

GRANDE CLINIQUE INTÉGRÉE

LA MALADIE CARDIAQUE CARCINOÏDE

SINATRA T (1), GRZESINSKI Q (2), DULGHERU RE (3), LOUIS E (4), LANCELLOTTI P (3),
MAQUET P (5), RADERMECKER M (6)

RÉSUMÉ : Le syndrome carcinoïde est l'éponyme qui englobe une constellation de symptômes médiés par divers facteurs humoraux élaborés par des tumeurs neuroendocrines (NET) bien différenciées, situées le plus souvent au niveau du tube digestif et des poumons. Dans sa forme classique, il comprend une triade caractéristique associant diarrhée, flush cutané et cardiopathie. Cette cardiopathie est présente dans 20 % des cas et prédomine sur le versant droit du cœur. Cette affection peut évoluer vers une insuffisance cardiaque potentiellement sévère. C'est pourquoi un diagnostic et une prise en charge précoce semblent essentiels pour améliorer le pronostic de ces patients. Nous rapportons un cas de syndrome carcinoïde avec une insuffisance trivalvulaire et une décompensation cardiaque ayant nécessité une intervention chirurgicale de remplacement des valves tricuspide et aortique.

MOTS-CLÉS : *Maladie cardiaque carcinoïde - Syndrome carcinoïde - Tumeur neuroendocrine*

CARCINOID HEART DISEASE

SUMMARY : Carcinoid syndrome is the term applied to a constellation of symptoms mediated by a variety of humoral factors produced by the well-differentiated neuroendocrine tumours (NET) localised usually in the gastrointestinal tract and the lungs. This syndrome includes a characteristic triad of diarrhea, flushing and cardiac disease. This cardiopathy occurs in 20 % of the cases and prevails on the right side of the heart. It evolves to a potentially severe heart failure. Therefore, early diagnosis and appropriate cardiac care are crucial to improve the prognosis of these patients. We report a case of a carcinoid syndrome with a trivalvular insufficiency and cardiac decompensation which required surgical replacement of the tricuspid and aortic valves.

KEYWORDS : *Carcinoid heart disease - Carcinoid syndrome - Neuroendocrine tumor*

Les Grandes Cliniques Intégrées du CHU de Liège

C'est le 20 février 2019, au Bacq et Florkin, devant plus de 200 participants, médecins, étudiants et chercheurs du CHU, qu'ont été inaugurées les grandes cliniques intégrées du CHU de Liège. Cette première GCI intitulée «Un grand classique : le syndrome carcinoïde; ses implications systémiques et cardiaques» s'inspirait de l'observation rapportée dans cet article.

Au cours d'une présentation très bien illustrée, une dizaine de médecins du CHU et chercheurs du GIGA ont donné de la visibilité à la prise en charge hospitalo-universitaire des pathologies complexes.

Cette présentation a mis en avant les médecins du CHU, les véritables acteurs de terrain, lorsqu'ils pratiquent une médecine passionnante qui participe autant à la formation des plus jeunes (stagiaires/assistants) qu'elle inspire et se nourrit en retour de la recherche transversale réalisée au GIGA. C'est l'apanage d'une médecine qui peut atteindre un très haut niveau, source de satisfaction et de fierté pour tous les intervenants et à la hauteur des attentes du patient.

Pour le groupe de travail des GCI (Professeurs E. Louis, Ph. Delvenne, P. Meunier, G. Hans, F. Scholtès, P. Lancellotti, A. Ghysens, M. Radermecker, J.-M. Rakic, P. Massion, A. De Roover, P. Maquet),

Marc A. Radermecker et Pierre Maquet.

INTRODUCTION

Le syndrome carcinoïde se caractérise par divers signes cliniques en relation avec les médiateurs sécrétés par les tumeurs neuroendocrines de type carcinoïde. On compte environ 5 tumeurs carcinoïdes pour 100.000 sujets par an (1). La moyenne d'âge des patients est de 60 ans (2). Dans cet article, suite à la présentation d'un cas clinique, nous passerons en revue la physiopathologie et la démarche diagnostique. Ensuite, nous aborderons l'approche thérapeu-

tique de cette affection qu'il est important de ne pas négliger en raison de ses complications potentiellement mortelles (2).

