



**HAL**  
open science

# Profil clinico-biologique des patients atteints d'un syndrome de Cushing paranéoplasique dans le cadre d'un carcinome pulmonaire à petites cellules

Oxana Shestaeva

► **To cite this version:**

Oxana Shestaeva. Profil clinico-biologique des patients atteints d'un syndrome de Cushing paranéoplasique dans le cadre d'un carcinome pulmonaire à petites cellules. Médecine humaine et pathologie. 2010. dumas-00633716

**HAL Id: dumas-00633716**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00633716>**

Submitted on 19 Oct 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Université Joseph Fourier**  
**Faculté de Médecine de Grenoble**

**Année 2010**

**N° d'ordre**

**PROFIL CLINICO-BIOLOGIQUE DES PATIENTS ATTEINTS D'UN  
SYNDROME DE CUSHING PARANÉOPLASIQUE DANS LE CADRE  
D'UN CARCINOME PULMONAIRE À PETITES CELLULES**

**THÈSE**

**PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**DIPLÔME D'ETAT**

**Oxana SHESTAEVA**

**Née le 15/05/1980 à BAIKALSK (RUSSIE)**

**Thèse soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Grenoble le : 28/10/2010**

**DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :**

**Madame le Professeur Mireille MOUSSEAU**

**Présidente du Jury**

**Monsieur le Professeur Denis MORO-SIBILLOT**

**Directeur de thèse**

**Monsieur le Professeur Olivier CHABRE**

**Madame le Docteur Hélène MIGNOTTE**

**Monsieur le Docteur Paolo FONTI**

## Remerciements

Je remercie vivement Madame le Professeur MOUSSEAU de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous témoigne ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Je remercie Monsieur le Professeur MORO-SIBILLOT pour m'avoir proposé le sujet de cette thèse et accepté d'en diriger l'élaboration. Grace à vous j'ai découvert un vif intérêt pour la recherche clinique. J'ai pu apprécier votre disponibilité, vos conseils, votre bonne humeur et vos compétences. Je vous en suis très reconnaissante.

Je remercie Monsieur le Professeur CHABRE d'avoir accepté de faire partie de ce jury et d'apporter son savoir pour juger ce travail.

Je remercie Madame le Docteur MIGNOTTE pour sa très grande disponibilité et ses encouragements. Je vous suis très reconnaissante de m'avoir fourni la très grande partie des données, issues du fichier que vous avez construit et enrichi pendant de nombreuses années.

Je remercie Monsieur le Docteur FONTI d'avoir accepté de participer à ce jury. J'ai pu apprécier votre gentillesse et votre disponibilité au cours du stage de médecine générale que j'ai effectué dans votre cabinet.

*моим родителям Римме и Сергею*

*за веру и безграничную любовь*

*брату Роману*

*самой драгоценной Надежде на свете*

*à mon Florent*

*à Stéphane*

## Table des matières

Remerciements .....	2
Table des matières .....	4
Introduction .....	6
Objectif de la thèse .....	6
Les cancers bronchiques.....	6
Cancer bronchique à petites cellules (CPC).....	7
Syndromes paranéoplasiques dans les CPC .....	8
Syndrome de Cushing (SDC).....	8
Syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP).....	10
Patients et Méthodes.....	12
Critères diagnostiques .....	12
Sélections des patients.....	13
Les données cliniques.....	13
Données démographiques sur la population étudiée .....	13
Caractéristiques tumorales et cliniques .....	14
Caractéristiques biologiques .....	14
Évaluation de la réponse .....	14
Analyse statistique.....	15
Résultats .....	16

Caractéristiques de la population .....	16
Profils clinique et biologique du groupe SCP .....	18
Les courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques.....	27
Les modèles multivariés.....	32
Paramètres pronostiques indépendants de la survie de la cohorte globale.....	32
Les paramètres pronostiques indépendants identifiés au sein du groupe SCP.....	32
Discussion .....	33
ANNEXES .....	42
ANNEXE 1 A IMPRIMER : TABLEAU 5.....	43
ANNEXE 2 .....	44
CONCLUSION.....	48
BIBLIOGRAPHIE .....	50

# **Introduction**

## ***Objectif de la thèse***

Cette étude a pour but de décrire les signes cliniques et biologiques ainsi que la réponse au traitement du syndrome de Cushing (SDC) dû à une sécrétion ectopique de l'ACTH (adrénocorticotropine) par les cellules tumorales dans le carcinome pulmonaire à petites cellules.

