5. Caractéristiques cliniques

Les lésions sont souvent précédées de fièvre, de douleurs et de paresthésies ; typiquement unilatérales, elles s'arrêtent au niveau de la ligne médiane.[119]

1.5.5.1. Manifestations cutanées

[112] Ibid.
[113] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».
[114] Ibid.
[115] Hughes, Britton, et Richards, « Effects of lymphoma on the peripheral nervous system ».
[116] Ibid.
[117] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».
[118] Burns, « Carcinoembryonic antigen and herpes zoster as diagnostic aids in malignant neoplasia. report of a case ».
[119] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».

Dans 99% des cas, une éruption cutanée (Fig. 15) est observée[120] sous forme de vésicules, pustules, croûtes hémorragiques et d'ulcérations, le plus souvent dans les régions thoraciques ou lombaires suivant les dermatomes innervés par les nerfs sensitifs du ganglion rachidien.[121]

Figure 15: Lésion cutanée du Zona

Source : Woo et Abdelsayed, «Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes», 2008

1.5.5.2. Manifestations orales[122]

Les lésions au niveau du visage suivant les dermatomes fournis par les branches du trijumeau peuvent impliquer simultanément la peau et les muqueuses orales.

Elles sont caractérisées par un érythème unilatéral avec de douloureuses vésicules, bulles ou ulcérations au niveau des muqueuses orales, s'interrompant au niveau de la ligne médiane.

Figure 16 : Lésions muqueuses orales dues au Zona

Source : Woo et Abdelsayed, «Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes», 2008

[120] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».
[121] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[122] Ibid.

1.5.5.3. Complications[123]

De nombreuses complications locales et systémique secondaires au zona ont été rapportées à savoir : la névralgie post-zostérienne, l'ostéonécrose zostérienne, de sévères ulcérations, la pneumonie, la méningite, l'encéphalite, la myélite, et plus rarement : l'orchite, l'hépatite, la glomérulonéphrite et l'arthrite.

1.5.6. Examens complémentaires

Le zona est facilement diagnostiqué par ses manifestations cliniques et peut être confirmé par la cytologie, la biopsie, la culture du virus, ou les titres d'anticorps.[124]

L'examen de coupes histologiques de lésions de zona révèle des bulles intra-épithéliales ou intra-épidermiques contenant des cellules épithéliales multi-nucléées acantholytiques avec des inclusions nucléaires et une dégénérescence ballonisante, stigmates de l'infection virale.[125]

1.5.7. Diagnostic[126]

Le diagnostic du zona est posé le plus souvent à partir de ses manifestations cliniques caractéristiques. Il peut être confirmé par les examens complémentaires.

1.5.8. Traitements[127]

L'administration d'antiviraux tels que le valaciclovir, l'aciclovir et le famciclovir, dans les 48 heures qui suivent l'apparition des lésions vont permettre d'accélérer la guérison, de raccourcir la période de douleurs aiguës et de réduire les douleurs post-zostériennes.

Les névralgies post-herpétiques sévères et persistantes seront prises en charge avec des antidépresseurs, des opioïdes et/ou des anesthésiques topiques.

---

[123] Ibid.
[124] Burns, « Carcinoembryonic antigen and herpes zoster as diagnostic aids in malignant neoplasia. report of a case ».
[125] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[126] Ibid.
[127] Ibid.

1.5.9. Pronostic[128]

La durée médiane d'un épisode de zona varie de 31 jours en cas de tumeur solide à 44 jours en cas de tumeur maligne hématologique.

[128] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».

2 : Les syndromes paranéoplasiques associés aux cancers de la cavité orale

Le cancer de la cavité orale est la sixième forme de cancer la plus courante.[129] Il représente une cause majeure de la mortalité dans le monde.[130]

L'incidence et la mortalité du cancer oral varient considérablement à travers le monde. À l'échelle mondiale environ 500 000 nouveaux cas de cancers de la bouche et du pharynx sont diagnostiqués chaque année.[131]

Les syndromes paranéoplasiques résultant de tumeurs de la tête et du cou ont été classés en six catégories : endocriniens, dermatologiques, vasculaires et hématologiques, rhumatologiques, oculaires et neurologiques.[132]

Parmi ces catégories, deux types de syndromes paranéoplasiques ont été signalés en association avec le cancer de la cavité orale :

- les syndromes paranéoplasiques endocriniens ;
- les syndromes paranéoplasiques dermatologiques.[133]

2.1. Les syndromes paranéoplasiques endocriniens

Le développement des syndromes paranéoplasiques du système endocrinien est souvent lié à la production aberrante d'hormones protéiques, de précurseurs d'hormones ou de substances analogues aux hormones par le tissu tumoral.[134]

Dans le cas de cancers de la cavité orale, les syndromes paranéoplasiques endocriniens susceptibles d'apparaître sont :

- Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique ;[135]
- L'hypercalcémie humorale maligne ;[136]
- Le syndrome d'hypercalcémie-hyperleucocytose ;[137]

129 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
130 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
131 Ibid.
132 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
133 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
134 Ibid.
135 Ibid.
136 Ibid.
137 Ibid.

- La production ectopique de β-HCG ;[138]
- L'ostéomalacie.[139]

2.1.1. Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique

2.1.1.1. Généralités

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) résulte des conséquences d'un taux élevé de l'hormone antidiurétique (ADH ou vasopressine).[140]
Ce syndrome se caractérise biologiquement par un excès d'eau libre et se traduit par une hyponatrémie hypo-osmolaire, avec une natriurèse excessive, à savoir supérieure ou égale à 20 mmol/L, une osmolarité urinaire élevée par rapport au plasma, une hypo-urémie et une hypo-uratémie, avec un débit urinaire élevé de l'urée et l'acide urique. Il n'y a pas d'œdème et les fonctions rénales, surrénales et thyroïdiennes sont normales.[141]

2.1.1.2. Cancers associés

Les cancers de la cavité orale s'accompagnent dans 7,5% des cas d'un SIADH.[142] Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes.[143]
Deux études rétrospectives ont rapporté une incidence de 2% et 3% de SIADH dans un groupe de 260 et 1436 patients respectivement, atteints d'un carcinome épidermoïde de la cavité orale.[144]

2.1.1.3. Symptomatologie[145]

Les auteurs Thomson et Adlam, dans leurs études sur la sécrétion ectopique d'ADH à partir des cellules tumorales associées à un carcinome épidermoïde oral, ont décrit des caractéristiques cliniques pouvant aller de symptômes bénins tels que la fatigue, l'anorexie et la léthargie à des manifestations graves comme des convulsions et le coma.

138 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
139 Zadik et Nitzan, « Tumor induced osteomalacia ».
140 Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
141 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
142 Ibid.
143 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
144 Ibid.
145 Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».

La plupart des patients avec SIADH sont asymptomatiques ou présentent des symptômes bénins et transitoires.

2.1.1.4. Etiopathogénie[146]

L'origine du SIADH de type paranéoplasique fait l'objet de plusieurs hypothèses. Hayes a suggéré que le SIADH qui apparaît suite à la chimiothérapie d'un carcinome épidermoïde de la tête et du cou, pourrait être une conséquence de la lyse des cellules cancéreuses, provoquant la libération de vasopressine ou de protéines analogues à la vasopressine causant le SIADH.
Plusieurs auteurs ont identifié le SIADH comme une complication possible de la dissection du cou lors de la chirurgie carcinologique. Ils ont suggéré que la modification du retour veineux après ligature de la veine jugulaire interne provoquerait une augmentation de la pression intracrânienne, provoquant indirectement le SIADH.
Un autre mécanisme envisagé est l'invasion directe du nerf vague qui conduit à une dénervation des barorécepteurs pouvant provoquer une hyponatrémie.