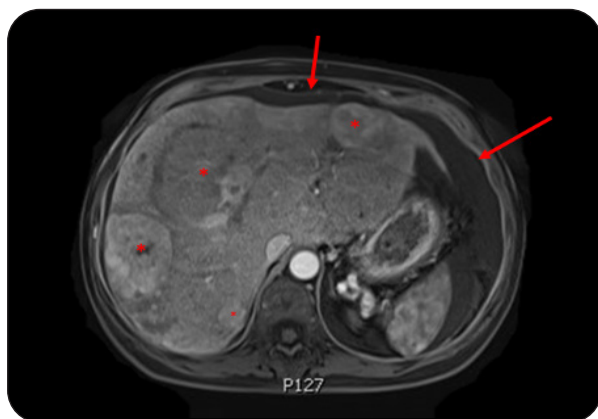
PRÉSENTATION CLINIQUE

La patiente est âgée de 49 ans et atteinte d'un syndrome carcinoïde lié à une tumeur neuroendocrine grêle bien différenciée métastatique diagnostiquée en 2011. Le bilan d'extension initial démontrait des métastases hépatiques, péritonéales, osseuses et ganglionnaires rétro-péritonéales (Figures 1 et 2). L'extension tumorale contre-indique formellement une chirurgie d'exérèse. Un traitement par analogue de la somatostatine est initié.

Dans le bilan de suivi en 2016, on note une altération de l'état général avec une dyspnée d'effort apparue progressivement au cours des 6 mois précédents. De plus, elle présente des épisodes de lipothymies non rythmés par

- (1) Services des Urgences, CHU Liège, Belgique.
- (2) Service de Médecine générale, CHU Liège, Belgique.
- (3) Service de Cardiologie, CHU Liège, Belgique.
- (4) Service de Gastroentérologie, CHU Liège, Belgique.
- (5) Service de Neurologie, CHU Liège, Belgique.
- (6) Service de Chirurgie cardiovasculaire et thoracique, CHU Liège, Belgique.

Figure 1. IRM abdominale, acquisition en pondération T1 post-gadolinium en phase artérielle démontrant les métastases hépatiques (*) avec ascite périhépatique et périplénique (flèches).



l'effort. L'examen physique met en évidence une ascite volumineuse et une hépatomégalie. On n'objective pas d'œdème des membres inférieurs. L'auscultation cardiaque révèle un souffle diastolique estimé à 1/6 ainsi qu'un souffle systolique au niveau du foyer tricuspide majoré à l'inspiration. Une mise au point par échographie trans-oesophagienne objective une insuffisance aortique modérée, une insuffisance tricuspide sévère ainsi qu'une insuffisance pulmonaire modérée sans sténose (Figures 3 et 4).

Au vu de l'état clinique et des résultats échographiques, une chirurgie cardiaque est indiquée. Des prothèses biologiques sont choisies pour épargner un traitement anticoagulant à la patiente, bien que le risque de dégénérescence prématurée soit majoré dans ce contexte. Durant l'intervention, la valve tricuspide apparaît considérablement altérée (Figures 5 et 6). Le remplacement valvulaire tricuspide est effectué par une bioprothèse PERIMOUNT PLUS 27 et le remplacement valvulaire aortique par une bioprothèse PERIMOUNT MAGNA EASE 23.

La patiente est revue dans le courant du mois de février. Elle rapporte une amélioration significative de sa symptomatologie cardiaque et respiratoire. La propédeutique pulmonaire est normale, sans stase. L'anticoagulation prophylactique post-opératoire est interrompue et l'anti-agrégation par aspirine est poursuivie. La patiente a été revue en 2019. Elle est suivie à l'Institut Bordet et a développé une petite insuffisance sur la bioprothèse aortique.

Figure 2. Tomodensitométrie abdominale en phase portale. Volumineuse formation tumorale entéro-mésentérique présentant un rehaussement central (*), avec présence d'ascite paracolique droite (flèche).



