

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Syndrome carcinoïde sur tumeur sécrétante du grêle terminal avec cardiopathie

C. COMPÈRE (1), I. GÉRONOOZ (2), F. CROES (2), N. LAMBINET (3), J.M. KRZESINSKI (4), D. SOYEUR (5), P. HONORÉ (6)

RÉSUMÉ : Rares mais classiquement décrites, les tumeurs carcinoïdes du tube digestif représentent une variété de tumeurs neuro-endocrines. Capables de sécréter diverses amines (parmi lesquelles la sérotonine semble jouer un rôle central) et hormones, elles sont parfois à l'origine d'une symptomatologie caractéristique, le syndrome carcinoïde. D'une mortalité et d'une morbidité importantes, la cardiopathie qui apparaît parfois dans le décours de la maladie reste exceptionnelle.

CARCINOID SYNDROME DUE TO A SMALL INTESTINE SECRETING TUMOR ASSOCIATED WITH A CARDIOPATHY
SUMMARY : Uncommon but classically described, intestinal carcinoid tumors represent a variety of neuroendocrine tumors. Able to secrete amines and hormones, they can produce characteristic symptoms called "carcinoid syndrome". A cardiopathy is sometimes associated with the disease and carries a high risk of mortality and morbidity.

KEYWORDS : *Carcinoid tumor - Carcinoid syndrome - Cardiopathy*

INTRODUCTION

Nous allons décrire une histoire de diarrhée chronique qui s'est avérée être liée à une tumeur carcinoïde du grêle terminal, cette tumeur occasionnant un syndrome carcinoïde complet avec cardiopathie associée. La discussion portera sur la physiopathologie du syndrome, son diagnostic et son traitement.

HISTOIRE CLINIQUE

Mme N., âgée de 66 ans est hospitalisée pour exploration de diarrhée existant depuis plus de huit mois et d'aggravation progressive. La patiente nous décrira dans son anamnèse la présence de selles très abondantes (7 à 8 fois par jour), liquides et "explosives" mais sans glaire ni sang. Cette diarrhée survient sans horaire particulier et sa fréquence augmente au fil des mois. Elle se plaint également de douleurs abdominales diffuses, colicatives et systématiquement soulagées par l'émission des selles. On ne relève ni nausées, ni vomissements, pas de rectorragies ou de méléna, pas non plus de dysphagie. Elle n'a pas récemment voyagé à l'étranger, ni présenté d'épisode de fièvre. Ses autres plaintes sont une diminution de l'appétit, une asthénie et des palpitations. Elle a perdu environ 2 kg en trois mois.

A l'anamnèse systématique, elle nous parlera de bouffées de chaleurs apparues récemment et accompagnées d'une sensation de stress très importante qu'elle attribue à sa carence œstrogénique.

Dans ses antécédents personnels, on retiendra essentiellement sur le plan médical une hypertension connue depuis deux ans et traitée par aténolol et chlortalidone (alternance de Tenormin® et de Tenoretic®), une hypercholestérolémie traitée par fénofibrate (Lipanthyl®) et sur le plan chirurgical, une hystérectomie en 1983, non suivie par un traitement hormonal substitutif. Elle dit prendre plusieurs cachets de lopéramide (Imodium®) par jour (jusqu'à six) sans succès sur l'accélération du transit intestinal. Dans ses antécédents familiaux, il est intéressant de noter que sa sœur vient dernièrement d'être opérée d'un nodule thyroïdien. Aucun autre problème de santé familial n'est relevé.

A l'examen clinique, on observe une patiente en bon état général, discrètement pléthorique (BMI=28.4). Une légère cyanose des lèvres est notée avec des téguments normalement hydratés. Elle ne présente pas d'œdème des membres inférieurs. La pression artérielle est relevée à 150/70 mmHg en position couchée et debout. Le pouls est régulier, à 80 par minute. L'auscultation cardiaque fait entendre un souffle discret 1/6 au mésocarde et dans la région xyphoïdienne. L'étude propédeutique du poumon est sans particularité. Le foie apparaît augmenté de volume, palpé à deux travers de doigt sous le rebord costal, bien que l'examen soit difficile à cause d'une sensibilité du cadre colique. Le transit est audible et très intense. La palpation de la thyroïde montre un important goitre plongeant avec, notamment, un macronodule du pôle inférieur gauche, d'aspect ferme. Les aires ganglionnaires sont libres.

Au terme de l'anamnèse et de l'examen clinique, nous nous trouvons devant une patiente en bon état général dont le problème de diarrhée sans température et sans déshydratation restait inexpliqué. Nous avons donc passé en revue les causes de cette pathologie (tableau I). Un certain

