

Faiblesse musculaire, perte de poids, œdèmes

# Lorsque la tumeur génère un stress

Laura A. Moeri<sup>a</sup>, médecin diplômée; Dr méd. Michael Egloff<sup>a,b</sup>; Dr méd. Priska Bützberger<sup>a,c</sup>; Prof. Dr méd. Jürg Hans Beer<sup>a</sup>; Dr méd. Anton Schmick<sup>a</sup>

Kantonsspital Baden, Baden: <sup>a</sup> Département Medizin; <sup>b</sup> Endocrinologie, Département Medizin; <sup>c</sup> Onkologie, Département Medizin

## Présentation du cas

Présentation d'une patiente de 63 ans qui, en plus d'une faiblesse prédominante au niveau des jambes, avait des œdèmes croissants au niveau des jambes ainsi qu'un ralentissement général. Elle a déclaré ne pas présenter de céphalées, de vomissements, de diarrhée, de polyurie et de dysurie. La patiente souffrait depuis trois ans d'un carcinome bronchique à petites cellules (CBPC). Elle avait reçu un traitement par carboplatine/étoposide et atézolizumab trois mois avant son admission. Deux mois avant son admission, une progression du CBPC, avec infiltration de la paroi thoracique et métastases lymphatiques et hépatiques, avait été diagnostiquée par tomographie, et il avait alors été décidé de passer aux meilleurs soins de soutien («best supportive care» [BSC]) (fig. 1).

Sur le plan clinique, la patiente était émotionnellement labile, ralentie, hypertendue, cachectique et dans un état général réduit. En dehors d'une légère dysarthrie, il n'y avait pas d'autres déficits neurologiques focaux. Elle présentait en outre un visage arrondi avec une pilosité faciale augmentée, une peau parcheminée, un abdomen proéminent, des muscles atrophiés et des œdèmes des jambes (fig. 2).

Les analyses de laboratoire ont révélé une hypokaliémie sévère (1,8 mmol/l), avec en corollaire des ondes T aplaties à l'ECG, ainsi qu'une alcalose métabolique hypochlo-

remique (tab. 1). Le quotient potassium urinaire / créatinine urinaire >1,5 était en faveur d'une perte rénale de potassium et, dans le contexte global de l'augmentation du volume extracellulaire et de l'hypertension, d'un excès de minéralocorticoïdes/glucocorticoïdes à l'origine de cette perte. La glycémie spontanée était de 6,4 mmol/l, le cortisol à jeun était augmenté, s'élevant à 1 338 nmol/l (norme 133–537 nmol/l).

### Question 1: Qu'est-ce qui n'est pas une cause typique d'hypokaliémie?

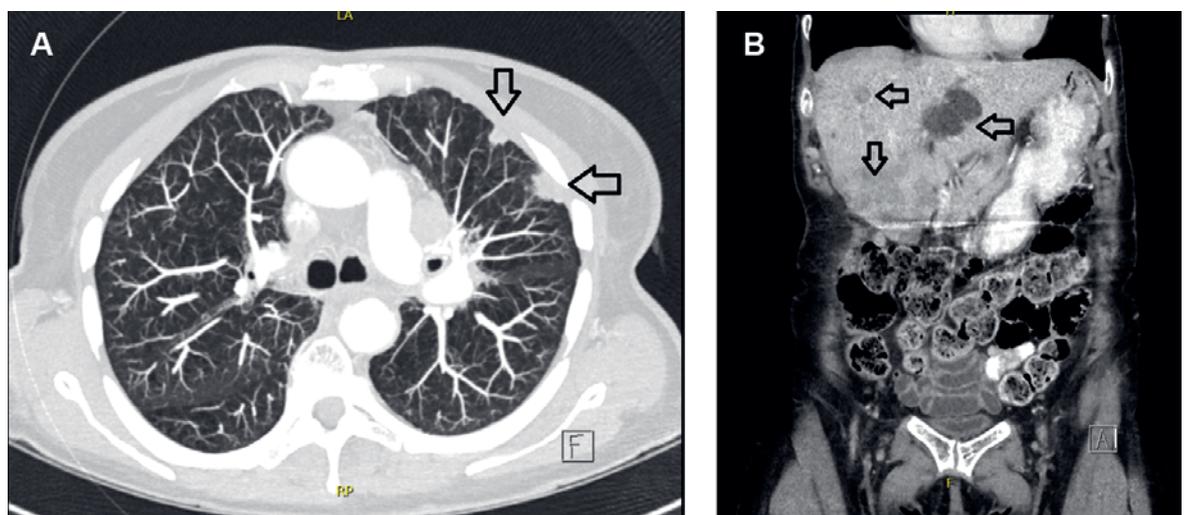
- a) Excès de minéralocorticoïdes
- b) Excès de glucocorticoïdes
- c) Administration de produit de contraste
- d) Laxatifs
- e) Diarrhée