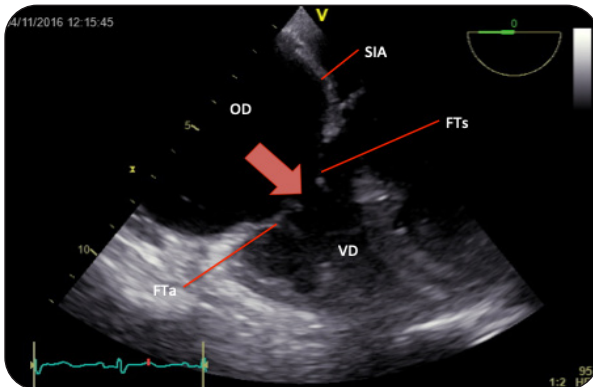
DISCUSSION

PHYSIOPATHOLOGIE

Les tumeurs neuroendocrines (NET) sont des tumeurs issues du système endocrinien diffus. Elles peuvent être classifiées selon leurs sièges, leurs caractéristiques histologiques ainsi que leurs sécrétions hormonales. Ces lésions peuvent être localisées dans tout le corps. Le tractus gastro-intestinal est la localisation privilégiée (54,5 %), suivi par le poumon (30,1 %) et le pancréas (3,1 %). Au niveau gastro-intestinal, l'iléon est le site de prédilection, ce qui en fait la deuxième tumeur la plus fréquente de l'intestin grêle, après l'adénocarcinome (2). Le diagnostic de NET repose sur des critères histologiques. Le comportement de ces lésions est variable. Les carcinomes neuroendocrines mal différenciés sont souvent associés à un décours clinique péjoratif, alors que les NET bien différenciées ont généralement un meilleur pronostic (3). Ces tumeurs peuvent sécréter des hormones/peptides spécifiques. Jusqu'à 40 produits de sécrétion ont été identifiés. Les NET fonctionnelles sont définies par la présence de symptômes cliniques résultant de l'excès de sécrétion d'hormones spécifiques par la tumeur (p. ex. insulinoïme, gastrinoïme, glucagonoïme, VIPoïme) (4).

Les tumeurs carcinoïdes correspondent à une classe de NET bien différenciées. Ces tumeurs se développent généralement au niveau de l'iléon, du rectum, de l'estomac et de l'appendice (2). Seules les bronches sont une localisation extradigestive fréquente (3). Certaines

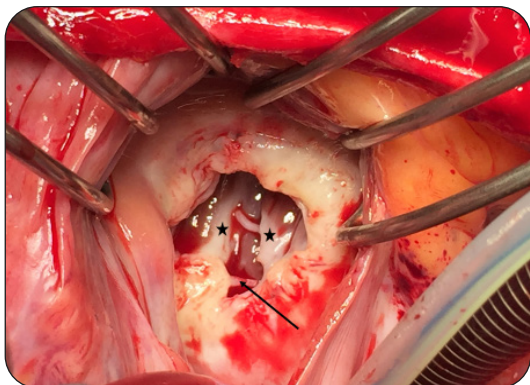
Figure 3. Echographie transoesophagienne révélant un manque de coaptation complet des feuillets tricuspidiens en systole (flèche).



SIA (sillon interauriculaire), OD (oreillette droite), VD (ventricule droit), FTs (feuillets tricuspidiens septal), FTa (feuillets tricuspidiens antérieur).

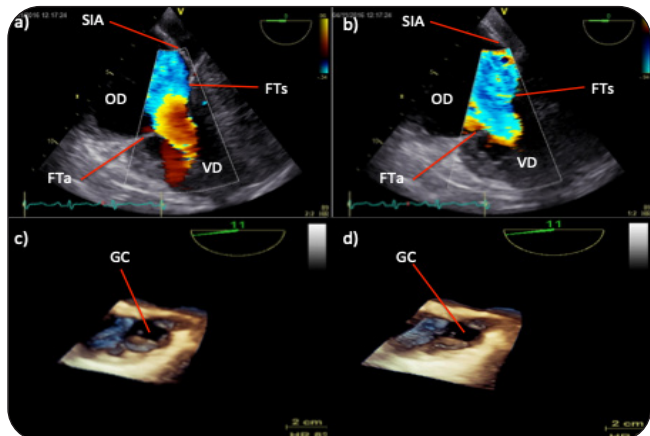
Figure 5. Vue peropératoire de la valve tricuspide démontrant un remaniement fibreux avec une rétraction sévère des feuillets.

