

SYNDROMES PARANEOPLASIQUES ENDOCRINIENS

par **Bernard GOICHOT, Marie-Caroline TAQUET** et **Florina LUCA** (Strasbourg)

- Les syndromes paranéoplasiques endocriniens sont définis par des manifestations endocriniennes ou métaboliques causées par des tumeurs développées à partir de tumeurs ne sécrétant pas normalement l'hormone en cause. Ces situations sont relativement rares et les tumeurs ne sont pas toujours malignes (la sécrétion est alors qualifiée d'« ectopique »).
- Leur reconnaissance est importante car elle permet parfois un diagnostic précoce du cancer et peut constituer un marqueur de suivi. Le contrôle du syndrome sécrétoire est parfois urgent et conditionne en partie le pronostic.

Mots-clé : syndrome paranéoplasique , sécrétion ectopique, ACTH, hypercalcémie, SIADH.

INTRODUCTION

Les syndromes paranéoplasiques (SP) sont définis comme des manifestations clinico-biologiques provoquées par un cancer à distance de la tumeur ou de ses métastases. En sont généralement exclus par convention les syndromes liés à la production par la tumeur d'une hormone physiologiquement produite par le tissu d'origine, c'est-à-dire une partie des tumeurs endocrines sécrétantes et fonctionnelles (c'est-à-dire dont la sécrétion est associée à un syndrome clinique). Cette distinction nosologique est discutable et peu opérante sur le plan clinique pour les SP endocriniens. Ainsi les hypoglycémies liées à un insulinome (le plus souvent bénin mais parfois malin) ou les diarrhées et les flush provoqués par un cancer médullaire de la thyroïde n'entrent pas classiquement dans le cadre des SP. En revanche, la sécrétion par une tumeur endocrine maligne du pancréas de calcitonine ou d'ACTH entre dans le cadre d'un SP. De plus, même si cette distinction peut paraître parfois artificielle, dans ces deux derniers exemples, il vaudrait probablement mieux parler de *sécrétions « ectopiques »* lorsque la malignité n'est pas certaine. En effet, dans un certain nombre de cas, le comportement de ces tumeurs à l'origine de sécrétions ectopiques est celui de tumeurs bénignes. Nous nous attacherons donc ici à décrire principalement les syndromes pour lesquels l'endocrinologue va être en première ligne pour établir le diagnostic hormonal et devra évoquer la possibilité d'une origine paranéoplasique, et d'autre part les situations où son expertise peut être requise par d'autres spécialistes pour la prise en charge du syndrome endocrinien.

Historiquement le terme 'paranéoplasique' est apparu dans les années 40 et les SP sont maintenant décrits dans toutes les spécialités. Mais le concept de manifestations cliniques provoquées par un cancer, indépendantes du développement tumoral proprement dit, est généralement attribué à Trousseau qui décrit les manifestations thrombotiques révélant des cancers de l'estomac (et dont il fut lui-même victime, demandant à ses élèves de

confirmer ce diagnostic post-mortem...) (1), ainsi qu'à l'école neurologique française qui rapporta plusieurs cas de neuropathies liés à des cancers à la fin du XIX^{ème} siècle. Dans le domaine endocrinologique, le 1^{er} cas de sécrétion « ectopique » d'ACTH lié à un cancer bronchique à petites cellules est attribué à Hurst Brown en 1928, soit quelques années avant que Harvey Cushing décrive le tableau complet et le mécanisme de la maladie qui porte son nom (2).

L'intérêt porté dans beaucoup de disciplines aux SP est lié d'une part au fait que leur reconnaissance permet parfois un diagnostic précoce et constitue souvent un excellent marqueur de suivi de la maladie néoplasique, d'autre part à l'impact sur le pronostic pour certains cancers. Pour les SP endocriniens, leurs manifestations cliniques nécessitent souvent une prise en charge spécifique de contrôle du syndrome sécrétoire (figure 1).

