

# 4<sup>ème</sup> Journée Patients-Soignants-ARCs

Vendredi 4 octobre 2019

## Syndromes fonctionnels : Comment les reconnaître et les confirmer ?

# **Syndromes fonctionnels :**

## **Comment les reconnaître et les confirmer ?**

- **Introduction**
- **Qu'est ce qu'un syndrome fonctionnel ?**
- **Les syndromes fonctionnels des TNE**
  - Les reconnaître
  - Les confirmer
- **Conclusion**

# Introduction

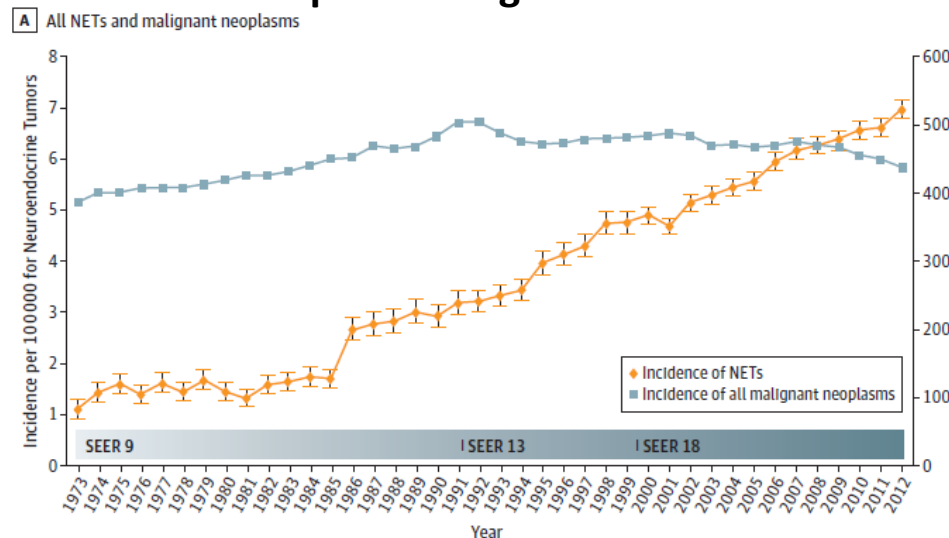
# Introduction

## Tumeurs Neuro Endocrines (TNE) :

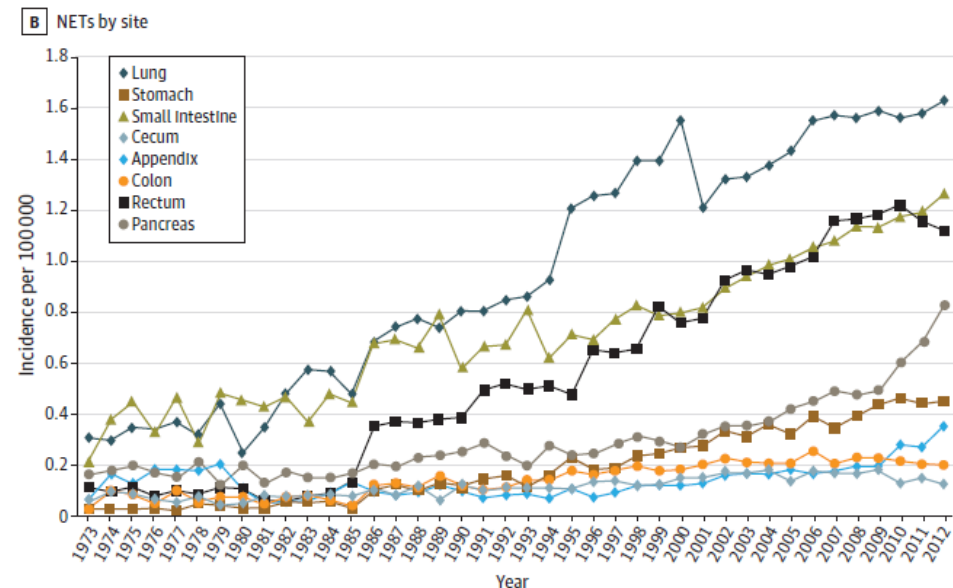
- Maladies rares
- **Ubiquitaires** : pouvant intéresser (presque) tous les organes



### Base épidémiologique américaine



Evolution incidence des TNE /autres néoplasmes



Evolution incidence des TNE selon le primitif



# Introduction

## Tumeurs Neuro Endocrines (TNE) :

### Hétérogène

- Evolution : «bénin» → «très agressif»
- Pronostic très différent d'une maladie à l'autre
- Certaines TNE peuvent être génétiquement déterminées (=syndrome de prédisposition génétique)



# Introduction

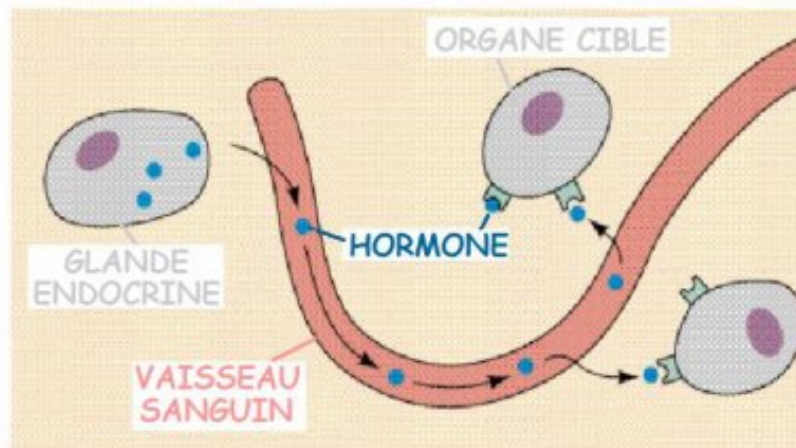
## Tumeurs Neuro Endocrines :