Nous avons interprété les résultats dans le contexte global et les avons attribués à un syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'hormone adrénocorticotrope (ACTH) dans le cadre du CBPC connu.

Face au ralentissement psychomoteur et à la dysarthrie, nous avons suspecté une propagation tumorale intracrânienne et avons réalisé une IRM cérébrale. L'examen a révélé des lésions supra- et infratentorielles suspectes de métastases, sans signe d'hémorragie, d'accident vasculaire cérébral ou d'hypertension intracrânienne. Des lésions cérébelleuses (vermis cérébelleux supérieur et ré-



Laura A. Moeri



**Figure 1:** Tomodensitométrie du thorax et de l'abdomen, phase veineuse de contraste. **A)** Coupe axiale: plusieurs métastases dans le lobe supérieur gauche avec infiltration de la paroi thoracique (flèches). **B)** Coupe coronale: nombreuses métastases hépatiques avec un conglomérat dans le lobe droit du foie (flèches).



**Figure 2:** Obésité à prédominance tronculaire, atrophie musculaire et œdèmes des jambes. Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

gion cérébelleuse droite) compatibles avec la dysarthrie ont été observées, de même que d'autres métastases fronto-pariétales droites et de multiples lésions punctiformes occipitales droites et pariétales gauches (fig. 3). L'électroencéphalogramme (EEG) n'a pas montré de potentiels typiques de l'épilepsie.

**Question 2: Quel test de dépistage n'est pas approprié en cas de suspicion d'hypercortisolisme?**

- a) Cortisol dans l'urine collectée sur 24 heures
- b) Test d'inhibition à la dexaméthasone
- c) Cortisol salivaire à minuit
- d) ACTH sérique à minuit
- e) Cortisol sérique à minuit

**Question 3: Quelle est la cause la plus fréquente du syndrome de Cushing?**

- a) Maladie de Cushing
- b) Adénome surrénalien
- c) Traitement prolongé par glucocorticoïdes
- d) Sécrétion ectopique d'ACTH
- e) Administration d'ACTH

Parmi les tests de dépistage courants (cortisol salivaire à minuit, cortisol libre dans les urines collectées sur 24 heures, test d'inhibition à la dexaméthasone), nous avons opté pour le cortisol dans les urines de 24 heures, car ce test est fiable chez les patientes et patients hospitalisés avec un cathéter à demeure. La valeur était nettement augmentée, s'élevant à 1400 nmol/j (norme: 11–138 nmol/jour). L'ACTH sérique de 38,9 pmol/l (norme

**Tableau 1:** Résultats de laboratoire à l'admission.

	Jour d'admission	Valeurs de référence
Sodium (mmol/l)	133	135–145
Potassium (mmol/l)	1,8	3,5–4,8
Créatinine (µmol/l)	35	44–80
Débit de filtration glomérulaire (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	111	
Glucose (mmol/l)	6,7	4,6–6,4
Protéine C-réactive (mg/l)	6,3	<5,0
Leucocytes (10 <sup>9</sup> /µl)	11,0	3,7–11,2
Cortisol (nmol/l)	1338	
<b>Gazométrie veineuse</b>		
pH	7,56	7,35–7,45
pO <sub>2</sub> (mm Hg)	57,7	
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	26,7	
Bicarbonate (mmol/l)	52,5	21–26
Chlorure (mmol/l)	68	98–106