## ***Les cancers bronchiques***

Dans les pays occidentaux, les cancers bronchiques sont la première cause de mortalité par cancer chez l'homme. Chez la femme, ils représentent la troisième cause de mortalité par cancer après le cancer du sein et le cancer colorectal [1].

En France, le nombre estimé de cancer du poumon, en l'an 2000, s'est élevé à 27 743 cas dont 83% chez l'homme et 17% chez la femme [2].

La survie globale à 5 ans estimée sur la période entre 1974 et 1976, était de 12.5% et, entre 1996 et 2001, de 15.7% ce qui montre une amélioration discrète mais significative [3].

Sur le plan étiologique, le tabac semble être le facteur de risque le plus important. En effet, le risque relatif (RR) d'apparition d'un cancer bronchique chez un fumeur par rapport à un non fumeur est de 23.9 chez l'homme fumeur et de 8.7 chez la femme fumeuse. La proportion des cancers bronchiques attribuable au tabagisme est évaluée à 91% chez l'homme et 56.8% chez la femme [2].

Les autres facteurs de risque importants sont l'exposition professionnelle (amiante, arsenic, nickel, chrome) [2], des causes environnementales comme le radon [3], ou les radiations ionisantes.

## ***Cancer bronchique à petites cellules (CPC)***

Le CPC représente classiquement 15% à 25% de l'ensemble des cancers bronchiques [1,4,5].

Pour des multiples raisons encore mal précisées, notamment liées au changement de la classification anatomopathologique (certaines tumeurs sont reclassées dans le groupe des tumeurs neuroendocrines non à petites cellules), l'incidence des CPC a diminué ces 20 dernières années.

Le CPC se démarque des autres cancers primitifs pulmonaires sur les plans clinique et biologique par son temps de doublement rapide, sa dissémination hémotogène précoce et sa chimiosensibilité [9]. Il correspond au septième cancer par sa fréquence et à la quatrième cause de décès par cancer. Il survient le plus souvent chez l'homme après 60 ans.

Le principal facteur de risque de CPC est le tabagisme actif [1, 2]. Parmi les expositions professionnelles et domestiques qui augmentent le risque de cancer broncho-pulmonaires, le radon, le bis-chlorométhyle-éther et l'amiante semblent induire préférentiellement des CPC [1,6].

La survie d'un patient atteint d'un CPC en l'absence de traitement ne dépasse pas 6 semaines.

La médiane de survie des formes localisées de CPC traitées par chimioradiothérapie est de 18 mois, 9 mois pour les formes étendues après une polychimiothérapie [1].

Sur le plan histologique, le CPC appartient au groupe des tumeurs neuroendocrines, qui contient aussi le carcinoïde typique, carcinoïde atypique, carcinome neuroendocrine à grandes cellules [7].

Le CPC est une tumeur neuroendocrine de haut grade, sachant qu'à la différence des lymphomes où le grading représente un continuum histologique avec la possibilité de passage d'un grade à l'autre, les tumeurs neuroendocrines pulmonaires regroupent des entités indépendantes et différentes tant sur le plan histologique que génique et évolutif. Toutes ont cependant en commun un certain nombre de caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques ou ultra

structurales de la lignée neuroendocrine [1, 2]

## ***Syndromes paranéoplasiques dans les CPC***

On appelle « syndrome paranéoplasique endocrinien » l'ensemble des manifestations cliniques et/ou biologiques indépendant des phénomènes de compression mécanique ou d'envahissement de la tumeur et résultant de la sécrétion excessive par les cellules tumorales d'une substance à activité hormonale, alors que le tissu qui a donné naissance à la tumeur n'est pas physiologiquement une source importante de cette hormone.

Le terme de « sécrétion hormonale ectopique » a été proposé par Liddle en 1963 [8].

Les syndromes paranéoplasiques tiennent une place importante dans la sémiologie des cancers pulmonaires à petites cellules. Environ 20% des CPC sont associés à un syndrome paranéoplasique au diagnostic [5,9].