2.1.1.5. Traitement et pronostic

Le SIADH est un signe de gravité de la maladie, étant donné que les patients concernés sont relativement fragiles.[147]
Le SIADH peut précéder l'apparition du cancer de quelques semaines ou quelques mois et cèdera après l'élimination de la tumeur. La persistance du syndrome malgré le traitement d'une tumeur maligne peut être due à la résistance de la tumeur.[148]
La guérison définitive du SIADH associé à un cancer est liée la gestion de la tumeur. Des cas bénins peuvent être traités avec une restriction hydrique et les cas plus graves avec de la déméclocycline ou du lithium. Si ceux-ci échouent, les liquides hypertoniques et le furosémide sont indiqués.[149]

[146] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[147] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
[148] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[149] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».

2.1.2. L'hypercalcémie humorale maligne

2.1.2.1. Généralités

L'hypercalcémie est définie comme un niveau de calcium sérique supérieur à la limite maximale, qui est de 2,58 mmol/L pour les hommes, de 2,50 mmol/L pour les femmes âgées de moins de 50 ans et 2,56 mmol/L pour les femmes de plus de 50 ans.[150]

L'hypercalcémie est classée en trois groupes étiologiques : l'hyperparathyroïdie primaire, l'invasion osseuse locale et l'hypercalcémie humorale maligne. Seule cette dernière, la plus commune, est paranéoplasique.[151]

2.1.2.2. Cancers associés et études rétrospectives

L'hypercalcémie humorale maligne est le syndrome paranéoplasique le plus fréquent chez les patients atteints d'un cancer de la tête et du cou, se produisant dans environ 10% des cas de tumeurs malignes avancées.[152]

L'hypercalcémie est observée chez 30% des patients atteints de cancer et chez 5% des patients atteints d'un cancer de la cavité orale.[153]

L'incidence de l'hypercalcémie humorale associée aux cancers de la cavité orale varie selon les études de 2,6% à 7,2%.[154]

2.1.2.3. Symptomatologie

L'intensité et le type de symptômes de l'hypercalcémie humorale dépendent de la concentration sérique de calcium ionisé et miment des symptômes de métastases cérébrales avec affaiblissement progressif de la fonction cérébrale: fatigue, étourdissements, nausées, léthargie, somnolence et coma.[155] L'hypercalcémie peut également induire des manifestations cliniques comme une faiblesse musculaire, des anomalies cardiaques, des troubles gastro-intestinaux et une insuffisance rénale.[156]

---

[150] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[151] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
[152] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[153] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
[154] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[155] Ibid.
[156] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».

2.1.2.4. Etiopathogénie

La protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne (PTH-rP) constitue le facteur étiologique de l'hypercalcémie humorale le plus connu.

Deux formes distinctes d'hypercalcémie humorale associées à la malignité existent. La première forme est qualifiée de « faux syndrome paranéoplasique » car le phosphate sérique est normal ou élevé et la teneur élevé en calcium est attribuable à la dissolution de l'os par les métastases de la tumeur.[157]

Dans la seconde forme, l'hypercalcémie humorale et un faible niveau de phosphate sérique miment l'hyperparathyroïdie primaire. [158] Seule la seconde forme peut être qualifiée de paranéoplasique car elle est rencontrée avec des tumeurs non-endocriniennes et n'est pas liée aux métastases de la tumeur.

L'hypercalcémie humorale paranéoplasique est liée à une réaction croisée entre le niveau élevé de PTH-rP et les récepteurs des hormones parathyroïdiennes.[159]

L'expression de PTH-rP entraine l'hypercalcémie humorale en favorisant la résorption osseuse et la diminution de l'excrétion du calcium par l'augmentation de la réabsorption tubulaire rénale distale.[160]

2.1.2.5. Traitement[161]

Le traitement médical vise à corriger l'augmentation de l'activité ostéoclastique et la résorption du calcium par les reins. Initialement, le patient doit être réhydraté pour améliorer la calciurie. A plus long terme, les bisphosphonates sont indiqués. Pour un patient gravement malade, la calcitonine est le médicament de choix. Une diminution rapide des récepteurs de calcitonine peut être ralentie avec des glucostéroïdes. De faibles doses de plicamycine, de mithramycine ou de gallium sont efficaces dans le traitement de l'hypercalcémie, bien qu'à l'origine d'effets secondaires graves.

[157] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[158] Ibid.
[159] Ibid.
[160] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[161] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».

2.1.2.6. Pronostic

L'hypercalcémie humorale peut être l'un des signes annonciateurs de la maladie. C'est un signe de mauvais pronostic car elle est associée à un stade avancé du cancer.[162]
C'est l'une des causes majeures de morbidité et de mortalité chez les patients atteints d'un cancer. Le temps moyen de survie après le diagnostic de l'hypercalcémie humorale maligne chez un patient atteint d'un cancer est habituellement 54,9 jours.[163]

2.1.3. L'hypercalcémie-hyperleucocytose

2.1.3.1. Généralités

L'hypercalcémie-hyperleucocytose est un syndrome rare qui associe une hypercalcémie à une leucocytose (taux de leucocytes supérieur à 15 000/µL).[164]
Ce syndrome pourrait constituer l'association de deux syndromes paranéoplasiques indépendants ou se révéler être un syndrome paranéoplasique à part entière.[165] L'hypothèse du syndrome paranéoplasique unique est appuyée par l'existence d'un précurseur hématopoïétique commun aux granulocytes et aux ostéoclastes. On note également que les facteurs tumoraux, tels que le TNF18[166] qui stimule la formation des ostéoclastes sont susceptibles de stimuler la formation des granulocytes.[167]

162 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
163 Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
164 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
165 Ibid.
166 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
167 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».

2.1.3.2. Cancers associés

L'hypercalcémie-hyperleucocytose est associée au carcinome épidermoïde oral dans 2,2% des cas.[168] Yoneda a passé en revue 225 dossiers médicaux de patients atteints d'un cancer oral et a constaté que 4,4% avaient une hypercalcémie, 4,9% une leucocytose et 2,2% un hypercalcémie-hyperleucocytose.[169]

2.1.3.3. Pronostic

L'hypercalcémie et la leucocytose sont indépendamment des signes de maladie avancée et indiquent un mauvais pronostic.[170]

2.1.4. La production ectopique de β-hCG

La choriogonadotropine humaine (hCG) est une hormone glycoprotéique produite par le placenta. Chez le sujet sain non gravidique, la β-hCG représente 10 à 30% des hCG.[171]
Dans une étude réalisée avec 45 patients atteints de carcinomes épidermoïdes oraux, une synthèse de β-hCG a été identifiée dans 64% des cas.[172]
Cette production ectopique de β-hCG se traduira chez l'homme par une augmentation du volume et de la sensibilité mammaire (gynécomastie ; Fig. 17).[173]

Figure 17 : Gynécomastie

Source : Mathew, «Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma», 2010
Les patients atteints de carcinomes oraux dont le taux préopératoire de β-hCG est élevé ont une survie

168 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
169 Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
170 Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
171 Hedström et al., « Concentration of free hcgbeta subunit in serum as a prognostic marker for squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx ».
172 Ibid.
173 Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».

sans récidive plus courte et un risque de récidive 3,6 fois plus élevé que les patients ayant un taux de β-hCG normal.[174]

Il a été montré que la β-hCG stimule la méthylation des phospholipides dans les cellules de Leydig et la croissance de lignées cellulaires de cancer de la vessie. Ainsi, la β-hCG peut agir comme un facteur de croissance autocrine pour certaines cellules tumorales. Une telle fonction pourrait expliquer pourquoi l'expression de β-hCG est un signe de mauvais pronostic.[175]

