



Syndromes paranéoplasiques endocriniens : diagnostic et prise en charge

Rev Med Suisse 2009; 5: 1668-74

H. Valdes-Socin
V. Niaourou
S. Vandeva
L. Bosquée
A. Beckers

Drs Hernan Valdes-Socin,
 Vassiliki Niaourou,
 Silvia Vandeva et Albert Beckers
 Service d'endocrinologie
 Dr Lionel Bosquée
 Service de pneumologie
 CHU Sart Tilman
 4000 Liège, Belgique
 hg.valdессocin@chu.ulg.ac.be

Paraneoplastic endocrine syndromes: diagnosis and management

Paraneoplastic endocrine syndromes define a group of secondary signs and symptoms associated to a neoplasia, independently from the location of the primary tumor or its metastases. Paraneoplastic or ectopic endocrine syndromes usually result from aberrant hormone precursors or hormone-like substances by tumors. Knowledge of paraneoplastic endocrine complications is important both for the early diagnosis of neoplasia and the prognosis of the patient. In this review we discuss almost all reported paraneoplastic endocrine syndromes. We analyze their prevalence, etiology, laboratory diagnosis and treatment.

Les syndromes paranéoplasiques endocriniens sont définis par un ensemble de signes et symptômes secondaires associés à une néoplasie, indépendamment de la localisation primaire de celle-ci ou de ses métastases. Les syndromes endocriniens paranéoplasiques ou ectopiques sont la conséquence d'une production hormonale aberrante, ou de substances à effet hormonal, par la tumeur. La connaissance des complications paranéoplasiques est utile pour le diagnostic précoce de la tumeur et pour évaluer le pronostic du patient. Nous présentons la majorité des syndromes endocriniens paranéoplasiques décrits jusqu'à présent. Nous discutons leur prévalence, leur diagnostic clinique et biologique, et leur prise en charge.

INTRODUCTION

La connaissance des complications paranéoplasiques endocriniennes est d'une importance clinique majeure, car ces dernières précèdent souvent le diagnostic de la néoplasie. Elles constituent ainsi le premier signe d'appel dans le diagnostic (par exemple: une hypercalcémie maligne révélant un myélome multiple). Lorsqu'elles accompagnent l'évolution de la néoplasie, elles peuvent aggraver alors la morbidité (par exemple: une hyponatrémie maligne déterminant des convulsions). Enfin, quand la tumeur est traitée, les évolutions des manifestations cliniques et du facteur humoral produit par la tumeur sont corréliées (par exemple: les taux d'hormones choriogonadiques –

ou hCG – diminuent au fur et à mesure que la masse tumorale d'un cancer à petites cellules répond à la chimiothérapie). La sécrétion paranéoplasique peut être révélatrice, comme marqueur de l'activité tumorale et constituer aussi un signe péjoratif pour le pronostic vital du patient.

Le terme *syndrome paranéoplasique* s'applique à l'ensemble de signes et symptômes secondaires à un phénomène néoplasique. Ces signes et symptômes ne sont explicables ni par la localisation de la tumeur primitive ni par celle de ses métastases. Les critères diagnostiques d'un syndrome endocrinien ectopique sont résumés dans le [tableau 1](#).¹⁻³ Dans cet article, nous résumons, à partir de notre expérience personnelle et d'une revue de la littérature, les principaux aspects cliniques et biologiques des syndromes paranéoplasiques endocriniens, avec comme objectif de sensibiliser le clinicien à leur reconnaissance pour ainsi améliorer leur prise en charge.

GRANDS SYNDROMES CLINIQUES ENDOCRINIENS PARANÉOPLASIQUES

Syndrome de Cushing paranéoplasique

Diagnostic

Le syndrome de Cushing paranéoplasique se traduit par une hypertension, un diabète, des vergetures pourpres et une obésité tronculaire d'installation rapide. On observe classiquement une hypokaliémie, une amyotrophie et une mélano-



Tableau 1. Critères diagnostiques d'un syndrome endocrinien ectopique

1. Il est suspecté en présence de symptômes dus à la sécrétion d'un facteur humoral caractéristique (par exemple: sécrétion d'hormone adrénocorticotrope ou ACTH tumorale et syndrome de Cushing paranéoplasique)
2. L'exérèse de la tumeur détermine une régression des symptômes
3. Le syndrome hormonal et l'hypersécrétion hormonale persistent après exérèse de la glande endocrinienne qui sécrète primitivement cette hormone
4. Il est possible d'établir un gradient artérioveineux de cette sécrétion dans la tumeur in vivo
5. Une immunoréactivité de l'hormone ou de l'ARNm spécifique est retrouvée dans les cellules tumorales in vitro

dermie. Les étapes diagnostiques pour affirmer les différentes causes de Cushing paranéoplasique sont résumées dans le [tableau 2](#).⁴⁻⁶

Sécrétion ectopique d'adrénocorticotrophine

Sa reconnaissance est d'autant plus délicate que la tumeur en cause (une tumeur carcinoïde bronchique dans la moitié des cas) est petite, souvent infracentimétrique. Comme ces tumeurs ont une origine neuroendocrinienne, une cosécrétion de calcitonine ou de gastrine est fréquente ([tableau 3](#)).