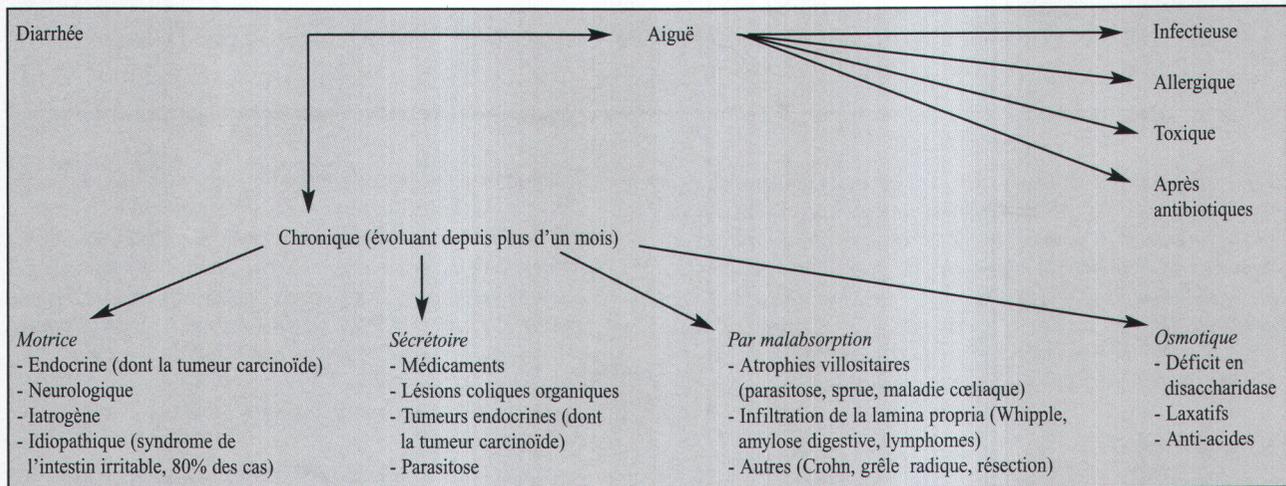
(1) Etudiant 4^{ème} doctorat.

(2) Assistante, (3) Consultante en Gastro-Entérologie, CHU Ourthe-Amblève, (4) Chef du Service de Médecine, CHU Ourthe-Amblève.

(5) Professeur de Clinique, Université de Liège, Service de Cardiologie.

(6) Professeur de Clinique, Université de Liège, Service de Chirurgie abdominale.

TABLEAU I. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DES DIARRHÉES AIGÜES ET CHRONIQUES.



nombre d'examens complémentaires ont permis d'aboutir au diagnostic.

La biologie est étonnamment bonne : elle n'objective pas de syndrome inflammatoire (CRP : 9 mg/l, fibrinogène : 3,97 g/l), la formule sanguine est normale, tout comme les bilans ionique, phospho-calcique, rénal, thyroïdien et lipidique. Les CEA sont négatifs, le bilan immunologique, sans particularité. Seule, une perturbation isolée et peu importante des tests hépatiques est observée, avec des γ -GT à 342 UI/l (nl : 0-50) et des TGP à 59 UI/l (nl : 0-30). L'analyse des selles est négative sur le plan infectieux.

Les premiers examens réalisés sont une radiographie du thorax, un abdomen sans préparation et une analyse d'urine : tous reviennent négatifs. L'électrocardiogramme montre, par contre, une image d'ischémie sous-épicaire inférieure et latérale. Cet ECG anormal motive la réalisation d'un échocardiogramme transthoracique puis

transoesophagien : en effet, le cœur droit présente une oreillette très dilatée avec une insuffisance tricuspide massive (grade 4/4) et un ventricule droit dilaté également. L'artère pulmonaire est mal visualisée mais l'insuffisance à ce niveau est importante. Le cœur gauche présente une valvule mitrale quelque peu fibrosée avec insuffisance de grade 1/4, une sclérose de la valvule aortique avec calcifications modérées (insuffisance 1/4 également). Le septum interauriculaire présente un foramen ovale perméable avec passage de contraste de droite à gauche. Une hypertension artérielle pulmonaire peu importante est évaluée à 35-40 mmHg. Le péricarde est le site d'un épanchement de faible volume (fig. 1 à 3).

Vu la diarrhée et l'hépatomégalie, une tomodensitométrie abdominale sera demandée : celle-

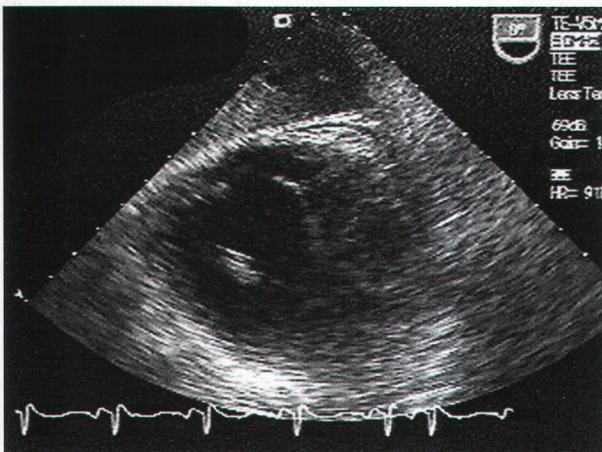


Fig. 1. Image d'échographie trans-oesophagienne obtenue en incidence transgastrique. Le ventricule droit (à gauche de l'image) est dilaté et son diamètre largement supérieur à celui du ventricule gauche (à droite de l'image). Dans la cavité du ventricule droit, l'appareil sous-valvulaire tricuspide apparaît densifié et sous tension.