Se développent à partir de cellules « endocrines » ubiquitaires

- ↳ fabriquent des substances
- ↳ libèrent dans la circulation sanguine

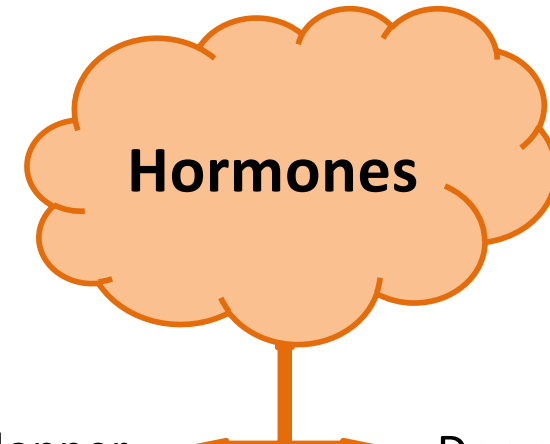
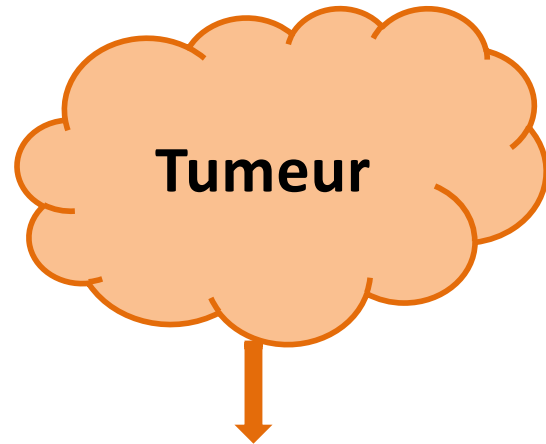


hormones



# Introduction

TNE



**Symptômes non spécifiques :**

Douleurs,  
Fatigue,  
Compression,  
Perte de poids, perte d'appétit ...

Ne pas donner  
de symptôme

Donner  
des symptômes

**TNE Non  
Fonctionnelle**

**TNE  
Fonctionnelle**

**Qu'est ce qu'un syndrome fonctionnel ?**

# Syndromes fonctionnels des TNE

## Définition

**Symptôme** = signe  
(ex : céphalée)

**Syndrome** = ensemble de signes  
(ex : fièvre + céphalée + fatigue + courbatures = Syndrome grippal)

# Syndromes fonctionnels des TNE

## Syndrome fonctionnel

= ensemble des signes  dus  aux hormones sécrétées

≠ Type d'hormones

≠ Type de Syndromes Fonctionnels

=> Dépendent des hormones (et de la localisation de la TNE)

## Tumeurs Neuro Endocrines fonctionnelles

= TNE qui donnent des symptômes  dus  aux hormones qu'elles sécrètent

Glucagon

PP Insuline 5HIAA

PP Sérotonine ACTH

Somatostatine

Calcitonine  
Chromogranine AhCG

Proinsuline

Histamine GIH

PP Gastrine GRH

PTHrp

# Des symptômes au syndrome ...

Flush  
Diarrhée  
Bronchospasme  
Valvulopathie cardiaque



Syndrôme carcinoïde



HTA  
Amyotrophie  
Hématome  
Diabète ...



Sd de Cushing paranéoplasique

HTA  
Sueur  
Sd dysmorphique  
Diabète ...



Acromégalie

Insulinome ← Hypoglycémie

Glucagonome ← Diabète  
Perte de poids  
Erythème migratoire  
nécrotique

VIPome



Deshydratation  
Diarrhée sévère

Sd de Zollinger-Ellison (gastrinome) ← Ulcère à répétition  
diarrhée



# Importance de la localisation de la TNE

Syndrome  
carcinoïde

POUMON

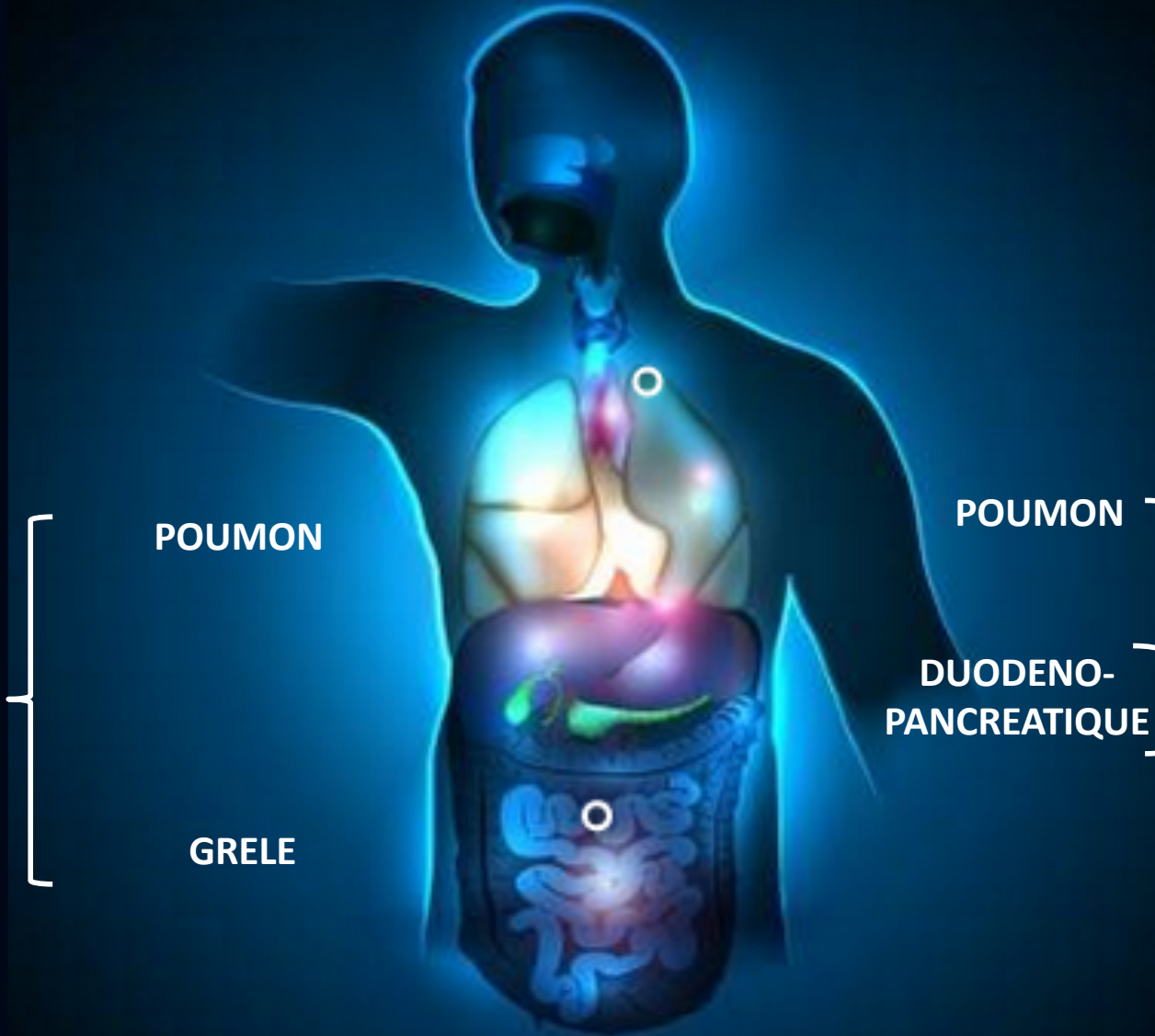
POUMON

DUODENO-  
PANCREATIQUE

GRELE

- Sd de Cushing  
paranéoplasique
- Acromégalie

- Insulinome
- Glucagonome
- Sd de Zollinger  
Elisson
- ViPome
- Somatostatine
- Hypercalcémie ..