Le CT-scan ou l'IRM thoraciques avec coupes fines ainsi que le PET-scan peuvent parfois identifier la lésion. La scintigraphie corps entier à l'octroscan hyperfixante aide aussi à sa reconnaissance et, par la même occasion, peut être prédictive d'une réponse thérapeutique aux analogues de la somatostatine. Le cathétérisme des sinus pétreux permet d'établir l'origine hypophysaire *vs* périphérique d'une sécrétion tumorale d'adrénocorticotrophine (ACTH), lorsque le reste de l'imagerie n'a pu se révéler contributif.

Sécrétion ectopique de corticotropin-releasing hormone

Les mêmes tumeurs qui participent à la sécrétion ectopique d'ACTH peuvent être retrouvées dans la sécrétion ectopique de corticotropin-releasing hormone (CRH) ([tableau 3](#)), mais la sécrétion d'ACTH est cette fois-ci d'origine hypophysaire et stimulée par la CRH tumorale. La sécrétion hypophysaire d'ACTH est confirmée par la présence d'un gradient centre-périphérie lors des prélèvements par cathétérisme du sinus pétreux. Le dosage de CRH, vu sa courte demi-vie, n'est pas envisagé dans ces cas. La sécrétion paranéoplasique de ce peptide est suspectée sur la non-réactivité aux tests dynamiques (test à la vasopressine, test à la

Tableau 2. Diagnostic du syndrome lié à une sécrétion ectopique d'ACTH

ACTH: adrénocorticotrophine

1. Confirmation de l'hypercorticisme (cortisolurie de 24 heures élevée)
2. Différenciation entre syndrome ACTH-indépendant et ACTH-dépendant (dosages de l'ACTH et du cortisol plasmatiques)
3. Différenciation entre une source d'ACTH hypophysaire et ectopique (rôle du cathétérisme sélectif des sinus pétreux)

CRH), la découverte d'une tumeur en général à caractère neuroendocrinien, et l'aspect radiologique d'hyperplasie hypophysaire, sans microadénome formellement reconnu.

Traitement

Il est basé sur la prise en charge étiologique: exérèse chirurgicale de la tumeur, chimiothérapie d'un cancer anaplasique non opérable. Dans les cas rebelles, on peut réduire l'hypercorticisme par des anticortisoliques (mitotane, kétoconazole) et discuter l'opportunité d'une surrénalectomie bilatérale par coelio-chirurgie. Parfois la production d'ACTH peut être réduite par les analogues retard de la somatostatine.⁴⁻⁶

Syndrome d'acromégalie paranéoplasique

Diagnostic

L'acromégalie résulte de l'hypersécrétion d'hormone de croissance (GH) et dans la plupart des cas elle est produite par un adénome hypophysaire (sporadique ou familial). Chez l'adulte, les signes cliniques sont un élargissement des mains et des pieds, un prognatisme et une viscéromégalie. L'hypersécrétion chronique de GH détermine, comme complications classiques, un diabète sucré, une hypertension artérielle et une cardiomyopathie.⁷ D'un point de vue physiopathologique, l'acromégalie paranéoplasique résulte, en général, d'une hypersécrétion d'hormone libératrice de GH (GHRH) par des tumeurs carcinoïdes pulmonaires (voir syndrome carcinoïde) et gastroentéropancréatiques ([tableau 3](#)).

Ceci entraîne souvent une hyperplasie des cellules somatotropes de l'hypophyse, sans tumeur clairement identifiable à l'IRM.⁸ Les critères diagnostiques aidant à reconnaître une acromégalie ectopique sont résumés dans le [tableau 4](#).

Traitement

La rémission peut être obtenue à condition d'aboutir à l'exérèse de la tumeur responsable. En cas de métastases, un traitement par analogues de la somatostatine améliore les symptômes cliniques et l'hypersécrétion de GH et d'IGFI, en contrôlant la croissance des tumeurs sensibles.

Syndrome d'hyperthyroïdie paranéoplasique

Diagnostic

L'hyperthyroïdie se traduit cliniquement par une tachycardie, une nervosité, une transpiration inhabituelle, un tremblement fin des extrémités, une perte de poids.

