

# Traitement du syndrome de Cushing paranéoplasique

9 avril 2016 - RENATEN LR

Dr GILLY Olivier  
Service Maladies Métaboliques et  
Endocriniennes  
CHU Nîmes

# Etiologies des syndromes de Cushing

## ACTH dépendants

Maladie de Cushing (60-70%)

**Syndrome paranéoplasique (5-10%)**

## ACTH indépendants (20-30%)

Adénome surrénalien

Hyperplasie des surrénales

(iatrogènes)

# Particularités du Syndrome de Cushing paranéoplasique

- Sécrétion ectopique d'ACTH (exceptionnel CRH)
- 50% de tumeurs thoraciques
- 20-40% de tumeurs occultes
- Variabilité du degré de différenciation: pronostic

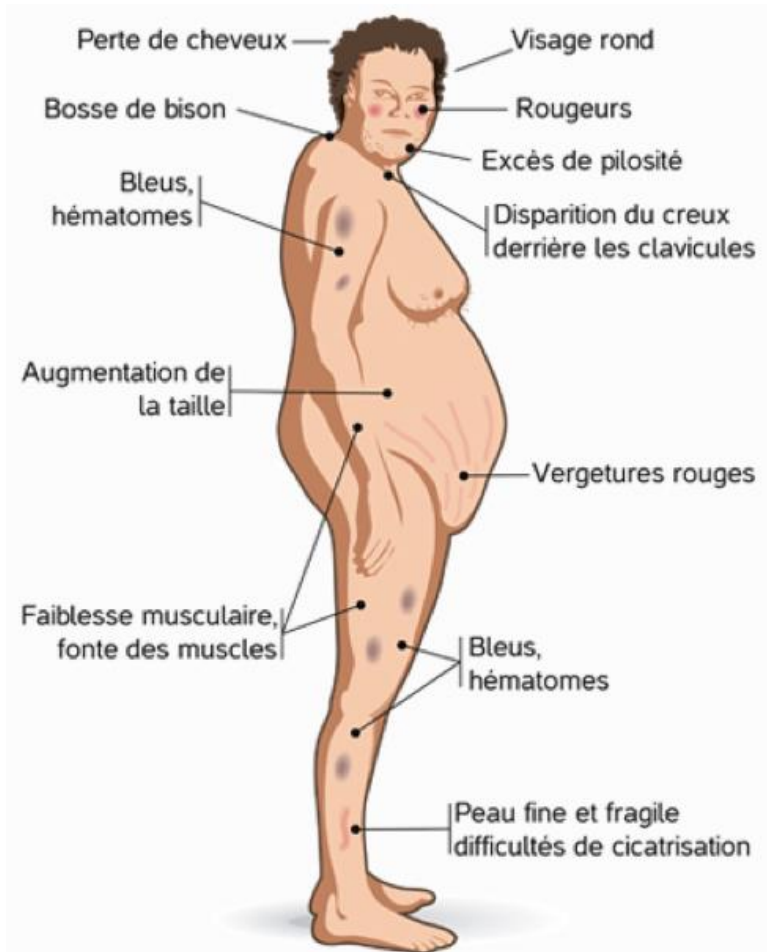
# Etiologies du Syndrome de Cushing paranéoplasique

Séries	Aniszewski	Isisori	Ilias	Tabarin
Nb de cas	106	44	90	22
Occulte (%)	22	32	44	41
C. Br. petites cellules (%)	13	18	4	15
TNE Br bien différencié (carcinoïde) (%)	29	36	48	40
TNE thymique (%)	6	5	7	15
TNE pancréatique (%)	19	8	10	10
CMT (%)	10	8	3	5
Phéo (%)	3	3	7	0
Autres (%)	20	22	21	15

Ilias I. JCEM. 2005; 90: 4955-4962.

Isidori AM. JCEM 2006; 91 (2): 371-377.