# Syndromes fonctionnels des TNE

Symptômes



**Syndrome fonctionnel**



Orientation sur la  
Localisation de la TNE

Comment identifier le  
syndrome sécrétoire ?

**Symptôme**

**Biologie**

Pourquoi identifier le  
syndrome sécrétoire ?

**Morbidité**

**Mortalité**

**Traitement**

# **Les syndromes fonctionnels des TNE**

# Sd Carcinoïde

**Sérotonine**

## EPIDEMIOLOGIE

TNE GEP : 3-5 cas / 100 000 / an

18 % des TNE - ♀ > ♂ - caucasien

Grade 1 : 22,6%, grade 2 : 17,5 %

Peu diff ou grade 3 : 5,1- 8,2 %

Maladie localisée 11,9 %

Maladie métastatique 22 %

## LOCALISATION



Poumon = 7.6 %



Grêle = 32.4 %

Coecum = 32 %

Colon = 11.5 %

Appendice = 16.7 %

## Sd FONCTIONNEL = Sd CARCINOÏDE

**Flush cutané (94 %)**

Favorisé par repas, exercice, stress, boisson

**Télangiectasie (25 %)**

**Carence (pellagre, 7%)**

**Diarrhée motrice (78 %)**

**Crampes abdominales (51 %)**

**Rhinite, larmoiement**

**Bronchospasme (19%)**

**Cardiaque**

Insuffisance cardiaque (droite)

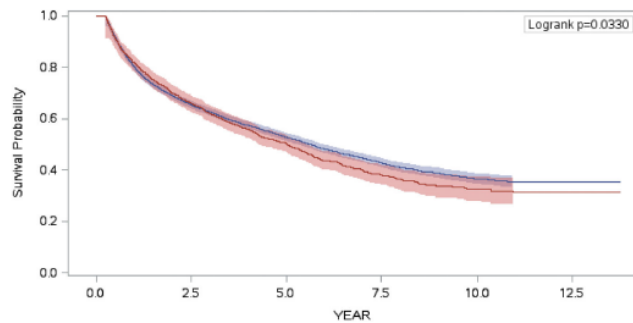
Hypotension artérielle

Tachycardie

Oedemes des membres inférieurs

# Sd Carcinoïde

## EPIDEMIOLOGIE

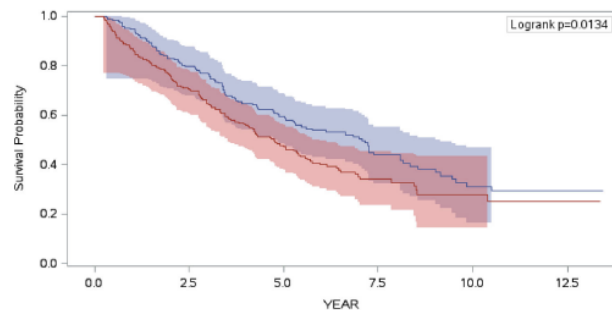


2+ carcinoid syndrome claims incurred in 3 months before and 3 months after the diagnosis

Number at risk (Number censored)

No	7726 (Masked*)	4850 (210)	3016 (1218)	1737 (2008)	839 (2703)	221 (3296)
Yes	1786 (Masked*)	1133 (43)	645 (296)	296 (516)	126 (652)	37 (737)

\* Masked per Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare user agreement for confidentiality.



2+ carcinoid syndrome claims incurred in 3 months before and 3 months after the diagnosis

Number at risk (Number censored)

No	194 (Masked*)	146 (Masked*)	86 (35)	46 (56)	20 (72)	Masked* (84)
Yes	242 (Masked*)	163 (Masked*)	90 (33)	31 (72)	Masked* (88)	Masked* (96)

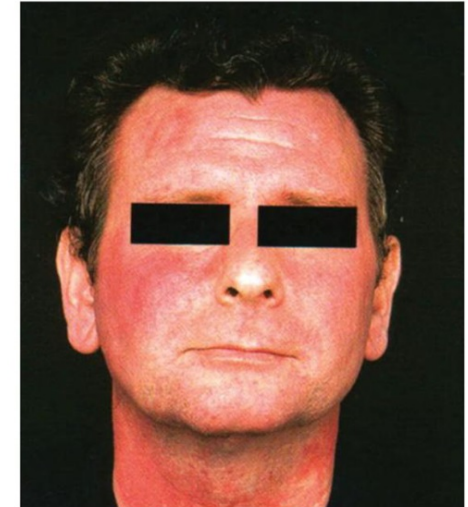
\* Masked per Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare user agreement for confidentiality.

**Figure 3. Overall survival of patients diagnosed with NET, 2000–2011**  
Overall survival of the entire NET cohort (a) and specifically for the subgroup of patients with metastatic grade 1–2 small bowel NETs (b)

*Lancet Oncol.* 2017 April ; 18(4): 525–534.

↓ Survie

TNE grele grade 1 ou 2 :  
7,1 ans vs 4,7 ans



[Rev Endocr Metab Disord. 2016 Sep; 17\(3\): 373–380.](#)



**BEFORE DRINKING**



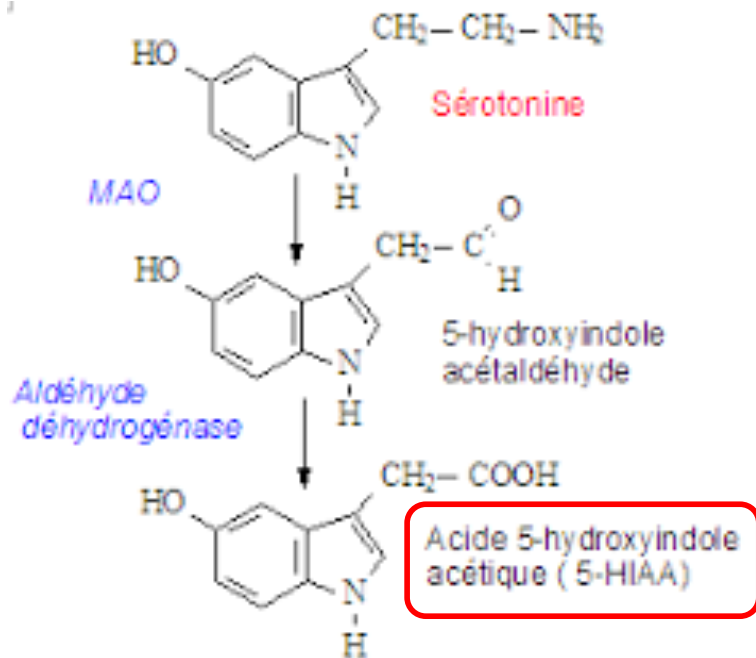
**Alcohol flush reaction after drinking**