2.1.5. L'ostéomalacie

2.1.5.1. Généralités

L'ostéomalacie induite par une tumeur, ou ostéomalacie oncogène, est une pathologie peu commune caractérisée par des anomalies du métabolisme minéral entraînant des douleurs osseuses, une faiblesse musculaire proximale, des fractures multiples et une hypophosphatémie résultant d'une perte de phosphate rénale et d'une diminution de l'absorption du phosphate intestinal.[176]

On observe des taux sériques normaux de calcium et de l'hormone parathyroïdienne et un faible niveau de 1,25- dihydroxyvitamine D.[177]

2.1.5.2. Cancers associés

La plupart des tumeurs qui sont associées à l'ostéomalacie oncogène sont généralement des tumeurs mésenchymateuses bénignes.[178]

Weidner et Santa Cruz proposent la classification suivante[179] pour ce groupe de tumeurs :

- les tumeurs du tissu conjonctif mixte d'apparition primitive (tumeurs mésenchymateuses phosphatées) ;
- les tumeurs de type ostéoblastomes ;
- les tumeurs de type fibroblastique non ossifiantes ;

[174] Hedström et al., « Concentration of free hcgbeta subunit in serum as a prognostic marker for squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx ».
[175] Ibid.
[176] Yun, Kim, et Pyo, « A phosphaturic mesenchymal tumor of the floor of the mouth with oncogenic osteomalacia ».
[177] Zadik et Nitzan, « Tumor induced osteomalacia ».
[178] Ibid.
[179] Yun, Kim, et Pyo, « A phosphaturic mesenchymal tumor of the floor of the mouth with oncogenic osteomalacia ».

- les tumeurs de type fibroblastique ossifiantes.

2.1.5.3. Etiopathogénie

Les anomalies biochimiques et cliniques de l'ostéomalacie oncogène sont causées par un facteur circulant produit par le cancer. Ce facteur, appelé phosphatonine ou FGF23 (Fibroblast Growth Factor 23), affecte la réabsorption du phosphate par les reins.[180]

2.1.5.4. Traitement et pronostic[181]

Dans 90% des cas, les patients sont complètement guéris par l'élimination de la tumeur, sans avoir besoin d'un traitement médical.

Une exérèse chirurgicale complète de la tumeur va entrainer une amélioration des anomalies biochimiques et des symptômes cliniques.

L'ostéomalacie oncogène étant généralement associée à des tumeurs bénignes, la récidive locale et les métastases sont extrêmement rares. Le pronostic dépend également de la précocité de l'intervention chirurgicale et de la qualité des marges lors de l'exérèse.

2.2. Les syndromes paranéoplasiques cutanés

Certaines pathologies cutanées peuvent être associées à une lésion maligne. L'apparition de lésions cutanées chez les patients présentant une tumeur maligne, occulte ou diagnostiquée, va faciliter la détection et la gestion du cancer en raison de l'accès facile de la peau à l'examen clinique et à la biopsie.[182]

Les syndromes paranéoplasiques cutanés associés aux tumeurs de la cavité buccale sont[183] :

- L'acrokératose paranéoplasique ou Syndrome de Bazex ;
- Le syndrome de Sweet ;

[180] Ibid.
[181] Ibid.
[182] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[183] Ibid.

- Le pemphigus paranéoplasique ;
- La granulomatose orofaciale.

Le syndrome de Sweet et le pemphigus paranéoplasique, ayant été précédemment décrits, ne seront pas abordés.

2.2.1. L'acrokératose paranéoplasique ou Syndrome de Bazex

2.2.1.1. Généralités

Le syndrome de Bazex, est un syndrome paranéoplasique rare qui se caractérise par des manifestations dermatologiques sous forme d'éruptions psoriasiformes.[184,185]

Le syndrome de Bazex touche en général les hommes caucasiens d'âge moyen.[186]

Les patients atteints présentent un ou plusieurs des signes suivants : des lésions papulo-squameuses (Fig. 18), une hyperpigmentation, une xanthonychie, des ongles dystrophiques (Fig. 19-20) ou une kératodermie palmo-plantaire.

Les lésions cutanées ont souvent une localisation atypique, elles sont bleuté-violacées et sont résistantes aux traitements conventionnels.[187]

Figure 18 : Lésions cutanées papulo-squameuses

Figure 19 : Ongle dystrophique

Source : Santos-Silva,« Bazex Syndrome (Acrokeratosis Paraneoplastica) Diagnosed in a Patient with Oral Persistent Ulcerations», 2010

[184] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[185] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
[186] Rosner, Nurse, et Dowling, « Paraneoplastic acrokeratosis ».
[187] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».

Figure 20 : Epaississement et changements dystrophiques des ongles

Source : Santos-Silva, «Bazex Syndrome (Acrokeratosis Paraneoplastica) Diagnosed in a Patient with Oral Persistent Ulcerations», 2010

La maladie évolue selon trois phases[188] :

- Phase 1 : Apparition de lésions psoriasiformes mal définies impliquant les hélices des oreilles, le nez, les ongles, les doigts et les orteils. Les ongles deviennent dystrophiques.
- Phase 2 : Les lésions s'étendent à des régions plus larges et plus proximales. La kératodermie atteint les joues et les régions palmo-plantaires.
- Phase 3 : Extension des lésions aux jambes, aux genoux, aux cuisses et aux bras.

2.2.1.2. Cancers associés

Le syndrome de Bazex est exclusivement associé aux tumeurs malignes des voies aérodigestives, incluant les carcinomes épidermoïdes oraux et les ganglions lymphatiques cervicaux métastasiques.[189] Il est très spécifique pour les tumeurs malignes du pharynx, du larynx et des poumons.[190]
En 1998, Sarkar a examiné 112 cas rapportés de syndrome Bazex et a montré que 48% des tumeurs malignes étaient localisés dans la cavité orale, le pharynx et le larynx. Sur 54 patients, ces tumeurs étaient de type épidermoïde dans 45 cas et dans cinq cas peu différenciés. Dans 18% des cas la tumeur était localisée dans la cavité orale.[191]

[188] Ibid.
[189] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[190] Chapireau et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers ».
[191] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».

2.2.1.3. Etiopathogénie

L'étiopathogénie du syndrome de Bazex reste à déterminer.[192] Plusieurs auteurs ont proposé que la présence d'immunoglobulines et de cellules inflammatoires dans la couche basale de l'épiderme résulterait d'une réaction auto-immune qui pourrait être déclenchée par un antigène commun entre les cellules tumorales et les cellules épidermiques.[193]

La formation des lésions psoriasiformes pourrait être basée sur l'effet stimulant du facteur de croissance TNF–α produit par les cellules tumorales.[194]

2.2.1.4. Traitement et pronostic

Le traitement des lésions cutanées est directement lié à l'éradication de la tumeur sous-jacente par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie. Les manifestations cutanées disparaissent lors du traitement de la tumeur.[195]

Si les lésions cutanées réapparaissent après le traitement de la tumeur, on peut supposer que des métastases locales se sont développées.[196]

Les manifestations cutanées apparaissent environ 8 à 11 mois avant le diagnostic de la tumeur.[197]

Le diagnostic de ce syndrome peut permettre de découvrir une tumeur maligne à un stade pré-symptomatique précoce.[198]

---

[192] Ibid.
[193] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[194] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[195] Ibid.
[196] Rosner, Nurse, et Dowling, « Paraneoplastic acrokeratosis ».
[197] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[198] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».