Le *struma ovarii* est un tératome ovarien qui contient du tissu thyroïdien. Ce tissu peut s'autonomiser et être ainsi responsable d'une hyperthyroïdie ectopique. Nous avons démontré son origine monoclonale.⁹ Le deuxième mécanisme d'hyperthyroïdie dépend de l'hypersécrétion de l'hormone choriogonadique (hCG), retrouvée essentiellement dans les tumeurs pulmonaires à petites cellules, les tumeurs testiculaires ou les choriocarcinomes.¹⁰ L'hyperthyroïdie est ici la résultante de l'homologie structurelle de la hCG avec la thyrostimuline (TSH). L'homologie structurelle avec l'hormone lutéinisante (LH) peut expliquer parfois une gynécomastie (voir aussi gynécomastie paranéoplasique, et [tableau 3](#)).



L'hyperthyroïdie associée à un *struma ovarii* ou à l'hyper-sécrétion de hCG se traduit donc biologiquement par les hormones thyroïdiennes FT3 et/ou FT4 augmentées, avec une TSH supprimée. Il n'y a pas, habituellement, de signes échographiques ni biologiques de dysimmunité thyroïdienne. La scintigraphie thyroïdienne à l'iode est blanche en cas de *struma ovarii*. Elle est captante et suggère un goitre en cas d'hyper-sécrétion de hCG. Le *struma ovarii* lui-même est

hyperfixant au niveau pelvien, mais nécessite de faire une scintigraphie corps entier «vessie vide».

Traitement

Le traitement du *struma ovarii* et des tumeurs hyper-sécrétant hCG est de préférence chirurgical. Le *struma ovarii* malin avec métastases peut bénéficier, à l'instar des néoplasies thyroïdiennes différenciées, d'un traitement par ra-

Tableau 3. Syndromes cliniques paranéoplasiques, prévalence et étiologies

Syndromes	Sécrétions néoplasiques	Prévalences	Etiologies
SIADH	ADH	10% des carcinomes à petites cellules	Carcinome pulmonaire à petites cellules. Carcinomes épithéliaux de la sphère ORL, dermatologique et cérébrale, cancers gastro-intestinaux
Syndrome de Cushing	ACTH, CRH	10-20% des cas de syndrome de Cushing	Carcinome pulmonaire à petites cellules, cancer bronchique, cancer thymique et gastroentéropancréatique, phéochromocytome, carcinome médullaire thyroïdien
Acromégalie	GHRH, GH	< 1% des cas d'acromégalie	Carcinoïde bronchique et gastroentéropancréatique, carcinome pulmonaire à petites cellules, phéochromocytome, lymphome non hodgkinien
Syndrome galactorrhée, aménorrhée, gynécomastie	PRL	Très rare (9 cas bien documentés)	Carcinome pulmonaire à petites cellules, cancer bronchique, carcinome rénal, gonadoblastome, lymphome non hodgkinien, tératome ovarien, angiomyolipome épithélioïde rénal
Gynécomastie, puberté précoce	hCG, LH œstrogènes	Rare Rare	Hypernéphrome, cancer prostatique, cancer testiculaire, sarcome, cancer du pancréas, carcinomes épithéliaux, cancer hépatique, adénomes hypophysaires, cancers gastro-intestinaux, mélanome Hépatoblastomes à œstrogènes, tumeur de Sertoli-Leydig, tératomes, carcinome épidermoïde de poumon, choriocarcinome testiculaire, cancer du sein
Hyperthyroïdie	-βhCG -T3, T4	Rare ± 50 cas	Tumeurs trophoblastiques: mole hydatiforme, choriocarcinomes, cancer testiculaire (hCG), tumeurs à cellules de Sertoli-Leydig, tumeurs du tractus génital féminin, tératocarcinomes <i>Struma ovarii</i> bénin et malin
Hypercalcémie	PTHrP, cytokines (interleukine 1,6, TNF-α et β), prostaglandine (PGE), PTH, vit D	Même prévalence que HPP 10% des patients avec cancer avancé 20% sur LOH	PTHrP – Tumeurs épidermoïdes, sein, rein, ovaire, vessie, pancréas endocrine, lymphomes, 1,25(OH)2 D – lymphomes PTH – variable LOH – cancer du sein, myélome multiple, lymphomes
Ostéomalacie	Hypophosphatémie, FGF-23	Jusqu'en 2007: 100 cas	Tumeurs d'origine mésenchymateuse, hémangiopéricytomes (les plus fréquents), lésions bénignes géantes, tumeurs fibreuses, osseuses et cartilagineuses Lésions rares: ostéosarcome
Hypoglycémie	Insuline, IGFII	< 150 cas	Tumeurs d'origine mésenchymateuse (mésothéliome, hémangiopéricytome, léiomyosarcome, fibrosarcome, etc.) Tumeurs d'origine épithéliale (hépatocellulaire, estomac, poumon, côlon, etc.), tumeurs neuroendocriniennes, tumeurs hématopoïétiques
Hyperglycémie	GHRH, ACTH, glucagon IGFI-, VEGF-, EGF	20% des cancers pulmonaires	Tumeurs carcinoïdes et pulmonaires Tumeurs pulmonaires, rénales et gastroentéropancréatiques
Hypertension	Rénine et angiotensinogène, aldostérone	Très rare	Carcinome hépatocellulaire, lymphome non hodgkinien, cancer ovarien, cancer rénal et pulmonaire
Ophtalmopathie ou proptose paranéoplasique	Anticorps avec affinité pour Ag orbitaires?	4 cas	Tumeurs pulmonaires neuroendocriniennes (cancer à petites cellules)
Syndrome carcinoïde	Sérotonine	10% des carcinoïdes	Tumeurs gastroentéropancréatiques neuroendocriniennes