# Sd Carcinoïde

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

Dosage des métabolites de la sérotonine :

**5HIAA** urinaires ou plasmatiques



## CONSEQUENCES DU SD CARCINOÏDE NON TRAITÉ

### Carence nutritionnelle

Niacine (vitamine B3) : pellagre, dermatite, diarrhée, démence, ataxie, insomnie, confusion  
Autres vitamines liposolubles : A, D, E, K

### Cœur carcinoïde

Si 5 HIAA > 300 µmol/24h et > 3 flush /jour  
Intérêt dosage NTproBNP et Echocardiographie  
Atteinte des valves droites

### Crise carcinoïde

↑ flush, altération de la thermorégulation,  
bronchospasme et instabilité hémodynamique

### Fibrose (mésentérique, péritoine, rétro péritoine, cutanée)

Occlusion, ischémie, volvulus,...

**Atteinte fonctions cognitives / myopathie proximale**

# Insulinome

Insuline

## EPIDEMIOLOGIE

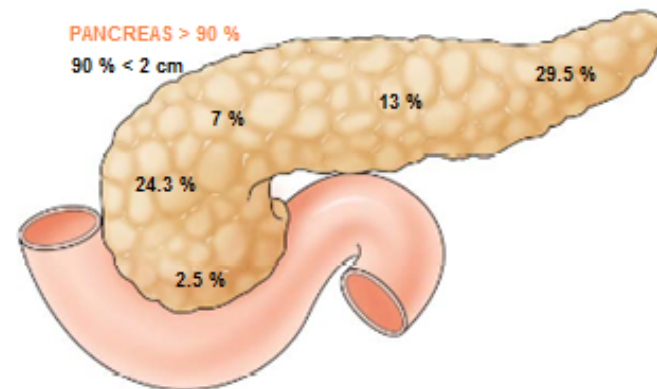
1<sup>ère</sup> TNEp fonctionnelle : 1-4/millions/an  
> 90 % : tumeur bénigne

5 % patients ont une NEM1

♀ > ♂

Age moy : 40-45 ans (sporadique)

## LOCALISATION



AUTRES LOCALISATIONS : duodénum, antre, hile de la rate

## Sd FONCTIONNEL

### Manifestations neuro-psychiques (= neuro glucopénique)

- Troubles visuels
- Confusion/coma
- Convulsion
- Déficit neurologique /paresthésie
- Céphalée
- Tremblement
- Irritabilité

### Signes adrénurgiques

- Asthénie
- Sueurs
- Pâleur
- Tachycardie / palpitations
- Fringales

### Prise de poids





# Insulinome

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

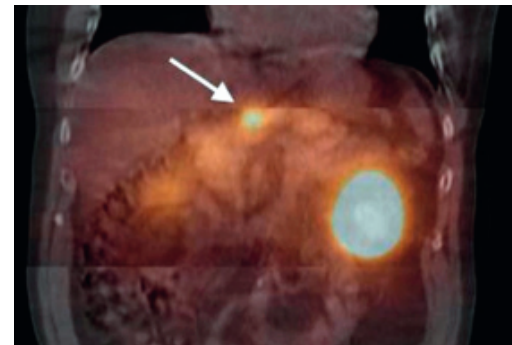
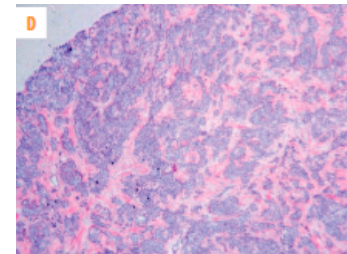
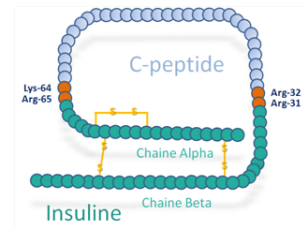
### Triade de Whipple :

Hypoglycémie < 0,5 g/L  
 + signes neuro glucopéniques  
 + amélioration après resucrage

### Mise en évidence, de façon concomitante :

Glycémie < 0,45 g/L  
 + ↑ insulinémie > 5 mUI/L (36 pmol/L)  
 + ↑ pro insuline > 20 pmol/L  
 + ↑ peptide C > 0,6 ng/mL (0,2 nmol/L)  
 + corps cétonique = 0

### Epreuve de jeun (72 h)



Correspondances en Métabolismes Hormones Diabète et Nutrition - Vol. XV - n° 8 - octobre 2011

## Sensibilité de l'imagerie pour le diagnostic des insulinomes

	TEP GLP-1R (n = 43)	Scanner (n = 43)	IRM (n = 25)	EUS (n = 25)	SRS (n = 41)
Sensibilité (%)	97,9	74,4	56,0	84,0	19,5
IC <sub>95</sub>	87,7-99,9	58,8-75,6	34,9-75,6	63,9-95,5	8,8-34,9
p	NA	0,006	0,006	0,125	< 0,001

EUS : échocendoscopie ; SRS : scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. ENETS 2019 - D'après Brabander T et al., session 7



# Gastrinome

**Gastrine**

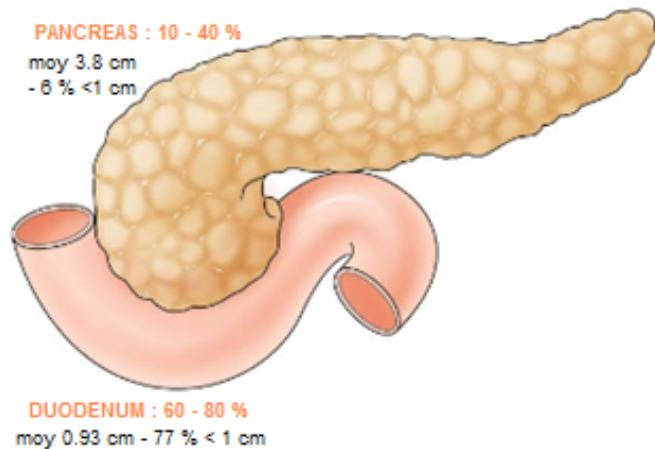
## EPIDEMIOLOGIE

2<sup>ème</sup> TNEp : 0,5 – 2/millions/an  
1<sup>ère</sup> TNEp maligne

> 50 % patients ont une NEM1

Age moy : 48 – 55 ans (sporadique)