2.2.2 La granulomatose oro-faciale

2.2.2.1. Généralités

La granulomatose oro-faciale désigne un ensemble de pathologies caractérisées par une inflammation granulomateuse de la cavité orale et de la région maxillo-faciale.[199]
Ce terme est utilisé pour désigner différentes pathologies ayant une étiopathogénie propre mais des caractéristiques clinico-pathologiques similaires.[200] Il englobe le syndrome de Melkersson-Rosenthal et la chéilite granulomateuse de Miescher.[201]
Le syndrome de Melkersson-Rosenthal se caractérise par un œdème labial ou facial récurrent, une paralysie faciale récidivante et une langue fissurée.[202]
La chéilite granulomateuse de Miescher se caractérise par un œdème limité à la lèvre.
L'étiologie exacte de la granulomatose oro-faciale n'est pas connue.[203]

2.2.2.2. Cancers associés

Dans la littérature, la granulomatose oro-faciale a été rapportée en association avec un carcinome muco-épidermoïde de la cavité orale.[204]

2.2.2.3. Symptomatologie

Les patients atteints de granulomatose oro-faciale présentent un œdème labial, affectant une ou les deux lèvres, évoluant par poussées intermittentes (Fig. 21). L'œdème devient permanent et cause une tuméfaction, initialement molle mais qui devient plus ferme suite à la formation d'une fibrose.[205]
Les lèvres sont indurées, sensibles et avec un prurit associé. Des fissures peuvent être présentes.[206]

---

[199] Kauzman, Quesnel-Mercier, et Lalonde, « Orofacial granulomatosis ».
[200] de Souza Azevedo, Abrahão, et de Albuquerque, « Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma ».
[201] Kauzman, Quesnel-Mercier, et Lalonde, « Orofacial granulomatosis ».
[202] Ibid.
[203] Ibid.
[204] de Souza Azevedo, Abrahão, et de Albuquerque, « Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma ».
[205] Kauzman, Quesnel-Mercier, et Lalonde, « Orofacial granulomatosis ».
[206] de Souza Azevedo, Abrahão, et de Albuquerque, « Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma ».

Figure 21 : Granulomatose oro-faciale de la lèvre inférieure

Source : de Souza Azevedo, Abrahão, et de Albuquerque, «Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma», 2008

2.2.2.4. Diagnostic

Le diagnostic de la granulomatose oro-faciale est fondé sur l'exclusion d'autres causes d'inflammation granulomateuse, notamment la sarcoïdose, la tuberculose et la maladie de Crohn.[207] Ce diagnostic d'exclusion s'établit par l'examen clinique, des examens complémentaires et des tests de laboratoire appropriés.[208]

Ces examens complémentaires comprennent une radiographie pulmonaire et le dosage de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour la sarcoïdose; la formule sanguine complète, la vitesse de sédimentation, le taux sérique de l'acide folique, du fer et de la vitamine B12 pour la maladie de Crohn; l'intradermoréaction à la tuberculine (et radiographie pulmonaire) pour la tuberculose.[209]

L'exclusion d'une mycose profonde est obtenue par les colorations à l'acide périodique de schiff et de Grocott et celle d'une infection bactérienne spécifique par les colorations de Ziehl-Neelsen et de Gram.[210]

[207] Ibid.
[208] Kauzman, Quesnel-Mercier, et Lalonde, « Orofacial granulomatosis ».
[209] Ibid.
[210] Ibid.

2.2.2.5. Traitement

Le traitement implique habituellement l'utilisation de corticostéroïdes systémiques, topiques ou intra-lésionnels. L'intervention chirurgicale n'est indiquée que dans des cas de granulomatose oro-faciale sévèrement défigurante.

Après le traitement, la tuméfaction faciale se résout dans les 2-4 semaines.[211]

Dans le cas d'une granulomatose oro-faciale paranéoplasique, le seul traitement efficace réside dans la résection chirurgicale complète de la tumeur.[212]

[211] Ibid.

[212] de Souza Azevedo, Abrahão, et de Albuquerque, « Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma ».

3 : Critères diagnostiques évocateurs d'une origine paranéoplasique

Certains syndromes paranéoplasiques pouvant mimer des pathologies oro-faciales bénignes, il est important pour le chirurgien-dentiste de connaitre les critères diagnostiques évocateurs d'une origine paranéoplasique.

3.1. Pemphigus paranéoplasique

3.1.1. Signes d'une malignité sous-jacente

L'origine paranéoplasique d'un pemphigus se révèle par une association de critères diagnostiques. Ce diagnostic requiert la présence de trois critères majeurs ou de deux critères majeurs associés à deux critères mineurs. Les critères sont les suivants :

Les critères majeurs :

- Eruptions cutanéo-muqueuses polymorphiques ;
- Néoplasie interne concomitante ;
- Anticorps sériques avec un motif d'immuno-précipitation spécifique.

Les critères mineurs :

- Signes histologiques d'acantholyse ;
- IFD : marquage intercellulaire et de la membrane basale ;
- IFI : positif sur l'épithélium de vessie de rat.

Par ailleurs, chez un patient atteint de l'un des cancers souvent associés au pemphigus paranéoplasique et qui présente des lésions de type pemphigus, il faut également envisager la possibilité d'un pemphigus « non paranéoplasique ».[213]

3.1.2. Diagnostic différentiel

Le tableau clinique du pemphigus paranéoplasique ressemble à celui de plusieurs affections cutanéo-muqueuses qui touchent la peau, la muqueuse buccale et d'autres muqueuses.

[213] Saraya et al., « Not paraneoplastic pemphigus but pemphigus vulgaris in a patient with thymoma ».

Cependant, il présente des caractéristiques cliniques, histo-pathologiques et immuno-pathologiques distinctes.[214]

Les diagnostics différentiels[215] du pemphigus paranéoplasique sont :

- la pemphigoïde cicatricielle ;
- le lichen plan oral ;
- la pemphigoïde bulleuse ;
- l'épidermolyse bulleuse ;
- l'érythème polymorphe ;
- le pemphigus vulgaire.

Les caractéristiques cliniques, histologiques, immuno-pathologiques et sérologiques de ces différentes affections sont résumées dans le Tableau 2.

[214] Turner, Alawi, et Stoopler, « Multiple oral ulcerations associated with cutaneous lesions ».
[215] Yong et Tey, « Paraneoplastic pemphigus ».

	CARACTERISTIQUES CLINIQUES	HISTOLOGIE	AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES
Pemphigus paranéoplasique[216]	**1.** **Lésions buccales :** Erosions rarement précédées de vésicules ou de bulles, qui s'étendent sur le vermillon. Ulcérations des muqueuses 2. **Lésions cutanées :** - Lésions polymorphes ressemblant à des papules érythémateuses prurigineuses - Vésicules sur les faces palmaires ou plantaires - Les érosions et ulcérations de la conjonctive peuvent causer une conjonctivite cicatrisante. **Autres :** Lésions génitales Atteintes de l'épithélium respiratoire	-Acantholyse intra-épidermique - Nécrose des kératinocytes - Dermatite d'interface	- IFD : Dépôts d'IgG et C3 dans les espaces intercellulaires et sur la membrane basale de l'épiderme. - IFI : Anticorps circulants ciblant la zone intercellulaire de l'épithélium transitionnel.
Pemphigoïde cicatricielle[217]	**Lésions muqueuses orales :** Gingivite desquamative. Les lésions sont des vésicules, des érosions et/ou des ulcérations. **Atteinte cutanée :** Moins fréquente, limitée à la face, le cou, le cuir chevelu, les aisselles, le tronc et les extrémités. **Autres :** Peut atteindre les muqueuses de la région nasale, du nasopharynx, du pharynx, de l'œsophage, du larynx, de la trachée, de la conjonctive, le vagin et le canal anal.	Présence d'un infiltrat inflammatoire sous-muqueux dense principalement composé de lymphocytes, éosinophiles et neutrophiles.	- IFD : Dépôt homogène linéaire d'IgG et de C3 le long de la jonction dermo-épidermique - IFI : Présence d'anticorps dirigés contre la membrane basale et d'auto-anticorps à l'intégrine humaine B4, BPAG2 et la laminine.