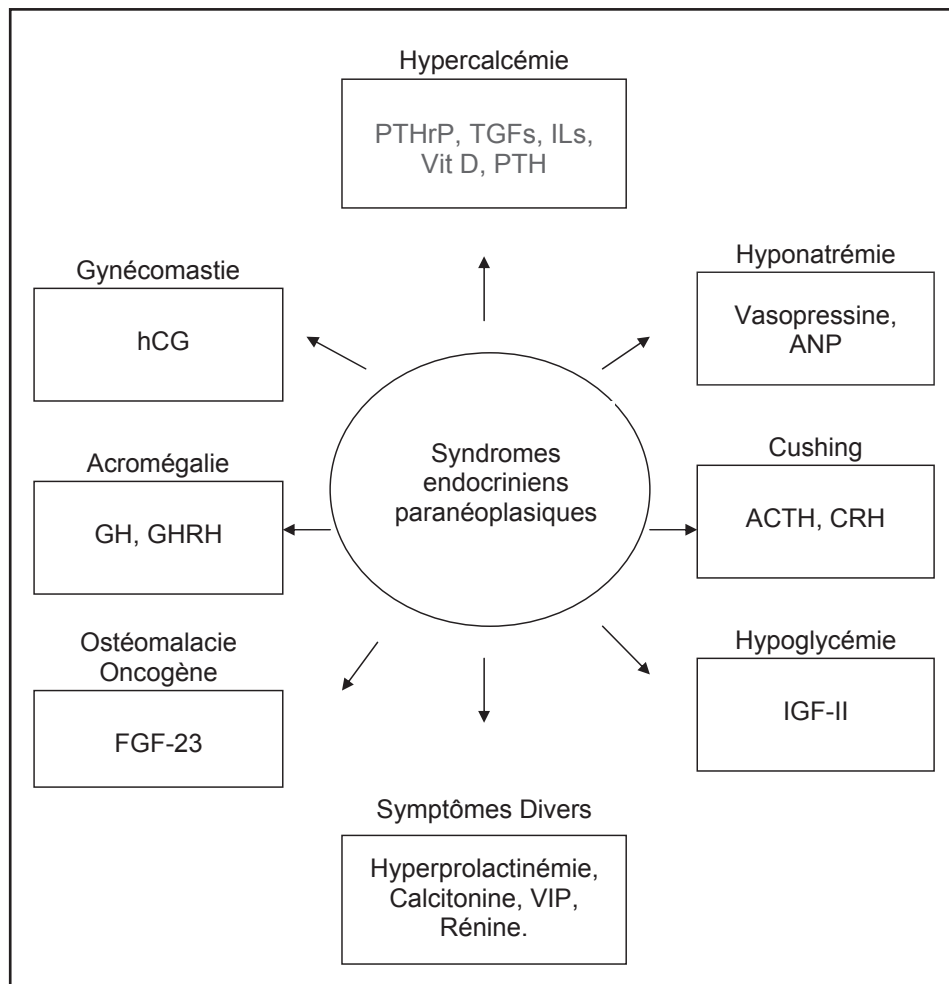


Figure 1 - Principaux syndromes endocriniens paranéoplasiques

HYPERCALCEMIE

Présente dans 10 % des cancers évolués, elle est associée à une mortalité élevée. À côté des hypercalcémies par ostéolyse qui n'entrent pas dans le cadre des SP, la cause la plus fréquente est la sécrétion tumorale de PTHrp dont l'existence avait été soupçonnée par Albright dès 1941 chez un patient porteur d'un cancer pulmonaire présentant un tableau d'hyperparathyroïdie (3). La PTHrp est en fait un peptide isolé dans les années 80 dont la chaîne terminale est identique à celle de la PTH. Elle semble jouer un rôle physiologique majeur dans l'embryogenèse mais est aussi impliquée, via des effets paracrines, dans le développement des métastases osseuses (4). La sécrétion de PTH « intacte » par une tumeur est en revanche très rare.

Le diagnostic d'hypercalcémie par sécrétion de PTHrp est évoqué lorsque la PTH est basse, en l'absence de localisations osseuses. Le dosage de la PTHrp est disponible mais nécessite souvent un délai assez long et ne change pas forcément la prise en charge thérapeutique initiale. Celle-ci dépend du niveau de la calcémie, de sa rapidité d'installation et de son caractère symptomatique ou non. La première mesure indispensable (la déshydratation est constante liée à la diurèse osmotique induite par l'hypercalcémie) est l'hydratation massive qui permet en quelques heures une diminution notable de la calcémie. L'administration de bisphosphonates par voie veineuse peut être nécessaire en fonction de la gravité du tableau mais son efficacité nécessitera un délai plus long et elle comporte un risque de tubulopathie si une réhydratation correcte n'a pas été effectuée préalablement. Le traitement de la tumeur permettra d'éviter les récurrences.

Une cause plus rare est représentée par la 25-hydroxylation excessive de la vitamine D. Connue de longue date dans les maladies granulomateuses, notamment dans la sarcoïdose, elle est liée à l'hydroxylation par les macrophages du granulome. Classique mais rare dans les lymphomes, elle peut exceptionnellement être rencontrée dans différents types de tumeurs (5). Le diagnostic repose sur le dosage de la 1,25-OH vitamine D. La corticothérapie est habituellement rapidement efficace en inhibant l'activité macrophagique péri-tumorale.

D'autres mécanismes « humoraux » ou paracrines faisant intervenir certains facteurs de croissance ou des interleukines ont également été décrits notamment dans certaines hémopathies.