## LOCALISATION



**EXTRA-PANCREATIQUE** : estomac, canal biliaire, poumon, cœur ...

## Sd FONCTIONNEL = Sd de ZOLLINGER-ELLISON

**Ulcère duodéal** (jamais estomac)

Complicqué, résistant

Étendu au 2<sup>ème</sup> duodénum

Récidivant

Pas *Helicobacter pylori*

Pas AINS

Début banal

**Oesophagite** fréquente et sévère (75-98 %)

**Diarrhée** fréquente (30 – 73 %)

Sensible aux IPP

Isolée (3%)

**Douleurs abdominales** (75-98 %)

**Saignements** (44-75 %)

**Nausées/vomissements** (10-30%)

**Perte de poids** (7-53%)

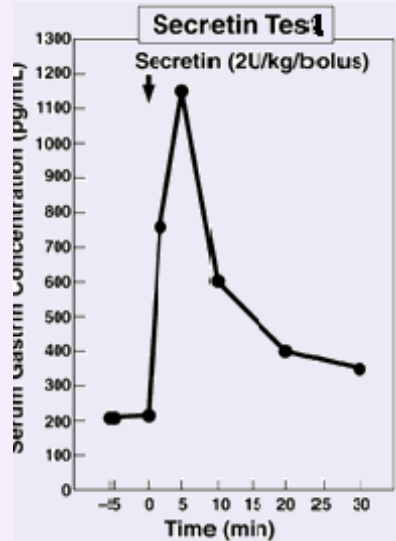
# Gastrinome

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

↑ ou Nle gastrinémie à jeun  
↑ acidité gastrique

### Test à la Sécrétine :

Perf de 3UI/kg/h pendant 1 h ou 2UI/kg bolus  
Gastrinémie : -15' ; 2' ; 5' ; 10' ; 15'



Gastrine > 200 pg/mL

NB : arrêt des IPP 5 j avant

Autres causes ↑ gastrine

Acide ↓ (hypo ou achlorhydrie)

Atrophie fundique

Maladie Biermer

IPP

Acide ↑

UD à Helicobacter pilorii

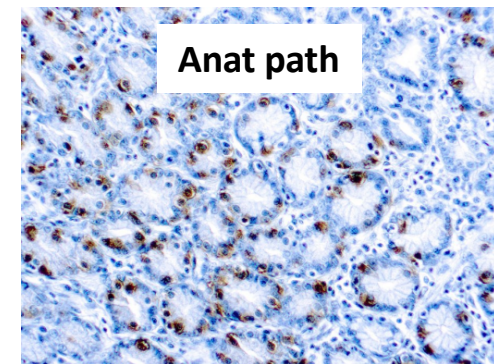
Sténose gastrique

Grêle court

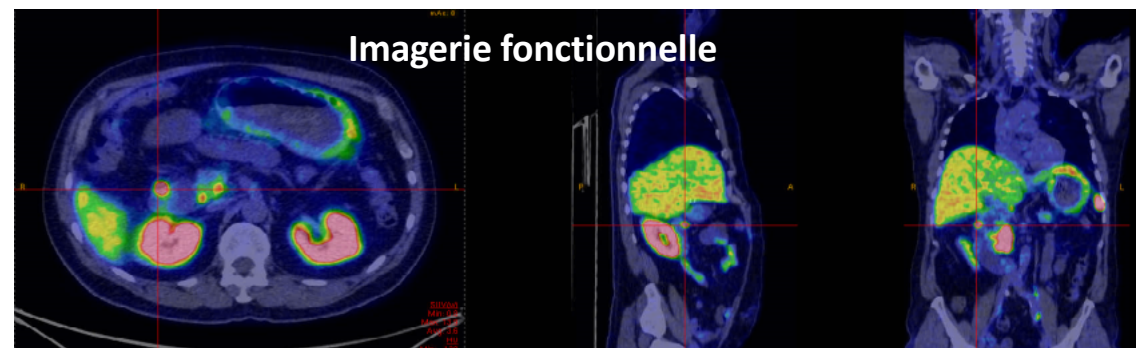
Insuf rénale



Echo Endoscopie



Anat path



# Glucagonome

**Glucagon**

## EPIDEMIOLOGIE

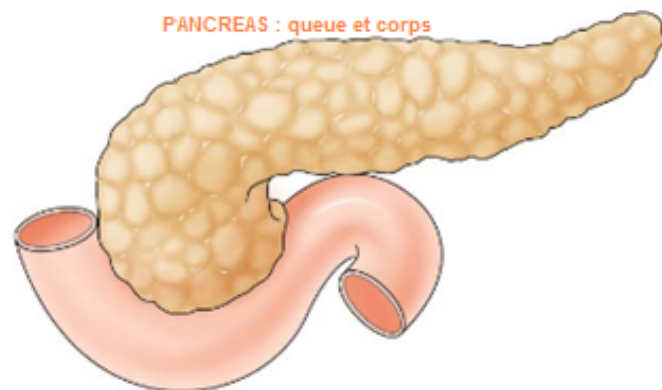
Rare : 1 cas / 20 millions/an

3 % : NEM1 (VHL)

TNE non fonctionnelle

Age moy : 53 ans

## LOCALISATION



## Sd FONCTIONNEL

### Manifestations cutanées (90 %)

#### Erythème nécrotique migrateur :

Nécrose superficielle de l'épiderme aux points de friction et de traumatisme, évoluant en 1 à 4 semaines

Chronique, récurrent, surinfecté, prurigineux

Autres : alopecie, dépilation pubienne et axillaire, dystrophie des ongles et des cheveux, conjonctivite, glossite, stomatite, perlèche