Flèche : cordage tendineux raccourci et épaissi; étoile : pilier infiltré par plaque carcinomateuse.



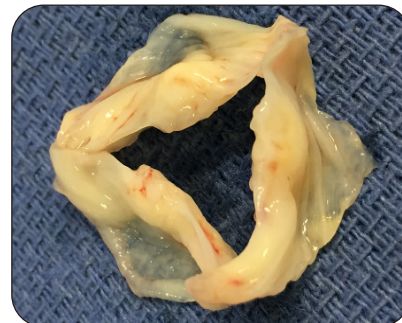
tumeurs carcinoïdes sont à l'origine d'une entité clinique dénommée syndrome carcinoïde. Sa physiopathologie n'est pas encore totalement élucidée. De nombreux médiateurs sécrétés par la tumeur semblent impliqués tels que la sérotonine, l'histamine, les tachykinines, la kallikréine et les prostaglandines. Le syndrome carcinoïde se manifeste presque exclusivement lorsque des métastases hépatiques sont présentes car le foie inactive les produits bioactifs sécrétés dans la circulation portale (1). Cette production accrue de sérotonine est à l'origine d'un accroissement de la motilité intestinale (5). Le détournement de tryptophane pour la synthèse de la sérotonine chez les patients atteints de tumeurs largement métastatiques peut entraîner une carence en niacine (6). Les flushs cutanés ne semblent pas être corrélés avec le taux de sérotonine, mais plutôt avec celui de tachykinine (7).

Figure 4. Echo-doppler transoesophagienne en diastole (a) et en systole (b), illustrant la régurgitation tricuspide sévère due à la restriction systolodiastolique des feuillets entraînée par le syndrome carcinoïde. Vue ventriculaire 3D de la valve tricuspide en diastole (c) et en systole (d) illustrant le déficit de coaptation de la valve (GC).



SIA (septum inter-auriculaire), OD (oreillette droite), VD (ventricule droit), FTs (feuillets tricuspidiens septal), FTa (feuillets tricuspidiens antérieur).

Figure 6. Aspect macroscopique de la valve aortique remaniée avec épaississement des bords libres des cuspidés.

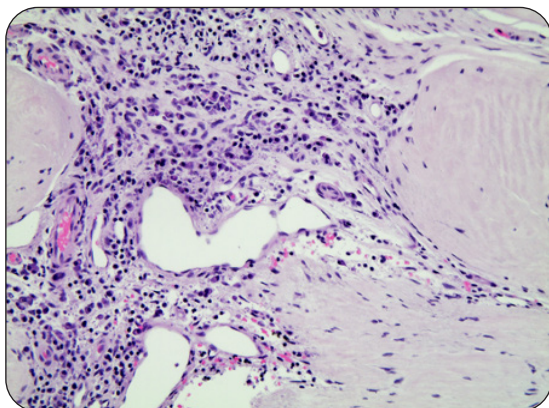


Ce syndrome est également caractérisé par un processus de fibrose dont l'origine n'est pas totalement clarifiée. On sait, néanmoins, que la sérotonine joue un rôle prédominant en activant, via les récepteurs 5-HT_{2b} des cellules endocardiques, une cascade biochimique aboutissant à la surexpression de TGF- β 1 connu pour sa capacité d'activation des fibroblastes (7). Ce phénomène se produit, principalement, au niveau cardiaque, mésentérique, rétropéritonéal et pulmonaire. Au niveau cardiaque, il est à l'origine de valvulopathies regroupées sous le terme de «maladie cardiaque carcinoïde». Une atteinte équivalente est rencontrée avec les médicaments qui induisent la libération de sérotonine ou interagissent avec les récepteurs HT_{2b} (anorexigènes -fenfluramine, retirée du répertoire pour cette complication-, anti-

migraineux et anti-parkinsoniens,... La fibrose mésentérique, avec réaction desmoplastique, peut provoquer une compression partielle des branches de l'artère et des veines mésentériques supérieures, entraînant une ischémie mésentérique. Au niveau du rétropéritoine, cette fibrose peut être à l'origine d'uropathie obstructive. Une fibrose peut également se développer au niveau pulmonaire (4, 8).