Abréviations: LOH: local osteolytic hypercalcemia, HPP: hyperparathyroïdie primaire, GHRH : hormone libératrice de GH, CRH: corticotropin-releasing hormone, ACTH: adrénocorticotrophine, ADH: antidiurétique hormone, PRL: prolactine, hCG: hormone choriogonadique, LH: hormone lutéinisante, PTHrP: parathormone, FGF-23: fibroblast growth factor 23, IGFII: insulin-like growth factor, VEGF: vascular endothelial growth factor, EGF: epidermal growth factor, GH: hormone de croissance.



Tableau 4. Diagnostic d'une acromégalie ectopique

GH: hormone de croissance; GHRH: hormone libératrice de GH.

1. Diagnostic d'acromégalie: une hypersécrétion de GH et de somatomédine C (ou IGFI), non suppressibilité de GH <0,4 ng/ml après réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale
2. Acromégalie ectopique:
 - a. Diagnostic d'acromégalie confirmé biologiquement comme dans le point 1
 - b. GHRH >0,3 ng/ml
 - c. Un aspect d'hyperplasie de l'hypophyse à la résonance magnétique nucléaire (IRM), sans tumeur individualisable
 - d. Le CT-scan et l'IRM de la région thoracique ou abdominale peuvent objectiver la tumeur primitive et les éventuelles métastases
 - e. L'octroscan est capable de détecter des tumeurs carcinoïdes, habituellement pourvues de récepteurs à la somatostatine

dio-iodé couplé à l'administration de TSH recombinante pour favoriser sa localisation et la captation de l'iode par les métastases.¹¹

Syndrome de puberté précoce et gynécomastie paranéoplasique (hCG, LH)

Diagnostic

Les tumeurs qui hypersécrètent de l'hormone chorionique gonadotrope (hCG) peuvent déterminer une puberté précoce chez l'enfant par hypersécrétion gonadique de stéroïdes sexuels. Chez la femme, elles entraînent une anovulation.¹² Chez l'homme, elles produisent une gynécomastie par conversion périphérique de l'excès de testostérone en œstradiol, qui disparaît après traitement. Nous avons observé le cas d'un patient avec gynécomastie révélant un cancer pulmonaire à petites cellules sécrétant hCG (hyperviscosity syndrome (HVS), LB: observation personnelle) (figure 1).

Traitement

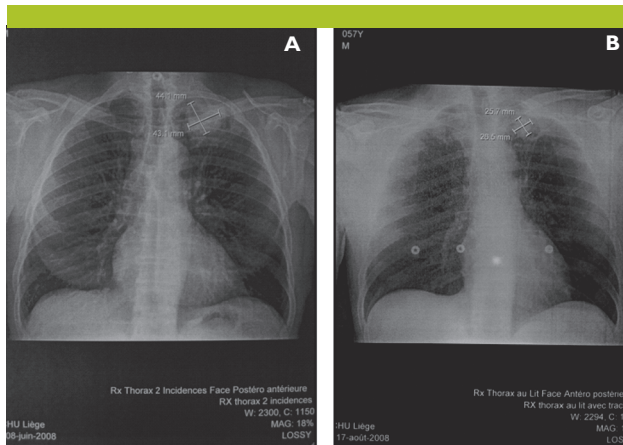
Le traitement, dans notre cas particulier, a consisté en une chimiothérapie et une radiothérapie locorégionales. La chute des concentrations plasmatiques de hCG a servi de témoin de la réponse au traitement, parallèlement à la régression du volume tumoral (figure 1) et de la gynécomastie.