Les syndromes paranéoplasiques rencontrés dans le CPC sont : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) retrouvé dans 50 à 72% des cas (dont 10% des cas avec une expression clinique), le syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP) observé dans 2-5% des cas. Les syndromes paranéoplasiques neurologiques sont présents dans environ 8% des cas. Sur le plan nosologique, sont distingués entre autres le syndrome pseudo-myasthénique de Lambert-Eaton, la neuropathie périphérique, la dégénérescence cérébelleuse, l'encéphalite limbique, l'atteinte du nerf optique et de la rétine. Leur mécanisme n'est pas endocrinien mais résulte d'une atteinte auto-immune liée à une antigénicité croisée entre des épitopes de la tumeur et des antigènes du soi.

## ***Syndrome de Cushing (SDC)***

Le SDC regroupe l'ensemble des manifestations cliniques (Tableau 1) induites par une exposition

chronique à un excès endogène de glucocorticoïdes [10].

La première description de ce syndrome appartient à Harvey Cushing qui a rapporté en 1910 un cas d'obésité centrale, stries abdominales, hirsutisme, aménorrhée, hypertension artérielle, faiblesse musculaire proximale et purpura chez une femme.

Signes cliniques	%
Obésité ou prise pondérale	95 (100 chez enfant)
Surcharge facio-tronculaire	90
Bouffissure du visage	90
Diminution de la libido	90
Peau fine, fragile	85
Ralentissement de la croissance staturale	70-80
Règles irrégulières	80
Hypertension artérielle	75
Hypokaliémie	20-60
Hirsutisme	75
Dépression / labilité émotionnelle	70
Ecchymoses	65
Intolérance au glucose	60
Faiblesse musculaire	60
Ostéopénie ou fracture	50
Lithiase urinaire	50

**Tableau 1** : Signes cliniques du syndrome de Cushing [Adapté de NEWELL-PRICE J., 2006]

Le syndrome de Cushing est une maladie rare : sa prévalence est de 2 à 5 cas sur 1 000 000 [11].

Le syndrome de Cushing répond à deux grands cadres physiopathologiques : le SDC-ACTH dépendant dans environ 85% des cas et le SDC-ACTH indépendant dans environ 15% des cas (Tableau 2). L'ACTH est une hormone physiologiquement produite par l'antéhypophyse, qui stimule la synthèse du cortisol et, dans une moindre mesure de l'aldostérone, par la glande

corticosurrénale. Dans 15% des SDC-ACTH dépendants, l'ACTH est d'origine ectopique, produite par une tumeur endocrine non hypophysaire, c'est donc le syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP).

Etiologies	%	Ratio femme:homme
<b>ACTH-dépendant</b>		
Maladie de Cushing	68-70	2,8-3,5 : 1,0
Sécrétion ectopique d'ACTH	7-10	1 : 1-4
Source d'ACTH inconnue	5	5 : 1
<b>ACTH-indépendant</b>		
Adénome corticosurrénalien	10-14	4-5 : 1
corticosurréalome	5-11	1-3,6 : 1
Hyperplasie macronodulaire	< 2	1 : 1
Syndrome de McCune-Albright	< 2	1 : 1
Dysplasie micronodulaire	< 2	1 : 1

**Tableau 2** : Etiologies du syndrome de Cushing [12]

### ***Syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP)***

La première description du SCP a été rapportée par Brown en 1928 [13]. Cet anatomopathologiste londonien a fait le lien entre les symptômes d'hypercorticisme tels que l'obésité, l'hirsutisme, la polydipsie et une hyperpigmentation cutanée dans un contexte de

radiographie de la selle turcique normale, et une tumeur bronchique découverte à l'autopsie de la patiente de 45 ans.

Le carcinome bronchique à petites cellules est associé dans environ 30 % à 70% des cas à une hypersécrétion ectopique d'ACTH. Celle-ci reste cependant asymptomatique dans une très grande majorité des cas. Il a été démontré que dans 9 cas sur 10, le SCP est présent dès le diagnostic du CPC ou apparaît dans les 3 mois suivant le diagnostic [14]. Ce syndrome concerne majoritairement les hommes (lié au sex-ratio du cancer du poumon) et se retrouve préférentiellement dans les formes disséminées de la maladie [15].