# Signes cliniques et biologiques



- Rupture du cycle nyctéméral du cortisol (élevé à 23H)
- Cortisol libre urinaire des 24h élevé
- Absence de freination à la DXM 1mg (freinage minute)
- ACTH normal ou élevé
- Non stimulable par le CRH
- Non freinable par DXM 8mg (freinage fort)

# Particularités du Syndrome de Cushing paranéoplasique

Clinique plus intense fonction du niveau de sécrétion

Hypercatabolisme: amyotrophie, ecchymose, vergetures pourpre,  
fragilité cutanée, ostéoporose,

Hypokaliémie, HTA avec oedème, diabète

AEG, Amaigrissement > prise de poids

Trouble psychiatrique

Mélanodermie

# Traitements médicamenteux

## Agissant sur la sécrétion d'ACTH (hypophyse)

Pasireotide (Signifor)  
Cabergoline (Parlodel)

## Agissant sur la sécrétion de cortisol (surrénale)

Métyrapone (Métopirone)  
Ketoconazole (Nizoral)  
Op'DDD, mitotane (Lysodren)  
Etomidate

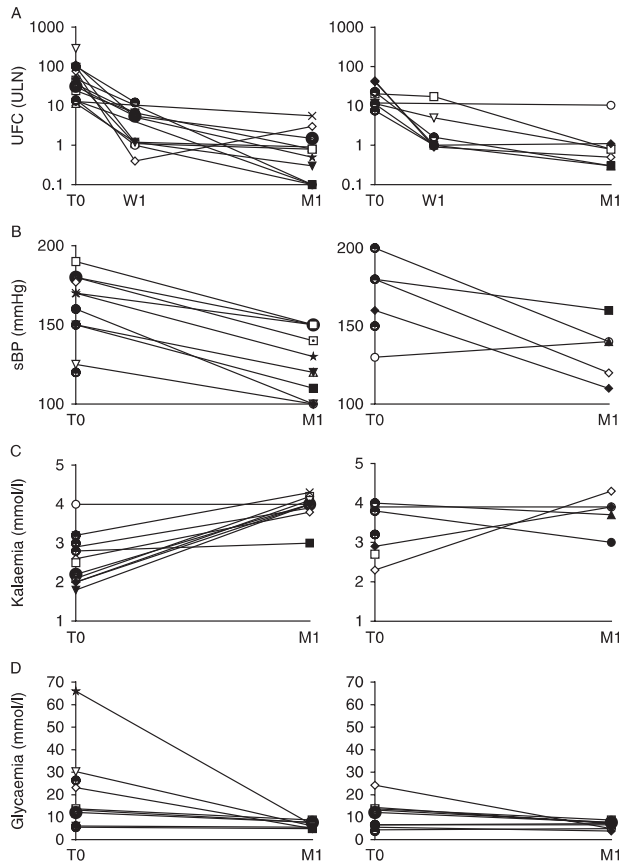
## Agissant sur récepteur au cortisol (périphérie)

RU486, mifepristone

	Délai d'action	Effets indésirables	Posologie moy
Kétoconazole (NIZORAL)	Heure (inhibiteur enzymatique)	Sévère < 5% Hépatite toxique +++ 20% intolérance IAM ++	400-1600 mg/j
Metyrapone (METOPIRONE)	Heure (inhibiteur enzymatique)	Digestifs, hypokaliémie Hirsutisme chez la femme	500mg à 6g/j
Mitotane (LYSODREN)	Mois (adrenolytique)	Toxicité hépatique, hématologique, neurologique Marge thérapeutique étroite	4-6 g/j
Mifepristone (RU486)	Heure	Difficulté à titrer (pas de marqueur biologique) Hypokaliémie, œdème, trouble digestif, HTA	300-1200 mg/j
Etomidate	Heure (inhibiteur enzymatique)	IV en réanimation	Bolus 3-5 mg puis 0,03-0,10 mg/kg/h



# Ketoconazole et metyrapone



**Figure 1**

Time course of urinary free cortisol (UFC) (A), systolic blood pressure (sBP) (B), kalaemia (C) and glycaemia (D) in patients with ectopic ACTH syndrome (left panels) and adrenal carcinomas (right panels). T0, initiation of anticortisol treatment; W1 and M1, 1 week and 1 month after initiation of anticortisol treatment respectively.

Contrôle rapide entre 1 semaine à 1 mois  
hypercortisolisme  
Série de 14 cas sd cushing par sécrétion ectopique  
Kétoconazole 1000 mg/j - Metyrapone 2500 mg/j

Corcuff JB. EJE. 2015; 172 (4):473-481.