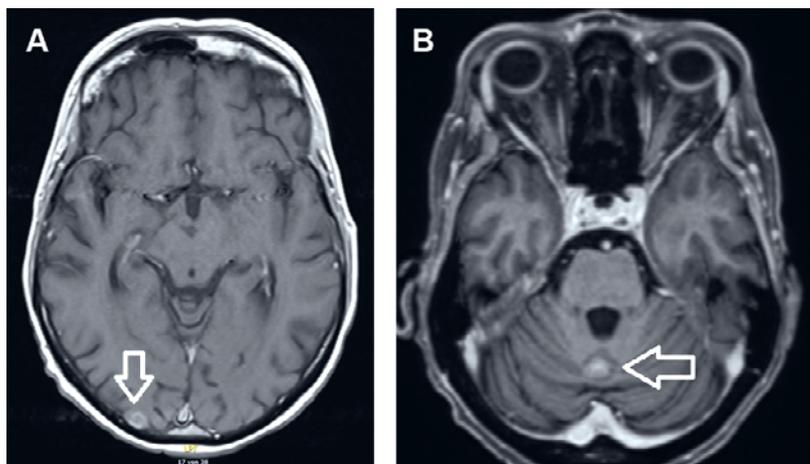
<10,3 pmol/l) était trop élevée en présence d'un cortisol sérique >2000 nmol/l, ce qui correspond à un syndrome de Cushing ACTH-dépendant. Dans le contexte du cancer connu, cela était compatible avec un syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique paranéoplasique d'ACTH. Dans le cadre du diagnostic différentiel, cette constellation doit faire penser à une maladie de Cushing due à un microadénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH. En raison des manifestations cliniques d'apparition rapide, des antécédents connus de CBPC métastatique et de l'absence d'anomalie de l'hypophyse à l'IRM cérébrale, une maladie de Cushing n'entraîne pas en ligne de compte. Compte tenu de l'hypophyse normale à l'IRM cérébrale, il a été possible d'exclure non seulement un microadénome, mais aussi une hypophysite suite au traitement par atézolizumab, comme cause.

**Question 4: Quelle est l'option thérapeutique que vous considérez comme pertinente dans le contexte actuel?**

- a) Chirurgie tumorale palliative avec résection hépatique et pulmonaire partielle
- b) Radio-chimiothérapie
- c) Lorazépam
- d) Métyrapone
- e) Agomélatine

Nous avons débuté un traitement par métyrapone pour inhiber la production de cortisol, ainsi qu'une substitution intraveineuse et orale de potassium et de magnésium. Sous ce traitement, l'hypokaliémie a régressé, de sorte que la substitution de potassium a pu être diminuée progressivement, avec une poursuite du traitement par métyrapone.

Pour contrôler l'efficacité de la métyrapone, le taux de cortisol basal matinal a été déterminé chaque semaine et la dose a été ajustée en conséquence.



**Figure 3:** IRM cérébrale (t1 post-produit de contraste), coupes axiales: exemples de petites métastases dans la région occipitale droite (A) et dans le vermis cérébelleux (B).

Nous avons interprété les œdèmes des jambes dans le cadre du syndrome de Cushing suite à la sécrétion ectopique d'ACTH (effet des glucocorticoïdes sur le récepteur des minéralocorticoïdes), secondairement renforcés par la métyrapone, qui peut entretenir les œdèmes périphériques par l'accumulation de précurseurs des minéralocorticoïdes.

La stabilisation de la labilité émotionnelle sous traitement par métyrapone a été particulièrement impressionnante et a apporté un grand soulagement subjectif à la patiente. La patiente est décédée quarante jours après le diagnostic du syndrome de Cushing.