HYPERCORTICISME

L'hypercorticisme non lié à une maladie hypophysaire ou surrénalienne est qualifié d'ectopique. Il est très majoritairement lié à la sécrétion d'ACTH, beaucoup plus rarement à celle de CRH. Suivant les séries, ces sécrétions ectopiques représenteraient de 8 à 18 % des hypercorticismes. Schématiquement, elles peuvent se présenter sous deux formes. L'endocrinologue est le plus souvent confronté à celle d'un syndrome de Cushing classique, ACTH-dépendant, pour lequel l'imagerie hypophysaire ne montre pas d'adénome. Le cathétérisme des sinus pétreux peut être utile pour démontrer l'absence de gradient entre la circulation veineuse hypophysaire et la circulation générale, permettant d'affirmer le caractère « ectopique ». De multiples tumeurs peuvent être à l'origine d'une sécrétion ectopique d'ACTH, notamment les tumeurs neuro-endocrines (TNE) pulmonaires

(« carcinoïdes ») et pancréatiques. De multiples examens ont été proposés pour distinguer la sécrétion hypophysaire d'une sécrétion ectopique (dosage de la POMC, tests dynamiques, imagerie fonctionnelle avec divers traceurs...) mais aucun ne semble discriminant. C'est la répétition de l'imagerie conventionnelle qui permet en général le diagnostic. Le contrôle de l'hypercorticisme par un traitement médical est en général nécessaire. L'autre forme est plus rarement rencontrée par les endocrinologues mais constitue une urgence oncologique. Elle est le plus souvent associée aux carcinomes bronchiques à petites cellules (CBPC). La sécrétion d'ACTH peut être totalement asymptomatique ou s'accompagner de manifestations surtout biologiques, notamment hyperglycémie et hypokaliémie, et d'une hypertension artérielle. Les signes morphologiques (amyotrophie, vergetures, etc...) sont absents et une perte de poids est fréquente, liée à la maladie néoplasique. L'hypercorticisme est un facteur de risque péjoratif dans ce type de tumeurs, aggravant le risque infectieux lors du traitement (6). La tumeur bronchique est généralement évidente et ne pose pas de problème de localisation mais il est fondamental d'évoquer ce diagnostic pour éviter des pertes de temps générées par des examens biologiques ou morphologiques inutiles. Outre la chimiothérapie urgente, la prise en charge thérapeutique de l'hypercorticisme est complexe car les traitements médicaux sont difficiles à manier dans ce contexte (perturbations hépatiques, interactions avec les cytotoxiques) et d'efficacité souvent lente (7). La surrenalectomie bilatérale en urgence peut être justifiée dans certaines situations.

HYPONATREMIE

C'est probablement l'anomalie métabolique la plus fréquente associée aux cancers. Son mécanisme n'est cependant pas univoque et c'est aussi le désordre électrolytique le plus fréquent notamment en milieu hospitalier. Dans une importante proportion de cas, elle peut être liée à la sécrétion par la tumeur d'hormone anti-diurétique (ADH) ou de peptide natriurétique (ANP). Il s'agit d'une hyponatrémie hypo-osmotique euvolémique. Les cancers pulmonaires, quelle que soit l'histologie, sont les principaux pourvoyeurs de syndromes de sécrétion « inappropriée » d'ADH (SIADH) paranéoplasiques mais tous les cancers peuvent aussi être en cause. La démarche diagnostique est celle à développer devant une hyponatrémie. La difficulté est représentée par l'intrication fréquente de différentes causes d'hyponatrémie (prise de diurétiques...) et par le fait que les néoplasies ne représentent qu'une cause parmi d'autres (médicaments divers, infections pulmonaires ou du système nerveux central...) de SIADH. Il faudra donc se méfier des causes trop évidentes d'hyponatrémie et assurer une surveillance de la natrémie après éviction de la cause suspectée. La prise en charge thérapeutique est celle de la tumeur, la natrémie pouvant servir de marqueur évolutif de la tumeur. Sur un plan symptomatique, la restriction hydrique, la ledermycine ou les vaptans peuvent être utiles (8,9).

HYPOGLYCEMIES

La cause la plus fréquente d'hypoglycémie tumorale est, bien entendu, l'insulinome, tumeur bénigne dans 90 % des cas. Beaucoup plus rarement, des hypoglycémies peuvent être causées par la sécrétion d'IGF-2 par des tumeurs non endocrines, d'origine mésenchymateuse ou épithéliale, de siège très variable. Le diagnostic est avant tout biologique, dans le cadre du bilan étiologique d'hypoglycémies. Il se caractérise par l'association d'une glycémie basse contemporaine d'une insuliniémie basse (adaptée) et d'une augmentation

du rapport IGF-2/IGF-1. Cette évaluation diagnostique requiert des centres cliniques et biologiques spécialisés.

Outre l'exérèse de la tumeur, les hypoglycémies pourraient répondre à un traitement par hormone de croissance (GH).