### Amaigrissement (96 %)

### Manifestations thrombo-emboliques (24 %)

### Diarrhée (14 %)

### Douleurs abdominales (11 %)

### Troubles psychiques



# Glucagonome

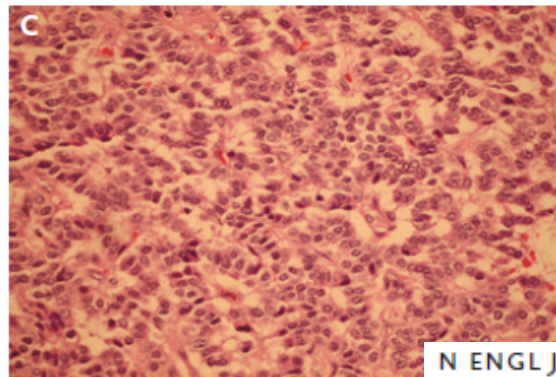
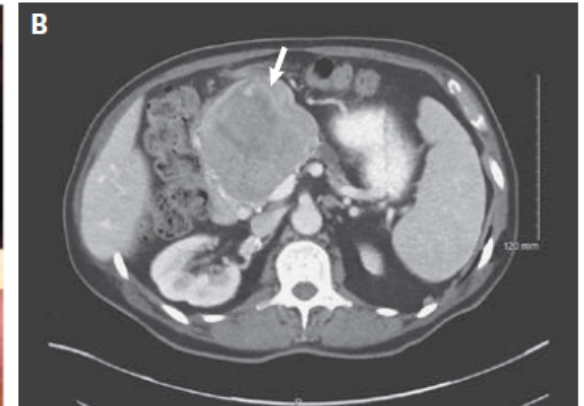
## Glucagonoma-Associated Rash



**Figure 1** Necrolytic migratory erythema located on the trunk of a patient with glucagonoma syndrome.



**Figure 2** Necrolytic migratory erythema located on the legs of a patient with glucagonoma syndrome *JEADV* 2016, 30, 2016-2022



# Glucagonome

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

### Diagnostic étiologique

↑ glucagonémie , souvent > 1000 pg/mL  
(N<150)

↑ proglucagonémie

Souvent : ↑ insuline, PP, SMS, ACTH, VIP, CT

### Anomalies biologiques associées

Diabète (87 %), sévérité variable

Hypoprotidémie, hypoalbuminémie (81 %)

Hypolipémie

Anémie (61 %)

Zinc Nle, ↑ VS

### Diagnostic différentiel :

Glucagon < 500 pg/mL :

Décompensation d'un diabète (sauf pancréatopathie)

↓ catabolisme du glucagon (insuf rénale, hépatique)

Maladies graves catabolisantes (infection, stress, brûlure)

Hyperglucagonémie familiale

Glucagon > 1000 pg/mL :

Cirrhose avec anastomose porto cave

**Table 2** Diagnostic criteria of glucagonoma syndrome. Any of the major criteria should prompt thorough assessment for glucagonoma

Major criteria	Minor criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>• Imaging study confirming presence of pancreatic tumour</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• New-onset diabetes mellitus</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevated glucagon levels (1000s)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Decreased zinc levels</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Necrolytic migratory erythema</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hypoaminoacidemia</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Personal history of Multiple endocrine neoplasia, Type I</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Non-specific weight loss</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diarrhoea</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angular stomatitis or cheilitis</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Unexplained pulmonary emboli</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Anaemia (normochromic, normocytic)</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neuropsychiatric disorders</li></ul>
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Elevated chromogranin A or neuron-specific enolase levels</li></ul>

*JEADV* 2016, 30, 2016-2022

# VIPome

VIP

## EPIDEMIOLOGIE

Rare : 1 cas / 10 millions/an

♀ > ♂

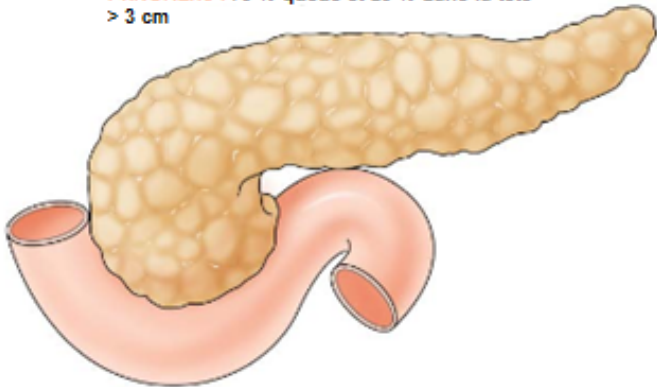
Moy ~ 50 ans

5% NEM1

70-90 % forme malignes

## LOCALISATION

PANCREAS : 75 % queue et 25 % dans la tête  
> 3 cm



EXTRA PANCREATIQUE : bronche, colon, foie, système sympathique; surrénales, thyroïde, hypophyse

## Sd FONCTIONNEL

**Syndrome WDHA** = Watery Diarrhea, Hypokaliemia, Achlorhydria

**Syndrome de Verner et Morrison** = choléra pancréatique

### Diarrhée Profuse (54,5 %)

Déshydratation (45-95 %)

Hypokaliémie (70-100%)

Achlorhydrie (35-76%)

Hypophosphatémie

Hypomagésémie

Acidose métabolique

=> Acidose métabolique hyperchlorhémique, hypokaliémique

### Cutanées :

Flush du visage (8%)

Rash cutané

Nausée, vomissement, douleur de dos, ballonnements, insuf rénale, confusion, perte de poids

# VIPome

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

**Diagnostic étiologique : ↑ VIP**

**Anomalies biologiques associées :**

Hypercalcémie (25-50 %)

Hypomagnésémie (tétanie)

Hyperglycémie (20-50 %)

Hypokaliémie (45,6 %)

Achlorhydrie (42,4 %)

Insuffisance rénale

# Somatostatine

## Somatostatine

### EPIDEMIOLOGIE

Rare : 1 cas / 40 millions/an

54 ans (D) ; 51 ans (P)

♂ : 58 % TNEd et 40 % TNEp

16 % NF1

16% NEM1

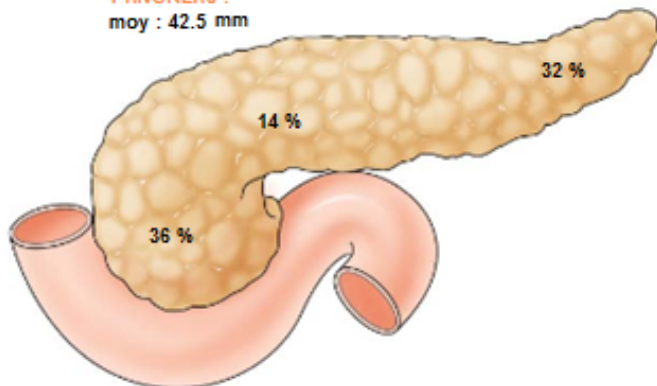
Sclérose tubéreuse de Bourneville

Von Hippel Lindau

HIF2A (paragangliome + polycytémie)

### LOCALISATION

PANCREAS :  
moy : 42.5 mm



DUODENUM (ampoule de Vater) +++ 15-20 mm

AUTRES : jéjunum, estomac, vésicule,  
CMT, bronche, paragangliome

### Sd FONCTIONNEL

Douleurs abdominales (50 %)