Syndrome carcinoïde

Diagnostic

Les tumeurs carcinoïdes sont des tumeurs à caractère bénin ou malin (lorsqu'ils métastasent) formées de cellules de nature neuroendocrinienne. Les tumeurs carcinoïdes peuvent se localiser au niveau de l'intestin antérieur (bronches, poumons, estomac), l'intestin moyen et l'intestin postérieur (côlon, rectum).¹³

Les cellules carcinoïdes sont susceptibles de synthétiser de nombreuses substances actives telles que la sérotonine, la calcitonine,¹⁴ et d'autres molécules résumées dans le tableau 3. Les symptômes paranéoplasiques des tumeurs carcinoïdes découlent des effets de la sérotonine, à savoir les diarrhées, bronchospasme, lésions valvulaires cardia-



	Jour 0	1 mois	3 mois
hCG (0-2 mUI/L)	2285	12	<0,1
	↑ Chimiothérapie		
	Radiothérapie		

Figure 1. Evolution radiologique d'une tumeur pulmonaire à petites cellules, corrélée à l'évolution de la sécrétion paranéoplasique de hCG plasmatique, utilisée comme marqueur tumoral

A. Radiographie du thorax au diagnostic: lésion apicale gauche de 44 x 43 mm de diamètre.
B. Radiographie du thorax trois mois après traitement: lésion apicale gauche de 26 x 28 mm de diamètre.
 hCG: hormone choriogonadique.

ques et hypertension pulmonaire. Le syndrome carcinoïde, par définition, est présent lorsque la tumeur a essaimé des métastases au niveau pulmonaire ou hépatique et que la sérotonine passe dans la circulation systémique.

Lorsque la clinique évoquée plus haut suggère ce diagnostic, on procède à un recueil des urines de 24 heures avec dosage du métabolite urinaire de la sérotonine, le 5-HIAA. Le dosage plasmatique du marqueur tumoral chromogranine est utile pour le suivi. Le scanner, l'IRM abdominale ou le PET-scan peuvent aider à localiser les métastases et, moins fréquemment, la tumeur primitive, souvent de petite taille est passée inaperçue. Dans les tumeurs intestinales, l'échoendoscopie peut servir à la fois comme méthode d'imagerie et de diagnostic histologique par biopsie. La scintigraphie aux analogues de la somatostatine est supérieure au CT-scan et à la scintigraphie à la meta-iodobenzylguanidine pour localiser la tumeur primitive.

Traitement

Le traitement dépend de l'extension de la tumeur primitive et de ses métastases. La prise en charge des tumeurs carcinoïdes pourra donc inclure seuls ou combinés: la chirurgie, la chimiothérapie (pour les tumeurs sensibles), la radiothérapie avec analogues de la somatostatine marqués (ou les analogues seuls de la somatostatine destinés aux symptômes carcinoïdes) et l'alpha-interféron.



SYNDROMES BIOLOGIQUES ENDOCRINIENS PARANÉOPLASIQUES

Parmi les troubles ioniques qui pourront révéler un cancer, citons par ordre de fréquence, l'hyponatrémie et l'hypercalcémie. Etant donné que ces troubles peuvent être fréquents chez des patients hospitalisés, seule une démarche méthodique (tableaux 5 et 6) sera couronnée de succès dans le diagnostic.

Hypercalcémie

Diagnostic

Décrite par Albright en 1941 chez un patient avec carcinome rénal, l'hypercalcémie maligne est la manifestation endocrinienne paranéoplasique la plus fréquente.³ Elle peut se manifester chez des patients avec tumeurs solides (cancer du sein, cancer du poumon, hypernéphrome) et hématologiques (myélome multiple). L'hypercalcémie se traduit cliniquement par une polyurie (diabète calcique) et des troubles neurologiques secondaires à la déshydratation (confusion, irritabilité). L'hypercalciurie se complique souvent de lithiases rénales.

Devant un tableau semblable, la première démarche diagnostique au niveau biologique est de confirmer cette hypercalcémie par le dosage du calcium ionisé. On vérifie ensuite qu'elle s'accompagne d'une suppression des taux de parathormone (PTH). D'autres éléments biologiques et les critères diagnostiques de l'hypercalcémie maligne sont résumés dans le tableau 5.

On peut expliquer une hypercalcémie paranéoplasique par trois mécanismes différents.¹⁵

La sécrétion de PTHrP représente 80% des causes d'hypercalcémie maligne. Le PTHrP a une homologie structurale avec la PTH sur les treize derniers acides aminés. En

Tableau 5. Critères diagnostiques de l'hypercalcémie maligne

PTH: parathormone.