La maladie cardiaque carcinoïde, ou syndrome d'Hedinger, est présente chez plus de 20 % des patients atteints du syndrome carcinoïde (9). Elle se caractérise par des dépôts pathognomoniques de tissu fibreux, le plus souvent au niveau de l'endocarde des valves, des muscles papillaires et des cordages (Figure 7). Ces plaques peuvent atteindre les chambres cardiaques en cas de maladie plus sévère. Les valves cardiaques affectées ont une apparence blanche, avec des cordages fusionnés et raccourcis et des muscles papillaires épaissis (10). L'épaississement est le résultat de la prolifération cellulaire et du dépôt de la matrice extracellulaire. Ces plaques sont constituées d'une prolifération de myofibroblastes, d'une néovascularisation et d'une infiltration de mastocytes. La matrice extracellulaire comprend du collagène, de la substance myxoïde et de l'élastine (11). C'est le versant droit du cœur qui est le plus souvent affecté. L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène serait une inactivation des substances humorales par le poumon protégeant le cœur gauche. Classiquement, les insuffisances tricuspide et pulmonaire ont été signalées comme les anomalies valvulaires les plus courantes. Au niveau de la valvule tricuspide, la régurgitation tend à être prédominante car les plaques impliquent principalement une rétraction de l'appareil sous-valvulaire (1). Pro-

Figure 7. Coupe microscopique de la valve tricuspide révélant un infiltrat lymphoplasmocytaire associé au recrutement de fibroblastes et une néovascularisation.



gressivement, chez les patients non traités, ces valvulopathies sont à l'origine d'une insuffisance cardiaque qui est une cause majeure de morbi-mortalité (12).

CLINIQUE

Ces tumeurs carcinoïdes sont, le plus souvent, de découverte fortuite. Dans certains cas, ce sont des symptômes locaux causés par la tumeur qui seront à l'origine du diagnostic. Il peut s'agir de vagues douleurs abdominales, d'une masse palpable ou d'une complication telle qu'une occlusion (4).

Dans moins de 10 % des cas, le syndrome carcinoïde conduit au diagnostic (4). Il est caractérisé par une triade typique associant flush cutané, diarrhée et valvulopathie (13). Un bronchospasme est parfois concomitant des épisodes de flushs cutanés. Ces épisodes sont favorisés, entre autres facteurs, par la prise d'alcool, de fromage ou de café (riches en tyramine), la palpation du foie, et par l'état de stress (4). La diarrhée, par accélération du transit, est parfois accompagnée de douleur abdominale (7). Une pellagre peut se développer suite à la carence en niacine (6). La fibrose mésentérique peut être à l'origine d'ischémie intestinale significative, d'une occlusion intestinale et d'une obstruction urétérale (8).

Les manifestations cliniques de la cardiopathie carcinoïde sont souvent subtiles au début de la maladie. L'atteinte modérée des valves tricuspide et pulmonaire peut être bien tolérée pendant plusieurs mois. Les premiers symptômes comprennent la fatigue et la dyspnée lors de l'effort. Sans intervention, l'évolution sera marquée par une insuffisance cardiaque droite. L'auscultation cardiaque est, le plus souvent, normale dans les formes peu évoluées en raison du régime à basse pression des cavités droites (1).

La crise carcinoïde est une complication aiguë pouvant être fatale sans prise en charge adéquate. Elle est plus fréquente chez les patients présentant des symptômes intenses ou ayant des taux urinaires fortement augmentés d'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA). Les crises peuvent survenir spontanément ou être provoquées par le stress, l'anesthésie, la chimiothérapie ou une biopsie. Les patients développent des bouffées de chaleur intenses, de la diarrhée, des douleurs abdominales, une tachycardie, de l'hypertension ou une hypotension (7).