Ictère (23 % D)

Hémorragie digestive (22 % des D)

Diabète (75 %) / hypoglycémie à jeun

Lithiases vésiculaires (59 % P, 27 % D)

Diarrhée avec stéatorrhée (P)

Amaigrissement

Hypochlorhydrie gastrique



# Somatostatine

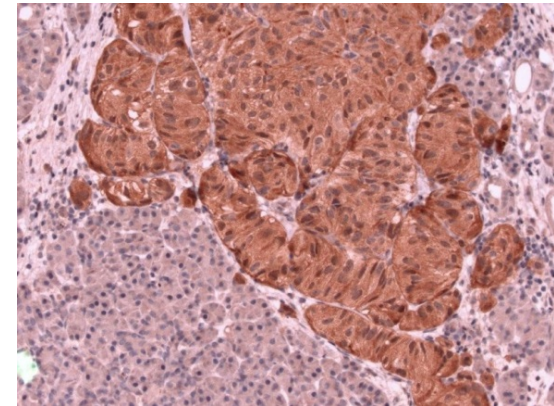
## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

**Diagnostic étiologique : ↑ Somatostatine (10 %)**  
Surtout pour les localisations pancréatique

**Anomalies biologiques associées :**

Hyperglycémie – diabète

Hypoglycémie



# ACTHome

## ACTH ou CRH

### EPIDEMIOLOGIE

Rare

10-15 % des Sd de Cushing sont paranéoplasiques (surtout ACTH, sécrétion CRH rare < 1%)

1-2 % des TNE d'origine pulmonaire présentent un SCPN

Sd FONCTIONNEL = Sd de CUSHING PARANEOPLASIQUE

### Syndrome de Cushing :

Faiblesse musculaire

HTA

Peau fragile

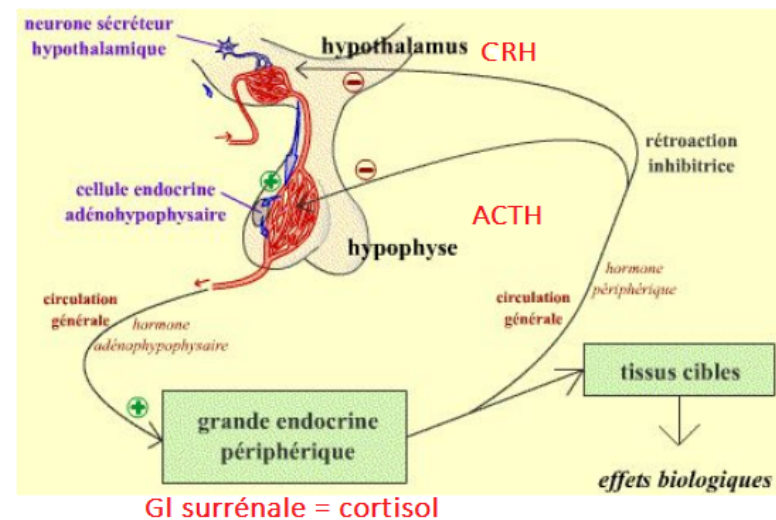
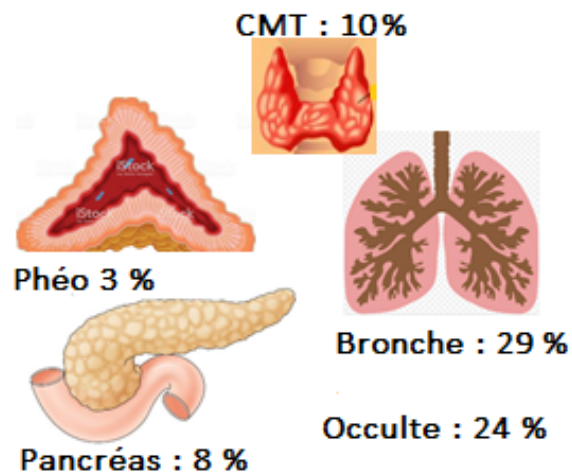
Multiples hématomes

Troubles neuro psychiatrique

Infections

Thrombose / hémorragie

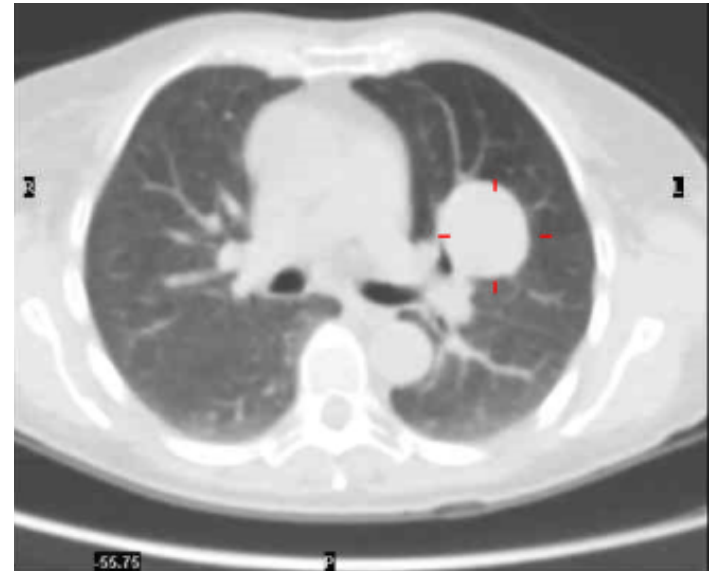
### LOCALISATION



# ACTHome

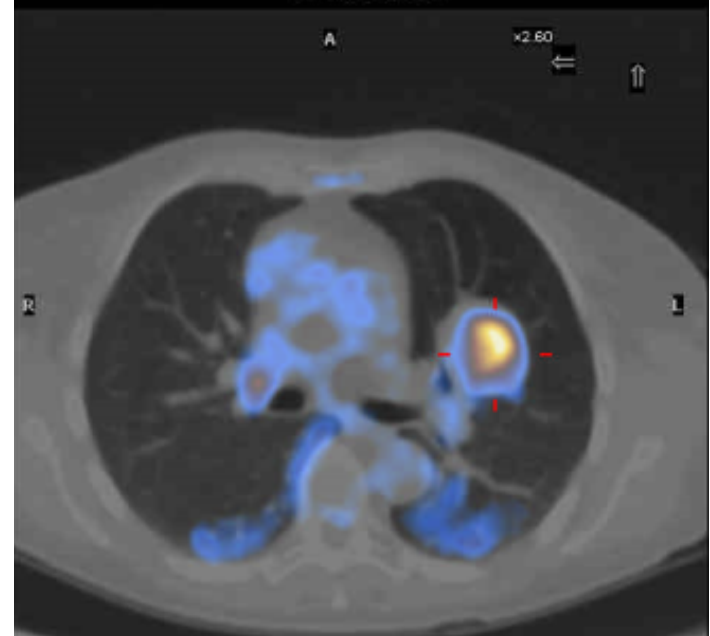


Facial plethora in a patient with Cushing syndrome before and after surgery. With permission from Ali Afshari and Constantine A. Stratakis, NIH