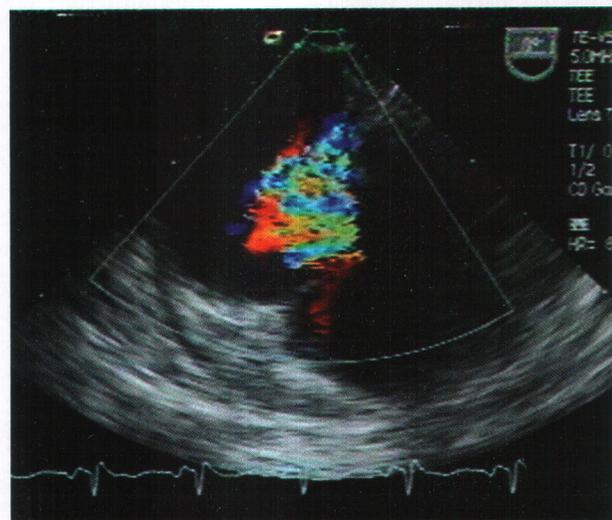


Fig. 2. Image d'échographie trans-oesophagienne (Doppler couleur) obtenue en incidence rétro-cardiaque centrée sur la tricuspide, le ventricule droit et l'oreillette droite. En systole, on note un reflux important de sang du ventricule vers l'oreillette droite au travers de l'orifice tricuspide. Ce flux est hautement énergétique, rapide et turbulent, témoin d'une régurgitation tricuspide importante.

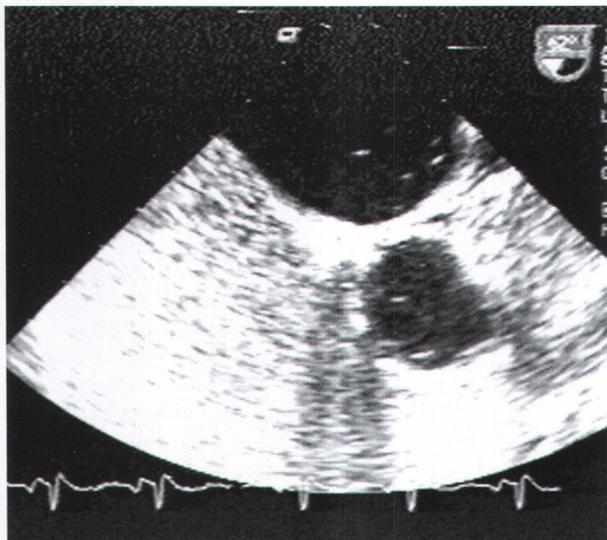


Fig. 3. Image d'échographie trans-oesophagienne obtenue (après injection veineuse périphérique de liquide physiologique) en incidence rétro-cardiaque centrée sur les deux oreillettes et le septum interatrial. L'oreillette droite (à gauche de l'image) est totalement occupée par le liquide physiologique injecté en périphérie. Dans la cavité de l'oreillette gauche (en haut de l'image), on relève la présence de quelques "bulles" de contraste qui témoignent d'un passage droite-gauche au niveau d'un foramen ovale perméable.

ci objectivera la présence d'une carcinomatose métastatique majeure au niveau hépatique ainsi qu'un épaissement circonférentiel des parois du cæcum avec une petite infiltration de la graisse périviscérale. Devant cette information, nous demandons un examen du tube digestif par transit baryté, qui montrera l'existence d'une sténose circonférentielle de l'extrémité distale de la dernière anse iléale sur plus ou moins 3 cm avec hypertrophie de la valvule de Bauhin.

Face à ce tableau de diarrhée motrice avec tumeur de l'intestin grêle, métastases hépatiques et cardiopathie, trois dosages du 5-HIAA (5-hydroxyindolacetic acid) sur urines acides sont

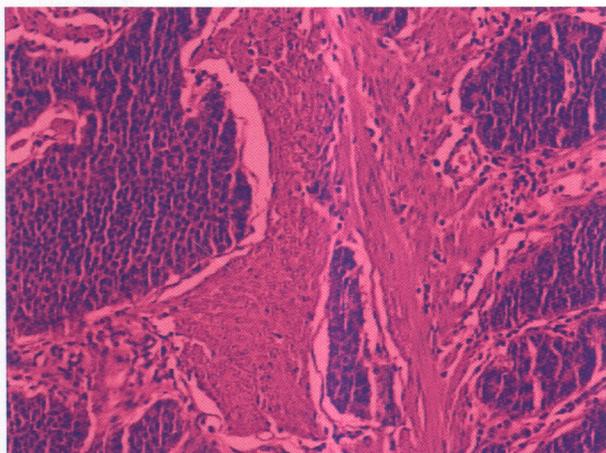


Fig. 4. Infiltration de la paroi intestinale par des cellules endocrines formant des amas ou des cordons plus ou moins cohésifs.

alors demandés : les résultats reviendront franchement positifs (moyenne de 153 mg/24 h par dosage pour des normales entre 0 et 7 mg/24 h) et nous permettent de confirmer le diagnostic clinique suspecté de syndrome carcinoïde sur tumeur sécrétante du grêle terminal avec carcinomatose métastatique hépatique et cardiopathie carcinoïde majeure.