[216] Turner, Alawi, et Stoopler, « Multiple oral ulcerations associated with cutaneous lesions ».
[217] Yeh et al., « Blistering disorders ».

Lichen plan oral[218]	**Forme érosive :** Erosions profondes de la muqueuse buccale **Lésions cutanées :** Papules polygonales érythémateuses ou violacées prurigineuses avec des stries blanches (stries de Wickham) **Autres :** Lésions génitales, oculaires et œsophagiennes	Dégénérescence par liquéfaction de la couche de cellules basales avec un infiltrat lymphocytaire en bande dans la sous-muqueuse	- IFD : Dépôts linéaires de fibrinogène sur la membrane basale, en plus de corps de Civatte (kératinocytes dégénérés)
Pemphigoïde bulleuse	**Lésions muqueuses :** rare **Lésions cutanées :** Bulles tendues remplies d'un liquide clair sur une base érythémateuse. Les manifestations varient du prurit sans lésions cliniques à des papules et des plaques urticariennes prurigineuses[219]	Vésicules ou bulles sous-épithéliales avec infiltrat inflammatoire où prédominent des cellules éosinophiles et polynucléaires[220]	- IFD : Dépôt d'IgG et C3 le long de la membrane basale - IFI : Anticorps circulants ciblant la membrane basale[221]
Epidermolyse Bulleuse[222]	**Atteintes cutanées et des muqueuses orales :** Les lésions se présentent sous forme de bulles tendues remplies d'un fluide séreux ou hémorragique ou d'érosions qui entrainent des cicatrices. **Autres atteintes :** Ongles, cuir chevelu, les muqueuses de la conjonctive, du larynx, de l'œsophage et du tractus urogénital.	Formation de bulles sub-épidermiques. Infiltrat dermique variable ou absent.	IFD : Dépôt linéaire d'IgG à la jonction dermo-épidermique. Microscope électronique : Dépôt d'IgG sur la partie inférieure de la lamina densa. Immunotransferts : Auto-anticorps circulants ciblant la chaine alpha du collagène de type VII
Erythème polymorphe[223]	Inflammation et ulcérations importantes des muqueuses et des surfaces cutanées **Lésions buccales :** Tuméfaction et le saignement des lèvres, formation de croûtes sur les lèvres et ulcération des muqueuses non kératinisées. **Lésions cutanées :** Anneaux érythémateux circulaires bien définis au centre pâle (lésions en cocarde)	aucun critère histologique précis	

[218] Turner, Alawi, et Stoopler, « Multiple oral ulcerations associated with cutaneous lesions ».
[219] McCuin, Hanlon, et Mutasim, « Autoimmune bullous diseases ».
[220] Yeh et al., « Blistering disorders ».
[221] Ibid.
[222] Ibid.

Pemphigus vulgaire[224]	Formation de vésicules dans l'épithélium pavimenteux stratifié, qui évoluent pour causer des érosions et des ulcérations sur les surfaces atteintes **Manifestations buccales :** Aspect d'une gingivite desquamative ou d'ulcérations étendues (ou les deux)	Acantholyse	IFD : dépôts intracellulaires d'IgG et de C3

Tableau 2 : Diagnostics différentiels du pemphigus paranéoplasique

Source : Auteur, synthèse d'articles

3.2. Acanthosis Nigricans malin

3.2.1. Signes d'une malignité sous-jacente

Dans la littérature, huit types d'Acanthosis Nigricans ont été décrits[225]. Il est ainsi distingué l'Acanthosis Nigricans :

- acral ;
- bénin ;
- malin (associé à une pathologie maligne sous-jacente) ;
- induit par des médicaments ;
- de type mixte ;
- associé à l'obésité ;
- syndromique ;
- unilatéral.

Toutes ces formes présentent des altérations histologiques similaires ; par conséquent, le caractère malin de l'Acanthosis Nigricans ne peut s'établir à partir de l'histopathologie.[226]

[223] Turner, Alawi, et Stoopler, « Multiple oral ulcerations associated with cutaneous lesions ».
[224] Ibid.
[225] McGinness et Greer, « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ».
[226] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».

En général, l'anamnèse du patient et l'examen clinique des muqueuses et de la peau suffisent à diagnostiquer un Acanthosis Nigricans malin.[227]

Cette affection est parfois associée à d'autres lésions verruqueuses cutanées et muqueuses, expression d'un trouble épithéliale systémique, permettant de soupçonner une forme maligne de l'Acanthosis Nigricans.[228]

De plus l'apparition de la forme maligne est brusque et exubérante ; souvent associée à un prurit important.[229]

3.2.2. Principales différences entre les divers Acanthosis Nigricans

Les manifestations pathologiques primaires des formes bénignes et malignes de l'Acanthosis Nigricans sont identiques, caractérisées par une hyperkératose, une acanthose, une augmentation de la pigmentation cutanée et une hyperplasie papillomateuse de l'épiderme. [230]

La différenciation de l'Acanthosis Nigricans paranéoplasique de ses homologues repose sur le diagnostic de l'étiologie sous-jacente.[231]

Les formes bénignes de l'Acanthosis Nigricans peuvent être d'origine génétique, associées à l'obésité ou à une endocrinopathie, comme l'hypothyroïdie ou l'hyperthyroïdie, l'acromégalie, la maladie des ovaires polykystiques, le diabète, la résistance à l'insuline ou la maladie de Cushing.[232] La cause la plus fréquente est la résistance à l'insuline ; elle entraine une augmentation du niveau d'insuline dans le sang à l'origine d'une hyperplasie de la peau.[233]

C'est ainsi que certains médicaments qui conduisent à des taux élevés d'insuline sont à l'origine d'Acanthosis Nigricans. Parmi ces médicaments on retrouve les glucocorticoïdes, l'acide nicotinique, l'insuline, les contraceptifs oraux, les inhibiteurs de protéases et la niacine.[234]

Les formes malignes sont associées à des néoplasies malignes internes (cancers gastriques, ovariens, prostatiques…).

Ainsi, le diagnostic d'Acanthosis Nigricans malin ne peut être établit qu'à partir de manifestations pathologiques et du diagnostic d'une néoplasie interne.[235]

---

[227] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[228] Bottoni et al., « Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer ».
[229] Krawczyk, Mykała-Cieśla, et Kołodziej-Jaskuła, « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ».
[230] Chu et al., « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ».
[231] Ibid.
[232] Ibid.
[233] Ibid.
[234] Ibid.
[235] Ibid.

3.2.3. Diagnostic différentiel

Bien que les lésions orales de l'Acantosis Nigricans semblent suivre un modèle clinique constant, simplifiant leur reconnaissance, le diagnostic différentiel doit tenir compte d'autres affections telles que l'hyperplasie papillaire, les verrues, le white sponge naevus, la dyskératose intra-épithéliale bénigne héréditaire, la granulomatose de Wegener, la pyostomatite végétante, la maladie de Cowden et la maladie de Darier.[236]

3.3. Syndrome de Sweet

3.3.1. Signes d'une malignité sous-jacente

La forme « paranéoplasique » du syndrome de Sweet peut être mise en évidence par divers éléments non spécifiques, à savoir :

- L'absence de précession par une infection respiratoire ;
- Des récurrences plus fréquentes ;
- Des lésions cutanées douloureuses vésiculo-bulleuses ou ulcérées ;
- Une atteinte buccale en cas d'hémopathie ;
- L'absence de fièvre ;
- L'absence d'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ;
- Une neutropénie ou agranulocytose ;
- Une thrombocytose ou thrombopénie en cas d'hémopathie.[237]

En cas de malignité sous-jacente, le Syndrome de Sweet est plus persistant et résistant au traitement. Les récidives après traitement sont plus fréquentes.[238]

3.3.2. Principales différences entre le Syndrome de Sweet paranéoplasique et ses homologues

Les autres formes du syndrome de Sweet se distinguent de la forme paranéoplasique par des caractéristiques qui leurs sont propres :

[236] Ramirez-Amador et al., « Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans ».
[237] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[238] Jindal et al., « Sweet's syndrome as the presenting manifestation of gall bladder adenocarcinoma ».