L'ACTH normale provient d'un précurseur, appelé pro-opiomélanocortine (POMC), sur lequel surviennent de nombreux clivages donnant naissance à l'ACTH, à la bêta-endorphine, à des enképhalines et à des bêta ou gamma-lipotrophines. Ces clivages n'ont lieu, en temps normal, qu'au niveau des cellules antéhypophysaires. La POMC est synthétisée en petite quantité par toutes les tumeurs neuroendocrines, mais certaines d'entre elles, après modification cytogénétique, sont capables de la sécréter en grande quantité, entraînant un taux élevé d'ACTH et donc un hypercorticisme. Cependant la plupart des patients présentant un taux élevé d'ACTH n'ont aucun signe de Cushing, et l'on peut penser que certaines cellules tumorales possèdent un équipement enzymatique responsable d'une dégradation différente de la POMC, et donc de la sécrétion d'une molécule ayant une immuno-réactivité identique à celle de l'ACTH mais sans activité biologique. Par ailleurs, certaines tumeurs peuvent exercer une activité corticolibérine-like, qui provoque une sécrétion d'ACTH par l'hypophyse.

Il faut plusieurs semaines d'imprégnation cortisonique avant de développer un syndrome de Cushing classique, ce qui peut également expliquer le nombre très limité d'hypersécrétions paranéoplasiques ayant une expression clinique. Celle-ci, lorsqu'elle existe, est alors habituellement dominée par une perte de poids, une asthénie, une hypertension artérielle, une

amyotrophie proximale, des œdèmes.

De même, les perturbations biologiques sont inconstantes. Lorsqu'elles existent, ce sont une hyperglycémie et une hypokaliémie avec alcalose métabolique (en dehors de tout contexte de traitement diurétique) qui sont le plus fréquemment rencontrées et qui doivent alors faire évoquer le diagnostic. On confirme l'hypercorticisme par le dosage de la cortisolémie et la cortisolurie, et le syndrome de Cushing par le dosage de l'ACTH [16].

Classiquement, les taux d'ACTH sont plus élevés dans les SCP que dans la maladie de Cushing. En cas de nécessité de faire le diagnostic différentiel il existe des techniques de cathétérisme sélectif (jugulaire interne, sinus pétreux), ou des gradients artério-veineux dans la circulation pulmonaire, enfin les techniques d'imagerie (IRM hypophysaire, scintigraphie aux analogues de la somatostatine).

Le CPC est responsable de 50% des SCP. Les autres néoplasies pouvant être associées à un SCP sont les tumeurs thymiques, pancréatiques, ovariennes, testiculaires, rénales, digestives, des cancers médullaires de la thyroïde, phéochromocytomes...

Le syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP), lorsqu'il existe, est un facteur indépendant de mauvais pronostic. Les études réalisées auparavant retrouvent que la production ectopique de l'ACTH peut annoncer une masse tumorale plus importante et un pronostic plus lourd (les 3 articles de référence).

## **Patients et Méthodes**

### ***Critères diagnostiques***

Chaque patient inclus dans cette étude était porteur d'un CPC prouvé par une histologie ou une

cytologie. Nous avons défini le syndrome de Cushing paranéoplasique comme un excès de production de cortisol avec ou sans les signes cliniques, associé à au moins deux des critères suivants : hypokaliémie persistante spontanée (Kaliémie  $\leq$  3.2mmol/L), le taux de cortisol plasmatique élevé ( $>$  550 nmol/L), absence de freinage à la dexaméthasone, le taux de cortisolurie des 24 heures élevé ( $>$  300 nmol/L) ou le taux d'ACTH élevé ( $>$  15 pmol/L).

### ***Sélections des patients***

Nous avons analysé rétrospectivement 783 dossiers des patients traités pour un CPC au Centre Hospitalo-Universitaire Albert Michalon de Grenoble de 1986 à 2010 en utilisant le fichier des données de l'unité de concertation en Oncologie thoracique. Vingt cinq patients atteints du SCP ont été identifiés soit pour leurs données biologiques soit par la mention d'un SCP dans le compte rendu médical de l'unité de concertation. Les dossiers cliniques de ces 25 patients ont été étudiés en détails. Chez 12 patients sur 25 le diagnostic de SCP a été suspecté devant une traduction clinique (présentation clinique du SCP), chez les autres 11 patients le diagnostic a été fait devant une hypokaliémie spontanée persistante (présentation biologique du SCP), 2 cas non renseignés (NR). En effet, toutes les découvertes d'hypokaliémie spontanée dans un contexte de CPC ont été suivies par les dosages suivants : taux plasmatique de cortisol et/ou taux urinaire de cortisol sur 24 heures et/ou taux d'ACTH.

### ***Les données cliniques***

#### **Données démographiques sur la population étudiée**

Âge, sexe, perte de poids supérieure ou inférieure à 10%, performance statu selon les critères

OMS.