Mme N. a bénéficié d'un bilan exhaustif dans l'exploration de sa pathologie. La scintigraphie à l'octrotide montre la présence d'un foyer abdominal à la partie inférieure du flanc droit. Le traceur se fixe de façon hétérogène au niveau du foie. Le lobe thyroïdien gauche fixe également au niveau de son pôle inférieur, de façon peu spécifique. L'étude du goître thyroïdien par échographie et scintigraphie au technétium confirme la présence d'un volumineux nodule froid dont la cytologie analysée par cytoponction est banale et ne pourra donc pas être corrélée avec la tumeur carcinoïde (dans le cadre d'un NEM-1 par exemple, adénome thyroïdien, tumeurs parathyroïdienne, pancréatique et hypophysaire).

DISCUSSION

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES

C'est en 1907 qu'Obendorfer introduisit le terme de "karzinoïde" pour décrire de petites tumeurs iléales moins agressives que les adénocarcinomes typiques (1, 2). Les cellules des tumeurs carcinoïdes dérivent des cellules neuroendocrines de type entérochromaffine (système APUD : "Amine Precursor Uptake and Decarboxylation"). Classiquement, ces cellules contiennent de la 5-hydroxytryptamine (sérotonine) et des tachykinines comme la substance P. Ces lésions se développent au sein d'organes dérivés de l'intestin primitif, soit antérieur (pou-

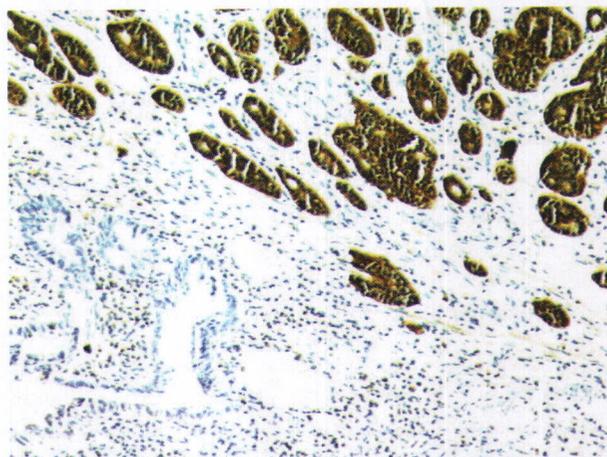


Fig. 5. Mise en évidence de la nature neuro-endocrine des cellules tumorales par immunohistologie avec un anticorps anti-NSE.

TABLEAU II. SIGNES, SYMPTÔMES ET PRONOSTIC DES TUMEURS CARCINOÏDES LES PLUS FRÉQUENTES SELON LEUR SITE D'APPARITION, ADAPTÉ DE NILSSON (4).

| Localisation | Symptômes | Pronostic - Survie à 5 ans | Remarques |
|----------------|--|--|---|
| Poumon | Pneumonies récurrentes Toux, hémoptysies Douleurs thoraciques | 90 % (sans métastases et cellules bien différenciées) | Parfois sécrétion ectopique d'ACTH ou de GHRH |
| Estomac | Souvent longtemps asymptomatiques Epigastalgies, Hématémèse, méléna | 52 % | 3 types différents (cf. infra) |
| Duodenum | Parfois ictère Méléna | - | Parfois associé à un NEM-1 ou une neurofibromatose de Von Recklinghausen |
| Intestin Grêle | Douleur chronique Subocclusion / occlusion Diarrhée, Borborygme | 54 % | L'iléon est plus fréquemment atteint que le jéjunum |
| Appendice | Très souvent asymptomatique | 99 % | 75 % situés sur le 1/3 distal de l'organe |
| Côlon | Perte de poids Douleur abdominale Saignements Occlusion. | 37-52 % | Les 2/3 sont sur le côlon droit (cæcum) Souvent métastasié lors du diagnostic. |
| Rectum | 50 % asymptomatiques Symptômes ano-rectaux (ténésme,...) | 83% | Sécrètent plus souvent que les autres du glucagon et du peptide Y. |

Les tumeurs carcinoïdes de l'estomac sont subdivisées en 3 types: les carcinoïdes associés à une gastrite atrophique type A (75 % des cas) et souvent en association avec une anémie de Biermer, les carcinoïdes associés au syndrome de Zollinger-Ellison (5 à 10 % des cas), ces tumeurs apparaissant quasi exclusivement chez des patients atteints d'un NEM type 1 et enfin les carcinoïdes gastriques sporadiques (15 à 25 % des cas). Les pronostics sont donnés en fonction du nombre de patients encore en vie cinq ans après le diagnostic.
- = pas de données disponibles.

TABLEAU III. FRÉQUENCE DES DIVERSES MANIFESTATIONS CLINIQUES DU SYNDROME CARCINOÏDE, ADAPTÉ DE CREUTZFELDT ET COLL. (7).

| Organe | Manifestations | Fréquence (n=138) |
|---------------|-----------------------|-------------------|
| Peau | Flush | 94 % |
| | Télangiectasies | 25 % |
| | Cyanose | 18 % |
| | Pseudo-pellagre | 7 % |
| | Œdème périphérique | 19 % |
| Intestin | Diarrhées | 78 % |
| | Crampes | 51 % |
| Cœur | Lésions valvulaires : | |
| | Cœur droit | 40 % |
| | Cœur gauche | 13 % |
| Poumons | Bronchospasme | 19 % |
| Articulations | Arthralgies | 6 % |

n = nombre de patients étudiés ayant un syndrome carcinoïde
Les pourcentages sont exprimés par rapport au nombre de patients atteints d'un syndrome carcinoïde.

mons, bronches, estomac, pancréas, thyroïde, œsophage), moyen (jéjunum, iléon, côlon droit) ou postérieur (côlon distal, rectum) (1, 3).