- Dans la forme typique un syndrome d'allure infectieuse de type rhino-pharyngite, d'angine ou de syndrome pseudo-grippal survient quelques semaines avant l'éruption cutanée. On note une altération de l'état général accompagnée de fièvre puis une apparition de papules ou de nodules qui vont confluer et former des plaques bien délimitées.[239]
- La forme para-inflammatoire est associée aux entéropathies inflammatoires chroniques. Il atteint les femmes dans 90% des cas. Il s'agit toujours d'une atteinte colique et dans 80% des cas il existe une atteinte extra-intestinale. L'éruption cutanée survient lors d'une phase active de la maladie digestive déjà connue mais dans 20% des cas elle précède de plusieurs mois la maladie digestive.[240]
- Les formes médicamenteuses doivent impérativement établir :
    - Une relation nette entre le début de la prise médicamenteuse et l'apparition du syndrome de Sweet ;
    - Une relation nette entre l'arrêt de la prise médicamenteuse et la résolution du syndrome de Sweet.

  Dans ces formes, la fièvre est constante, l'hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles est rare. [241]
- Les formes gravidiques sont caractérisées par une récidive des lésions à chaque grossesse.[242]

3.3.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du syndrome de Sweet inclut la cellulite, l'infection par le virus de l'herpès simplex, la lèpre, la syphilis, la tuberculose, le Pyoderma Gangrenosum, le lymphome, la vascularite leucocytoclasique, la dermatomyosite et le lupus érythémateux systémique, l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, la maladie de Behçet, les dermatoses neutrophiles chroniques, le syndrome de l'intestin court, la dermatose neutrophile rhumatoïde, la vascularite urticarienne et les infections fongiques, bactériennes et mycobactériennes profondes.[243] [244]

[239] Djien et Wallach, « Sweet syndrome ».
[240] Ibid.
[241] Ibid.
[242] Ibid.
[243] Limdiwala, Parikh, et Shah, « Sweet's syndrome ».
[244] Contrucci et Martin, « Sweet syndrome ».

3.4. Pyoderma Gangrenosum

3.4.1. Signes d'une malignité sous-jacente

Le Pyoderma Gangrenosum malin se caractérise par des ulcérations agressives confinées à la tête et au cou, souvent associées à des symptômes neurologiques. [245]

Les lésions peuvent également présenter une morphologie atypique ou bulleuse.[246]

Le diagnostic est difficile car il n'y a pas de marqueurs histologiques et sérologiques spécifiques.[247]

Si un Pyoderma Gangrenosum est diagnostiqué, une malignité sous-jacente doit être envisagée.[248]

3.4.2. Principales différences entre le Pyoderma Gangrenosum paranéoplasique et ses homologues

La mise en évidence de ces différences ne peut pas s'établir au niveau muqueux du fait de la rareté des lésions muqueuses.

Différents types de Pyoderma Gangrenosum ont été décrit dans la littérature, à savoir :

- Le *Pyoderma Gangrenosum bulleux* présente des bulles hémorragiques tendues qui se rompent et forment des ulcérations superficielles étendues.[249]
- Le *Pyoderma Gangrenosum pustuleux* avec des éruptions de type pustuleuses principalement associé aux maladies inflammatoires de l'intestin.[250]
- Le *Pyoderma Gangrenosum de type végétatif*, appelé Pyoderma Gangrenosum superficiel, caractérisé par des ulcérations végétatives superficielles suivant une évolution lente. Il répond au traitement et n'est généralement pas associé à une pathologie systémique.[251]

3.4.3. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel du Pyoderma Gangrenosum inclut les infections mycobactériennes atypiques, les furoncles, la tuberculose, la syphilis, l'herpès, l'ulcération à éosinophiles, la

[245] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».
[246] Kurzrock et Cohen, « Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies ».
[247] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».
[248] Ibid.
[249] Duguid et al., « Paraneoplastic pyoderma gangrenosum ».
[250] Ibid.
[251] Ibid.

granulomatose de Wegener, la maladie de Behçet, le lupus érythémateux systémique, le carcinome baso-cellulaire, le carcinome épidermoïde et le syndrome de Sweet.[252]

3.5. Le Zona

3.5.1. Signes d'une malignité sous-jacente

La réactivation du virus VZV et par conséquent l'éruption d'un zona, est intimement liée à une immunodépression du sujet. L'absence de cause évidente de cette immunodépression doit orienter le diagnostic vers un zona idiopathique ou un zona paranéoplasique.[253]

Un zona récurrent, n'est pas toujours un indicateur ou une conséquence d'une néoplasie sous-jacente. Cependant, il s'est avéré que la plupart des patients atteints d'un zona qui se manifeste par des lésions douloureuses, sévères et disséminées, étaient atteints d'un cancer.[254]

En effet, dans la population générale, la dissémination du zona se produit dans moins de 2% des cas, alors que chez les patients atteints d'un lymphome Hodgkinien la fréquence de ces complications varie entre 6 et 25%.[255]

Chez les patients atteints de cancer, certains facteurs de risque du zona ont été mis en évidence, à savoir :

- l'âge : l'incidence du zona augmente avec l'âge ;
- le sexe : les femmes sont plus concernées que les hommes ;
- la population asiatique est plus susceptible de développer le zona.[256]

3.5.2. Différences fondamentales entre le zona paranéoplasique et ses homologues

Dans la littérature, aucune différence clinique, histologique et physiopathologique n'a été mise en évidence pour différencier le zona paranéoplasique du zona classique.

Le diagnostic du zona paranéoplasique ne peut être établi qu'à partir du diagnostic d'un cancer sous-jacent.

[252] Duguid et Powell, « Pyoderma gangrenosum ».
[253] Burns, « Carcinoembryonic antigen and herpes zoster as diagnostic aids in malignant neoplasia. report of a case ».
[254] Woo et Abdelsayed, « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ».
[255] Correale et al., « Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma ».
[256] Habel et al., « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer ».

Conclusion

Les syndromes paranéoplasiques accompagnent 7,4% de tous les cancers.[257] Bien que rares, ces syndromes paranéoplasiques peuvent constituer les premiers signes cliniques d'un cancer occulte ou annoncer une récidive.[258]

Les symptômes paranéoplasiques en lien avec la sphère orale doivent être connus des chirurgiens-dentistes, afin de ne pas méconnaitre un cancer occulte, tant local qu'à distance.

Poser le diagnostic d'un syndrome paranéoplasique n'est pas aisé car certaines de leurs manifestations ne sont pas spécifiques de leur caractère paranéoplasique.[259] Cependant, leur identification précoce est d'une grande importance clinique car elle mènera à rechercher un cancer sous-jacent.

Le chirurgien-dentiste joue un rôle essentiel dans le diagnostic précoce des syndromes paranéoplasiques en lien avec la sphère orale en tant que spécialiste de la cavité orale.[260]

La connaissance des caractéristiques des syndromes paranéoplasiques à expression buccale doit permettre au chirurgien-dentiste de participer au diagnostic précoce de néoplasies malignes de la cavité orale et des autres organes, facilitant la prise en charge rapide du cancer, se traduisant par une amélioration du pronostic vital et de la qualité de vie des patients. [261]

[257] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[258] Ibid.
[259] Toro et al., « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ».
[260] Mathew et al., « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ».
[261] Ibid.