PARACLINIQUE

Le diagnostic de la pathologie tumorale peut être évoqué par un examen tomodensitométrique. Il met en évidence les masses, les calcifications et les plages de fibroses associées aux tumeurs carcinoïdes. L'analyse par scintigraphie marquée à l'octréotide permet d'identifier la tumeur carcinoïde et l'éventuelle présence de métastases (4). Un niveau urinaire élevé du 5-HIAA est corrélé avec un risque accru de maladie cardiaque carcinoïde (7).

Le dosage du pro-BNP («Brain Natriuretic Peptide») est recommandé pour le dépistage d'une atteinte cardiaque chez tout patient atteint d'un syndrome carcinoïde. Le NT-pro-BNP a une sensibilité ainsi qu'une spécificité plus élevées (87 et 80 %, respectivement) que le pro-BNP pour la prédiction de la maladie cardiaque carcinoïde et est en corrélation avec la survie des patients. La principale méthode pour diagnostiquer et évaluer la cardiopathie est l'échographie transthoracique. La valve tricuspide apparaît épaissie, avec une rétraction des feuillets. Le plus souvent, il en résulte une insuffisance tricuspidiennne et, de façon plus rare, une sténose. L'atteinte de la valvule pulmonaire coexiste, habituellement, avec une immobilité des cuspidés. Les chambres cardiaques droites peuvent être dilatées et hypokinétiques avec une élévation de la pression diastolique. L'ENETS («European Neuroendocrine Tumor Society») recommande qu'une échographie soit réalisée chaque année (1).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le plan thérapeutique implique une prise en charge multidisciplinaire et doit être adapté au cas par cas. Le traitement curatif dans les formes non métastatiques réside en une exérèse chirurgicale complète de la tumeur primitive et de ses ganglions. La prise en charge chirurgicale varie selon la localisation et l'extension de la lésion. Dans le cas où l'exérèse complète n'est pas possible, une cytoréduction maximale peut être réalisée à visée palliative (4). En présence de métastases hépatiques, leur résection chirurgicale peut être envisagée car celle-ci améliore la qualité et l'espérance de vie. D'autres techniques telles que l'emboïlisation de l'artère hépatique, associée ou non à la chimioembolisation, la cryochirurgie et la radiofréquence sont recommandées selon les cas. En dernier recours, chez des patients sélectionnés, une transplantation hépatique est parfois pratiquée (4).

Sur le plan pharmacologique, le traitement recommandé repose sur la somatostatine et ses

analogues. Ces molécules inhibent la libération tumorale de médiateurs, y compris la sérotonine. Elles ont l'avantage d'améliorer significativement la qualité de vie des patients. Leurs effets secondaires sont modérés, comme des crampes intestinales et des nausées. Une supplémentation en nicotinamide est recommandée pour prévenir la pellagre. Il est conseillé d'éviter les conditions qui peuvent précipiter une crise (4). La diarrhée peut être prise en charge par des anti-diarrhéiques classiques (4). Durant une crise carcinoïde avec bronchospasme, les traitements conventionnels par agoniste bêta-2 adrénergique, épinéphrine, théophylline sont hautement déconseillés puisqu'ils peuvent stimuler la sécrétion tumorale et, par conséquent, aggraver la crise. L'octréotide, les corticostéroïdes, l'ipratropium bromide et les antihistaminiques sont, en revanche, recommandés (15).

En cas de maladie cardiaque carcinoïde associée, l'utilisation de diurétiques de l'anse ainsi que la restriction hydrosodée et des bas de contention peuvent initialement soulager les symptômes de l'insuffisance cardiaque droite. Cependant, au long cours, ils peuvent réduire le débit cardiaque, ce qui accentue la fatigue. La chirurgie de remplacement valvulaire est la seule option thérapeutique efficace. Elle permet une réduction significative des symptômes liés à l'atteinte valvulaire et une amélioration de la survie. Il subsiste un débat en ce qui concerne le type de prothèse à recommander. Les prothèses biologiques sont associées à un risque accru de dégénérescence prématurée (9). Les prothèses mécaniques nécessitent un traitement anticoagulant à vie chez des patients qui ont, le plus souvent, un risque accru de saignement lié à l'atteinte hépatique. Cependant, le risque de dégénérescence prématurée est relativement faible et plusieurs études semblent en faveur des valves biologiques (9). Une perfusion d'octréotide per-opératoire est recommandée. Elle vise à réduire la libération de la sérotonine et à optimiser les résultats chirurgicaux en réduisant les complications péri-opératoires telles que l'hypotension, la crise carcinoïde, le dysfonctionnement ventriculaire droit, des troubles de conduction, l'insuffisance rénale (16).