D'un point de vue histochimique, ces cellules tumorales sont capables de réduire les sels d'argent, d'où leur nom de cellules argentaffines. Elles sont d'aspect uniforme, uninucléées, et contiennent des granules de sécrétion (fig. 4 et 5).

La classification de ces tumeurs, permettant de donner un pronostic de guérison, se base actuellement sur le site d'origine, sur les caractéristiques histologiques et la présence ou non de métastases (2), les sites électifs étant le foie, rarement l'os, le poumon, le pancréas, la rate, la

peau, ... A noter que le potentiel métastasiant existe mais est assez faible par rapport à la majorité des autres tumeurs.

L'incidence, toutes tumeurs carcinoïdes confondues est, aux USA, de 1 à 2 cas pour 100.000 habitants et par an. Vu qu'une majorité de ces tumeurs restent à croissance lente, l'incidence réelle est certainement plus élevée, de l'ordre de 8,4 cas pour 100.000/an (2). L'âge de détection d'une tumeur carcinoïde dépend largement du site atteint, mais d'une manière générale, il est exceptionnel d'observer une tumeur de ce type chez un patient en dessous de 40 ans.

Le site le plus fréquemment atteint est l'appendice. Le carcinoïde est d'ailleurs le cancer le plus habituel de cet organe. Viennent ensuite par ordre de fréquence les carcinoïdes du rectum (1 à 2 % des tumeurs rectales, vers 60 ans), de l'iléon (vers 60-70 ans), des poumons et des bronches (après 50 ans), de l'estomac (moins de 1 % des néoplasies gastriques), de l'œsophage, des voies biliaires, du diverticule de Meckel..., bien que d'une étude à l'autre, la prévalence diverge quelque peu.

Evidemment, le site tumoral jouera un rôle important quant au développement de signes ou de symptômes (2, 4) (tableau II).

LE SYNDROME CARCINOÏDE

En plus de la symptomatologie propre à la localisation, ces tumeurs se manifestent également par un "syndrome carcinoïde" dans les

conditions suivantes (5) : métastases hépatiques ayant atteint un seuil critique de volume tumoral, métastases ganglionnaires rétropéritonéales ou tumeurs primitives sans métastases qui libèrent directement, par leur siège, leurs sécrétions dans la circulation systémique (bronche, ovaire, testicule, thymus) (tableau III) (6).

On observera, surtout (5, 7) :

- Le flush cutané, en rapport avec une vasodilatation paroxystique. Il intéresse le cou et la tête et prend le plus souvent un aspect érythémateux. Il peut être concomitant à une tachycardie, parfois liée à une hypotension. Une hypertension est rare durant le flush et devra faire rechercher d'autres causes, par exemple un phéochromocytome. Une émotion, un effort, un repas ou l'ingestion d'alcool peuvent faciliter son apparition. Le diagnostic différentiel de ce flush carcinoïde devra être fait avec les bouffées de chaleur de la ménopause, l'ingestion d'alcool chez certains individus prédisposés, d'autres tumeurs neuroendocrines comme les vipomes ou les cancers médullaires de la thyroïde, l'effet antabuse de certains médicaments (chlorpropamide), la mastocytose, la neuropathie végétative d'origine diabétique ou encore le "syndrome du restaurant chinois" (absorption importante de glutamate) (5). A plus ou moins long terme peuvent se développer des téléangiectasies, surtout au niveau des pommettes.

- Les symptômes gastro-intestinaux sont le borborygme, les crampes, parfois une malabsorption. La diarrhée chronique (8, 9), prenant parfois un caractère "explosif", est une des premières et des plus fréquentes manifestations d'une tumeur carcinoïde. Le diagnostic différentiel de cette diarrhée motrice devra évidemment être fait avec un large éventail de pathologies gastro-intestinales, endocrines, neurologiques, iatrogènes voire idiopathique.

- Les manifestations pulmonaires sont le bronchospasme, le plus souvent au moment des flushs, parfois accompagné de cyanose.

- Les manifestations générales, plus rares, sont l'obstruction intestinale, les saignements digestifs, une hépatomégalie, un abdomen aigu lors de la nécrose d'une métastase hépatique, l'asthénie, l'anorexie, exceptionnellement la pellagre ou des troubles du comportement.

SYNDROME CARCINOÏDE ET CARDIOPATHIE

Outre de rares envahissements cardiaques métastatiques, le syndrome carcinoïde est une cause de cardiopathie, mais très exceptionnellement, cette atteinte cardiaque est la première manifestation de l'affection (10).

Les lésions sont quasi systématiquement situées sur le cœur droit et retrouvées dans 40 % des cas de la série de Creutzfeld et coll. (6). Au niveau tricuspide, ce sont les feuillets septal et antérieur qui sont surtout concernés (plus rarement le reste de l'appareil valvulaire, l'annulus, les cordages ou les muscles papillaires). On observera une fixation des feuillets tricuspides, épaissis et rétractés, responsable d'une régurgitation. La valvule pulmonaire verra une oblitération de ses commissures par des plaques, évoluant ainsi vers la sténose et parfois la régurgitation par réduction de taille des cuspidés. Le corollaire hémodynamique est l'hypertrophie ventriculaire droite puis la décompensation à plus ou moins long terme. L'hypertension artérielle pulmonaire est rare et tardive en raison des compensations du ventricule droit.