Bibliographie

Abreu Velez, A.-M., et M.-S. Howard. « Diagnosis and treatment of cutaneous paraneoplastic disorders ». *Dermatologic therapy* 23, nº 6 (2010): 662‑75. doi:10.1111/j.1529-8019.2010.01371.x.

Bottoni, U., C. Dianzani, G. Pranteda, D. Innocenzi, P. De Giacomo, A. Balzani, et M. Zampetti. « Florid cutaneous and mucosal papillomatosis with acanthosis nigricans revealing a primary lung cancer ». *Journal of the european academy of dermatology and venereology* 14, nº 3 (2000): 205‑8.

Burns, J.-C. « Carcinoembryonic antigen and herpes zoster as diagnostic aids in malignant neoplasia. report of a case ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 38, nº 3 (1974): 372‑77.

Chapireau, D., D. Adlam, M. Cameron, et M. Thompson. « Paraneoplastic syndromes in patients with primary oral cancers: a systematic review ». *The british journal of oral & maxillofacial surgery* 48, nº 5 (2010): 338‑44. doi:10.1016/j.bjoms.2009.08.025.

Chu, H.-W., J.-M. Li, G.-F. Chen, et J.-Y Ma. « Oral malignant acanthosis nigricans associated with endometrial adenocarcinoma ». *International journal of oral science* 6, nº 4 (2014): 247‑49. doi:10.1038/ijos.2014.1.

Cohen, P.-R. « Sweet's syndrome--a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis ». *Orphanet journal of rare diseases* 2 (2007): 34. doi:10.1186/1750-1172-2-34.

Cohen, P.-R., et R. Kurzrock. « Sweet's syndrome and cancer ». *Clinics in dermatology* 11, nº 1 (1993): 149‑57.

Contrucci, R.-B., et D.-B. Martin. « Sweet syndrome: a case report and review of the literature ». *Ear, nose, & throat journal* 94, nº 7 (2015): 282‑84.

Correale, J., D.-A. Monteverde, J.-A. Bueri, et E.-G. Reich. « Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma ». *Acta neurologica scandinavia* 83, nº 1 (1991): 45‑51.

Djien, V., et D. Wallach. « Syndrome de sweet: conduite pratique ». *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 126, nº 4 (1999): 343‑47.

Duguid, C.-M., S. O'Loughlin, B. Otridge, et F.-C. Powell. « Paraneoplastic pyoderma gangrenosum ». *The australasian journal of dermatology* 34, nº 1 (1993): 17‑22.

Duguid, C.-M., et F.-C. Powell. « Pyoderma gangrenosum ». *Clinics in dermatology* 11, nº 1 (1993): 129‑33.

Ettlin, D.-A. « Pemphigus ». *Dental clinics of north america* 49, nº 1 (2005): 107‑125, viii‑ix. doi:10.1016/j.cden.2004.08.002.

Flipo, R. M., P. Hardouin, M. P. Walter, P. Thomas, F. Bauters, et B. Duquesnoy. « Pyoderma gangrenosum and paraneoplastic chronic polyarthritis disclosing hodgkin's lymphoma ». *La revue de médecine interne* 11, nº 2 (1990): 149‑50, 153.

Gallo, R., A. Parodi, et A. Rebora. « Pyoderma gangrenosum in a patient with gastric carcinoma ». *International journal of dermatology* 34, nº 10 (1995): 713‑14.

Habel, L.-A., G.-T. Ray, M.-J. Silverberg, M.-A. Horberg, B.-P. Yawn, A. L. Castillo, et C.-P. Quesenberry. « The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed

cancer ». *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention* 22, nº 1 (2013): 82‑90. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.

Hedström, J., R. Grenman, H. Ramsay, P. Finne, J. Lundin, C. Haglund, H. Alfthan, et U.-H. Stenman. « Concentration of free hcgbeta subunit in serum as a prognostic marker for squamous-cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx ». *International journal of cancer* 84, nº 5 (1999): 525‑28.

Hughes, R.-A., T. Britton, et M. Richards. « Effects of lymphoma on the peripheral nervous system ». *Journal of the royal society of medicine* 87, nº 9 (1994): 526‑30.

Iranzo, P., A. Xaubet, C. Carrera, J.-M. Mascaró, E. Campo, et C. Herrero. « Bronchiolitis obliterans associated with paraneoplastic pemphigus: a paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome ». *Archivos de bronconeumología* 40, nº 5 (2004): 240‑43.

Jindal, R., A. Jain, A. Mittal, et N. Shirazi. « Sweet's syndrome as the presenting manifestation of gall bladder adenocarcinoma ». *Bmj case reports*, 2012. doi:10.1136/bcr-2012-006869.

Kaplan, I., E. Hodak, L. Ackerman, D. Mimouni, G.-J. Anhalt, et S. Calderon. « Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations ». *Oral oncology* 40, nº 6 (2004): 553‑62. doi:10.1016/j.oraloncology.2003.09.020.

Kauzman, A., A. Quesnel-Mercier, et B. Lalonde. « Orofacial granulomatosis: 2 case reports and literature review ». *Journal (canadian dental association)* 72, nº 4 (2006): 325‑29.

Krawczyk, M., J. Mykała-Cieśla, et A. Kołodziej-Jaskuła. « Acanthosis nigricans as a paraneoplastic syndrome. case reports and review of literature ». *Polskie archiwum medycyny wewnętrznej* 119, nº 3 (2009): 180‑83.

Kurzrock, R., et P.-R. Cohen. « Mucocutaneous paraneoplastic manifestations of hematologic malignancies ». *The american journal of medicine* 99, nº 2 (1995): 207‑16.

Lamet, S., A. Bracke, E. Geluykens, E. Vlieghe, K. Seymons, A.-P. Gadisseur, et I. Vrelust. « Medical and surgical management of paraneoplastic pyoderma gangrenosum--a case report and review of the literature ». *Acta clinica belgica* 65, nº 1 (2010): 37‑40. doi:10.1179/acb.2010.005.

Limdiwala, P.-G, S.-J Parikh, et J.-S Shah. « Sweet's syndrome ». *Indian journal of dental research* 25, nº 3 (2014): 401‑5. doi:10.4103/0970-9290.138358.

Mathew, D.-G, T. Rooban, V. Janani, E. Joshua, U. Rao, et K. Ranganathan. « Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma ». *Journal of oral and maxillofacial pathology* 14, nº 2 (2010): 41‑47. doi:10.4103/0973-029X.72499.

McCuin, J.-B., T. Hanlon, et D.-F. Mutasim. « Autoimmune bullous diseases: diagnosis and management ». *Dermatology nursing* 18, nº 1 (2006): 20‑25.

McGinness, J., et K. Greer. « Malignant acanthosis nigricans and tripe palms associated with pancreatic adenocarcinoma ». *Cutis* 78, nº 1 (2006): 37‑40.

Mimouni, D., G.-J. Anhalt, Z. Lazarova, S. Aho, S. Kazerounian, D.-J. Kouba, J.-M. Mascaro, et H.-C. Nousari. « Paraneoplastic pemphigus in children and adolescents ». *The british journal of dermatology* 147, nº 4 (2002): 725‑32.

Pentenero, M., M. Carrozzo, M. Pagano, et S. Gandolfo. « Oral acanthosis nigricans, tripe palms and sign of leser-trélat in a patient with gastric adenocarcinoma ». *International journal of dermatology* 43, nº 7 (2004): 530‑32. doi:10.1111/j.1365-4632.2004.02159.x.

Poiraud, C., V. Gagey-Caron, S. Barbarot, C. Durant, S. Ayari, et J.-F. Stalder. « Pyoderma gangrenosum cutanéomuqueux et systémique ». *Annales De Dermatologie Et De Vénéréologie* 137, nº 3 (2010): 212‑15. doi:10.1016/j.annder.2010.01.007.