HYPERTHYROÏDIE

Elle est exceptionnelle en dehors des tumeurs trophoblastiques. Du fait de la sécrétion de quantités très importantes d'hCG, qui possède une très faible activité thyroïdienne, le tableau est celui d'une hyperthyroïdie périphérique (TSH effondrée) avec ou sans goitre. C'est le contexte (grossesse récente ou troubles des cycles, tumeur trophoblastique, choriocarcinome) qui permettra d'évoquer le diagnostic.

ACROMEGALIE

Liée dans l'immense majorité des cas à un adénome hypophysaire sécrétant de l'hormone de croissance (GH), elle peut exceptionnellement être due à une tumeur d'autre localisation sécrétant de la GH-RH (peptide hypothalamique stimulant la sécrétion de GH) et non pas de la GH. Le diagnostic peut être difficile car l'hypersécrétion de GH-RH peut être à l'origine d'une hyperplasie des cellules somatotropes pouvant en imposer pour un adénome.

HYPERCALCINEMIE

La calcitonine (CT) est principalement sécrétée par les cellules C de la thyroïde mais beaucoup de cellules de l'organisme sont capables de synthétiser son précurseur, la pré-pro-CT (à l'origine de l'utilisation de la proCT comme marqueur biologique d'infection). En pathologie, la CT est le marqueur du cancer médullaire de la thyroïde mais d'autres tumeurs, notamment des tumeurs endocrines pancréatiques et bronchiques peuvent occasionnellement sécréter de la CT. La discordance entre l'imagerie thyroïdienne, notamment entre la taille d'un nodule et le taux de calcitonine, ou une cytologie non concluante, doivent faire évoquer la possibilité d'une origine extra-thyroïdienne de la CT en excès. Cette sécrétion peut être totalement asymptomatique (la CT synthétisée n'étant probablement pas fonctionnelle) ou être à l'origine de manifestations à type de flush et de diarrhées. Ce syndrome sécrétoire peut être de contrôle difficile en l'absence de traitement anti-sécrétoire spécifique.

CONCLUSION

Les SP endocriniens doivent être connus des endocrinologues car ils constituent un diagnostic étiologique différentiel de certaines endocrinopathies et peuvent être d'identification et de prise en charge thérapeutique difficiles (10).

**Service de Médecine interne, Endocrinologie et Nutrition, Hôpital de Hautepierre,
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France**

Adresse pour la correspondance : Professeur B. Goichot, Service de Médecine Interne, Nutrition et Endocrinologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex, France.
Tél. : 33 3 88 12 75 93 - **Fax :** 33 3 88 12 75 96 - **E-mail :** bernard.goichot@chru-strasbourg.fr

ENDOCRINE PARANEOPLASTIC SYNDROMES

by **Bernard GOICHOT, Marie-Caroline TAQUET and Florina LUCA**
(Strasbourg)

ABSTRACT

Endocrine Paraneoplastic syndromes are defined as metabolic or endocrine symptoms arising from tumors which original tissue does not normally secrete this hormone. They are relatively rare, not always malignant (in these cases they are called "ectopic secretions") but important to recognize because sometimes requiring urgent treatment and having an impact on prognosis.

Key-words : paraneoplastic syndrome, ectopic secretion, ACTH, hypercalcemia.

BIBLIOGRAPHIE

1. Trousseau A. Phlegmatia alba dolens. Cliniques de l'Hôtel Dieu, Paris, 1865 ; 281-332. - **2. Hurst Brown W.** A case of pluriglandular syndrome : "Diabetes of bearded women". Lancet 1928 ; **212** : 1022-23. - **3. Albright F.** Case record of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1941 ; **225** : 789-91. - **4. Potts JT. & Gardella TJ.** Parathyroid hormone research over five decades. *Ann NY Acad Sci* 2007 ; **1117** : 196-208. - **5. Kallas & al.** Rare causes of calcitriol-mediated hypercalcemia: a case report and literature review. *J Clin Endoc Metab* 2010 ; **95** : 3111-17. - **6. Ejaz S. & al.** Cushing syndrome secondary to ectopic Adrenocorticotrophic hormone secretion. *Cancer* 2011 ; **117** : 4381-9. - **7. Mennecier B. & al.** Syndrome de Cushing paranéoplasique et carcinome bronchique à petites cellules. *Rev. Pneumol. Clin.* 1999 ; **55** : 77-80. - **8. Hannon MJ. & Thompson CJ.** The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: prevalence, causes and consequences, *Eur J Endocrinol* 2010 ; **162** : S5-S12. - **9. Scherlock M. & Thompson CJ.** The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. *Eur J Endocrinol* 2010 ; **162** : S13-S18. - **10. Valdes-Socin H. & al.** Syndromes paranéoplasiques endocriniens: diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse* 2009 ; **5** : 1668-74.