On retrouve une atteinte du cœur gauche dans $\pm 10\%$ des cas. Ceci s'explique par la présence d'une monoamine oxydase pulmonaire qui neutralise les différentes substances vasoactives responsables des lésions endothéliales (11). La reperméabilisation du foramen ovale avec shunt droit-gauche due à une augmentation des pressions dans le ventricule droit explique probablement les lésions mitrales et aortiques chez notre patiente. Différentes études montrent que l'apparition des lésions cardiaques semble directement dépendante de l'exposition à la sérotonine. On incrimine plus spécifiquement la stimulation du récepteur 5-HT_{2B} comme responsable de la prolifération fibroblastique à l'origine des plaques carcinoïdes (12).

SYNDROME CARCINOÏDE ET SÉCRÉTIONS NEURO-ENDOCRINES

L'étude en biologie clinique de différentes molécules spécifiques ou non de la tumeur carcinoïde est essentielle dans le diagnostic. Le marqueur tumoral d'origine cytosolique pouvant être facilement dosé en routine est la neuron-specific enolase (NSE), dont l'avantage est d'être sécrété indépendamment de la richesse des granules sécrétoires des cellules tumorales (4). Bien entendu, sa spécificité reste faible puisque sa production existe aussi dans d'autres tumeurs non endocrines. Les marqueurs des granules sécrétoires sont les chromogranines A, B, et C, glycopeptides localisés sur le noyau dense des granules sécrétoires. La chromogranine A (Cg A) sérique est un excellent marqueur, très spécifique des tumeurs neuroendocrines riches en granules sécrétoires et qui permettrait d'assurer une détection précoce des récidives (3). Malheureusement, les conditions d'analyse sont telles qu'elles ne sont pas réalisées en Belgique

(analyse possible à Villejuif). Peuvent également être dosées les synaptophysines, synaptotagmines, synaptobrevines et synapsines, protéines de membrane des vésicules de petite taille. Des études sont en cours pour démontrer leur intérêt en tant que marqueur tumoral tant pour le diagnostic que pour le suivi des lésions carcinoïdes.

Les carcinoïdes gastro-intestinaux produisent une large variété d'amines et d'hormones polypeptidiques. Ce qui caractérise le plus ces tumeurs reste la sécrétion de sérotonine (5-hydroxytryptamine). Celle-ci est métabolisée en acide 5-hydroxyindoacétique (5-HIAA), excrété par le rein et dosable dans les urines récoltées sur vingt-quatre heures. D'une spécificité élevée, il reste important de souligner que des fruits tels que la banane, l'avocat et le kiwi ainsi que certaines médications anti-tussives peuvent être à l'origine de résultats faussement positifs, alors que la lévodopa, l'aspirine et les phénothiazines causeront des résultats faussement négatifs (3).

L'histamine est une autre molécule couramment sécrétée : c'est, par ailleurs, cette hormone qui est responsable du flush, de l'hypotension et de la bronchoconstriction. Son principal métabolite, l'acide méthyl-imidazole-acétique (MeImAA), est lui aussi dosable dans les urines.

Une sécrétion d'ACTH, de GHRH, de gastrine, de dopamine, d'autres catécholamines, de substance P, de neurotensine, de prostaglandine, de kallikréine ou de bradykinine sera occasionnellement observée. Exceptionnellement, d'autres polypeptides comme l' α -HCG, la calcitonine, la cholécystokinine, la motiline ou la bombésine seront retrouvés.

DIAGNOSTIC PARACLINIQUE NON BIOLOGIQUE

Les techniques classiques d'endoscopie et de radiodiagnostic (échographie abdominale, CT-scan, lavement et transit baryté ou encore échocendoscopie) ont évidemment une place de choix dans la détection d'une tumeur carcinoïde. Deux techniques en médecine nucléaire viennent actuellement se greffer dans l'arsenal diagnostique des tumeurs carcinoïdes : la scintigraphie à l'octréotide (analogue de la somatostatine) et la tomographie à émission de positrons (PET-scan).

Des récepteurs à la somatostatine (tétradécapeptide retrouvés, entre autres, dans le cerveau et le tractus digestif, inhibant de nombreux processus sécrétoires dans le pancréas, l'estomac, le duodénum et l'intestin grêle ainsi que la sécrétion hypophysaire de hGH et de TSH) ont été mis en évidence sur la plupart des cellules d'origine neuroendocrine, la majorité de celles-ci dérivant du système APUD, mais aussi sur différentes

tumeurs du système nerveux central, du sein, des poumons ou des tissus lymphoïdes, ... (12). Il paraît donc logique de chercher à mettre en évidence ces tumeurs riches en récepteurs à somatostatine par une scintigraphie à l'octréotide marqué (^{111}In -DTPA-D-Phe-octréotide). Quelques circonstances, peu nombreuses, peuvent demander de postposer l'examen pour en garder sa spécificité et sa sensibilité : une infection des voies respiratoires lors d'une épidémie de grippe par exemple (les lymphocytes activés fixent le traceur qui sera observé en quantité anormale dans les cavités nasales ou le poumon), la prise de bléomycine (accumulation pulmonaire), une irradiation externe des poumons ou l'existence de cicatrices récentes (présence de lymphocytes activés également). Ce type d'examen s'avère être un bon complément à l'investigation puisque selon une étude de Krennig et coll., 86 % des lésions carcinoïdes prouvées par l'histologie avaient été détectées à la scintigraphie (13). Il permettrait également de pronostiquer la réponse de la tumeur aux traitements à base d'octréotide.