### **Caractéristiques tumorales et cliniques**

Date du diagnostic de CPC, type histologique exact, date du début de traitement du CPC, réponse au traitement du CPC, date de la rechute, symptômes cliniques du SCP, date du diagnostic du SCP, traitement du SCP, réponse hormonale au traitement.

Le stade du CPC a été déterminé avant le traitement : (1) forme limitée du CPC, tumeur limitée au thorax avec adénopathie hilare homolatérale, adénopathies médiastinale homo- ou controlatérales, adénopathies sus-claviculaires homo- ou controlatérales, l'ensemble des lésions pouvant être pris dans un seul champ de radiothérapie, ou (2) forme étendue.

### **Caractéristiques biologiques**

Traduction biologique du SCP: kaliémie, bicarbonates, leucocytes, lymphocytes, glycémie, ACTH, cortisolémie, cortisolurie, natrémie.

### **Évaluation de la réponse**

La réponse au traitement a été évaluée sur les plans clinique et radiologique. Les critères suivants ont été utilisés dans notre étude rétrospective :

une réponse complète (RC) signifiait une disparition complète de tous les signes de la maladie

une réponse partielle (RP) nécessitait une diminution objective de la taille des lésions

une absence de réponse regroupait la réponse partielle insuffisante, la maladie stable et la maladie progressive

La réponse de la sécrétion ectopique de l'ACTH au traitement spécifique a été évaluée par:

les taux plasmatique et urinaire de cortisol

taux de l'adrénocorticotropine

kaliémie et glycémie

Sur le plan chronologique l'évaluation thérapeutique se faisait à chaque consultation sans schéma temporel précis. La réponse hormonale complète (1) se voyait lors ce que toutes les anomalies biochimiques dues à la sécrétion ectopique de l'ACTH rentrait dans l'ordre. La réduction de 50% des taux des anomalies biochimiques a été définie comme une réponse hormonale partielle (2).

### **Analyse statistique**

Les comparaisons entre les données catégorielles a été faite avec le test exact de Fisher, les analyses comparant des variables continues ont été faites en utilisant le test t. La durée de suivi de la cohorte a été calculée selon la méthode de Schemper et Smith. La survie a été calculée du début du traitement antitumoral au décès ou censurées pour les patients en vie. Les courbes de survie ont été réalisées en utilisant la méthode Kaplan-Meier, les courbes de survie ont été comparées par le test du log rank. Des analyses multivariées ont été réalisées en utilisant le modèle de régression de Cox. Les variables identifiées dans la littérature comme étant pronostiques ainsi que les variables pronostiques en analyse univariée ont été introduites dans le modèle. Les Odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés. Une valeur de  $p < 0,05$  est considérée comme significative. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel STATVIEW.

## Résultats

### *Caractéristiques de la population*

Nous avons analysé les données cliniques des patients atteints de CPC pris en charge au CHU de Grenoble de 1986 à 2010. Nous avons identifiés 25 cas de SCP (3,19%). Dans notre cohorte de 783 patients, il y a 150 femmes (19,1%) et 633 hommes (80,8%). L'âge moyen est de 62,5 ans. La moyenne d'âge dans le groupe SCP est de 56,1 ans, et dans le groupe de contrôle de 62,8 ans. Dans le groupe contrôle, 47,8% des patients ont un performance statu (PS) selon l'OMS entre 0 et 1, 52,2% entre 2 et 4. Les patients atteints de SCP étaient OMS 0-1 dans 12 % des cas et OMS 2-4 dans 88% des cas. La différence est très significative avec une nette prévalence de «mauvais » PS dans le groupe SCP ( $p < 0,0009$ ).

Du point de vue histologique, parmi les 783 cas de CPC, il a été identifié 91,4% de CPC classique et 8,5% CPC composite. Dans le groupe SCP, 24 patients avaient une présentation classique du CPC, 1 patient était porteur d'un CPC composite (neuroendocrine et adénocarcinome).

Dans la cohorte globale de CPC, il a été observé 52,6% de formes étendues du CPC et 48,4% de formes limitées. Cette proportion est quasi équivalente dans le groupe de patients sans SCP. En revanche, dans le groupe SCP il n'y a que 16% de formes limitées et 84% de formes étendues. La différence est très significative ( $p < 0,0028$ ).