- Hypercalcémie et hypercalciurie
- Phosphorémie normale ou diminuée
- Tendance à l'alcalose hypokaliémique
- PTH basse
- PTHrP augmentée (80% des cas)
- 1-25-OHVitD₃ diminuée (si PTHrP élevé), ou augmentée (si lymphomes)
- Absence radiographique de lacune osseuse ou de foyer de fixation scintigraphique

Tableau 6. Critères diagnostiques du syndrome de Schwartz et Bartter ou SIADH

ADH: antidiurétique hormone.

- Hyponatrémie, natriurèse conservée ou élevée
- Hypo-osmolalité plasmatique, osmolalité urinaire normale ou augmentée
- Baisse des protéines sériques, de l'uricémie
- ADH normale ou élevée (inadaptée à la natrémie)
- Patient euvolémique
- Absence d'insuffisance rénale, hépatique, cardiaque, thyroïdienne, ou pituitaire, absence de facteur iatrogène (diurétique, antidépresseurs, clofibrate, carbamazépine, opiacés)

plus de son utilité diagnostique et dans le monitoring du suivi comme marqueur tumoral, les taux élevés de PTHrP sont un facteur de mauvais pronostic et prédisent une réponse atténuée au traitement par pamidronate, un bisphosphonate administré par voie intraveineuse.

La sécrétion de 1,25-dihydroxyvitamine D associée à une hypercalcémie est caractéristique du lymphome de Hodgkin et presque d'un tiers des lymphomes non hodgkiniens. Elle est produite par les lymphocytes malins et/ou les macrophages (à l'instar des maladies granulomateuses telles que la sarcoïdose ou la tuberculose). D'autres cytokines hypercalcémiantes résumées dans le tableau 3 ont été décrites, associées essentiellement aux maladies lymphoprolifératives.^{3,15}

La sécrétion ectopique de PTH résulte de tumeurs telles que le carcinome ovarien, le carcinome pulmonaire, une tumeur primitive neuroectodermique, le rhabdomyosarcome métastatique, ou les tumeurs pancréatiques.¹⁶ Le clinicien ne doit pas méconnaître non plus l'association d'une hypercalcémie maligne et d'une hyperparathyroïdie primitive qui, elle aussi, a été décrite.

Traitement

Le traitement de l'hypercalcémie relève, en aigu, de l'hyperhydratation, de l'administration de diurétiques de l'anse de Henlé (furosémide) et de calcitonine. L'administration i.v. de corticoïdes est particulièrement efficace dans le cadre de l'hypersécrétion de 1,25-dihydroxyvitamine D dans les maladies lymphoprolifératives. L'utilisation des bisphosphonates est courante dans l'hypercalcémie maligne. Le pamidronate (60 à 90 mg en perfusion) s'est montré particulièrement efficace dans la prévention des complications osseuses, avec amélioration de la survie chez les patients avec myélome multiple et cancer du sein.¹⁷

Hyponatrémie sur sécrétion inadaptée d'antidiurétique hormone (ADH) (SIADH ou syndrome de Schwartz et Bartter)

Diagnostic

Décrit en 1957 chez deux patients atteints de cancer bronchique avec hyponatrémie, le syndrome de Schwartz et Bartter peut être défini comme un état de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) lié à une tumeur maligne.¹⁸

Souvent latent, le SIADH peut engendrer un tableau d'intoxication hydrique avec céphalées, convulsions, coma, hyponatrémie par dilution et hypo-osmolalité plasmatique. La natriurèse est conservée, proportionnelle aux apports, ce qui détermine la mise au repos de la production d'aldostérone. Ce diagnostic est en pratique un diagnostic d'exclusion, comme on peut le conclure d'après le tableau 6.

Dans deux tiers des cas, le SIADH est produit par un cancer bronchique à petites cellules; mais d'autres tumeurs sont possibles (tableau 3). Ces tumeurs sécrètent ADH ou vasopressine, mais aussi ocytocine, neurophysine I et II (protéine de transport liant ADH et ocytocine).

Traitement

Le traitement de l'hyponatrémie est d'abord la restriction hydrique (500 ml/24 h). En cas d'hyponatrémie avec



troubles neurologiques, on peut discuter la perfusion de sérum salé hypertonique associé à un diurétique de l'anse de Henlé (le seul à faire perdre plus d'eau que de sel). Au long cours, certains patients bénéficient du carbonate de lithium, de la diphénylhydantoïne, tandis que la déméthylchlorotétracycline n'est plus commercialisée. L'urée est encore utilisée (15 à 30 g/j per os couplée à un antacide) lorsque ces traitements sont insuffisants.