-55.75

CT Transaxials



x2.60

Images personnelles



# ACTHome

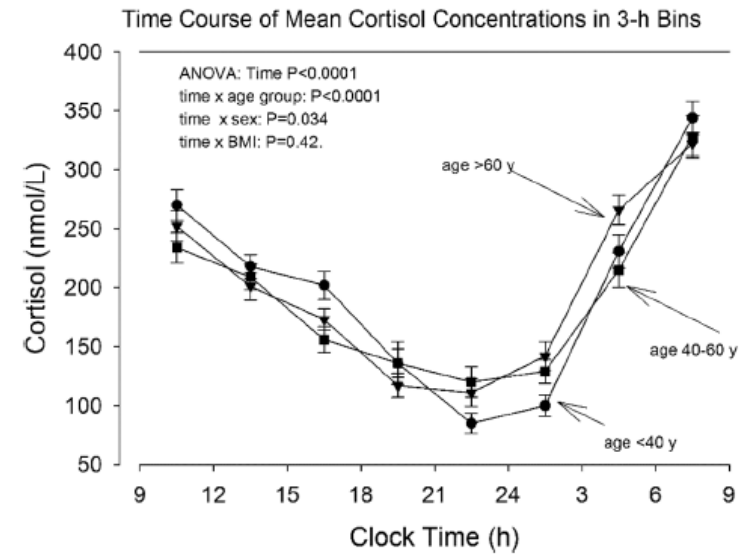
## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

### Biologie standard

Hypokaliémie  
Diabète

### Hormonologie

Abolition du rythme nyctéméral du cortisol et de l'ACTH  
Élévation du cortisol libre urinaire des 24h00  
Absence de freination à la dexaméthasone



*Endocrine Connections*  
(2017) 6, 500–509

Hormonologie - Dosages urinaires		Normes	
<input type="checkbox"/> Diurèse	5.00		L
<input type="checkbox"/> Temps de recueil	24H		
<input type="checkbox"/> Cortisol Libre Urinaire /Litre	4500	< 70 µg/24h	µg/L
<input type="checkbox"/> Cortisol libre urinaire	22000		µg/24H
<input type="checkbox"/> Créatinine	2.1	3.9-9.4	mmol/L
<input type="checkbox"/> Créatinine	10.5	5.9-14.1	mmol/24H

ACTH	65	08:00	Base 8H : 5 à 49 ng/L
	187	12:00	
	181	16:00	
	175	20:00	
	175	23:00	
Cortiso	↑ 1414	08:00	43-224 µg/L
	↑ 1349	12:00	
	↑ 1366	16:00	
	↑ 1276	20:00	
	↑ 1281	23:00	

# GRHome

## GHRH ou GH

### EPIDEMIOLOGIE

Rare :  
Production ectopique de GHRH ou de GRH  
TNE pancréatique ou bronchique dans 2/3 cas  
Bon pronostic : 50 % des TNE développent des Métastases  
Contexte de NEM1

### Sd FONCTIONNEL = ACROMEGALIE

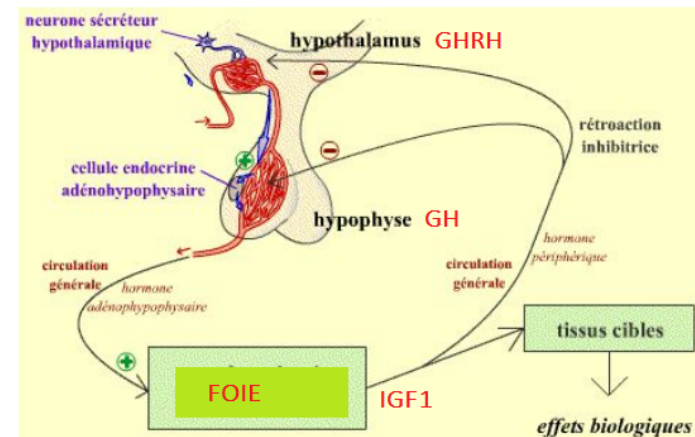
**Douleurs articulaires et musculaires**

**Sueur**

**Sd dysmorphique**

Épaississement mains et pieds  
Facies évocateur  
Augmentation de l'articulé dentaire  
Prognatisme ...

### LOCALISATION





# GRHome

## CONFIRMATION DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

### Biologie standard

Diabète

### Hormonologie

↑ IGF1

Absence de freination de la GH /HGPO

↑ GH urinaire / 24h



**FIGURE 1.** On the left, patient when he was a tenor. In the center, year 2000, when the patient was a baritone. In the right, year 2010, when he was a bass.  
© 2019 The Voice Foundation. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.  
<https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.03.010>

# Conclusion

# Comment les reconnaître ?

## Clinique

**Flush**  
**Diarrhée**  
**Bronchospasme**  
**Valvulopathie cardiaque**

↓  
Syndrome  
carcinoïde



Sd de Cushing  
paranéoplasique

**HTA**  
**Amyotrophie**  
**Hématome**  
**Diabète ...**

**HTA**  
**Sueur**  
**Sd dysmorphique**  
**Diabète ...**

Acromégalie

Insulinome

**Hypoglycémie**

Glucagonome

**Diabète**  
**Perte de poids**  
**Erythème migratoire**  
**nécrotique**

Sd de Zollinger-Ellison  
(gastrinome)

**Ulcère à répétition**  
**diarrhée**

VIPome

**Deshydratation**  
**Diarrhée sévère**



# Comment les confirmer ?

## Biologie

Localisation

régression sous traitement



### Syndrome carcinoïde

5 HIAA

Grêle

Poumon

VIP

Duodéno-  
pancréatique

VIPome

CLU

poumon

Sd de Cushing  
paranéoplasique

IGF1

Duodéno-  
pancréatique  
poumon

Acromégalie

glycémie

pancréatique

Insulinome

glucagon

Duodéno-  
pancréatique

Glucagonome

gastrine

Duodéno-  
pancréatique

Sd de Zollinger-Ellison  
(gastrinome)

**Je vous remercie pour votre attention**