Sur le plan du traitement antitumoral, les patients ont été traités selon des schémas thérapeutiques différents: Le plus grand nombre par une chimiothérapie (60,7%), chimioradiothérapie 27,8%, chimiothérapie et chirurgie dans 4% des cas, chimioradiothérapie et chirurgie dans 3,7% des cas, aucun traitement curatif dans 1,7% des cas, radiothérapie dans 1,1% des cas, chirurgie et radiothérapie dans 0,3% des cas et chirurgie simple dans 0,3% des cas.

Quinze patients ont été traités pour le SCP par kétoconazole, Métopyrone®, Orimétène®. Le traitement d'un des patients a été complété par la destruction par radiofréquence des glandes surrénales et embolisation des artères surrénales. Le traitement du SCP a été réalisé en parallèle avec le traitement anticancéreux.

Au moment de l'étude, 704 patients étaient décédés et 79 sont en vie. La durée médiane du suivi de l'ensemble du groupe est de 106 mois, sur une période de suivi de 288 mois, de 1986 à 2010.

## Profils clinique et biologique du groupe SCP

	Sexe	Age	PS	Perte poids	FE/FL	Forme SCP*	Réponse traitement*	SCP traité oui/non	Réponse traitement SCP	SCP au Dc/rechute*
1	F	68	2	NR	FE	NR	NR	NR	NR	D
2	F	45	2	> 10%	FL	CLIN	RC	OUI	RP	D
3	M	63	4	> 10%	FE	CLIN	RP>50%	OUI	RP	D
4	M	61	4	NR	FE	BIO	NR	NON	-	D
5	M	36	2	NR	FE	NR	NR	OUI	RP	D
6	M	51	2	< 10%	FE	BIO	Progression	OUI	RP	R
7	F	53	3	> 10%	FE	BIO	Stable	OUI	RP	D
8	M	51	3	NR	FL	CLIN	NR	NON	-	D+R
9	F	82	4	< 10%	FE	BIO	NR	NON	-	D+R
10	M	29	2	> 10%	FE	CLIN	Stable	OUI	RP	D+R
11	M	36	2	prise10kg	FE	CLIN	RP>50%	OUI	Stable	D
12	M	54	1	< 10%	FE	CLIN	RP<50%	OUI	Stable	R
13	M	72	3	NR	FE	CLIN	RP<50%	NON	-	R
14	M	59	2	> 10%	FE	CLIN	RP>50%	OUI	RP	D+R
15	M	48	2	> 10%	FE	CLIN	RP<50%	OUI	RP	D+R
16	M	66	0	< 10%	FL	CLIN	RC	OUI	RP	R
17	F	55	1	< 10%	FE	CLIN	RP<50%	OUI	RP	D+R
18	M	62	2	> 10%	FE	BIO	NR	NON	-	D+R
19	M	64	3	< 10%	FL	BIO	NE	NON	-	D
20	M	71	2	< 10%	FE	BIO	RP<50%	NON	-	R
21	M	51	4	< 10%	FE	BIO	NE	OUI	Stable	D+R
22	M	69	2	> 10%	FE	CLIN	RP<50%	OUI	RP	D+R
23	M	62	2	NR	FE	BIO	NE	NON	-	D
24	M	50	2	NR	FE	BIO	RP>50%	NON	-	D
25	M	45	2	NR	FE	BIO	RP>50%	OUI	RP	D

**Tableau 3.** Description clinique du groupe SCP

\*Forme SCP = présentation clinique ou biologique du syndrome de Cushing paranéoplasique. SCP au diagnostic CPC ou rechute= SCP diagnostiqué à la découverte du CPC ou à la rechute. FE = forme étendu du CPC; FL= forme limité du CPC. NR = donnée non renseignée, NE =

*paramètre non évalué. RP = réponse partielle, RC = réponse complète, D = au diagnostic, R = à la rechute, D+R = découvert au diagnostic, persiste à la rechute.*

Les caractéristiques cliniques du syndrome de Cushing paranéoplasique sont décrites dans le tableau 3. L'âge moyen dans le groupe était de 56,1 ans, ce qui est significativement plus jeune que l'âge moyen de la population générale qui était de 62,8 ans ( $p < 0,0016$ ). La proportion homme/femme est quasi égale dans les deux groupes, 80,8% : 19,2% dans la population générale et 80% : 20% dans le groupe SCP. Dans le groupe SCP, 8 patients avaient perdu plus de 10% de leur poids, 9 patients moins de 10% de leur poids, 8 cas sont NR. Au niveau de l'extension tumorale du CPC, dans le groupe SCP, les formes étendues représentent 84%, alors que la forme limitée 16%. Dans le groupe CPC sans SCP, les valeurs retrouvent celle de la cohorte, à savoir 51,6% de formes étendues et 48,4% de formes limitées.