En cas d'échappement thérapeutique, une chimiothérapie ou un traitement par interféron alpha peuvent être envisagés. Le traitement par radorécepteurs peptidiques utilisant la radiothérapie avec des analogues de la somatostatine radiomarqués (Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT)) et d'autres méthodes de traitement de la maladie métastatique avancée peuvent faciliter le contrôle du syndrome carcinoïde (7).

CONCLUSION

Le syndrome carcinoïde est une affection rare avec des complications potentiellement sévères. Une maladie cardiaque doit être suspectée en cas de symptômes évocateurs. Le dosage du pro-BNP est recommandé pour le dépistage d'une atteinte cardiaque. L'échographie est l'examen de choix pour évaluer l'atteinte valvulaire. La chirurgie de remplacement valvulaire est la seule option thérapeutique efficace en cas d'insuffisance cardiaque droite secondaire à la valvulopathie tricuspидienne. Elle permet une amélioration clinique remarquable et prévient une altération irréversible de la fonction cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

- Grozinsky-Glasberg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathophysiology to treatment 'Something in the way it moves'. *Neuroendocrinology* 2005;**101**:263-73.
- Maggard MA, O'Connell JB, Ko CY. Updated population-based review of carcinoid tumors. *Ann Surg* 2004;**240**:117-22.
- WHO. *Classification of tumours of the digestive system*. 4^{ème} éd. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND;2010.
- Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005;**128**:1717-51.
- von der Ohe MR, Camilleri M, Kvols LK, et al. Motor dysfunction of the small bowel and colon in patients with the carcinoid syndrome and diarrhea. *N Engl J Med* 1993;**329**:1073-8.
- Bell HK, Poston GJ, Vora J, et al. Cutaneous manifestations of the malignant carcinoid syndrome. *Br J Dermatol* 2005;**152**:71-5.
- DL Longo, AS Fauci, DL Kasper, et al. *S. Harrison : Principes de médecine interne*. 18^{ème} éd. Paris:Flammarion;2013:1314-20.
- Druce M, Rockall A, Grossman AB. Fibrosis and carcinoid syndrome: from causation to future therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2009;**5**:276-83.
- Luis SA, Pellikka PA. Carcinoid heart disease : diagnosis and management. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;**30**:149-58.
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Burke M, et al. Features of carcinoid heart disease identified by 2- and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;**3**:103-11.
- Simula DV, Edwards WD, Tazelaar HD, et al. Surgical pathology of carcinoid heart disease: a study of 139 valves from 75 patients spanning 20 years. *Mayo Clin Proc* 2002;**77**:139-47.
- Connolly HM, Schaff HV, Abel MD, et al. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015;**66**:2189-96.
- Zavras N, Schizas D, Machairas N, et al. Carcinoid syndrome from a carcinoid tumor of the pancreas without liver metastases: A case report and literature review. *Oncol Lett* 2017;**13**:2373-6.
- Gupta P, Kaur R, Chaudhary L, et al. Management of bronchial carcinoid: An anaesthetic challenge. *Indian J Anaesth* 2014;**58**:202-5.
- Kulke MH, O'Dorisio T, Phan A, et al. Telotristat etiprate, a novel serotonin synthesis inhibitor, in patients with carcinoid syndrome and diarrhea not adequately controlled by octreotide. *Endocr Relat Cancer* 2014;**21**:705-14.
- Bhattacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardio-thoracic Surg* 2011;**40**:168-72.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Radermecker, Service de Chirurgie cardiovasculaire et thoracique, CHU Liège, Belgique.
Email : mradermecker@chuliege.be