Il est intéressant de souligner le développement des antagonistes des récepteurs de la vasopressine (V2) présents au niveau du tube collecteur. Ces médicaments dénommés aquaporétiques (comme le conivaptan, (le SR 121463), mozavaptan, lixivaptan, satavaptan, et tolvaptan) sont capables d'induire l'excrétion d'eau libre sans modifier la balance ionique, mais elles ne sont pas encore commercialisées en Belgique.

Hyperglycémie paranéoplasique

Diagnostic

Des séries utilisant l'hyperglycémie provoquée rendent compte d'une prévalence du diabète voisine de 20-45% chez les patients avec néoplasie pulmonaire.^{19,20} Les mécanismes évoqués pour expliquer la survenue d'un diabète, réversible après traitement de la tumeur, sont en rapport avec la sécrétion de facteurs diabéto-gènes par la tumeur (tableau 3).²¹ Enfin, une intolérance au glucose est souvent retrouvée chez les patients cancéreux. Celle-ci dépend soit d'une résistance à l'insuline, soit d'une diminution de la sécrétion insulinaire pancréatique. L'insulinopénie relative chez ces patients cancéreux contribue au développement du syndrome cachectique.

Traitement

Le traitement symptomatique d'un diabète sucré d'origine paranéoplasique ne diffère pas fondamentalement du traitement d'un diabète de type 2. En cas d'insulinopénie importante, le recours à l'insuline s'impose, ce qui contribuera à améliorer l'état général du patient, notamment en faisant reprendre du poids (grâce à l'effet anabolique de l'insuline).

Hypoglycémie extrapancréatique paranéoplasique

Diagnostic

Ce diagnostic est évoqué chez des patients, souvent à jeun, avec des symptômes d'hypoglycémie (malaises, irritabilité et parfois perte de connaissance). Les taux de glycémie, d'insuline, de proinsuline, de peptide C et bêta-hydroxybutyrate sont effondrés en raison de l'hypersécrétion d'une hormone hypoglycémisante, telles que l'IGFII et la bigIGFII (action prolongée). L'IGFII possède une homologie structurale avec l'IGFI (intervenant dans la croissance) et avec l'insuline.

A l'examen physique on met en évidence, au niveau de la peau, un acanthosis nigricans (signe de résistance à l'insuline), un épaissement acromégaloïde de la peau (en cas d'hypersécrétion d'IGFII), un rhinophyma.²²

Traitement

En urgence, l'hypoglycémie doit être corrigée par l'ad-

ministration parentérale et continue de glucose. L'hypoglycémie paranéoplasique peut s'améliorer par l'administration de diazoxide-hydrochlorothiazide ou de glucagon. Quelques tumeurs hypersécrétant IGFII et munies de récepteurs à la somatostatine ont une réponse favorable à l'administration des analogues de la somatostatine. Le traitement chronique par corticoïdes semble cependant le traitement médical le plus efficace, de façon dose-dépendante. L'exérèse de la tumeur produit, comme on peut l'attendre, la rémission des symptômes.

AUTRES SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES ENDOCRINIENS

Les principales caractéristiques des syndromes de galactorrhée-aménorrhée-impuissance,²³ d'hypophosphatémie²⁴ et d'hypertension^{25,26} paranéoplasiques, rencontrés de façon exceptionnelle, sont uniquement résumés dans le tableau 3, dans un souci de concision. ■

Stratégie de recherche et critères de sélection

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche *Medline* de tous les articles (2308 articles) publiés depuis 1961 dans le domaine de l'endocrinologie et l'oncologie. La recherche a été précisée avec une combinaison des mots clés cités ci-dessous. Cette deuxième recherche a identifié 326 articles qui ont été retenus pour l'analyse finale. Les références présentes dans ces 326 articles ont été analysées, pour identifier les articles clés publiés en version papier avant 1961 existant dans la bibliothèque de l'Université de Liège.

Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient, de préférence en français, une révision de la littérature ou étaient des articles originaux clés ou princeps pour chacune des sections principales de la revue.

Les mots clés principaux utilisés pour la recherche étaient: «paraneoplastic syndromes», «ectopic syndromes» et «endocrine», «review». Un sous-ensemble de critères a été simultanément utilisé et comprenait les mots-clés suivants: «ophthalmopathy», «acromegaly», «cushing», «hyperthyroidism», «SIADH», «hypercalcemia», «hypoglycemia», «hyperglycemia», «carcinoid», «neuroendocrine», «gynecomastia», «galactorrhea», «hypertension», «osteomalacia», «prevalence», «diagnosis», et «treatment».