37 patients, multicentriques

Baisse cortisol de 43%

Dose moyenne de metyrapone 1500 mg

25% effets indésirables (dig)

Daniel E. JCEM. 2015. 100 (1): 4146-4154

18 malades sécrétion ectopique

70% des patients baisse significative des CLU

Metyrapone dose moyenne de 4000 mg/j

Efficacité clinique, tolérance acceptable

Verhelst JA. Clinical endocrinology. 1991; 35: 169-178

# Mifepristone

- 12 patients avec Sécrétion ectopique d'ACTH
- Durée médiane 5,5 mois (0,3-18 mois)
- Tous patients améliorés cliniquement.
- 1/3 cas hypokaliémie
- Pas de données au long cours

Patient No.	Sex/age	Dose mg/day	Previous treatments	Duration months	High BP	Hypokalemia	Adrenal insufficiency	Diabetes
18	M/36	5-22 mg/kg		10			d	
19	M/42	5-22 mg/kg		12				
20	F/63	5-22 mg/kg		4			d	
21	F/55	5-22 mg/kg		2.5				
22	F/46	800-1,600		0.3				
23	M/25	5-20 mg/kg	m+chemotherapy	2.5	f	f		f
24	F/2	75-300	none	2	f	-		f
25	F/46	600	chemotherapy	2	d	d		f
26	F/37	800	chemotherapy	10	d	d		-
27	M/55	400-600	E+m	1	f	d		f
28	F/43	600	K	2	d	d		f
29	F/38	400-800	K	18	d	d		-

# Mitotane

36 patients monocentrique 1990-2006

Suivi moyen  $8,04 \pm 9,6A$

Poso moy  $3,3 \pm 1,2g/j$ . Mitotanémie moy:  $10,4 \pm 6,5$  ug/ml (2-15,5)

Délai moyen pour normaliser le CLU:  $130 \pm 85j$

46% effets indésirables

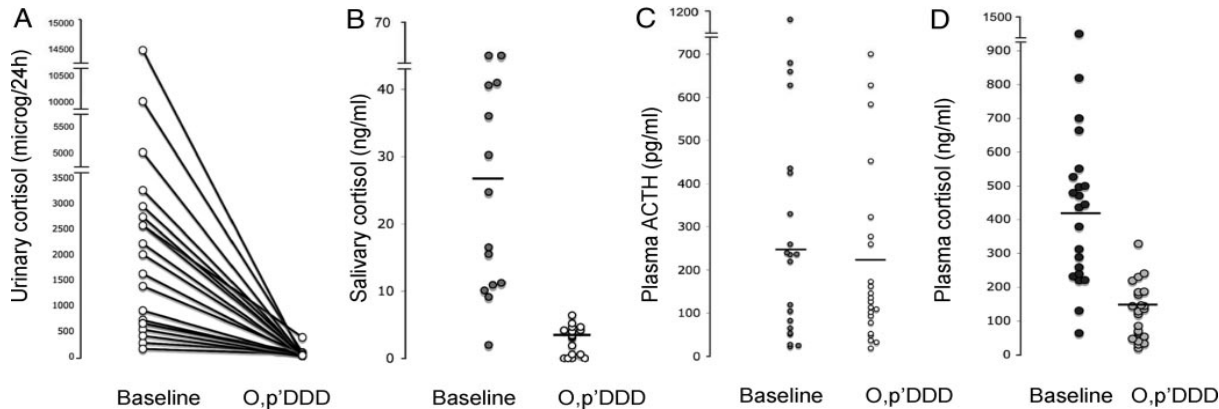


FIG. 1. Hormonal response in patients receiving O,p'DDD. Twenty-four-hour urinary cortisol (A), early morning salivary cortisol (B), early morning plasma ACTH (C), and early morning plasma cortisol (D) at baseline (*left panels*) and during O,p'DDD treatment (*right panels*).

- Mitotane efficace mais long délai d'action
- Place dans les tumeurs occultes?

# Traitement chirurgical

- Traitement étiologique:
  - En l'absence de métastase la chirurgie de la tumeur primitive permet 76% de guérison
  - Problème: Zeiger MA. Surgery. 1992; 112:994-1000
    - tumeur occulte
    - tumeur d'emblée métastasée ou non résécable.
- Surrénalectomie bilatérale:
  - Intolérance médicamenteuse ou non contrôle de l'hypercortisolisme
  - En urgence « sauvetage » Sd de Cushing sévère, évolutif mettant en jeu le pronostic vital
  - Coelioscopie, équipe entraînée
  - Morbi mortalité largement améliorée. Mortalité de 0-8%
  - Mortalité supérieure dans les sécrétions ectopiques p/r maladie Cushing (malignité et sévérité de l'hypercorticisme)

Ritzel K. JCEM. 2013; 98 (10): 3939-3948

# Autres traitements

Radiothérapie

Chimiothérapie

Radio-interventionnel (radiofréquence,  
cryoablation...)