Au sein du groupe SCP, il a été identifié un sous-groupe de 12 patients dont le diagnostic a été fait en raison de la présentation clinique du SCP, et un sous-groupe de 11 patients dont le diagnostic a été fait devant une présentation biologique du SCP, 2 dossiers sont NR.

L'évaluation de la réponse au traitement antitumoral, au sein du groupe SCP, retrouvait 2 cas de RC, 5 cas de RP > 50%, 8 cas de maladie stable, 1 cas de progression et 9 cas NR ou non évaluables.

Sur 22 cas renseignés pour le traitement anticortisonique, 15 patients ont été traités par des schémas anticortisoniques différents, 9 patients n'ont pas reçu de traitement pour le SCP, un seul dossier n'est pas renseigné à ce sujet. Parmi les 15 patients traités, 12 ont eu une RP, 3 une stabilisation (Tableau 4).

Le syndrome de Cushing a été contemporain du diagnostic du CPC chez 20 patients, chez 5 autres le SCP s'est révélé à la rechute du CPC.

Schéma thérapeutique	Réponse partielle	Pas de réponse	Total
1. Métopyrone®	5	1	6
2. Métopyrone® + Orimétène®	1	0	1
3. Orimétène®	1	0	1
4. Orimétène® + Kétoconazole	1	0	1
5. Kétoconazole + Métopyrone®	2	2	3
6. Kétoconazole + Métopyrone® + Orimétène®	2	0	2
TOTAL	12	3	15

Tableau 4. Réponse aux différents schémas de traitement anticortisonique dans le groupe SCP, chez les patients traités (15).

Les caractéristiques biologiques du groupe sont décrites dans le tableau 5 (Cf. Annexe n°1).

Quatre-vingt douze pourcent des patientes présentent une hypokaliémie et quatre-vingt quatre pourcent une hyperglycémie (renseignements disponibles sur 23 et 21 patients). Le profil biologique moyen d'un patient porteur d'un SCP comprend une hypokaliémie à 2,4 mmol/l, une natrémie normale, une alcalose avec des bicarbonates à 36,1 mmol/l, une hyperglycémie à 11,1 mmol/l, un hypercorticisme avec un taux de la cortisolémie à 2240 nmol/l, une ACTH élevée à 68,7 pmol/l, le dosage du cortisol urinaire n'a pas été largement prescrit dans cette étude et apparait inutile. Deux patients ont un taux d'ACTH normal et quasi normal, accompagné des taux de cortisolémie et cortisolurie élevés.

SYMPTOME	Nombre de cas observé (sur 25 patients)
Cachexie	14
Œdème périphérique	12
Hypertension artérielle	9
Myopathie proximale	6
Hyperpigmentation	3
Psychose	2
Hirsutisme	2
Trouble du rythme cardiaque	2
Ralentissement du transit	2
Surcharge facio-tronculaire	1
Stries	1

Tableau 6. *Signes cliniques du syndrome de Cushing paranéoplasique.*

Sur le plan clinique les symptômes du SCP diffèrent de ceux du syndrome de Cushing classique. Au premier plan sont l'œdème périphérique et la cachexie. La cachexie ne peut être retenue comme un symptôme significatif et suffisant au diagnostic du SCP à cause du contexte de maladie grave et cachectisante qui est le CPC. Sont fréquents l'HTA, myopathie proximale, hyperpigmentation. Sont assez fréquents dans le SCP et rarissimes dans le syndrome de Cushing classique: le trouble du rythme cardiaque et le ralentissement du transit intestinal. Se voient aussi la psychose, l'hirsutisme, l'obésité facio-tronculaire et les stries.

	Chimiosensibles	Réfractaires	Totaux
CPC	188	91	279
CPC+SCP	8	9	17
Totaux	196	100	296

Tableau.7 *Réponse au traitement anticancéreux groupe SCP versus groupe contrôle.*

L'étude des réponses au traitement antitumoral n'a été possible que sur 17 cas dans le groupe SCP et 279 cas dans le groupe contrôle. Dans le groupe CPC sans SCP la chimiosensibilité semble être plus importante que dans le groupe CPC avec SCP. Cette différence est à la limite de la significativité ( $p < 0,09$ ). L'absence de significativité s'explique sûrement par le petit nombre de cas évaluables dans le groupe SCP.