### Discussion

Le syndrome de Cushing est dû à un excès endogène ou exogène chronique de glucocorticoïdes. Dans le premier cas, la distinction est faite entre l'hypercortisolisme ACTH-indépendant et l'hypercortisolisme ACTH-dépendant. Un sous-type d'hypercortisolisme ACTH-dépendant est le syndrome de Cushing consécutif à une sécrétion ectopique d'ACTH, qui, outre la maladie de Cushing qui en est la cause la plus fréquente, peut également survenir dans le cadre d'une tumeur hypophysaire produisant de l'ACTH par sécrétion d'ACTH par les cellules cancéreuses actives sur le plan neuroendocrinien (par ex. en cas de CBPC, de tumeurs carcinoïdes, de carcinomes ovariens). Le syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique paranéoplasique d'ACTH survient chez 1–5% des personnes atteintes d'un CBPC. Le syndrome paranéoplasique le plus fréquent du CBPC est le syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), qui représente 15–40% des cas [2].

Dans notre exemple de cas, un syndrome de Cushing avec sécrétion ectopique d'ACTH est apparu trois ans après le diagnostic d'un CBPC. La survenue de ce syn-

drome paranéoplasique dans le CBPC est considérée comme un facteur de mauvais pronostic en termes de survie globale [3, 4]. La susceptibilité aux infections, la mauvaise réponse à la chimiothérapie, l'apparition à un stade tumoral avancé et les thromboembolies y contribuent [3].

Les troubles de la patiente décrits ci-dessus (faiblesse musculaire proximale, perte de poids, hirsutisme, œdèmes des jambes), bien qu'ils soient compatibles avec un syndrome de Cushing, peuvent également être attribués à la progression de la tumeur sur le plan du diagnostic différentiel. En particulier parce que la symptomatologie classique de la maladie de Cushing, avec entre autres des striae rubrae, une faiblesse musculaire proximale et une répartition anormale des graisses, est associée à un excès chronique/prolongé de glucocorticoïdes et ne survient pas, comme décrit ici, lors d'un syndrome de Cushing aigu dû à une sécrétion ectopique d'ACTH. En dépit des manifestations cliniques compatibles, ce sont plutôt l'hypokaliémie et l'alcalose métabolique hypochlorémique, associées à l'augmentation du volume extracellulaire et aux troubles psychomoteurs, qui ont permis d'orienter le diagnostic.

Pour diagnostiquer un hypercortisolisme, on utilise un ou plusieurs des tests de dépistage (voir ci-dessus), sachant que les résultats faussement positifs sont fréquents, surtout dans les situations limites. Une confirmation par un deuxième résultat positif au moyen du même test ou, idéalement, d'un autre test est donc nécessaire. En cas de résultat clairement positif, le dosage matinal à jeun de l'ACTH et du cortisol dans le sérum permet de faire la distinction entre les formes ACTH-dépendantes et ACTH-indépendantes.

Une fois l'hypercortisolisme contrôlé par les médicaments, une chimiothérapie curative ou palliative est recommandée, car le traitement du CBPC est la meilleure option thérapeutique pour le syndrome de Cushing [3]. Une nouvelle chimiothérapie du CBPC était exclue dans le cas de notre patiente, car la décision de procéder à un traitement palliatif avait été prise plusieurs mois avant la manifestation du syndrome paranéoplasique. Nous avons donc opté pour un traitement médicamenteux exclusif du syndrome de Cushing dans le but d'améliorer les symptômes liés à l'hypercortisolisme.

Ce traitement peut faire appel à deux groupes de principes actifs: les inhibiteurs de la stéroïdogenèse et les antagonistes des récepteurs des glucocorticoïdes (tab. 2). Dans le cadre de notre traitement de l'hypercortisolisme, notre choix s'est porté sur la métyrapone, un inhibiteur de la stéroïdogenèse, dont le profil d'efficacité et d'effets indésirables est le mieux adapté. Il s'agit d'un inhibiteur de la 11-β-hydroxylase, qui inhibe principalement la formation de la phase finale du cortisol. Elle pré-