Ramirez-Amador, V., L. Esquivel-Pedraza, E. Caballero-Mendoza, J. Berumen-Campos, R. Orozco-Topete, et A. Angeles-Angeles. « Oral manifestations as a hallmark of malignant acanthosis nigricans ». *Journal of oral pathology & medicine* 28, nº 6 (1999): 278‑81.

Ramos-E-Silva, M., J.-C. Carvalho, et S.-C. Carneiro. « Cutaneous paraneoplasia ». *Clinics in dermatology* 29, nº 5 (2011): 541‑47. doi:10.1016/j.clindermatol.2010.09.022.

Rosner, S.-A., D.-S. Nurse, et J.-P. Dowling. « Paraneoplastic acrokeratosis ». *The australasian journal of dermatology* 25, nº 1 (1984): 12‑14.

Saraya, T., M. Fujiwara, C. Shimura, et H. Goto. « Not paraneoplastic pemphigus but pemphigus vulgaris in a patient with thymoma ». *Bmj case reports*, 2015. doi:10.1136/bcr-2015-210433.

Scully, C., W.-A. Barrett, J. Gilkes, M. Rees, M. Sarner, et R.-J. Southcott. « Oral acanthosis nigricans, the sign of leser-trélat and cholangiocarcinoma ». *The british journal of dermatology* 145, nº 3 (2001): 506‑7.

Souza Azevedo, R. de, A.-C Abrahão, et E.-B de Albuquerque. « Synchronous orofacial granulomatosis and mucoepidermoid carcinoma: paraneoplastic syndrome or coincidence? » *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 106, nº 2 (2008): e40-45. doi:10.1016/j.tripleo.2008.04.014.

Toro, C., A. Rinaldo, C.-E. Silver, M. Politi, et A. Ferlito. « Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer ». *Oral oncology* 46, nº 1 (2010): 14‑18. doi:10.1016/j.oraloncology.2009.09.007.

Turner, L.-N., F. Alawi, et E.-T. Stoopler. « Multiple oral ulcerations associated with cutaneous lesions ». *Journal (canadian dental association)* 77 (2011): b144.

Van Denhove, A., N. Freymond, S. Isaac, K. Marrou, B. Balme, F. Gormand, et B. Guibert. « Syndrome de sweet révélant un carcinome épidermoïde. cancer bronchique et dermatose neutrophilique. » *Revue des maladies respiratoires* 24, nº 1 (2007): 77‑80.

Woo, V.-L., et R. Abdelsayed. « Oral manifestations of internal malignancy and paraneoplastic syndromes ». *Dental clinics of north america* 52, nº 1 (2008): 203‑230, x. doi:10.1016/j.cden.2007.09.005.

Yan, Z., H. Hua, et Y. Gao. « Paraneoplastic pemphigus characterized by polymorphic oral mucosal manifestations--report of two cases ». *Quintessence international* 41, nº 8 (2010): 689‑94.

Yeh, S.-W., B. Ahmed, N. Sami, et A. Razzaque Ahmed. « Blistering disorders: diagnosis and treatment ». *Dermatologic therapy* 16, nº 3 (2003): 214‑23.

Yong, A.-A., et H.-L. Tey. « Paraneoplastic pemphigus ». *The australasian journal of dermatology* 54, nº 4 (2013): 241‑50. doi:10.1111/j.1440-0960.2012.00921.x.

Yun, K.-I., G.-H. Kim, et S.-W. Pyo. « A phosphaturic mesenchymal tumor of the floor of the mouth with oncogenic osteomalacia: report of a case ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 67, nº 2 (2009): 402‑5. doi:10.1016/j.joms.2008.01.007.

Zadik, Y., et D.-W Nitzan. « Tumor induced osteomalacia: a forgotten paraneoplastic syndrome? » *Oral oncology* 48, nº 2 (2012): e9-10. doi:10.1016/j.oraloncology.2011.09.011.

Zhu, X., et B. Zhang. « Paraneoplastic pemphigus ». *The journal of dermatology* 34, n° 8 (2007): 503‑11. doi:10.1111/j.1346-8138.2007.00322.x.

Table des figures

Figure 1:Erosions sur le bord latéral de la langue 9
Figure 2 : Ulcérations et croûtes hémorragiques 9
Figure 3: Bulles situées au niveau des extrémités chez un patient atteint de pemphigus paraneoplasique 10
Figure 4: Eruptions lichénoïdes avec plaques et papules violacées 10
Figure 5 : Fissures et papillomes rétro-commissuraux 14
Figure 6 : Lésions papillomateuses maxillaires 14
Figure 7 : Hyperkératose et hyper pigmentation de la peau des aisselles 15
Figure 8 : Aspect typique en plaques surélevées bien limitées 19
Figure 9 : Aspect pustuleux 19
Figure 10 : Ulcération sur le bord de la langue 19
Figure 11 : Ulcération cutanée abdominale 23
Figure 12 : Lésions cutanées du Pyoderma gangrenosum 23
Figure 13 : Lésions végétantes de la langue 24
Figure 14 : Lésions végétantes à bordure violacées de la muqueuse labiale inférieure 24
Figure 15: Lésion cutanée du Zona 27
Figure 16 : Lésions muqueuses orales dues au Zona 27
Figure 17 : Gynécomastie 36
Figure 18 : Lésions cutanées papulo-squameuses 39
Figure 19 : Ongle dystrophique 39
Figure 20 : Epaississement et changements dystrophiques des ongles 40
Figure 21 : Granulomatose oro-faciale de la lèvre inférieure 43

Table des tableaux

Tableau 1 : Cancers associés au syndrome de Sweet (par ordre de fréquence décroissante) 18
Tableau 2 : Diagnostics différentiels du pemphigus paranéoplasique 49

Vu, le Directeur de thèse

Docteur Nathan MOREAU

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes
Professeur Frédéric DARDEL
Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Les syndromes paranéoplasiques à manifestations buccales

Résumé :

Les syndromes paranéoplasiques définissent un groupe hétérogène de pathologies résultant des effets indirects et à distance de métabolites tumoraux. Le plus souvent, le syndrome paranéoplasique suit l'évolution naturelle du cancer déjà connu et permet un suivi de l'évolution, la progression ou la récidive de ce dernier. Dans d'autres cas, le syndrome paranéoplasique peut être le tableau clinique prépondérant d'un cancer primitif occulte.

De nombreux syndromes paranéoplasiques, tels que le pemphigus paranéoplasique, l'acanthosis nigricans, les kératoses séborréiques multiples, le zona ou le syndrome de Sweet, présentent des manifestations oro-faciales que le chirurgien-dentiste doit connaitre.[2]

Ce travail a pour objectif, à travers une revue narrative de la littérature scientifique, de :

- colliger l'ensemble des étiologies de syndromes paranéoplasiques ayant des manifestations oro-faciales ;
- préciser les critères sémiologiques spécifiques de ces syndromes paranéoplasiques ;
- proposer des critères de diagnostic différentiel de ces syndromes paranéoplasiques comparativement à leurs pendants bénins.

La connaissance des étiologies et des critères sémiologiques spécifiques des syndromes paranéoplasiques à manifestations buccales devrait permettre de faciliter le diagnostic différentiel de ces pathologies graves et la détection précoce du cancer primitif occulte.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés fMesh et Rameau :

Manifestations buccales des maladies--Thèses et écrits académiques ; Diagnostic différentiel--Dissertations universitaires ; Syndromes paranéoplasiques--Dissertations universitaires

Université Paris Descartes

Faculté de Chirurgie dentaire

1, rue Maurice Arnoux

92120 Montrouge