Implications pratiques

- > Reconnaître un syndrome paranéoplasique endocrinien est un moyen de diagnostiquer une néoplasie jusqu'alors insoupçonnée et ce, parfois à un stade précoce
- > Les sécrétions paranéoplasiques et leurs effets cliniques peuvent aussi être utilisés comme marqueurs tumoraux de rémission ou de récurrence
- > Les néoplasies pulmonaires à petites cellules et les tumeurs avec une différenciation neuroendocrinienne sont très fréquemment impliquées dans les syndromes paranéoplasiques



Bibliographie

- 1 * Landon J, Ratcliffe JG, Rees LH, et al. Tumour-associated hormonal products. *J Clin Path* 1974;27:127-34.
- 2 Albright F. Case records of the Massachusetts general hospital. *N Engl J Med* 1941;225:789-91.
- 3 ** Agarwala SS. Paraneoplastic syndromes. *Med Clin North Am* 1996;80:173-84.
- 4 Valdes-Socin H, Bataille Y, Meurisse N, et al. Multi-hormonal bilateral petrosal sinus sampling in Cushing's disease: Radiological, surgical and pathological correlations. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:23-30.
- 5 * Beckers A, Valdes-Socin H, Betea D, et al. Differential diagnosis and medical treatment in Cushing's disease. *Neurochirurgie* 2002;48:163-72.
- 6 Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007;51:1217-25.
- 7 Bihan H, Espinosa C, Valdes-Socin H, et al. Long-term outcome of patients with acromegaly and congestive heart failure. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5308-13.
- 8 Faglia G, Arosio M, Bazzoni N. Ectopic acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:575-95.
- 9 Ciccarelli A, Valdes-Socin H, Parma J, et al. Thyrotoxic adenoma followed by atypical hyperthyroidism due to struma ovarii: Clinical and genetic studies. *Eur J Endocrinol* 2004;150:431-7.
- 10 Meister LHF, Hauk PR, Graf H, et al. Hyperthyroidism due to secretion of human chorionic gonadotropin in a patient with metastatic choriocarcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2005;49:319-22.
- 11 Rotman-Pikielny P, Reynolds JC, Barker WC, et al. Recombinant human thyrotropin for the diagnosis and treatment of a highly functional metastatic struma ovarii. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:237-44.
- 12 Hirshberg B, Conn PM, Uwaifo GI, et al. Ectopic luteinizing hormone secretion and anovulation. *N Engl J Med* 2003;233:12-7.
- 13 Robertson RG, Geiger WJ, Davis NB. Carcinoid tumors. *Am Pharm Phys* 2006;74:429-34.
- 14 Rikir E, Valdes-Socin H, Vroonen L, et al. Comment j'explore une calcitonine élevée? *Rev Med Liège* 2006; 61:195-200.
- 15 ** Wemeau JL. Syndromes de sécrétions hormonales paranéoplasiques. *Ann Endocrinol* 2005;66:73-5.
- 16 Vanhouten, JN, Yu, N, Rimm, D, et al. Hypercalcemia of malignancy due to ectopic transactivation of the parathyroid hormone gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:580.
- 17 Ling PJ, A'Hern RP, Hardy JR. Analysis of survival following treatment of tumour-induced hypercalcemia with intravenous pamidronate (APD). *Br J Cancer* 1995; 72:206.
- 18 Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: Case report and literature review. *Ann Oncol* 2000;11:1061-5.
- 19 Valdes EF, Romeo NS, Perazzo DL. Abnormal carbohydrate metabolism in bronchogenic carcinoma. *S Afr Med J* 1969;23:1050-1.
- 20 Reeve JG, Morgan J, Clark PM, et al. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF binding proteins in growth hormone dysregulation and abnormal glucose tolerance in small cell lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31:1455-60.
- 21 Rofe AM, Bourgeois CS, Coyle P, Taylor A, Abdi EA. Altered insulin response to glucose in weight-losing cancer patients. *Anticancer Res* 1994;14:647-50.
- 22 De Groot JWB, Rikhof B, Van Doorn J, et al. Non-islet tumour-induced hypoglycaemia: A review of the literature including two cases. *Endocrine-Related Cancer* 2007;14:979-93.
- 23 Proust-Lemoine E, Mitchell V, Deruelle P, et al. Ectopic hyperprolactinaemia in a woman with a mesocolic perivascular epitheloid cell tumor (PEComa). *Ann Endocrinol (Paris)* 2008;69:240-3.
- 24 Kaul M, Silverberg M, DiCarlo EF, et al. Tumor-induced osteomalacia. *Clin Rheumatol* 2007;26:1575-9.
- 25 Mulatero P, Rabbia F, Velgio F. Paraneoplastic hyperaldosteronism associated with non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2001;344:1558-9.
- 26 Arai H, Saitoh S, Matsumoto T, et al. Hypertension as a paraneoplastic syndrome in hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1999;34:530-4.

* à lire

** à lire absolument