La tomographie à émission de positrons (PET-scan) a la particularité d'apporter une information sur le métabolisme tumoral. L'expérience avec le PET-scan concernant les tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales est limitée mais quelques études utilisant le ^{11}C -5-hydroxytryptophane (le 5-HTP étant le précurseur de la sérotonine) et la fluorine-18- fluorodéoxyglucose (FDG) permettent déjà d'affirmer l'intérêt d'un tel examen. Orlefors et coll. ont comparé des résultats chez 18 patients atteints d'une tumeur carcinoïde explorée par CT-scan conventionnel d'une part et PET-scan d'autre part (14) : chez 10 d'entre eux, le PET-scan met en évidence un nombre de lésions supérieur au CT-scan. Chez 6 autres, le nombre de lésions est identique dans les deux cas. Adam et coll. ont, quant à eux, relevé la supériorité de la scintigraphie au ^{111}In -DTPA-D-Phe-octréotide par rapport au fluorine-18-FDG PET dans l'étude de tumeurs gastro-entéro-pancréatiques (15), surtout si celles-ci sont fortement différenciées et ont un potentiel peu élevé de prolifération (mauvais métabolisme du glucose) (16).

TRAITEMENT

Le traitement d'une tumeur carcinoïde est à la fois étiologique et symptomatique (5) :

- étiologique parce que le syndrome carcinoïde est corrélé à la masse tumorale, dont l'exérèse chirurgicale ou la réduction peut, lorsqu'elle est possible, supprimer ou diminuer les inconforts,

- symptomatique parce que l'intervention chirurgicale isolée est souvent insuffisante pour les contrôler.

Le traitement chirurgical sera au mieux, l'exérèse tumorale complète, avec ses éventuelles métastases si elles sont accessibles, sinon, une exérèse de cytoréduction. Lors de lésions inextirpables, la réduction tumorale fera souvent appel à des moyens non chirurgicaux : embolisation sélective de l'artère hépatique complétée par une chimiothérapie systémique à base d'adriamycine, 5-fluorouracile, streptozotocine, et/ou dacarbazine (taux de réponse de l'ordre de 65 %, mais de courte durée), chimioembolisation sélective de l'artère hépatique, chimiothérapie systémique isolée (peu efficace) ou encore utilisation de l'interféron- α recombinant (résultats très inégaux dans différentes séries).

Les récepteurs à la somatostatine étant exprimés sur plus de 80 % des cellules de carcinoïde, l'octréotide possède également, en plus de son utilité diagnostique, une place dans le traitement de ces tumeurs : son rôle antiprolifératif s'observe par quatre mécanismes (13) :

- inhibition de la croissance par l'induction de récepteurs à la somatostatine,
- inhibition du relargage de certaines hormones et de certains facteurs de croissance comme l'IGF-I,
- inhibition de l'angiogenèse,
- modulation de l'activité immunologique.

La somatostatine s'avère particulièrement efficace dans le contrôle des sécrétions hormonales des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques (17). Nonante pour cent des patients souffrant d'un syndrome carcinoïde répondent cliniquement à une thérapie à base d'octréotide. La sécrétion hormonale est réduite, voire normalisée, chez 40 % d'entre eux. La régression de la tumeur pourra également être objectivée par imagerie médicale, et ce pour des doses de l'ordre de 150-200 μ g d'octréotide 3x par jour en s/c. De nouveaux analogues de la somatostatine (DOTA-lanréotide) sont actuellement en développement : des études récentes tendent à prouver que ces nouvelles molécules se lieraient avec une grande affinité sur un nombre important de tumeurs primaires d'origine humaine et sur des lignées cellulaires tumorales, autres que des tumeurs endocrines gastro-entéro-pancréatiques (adénocarcinomes intestinaux, sein, mélanomes...) avec de nouvelles possibilités diagnostiques et thérapeutiques (18).

TRAITEMENT DE NOTRE PATIENTE

La patiente a été placée sous somatostatine d'abord en s/c puis en im (Somatostatine L.A.[®]) à raison d'une injection par mois. Elle a ensuite subi une intervention chirurgicale (iléo-colectomie, évidemment des ganglions locaux et suture termino-terminale entre l'intestin grêle et le haut du côlon ascendant, résection des métastases hépatiques du lobe droit). Les suites opératoires ont été simples. Le flush et les diarrhées ont bien disparu et les dosages urinaires de 5-HIAA se sont normalisés (fig. 6). Malheureusement, le pronostic de survie reste réservé puisque, selon Eva et coll. (1), on peut estimer la médiane de survie à environ 45 mois à ce stade.

En ce qui concerne l'anomalie du cœur droit, le rôle de la valvule tricuspide n'ayant pas le même caractère vital que celui de la valvule mitrale et l'insuffisance tricuspidiennne n'étant pas compliquée de décompensation cardiaque droite, la réparation chirurgicale des lésions cardiaques n'est pas indiquée.