**Tableau 2:** Aperçu des options thérapeutiques médicamenteuses du syndrome de Cushing ectopique paranéoplasique.

Inhibiteurs de la stéroïdogénèse			
	Mode d'action	Avantage	Inconvénient
<b>Métyrapone</b>	Inhibiteur de la 11-β-hydroxylase	Début d'action rapide	Accumulation de précurseurs des minéralocorticoïdes qui agissent également sur le récepteur des minéralocorticoïdes
<b>Kétoconazole</b>	Inhibiteur de la stéroïdogénèse (inhibition de la cholestérol-20,22-desmolase et de la 11-bêta-hydroxylase), antimycosique	Utilisation la plus répandue et la plus éprouvée	Hépatotoxicité, inhibition du CYP3A4
<b>Mitotane</b>	Cytostatique et adrénostatique	Effet cytostatique simultané en cas de carcinome corticosurrénalien	Début d'action lent, profil d'effets indésirables neurologiques et gastro-intestinaux
<b>Etomidate</b>	Anesthésique injectable et adrénostatique	Seul médicament pouvant être administré par voie intraveineuse	En cas de sédation, une prise en charge en soins intensifs est nécessaire, donc adapté comme solution transitoire
<b>Osilodrostat</b>	Inhibiteur de la stéroïde-18-hydroxylase et de la 11-β-hydroxylase	-	Accumulation de précurseurs des minéralocorticoïdes qui agissent également sur le récepteur des minéralocorticoïdes
Antagonistes des récepteurs des glucocorticoïdes			
<b>Mifépristone</b>	Antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes et de la progestérone	-	Surveillance compliquée du fait d'une augmentation de l'ACTH et du cortisol

sente un début d'action rapide. Les effets indésirables sont dus à l'accumulation de précurseurs des minéralocorticoïdes qui peuvent contribuer à la formation d'œdèmes périphériques et à l'hypokaliémie.

D'autres substances inhibant la stéroïdogénèse (inhibition de la cholestérol-20,22-desmolase et de la 11-bêta-hydroxylase) sont le kétoconazole, très répandu, qui présente un profil d'effets indésirables défavorable (notamment une hépatotoxicité) et un fort potentiel d'interaction en raison de son inhibition du CYP3A4. Il n'est plus commercialisé en Suisse. L'osilodrostat est un nouveau principe actif présentant un profil d'effets indésirables similaire à celui de la métyrapone. Ce dernier est autorisé en Europe depuis janvier 2020, mais pas encore en Suisse [5]. D'autres substances comme le mitotane (cytostatique et adrénostatique), l'étomidate (anesthésique intraveineux) et la mifépristone, un antagoniste des récepteurs des glucocorticoïdes et de la progestérone, sont des alternatives dans des situations particulières, mais ne constituent pas le premier choix en cas de syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique d'ACTH [1] (tab. 2).

Dans notre exemple de cas, l'administration de métyrapone a permis de normaliser l'hypokaliémie et l'hypercalcaémie métabolique, et d'améliorer la labilité émotionnelle.

**Réponses:**

Question 1: c. Question 2: d. Question 3: c. Question 4: d.

**Conclusion**

Le syndrome de Cushing dû à une sécrétion ectopique paranéoplasique d'ACTH est une complication possible du CBPC et d'autres tumeurs malignes. En cas d'hypokaliémie et d'hypercalcaémie métabolique hypochlorémique ainsi que de troubles psychomoteurs, il faut penser à ce diagnostic. La survenue de ce syndrome paranéoplasique implique un mauvais pronostic. L'inhibition de la production excessive de cortisol est judicieuse en situation palliative pour contrôler les symptômes du syndrome de Cushing.

**Informed consent**

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

**Disclosure Statement**

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

**Références**

- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015;386(9996):913–27.
- Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, Guillem P, Ruckly S, Chabre O, et al. Multidisciplinary Thoracic Oncology Group at Grenoble University Hospital, France. Prognostic impact of paraneoplastic cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2014;9(4):497–505.
- Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2018;2018:18–0004.
- Zechmann S, Villiger L, Grüter E, Hoffmann A, Beer JH, Contartese JV. Paraneoplastisches Cushing-Syndrom. *Forum Med Suisse*. 2015;15(35):777–9.
- Marques JVO, Boguszewski CL. Medical therapy in severe hypercortisolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(2):101487.

Correspondance:  
Dr méd. Anton Schmick  
Klinik für Neurologie  
Universitätsspital Zürich  
Frauenklinikstrasse 26  
CH-8091 Zürich  
anton.schmick[at]usz.ch