# Stratégie thérapeutique

Selon sévérité du syndrome de Cushing / caractère résécable.

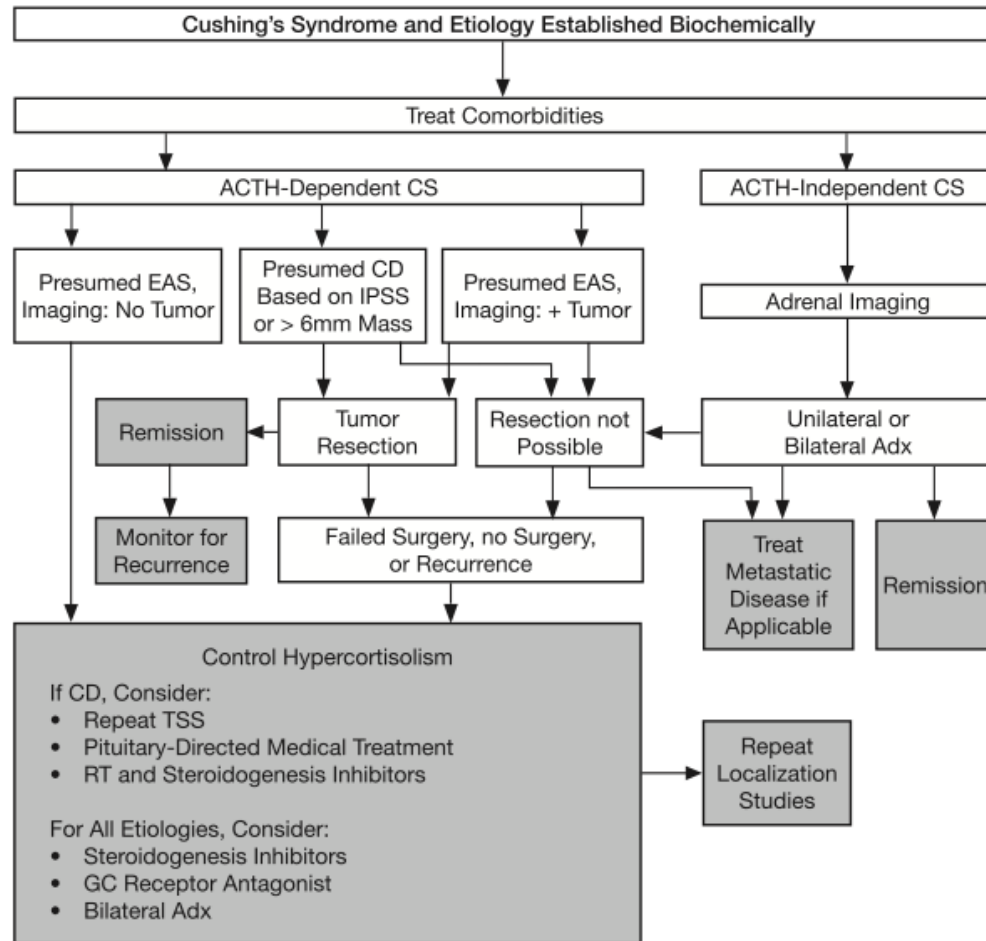
## Sd de Cushing non aigu:

- Monothérapie en 1ere intention (kétocazole ou metyrapone),
- Traitement étiologique si possible

## Sd de Cushing aigu:

- **Traitement symptomatique:** HTA, hypokaliémie, diabète, thrombose, infection...
- **Combinaison d'anticortisoliques de courte durée d'action** (ketoconazole, metyrapone, mifepristone) +/- **longue durée d'action** (mitotane)
- Etomidate possible si en réanimation
- **Place de la surrénalectomie bilatérale (timing +++)** si échappement.

# Stratégie thérapeutique



# Analogues de la somatostatine - Cabergoline

- Octreotide diminution de la sécrétion ectopique d'ACTH, sans modification de taille. Efficacité limitée.

Von Werder K. Metabolism. 1996. 45-129.

Bertagna X. JCEM. 1989. 68:988.

- Cabergoline plus lanreotide for Ectopic Cushing's Sd

Pivonello R. NEJM. 2005; 352; 23: 2457-2458

- Complete clinical and biochemical control with cabergoline and octreotide in patient with ectopic ACTH syndrome before surgery.