Sur le plan du suivi, une consultation annuelle en cardiologie est proposée. Un CT-scan tous les six mois pendant cinq ans puis, après, tous les ans, semble justifiable. Des dosages de 5-HIAA, NSE (voire de chromogranine A) seront réalisés tous les quatre mois au début, puis étalés tous les six à dix mois. La scintigraphie à l'octréotide, sensible et spécifique mais qui pêche par son coût non pris en charge par la sécurité sociale, sera réitérée si la clinique ou la biologie suggèrent une réaggravation. Enfin, sur le plan des extensions métastatiques, une radiographie thoracique annuelle est bien sûr de rigueur.

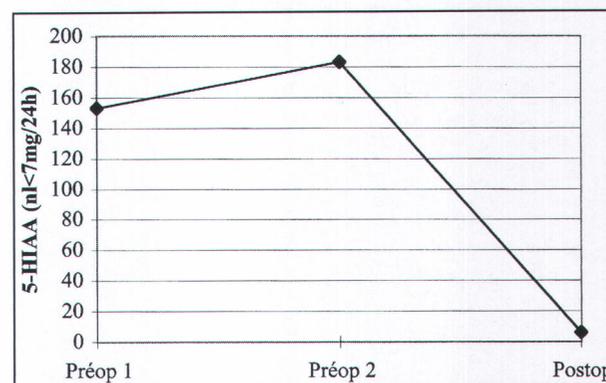


Fig. 6. Dosage urinaire de 5-HIAA (mg/dl) chez notre patiente.

CONCLUSION

Les néoplasies carcinoïdes sont des pathologies exceptionnelles mais particulièrement intéressantes d'un point de vue physiopathologique et biochimique. Elles restent malheureusement

encore trop souvent grevées d'une mortalité importante en raison d'un diagnostic souvent tardif. Une histoire de diarrhée chronique avec atteinte cardiaque a permis de passer en revue la pathologie carcinoïde et les progrès diagnostiques et thérapeutiques qui laissent espérer une augmentation du pronostic.

RÉFÉRENCES

1. Eva M, Tiensuu Janson, Kjell E, Öberg.— Carcinoid tumours. *Baillières Clin Gastroenterol*, 1996, **10**, 589-601.
2. Kulke HM, Mayer JR.— Carcinoid tumors. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 858-865.
3. Caplin EM, Buscombe RJ, Hilson JA, et al.— Carcinoid tumour. *Lancet*, 1998, **352**, 799-805.
4. Nilsson O.— Gastrointestinal carcinoids-aspects of diagnosis and classification. *APMIS*, 1996, **104**, 481-492.
5. Nahon S, Launay JM, Matuchansky C.— Syndrome carcinoïde : aspects cliniques, physiopathologiques et thérapeutiques récents. *Hepato-Gastro*, 1998, **5**, 439-449.
6. Creutzfeldt W.— Carcinoid tumors: development of our knowledge. *World J Surg*, 1996, **20**, 126-131.
7. Bax ND, Woods HF, et al.— Clinical manifestations of carcinoid disease. *World J Surg*, 1996, **20**, 142-146.
8. Jian R.— Diarrhée chronique de l'adulte. Orientation diagnostique. *Rev Prat*, 1997, **47**, 2185-2188.
9. Dreyfus G, Hebuterne X, Schneider S, Rampal P.— Prise en charge diagnostique des diarrhées chroniques. *Gastroenterol Clin Biol*, 1999, **23**, 75-83.
10. Defraigne JO, Jerusalem O, Limet R.— Une cause rare de lésion cardiaque opérable: la cardiopathie carcinoïde. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 468-478.
11. Kalinsky E, Cuillerier E, Lémann M, et al.— Evolution favorable d'une cardiopathie carcinoïde sévère après résection complète de la tumeur ovarienne responsable. *Gastroenterol Clin Biol*, 1998, **22**, 961-963.
12. Fitzgerald WL, Burn CT, Brown SB, et al.— Possible role of valvular serotonin 5-HT_{2B} receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol*, 2000, **57**, 75-81.
13. Krennig EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al.— Somatostatin receptor scintigraphy with (111In-DTPA-D-Phe1) and (123I-Tyr3) Octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med*, 1993, **20**, 716-731.
14. Orlefors H, Sundin A, Ahlström H, et al.— Positron emission tomography with 5-hydroxytryptophan in neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 2534-2542.
15. Adam S, Baum R, Rink Th, et al.— Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med*, 1998, **25**, 79-83.
16. Hossein J, Segall MG.— False-negative fluorine-18-FDG PET in metastatic carcinoid. *J Nucl Med*, 1997, **38**, 1382-1387.
17. Fehmann HC, Wulbrand U, Arnold R.— Treatment of endocrine gastroenteropancreatic tumors with somatostatin analogues. *Recent Results Cancer Res*, 2000, **153**, 15-22.
18. Smith-Jones P, Bischof C, Leimer M, et al.— DOTA-Lanreotide : a novel somatostatin analog for tumor diagnosis and therapy. *Endocrinology*, 1999, **140**, 5136-5148.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Krzesinski, Service de Médecine interne, CHU Ourthe-Amblève, 4130 Esneux.