Modica R. Journal of Endocrinological Investigation. 2015. 38 (3): 373-374

- Mifepristone improves octreotide efficacy in resistant Ectopic Cushing's Syndrome

Andreas G. Cases Reports in Endocrinology. 2016





CORRESPONDENCE

## Reversal of Cushing's Syndrome by Vandetanib in Medullary Thyroid Carcinoma

N Engl J Med 2013; 369:584-586 | August 8, 2013 | DOI: 10.1056/NEJMc1301428

- Homme 58 ans CMT métastasé avec Sd Cushing par sécrétion ectopique ACTH
- Echec de metyrapone, mitotane, ketoconazole et analogue SMS
- Essai de Vandetanib (surrenalectomie bilatérale impossible TVP)
- Effet anti-sécrétoire net avant effet anti-tumoral

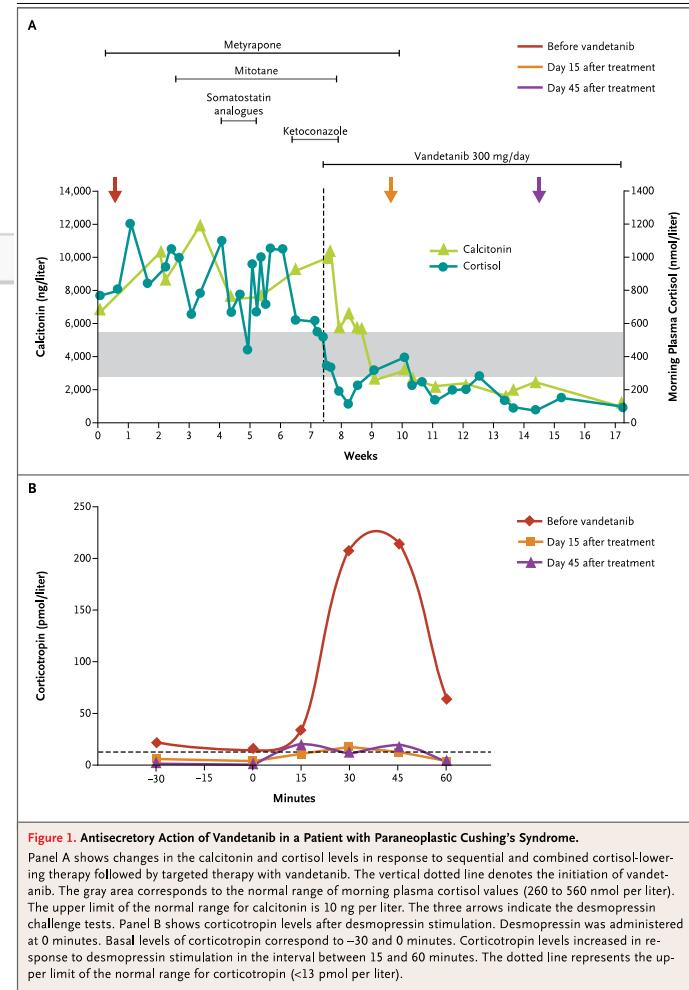


Figure 1. Antisecretory Action of Vandetanib in a Patient with Paraneoplastic Cushing's Syndrome.

Panel A shows changes in the calcitonin and cortisol levels in response to sequential and combined cortisol-lowering therapy followed by targeted therapy with vandetanib. The vertical dotted line denotes the initiation of vandetanib. The gray area corresponds to the normal range of morning plasma cortisol values (260 to 560 nmol per liter). The upper limit of the normal range for calcitonin is 10 ng per liter. The three arrows indicate the desmopressin challenge tests. Panel B shows corticotropin levels after desmopressin stimulation. Desmopressin was administered at 0 minutes. Basal levels of corticotropin correspond to -30 and 0 minutes. Corticotropin levels increased in response to desmopressin stimulation in the interval between 15 and 60 minutes. The dotted line represents the upper limit of the normal range for corticotropin (<13 pmol per liter).

Baudry C. NEJM. 2013; 369 (6): 584-6

Nella AA. JCEM. 2014; 99 (9): 3055-9

Pitoia F. Arch Endocrinol Metab. 2015; 59 (4): 343-6

# Conclusion

## Penser au Sd de Cushing paranéoplasiques

- Pour améliorer l'état général des patients
- Prévenir les complications graves et parfois mortelles de ceux ci
- Arsenal thérapeutique disponible
- Collaboration multidisciplinaire

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**