En revanche chez les patients avec une hypercortisolémie, la cortisolémie ne diffère pas que les patients soient sensibles ou non au traitement par chimiothérapie (cf. figure 1).

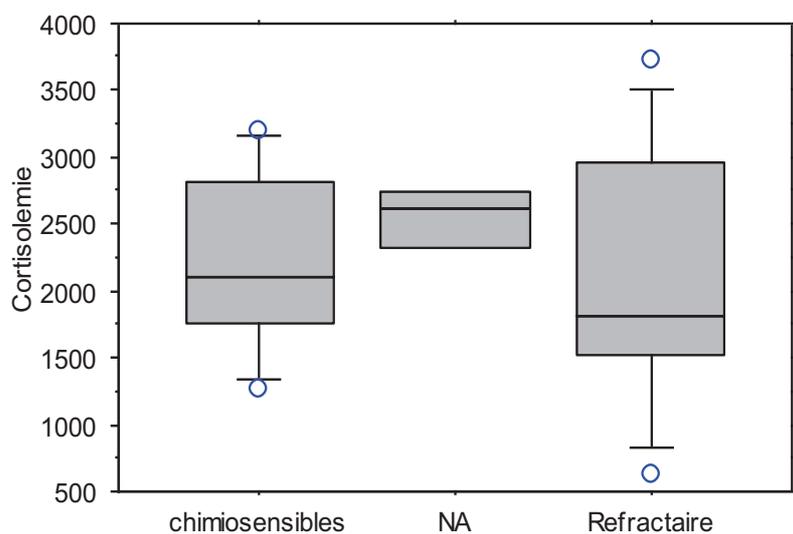


Figure 1. Réponse au traitement anticancéreux en fonction de la cortisolémie au sein du groupe SCP.

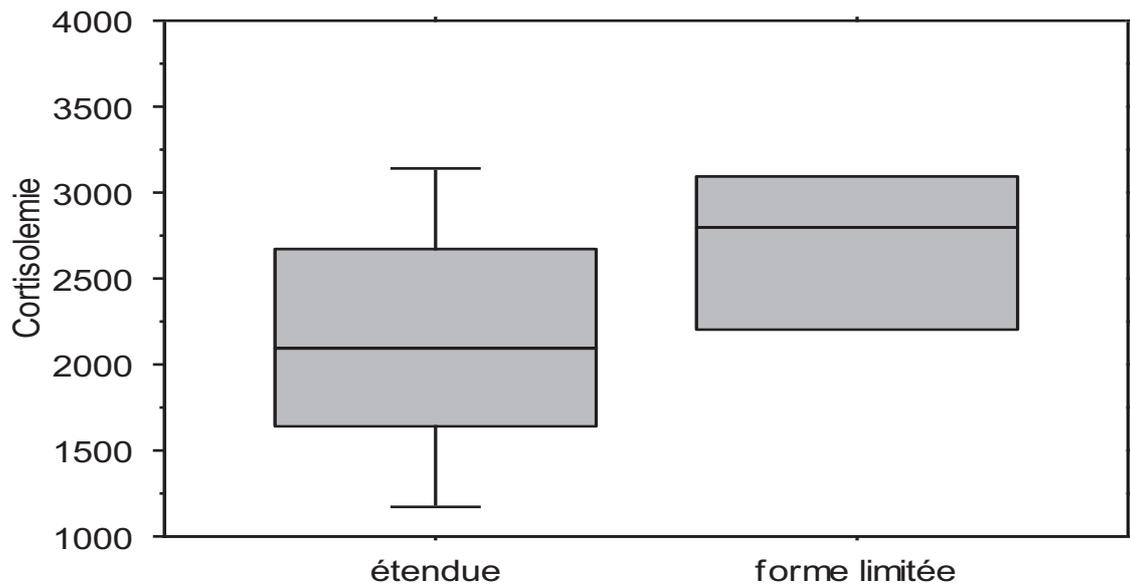


Figure 2. Cortisolémie en fonction de l'extension du CPC. Sur 21 patients.

Il n'existe pas de différence significative entre le taux de cortisolémie dans les sous-groupes de forme étendue et limitée du CPC, au sein du groupe SCP.

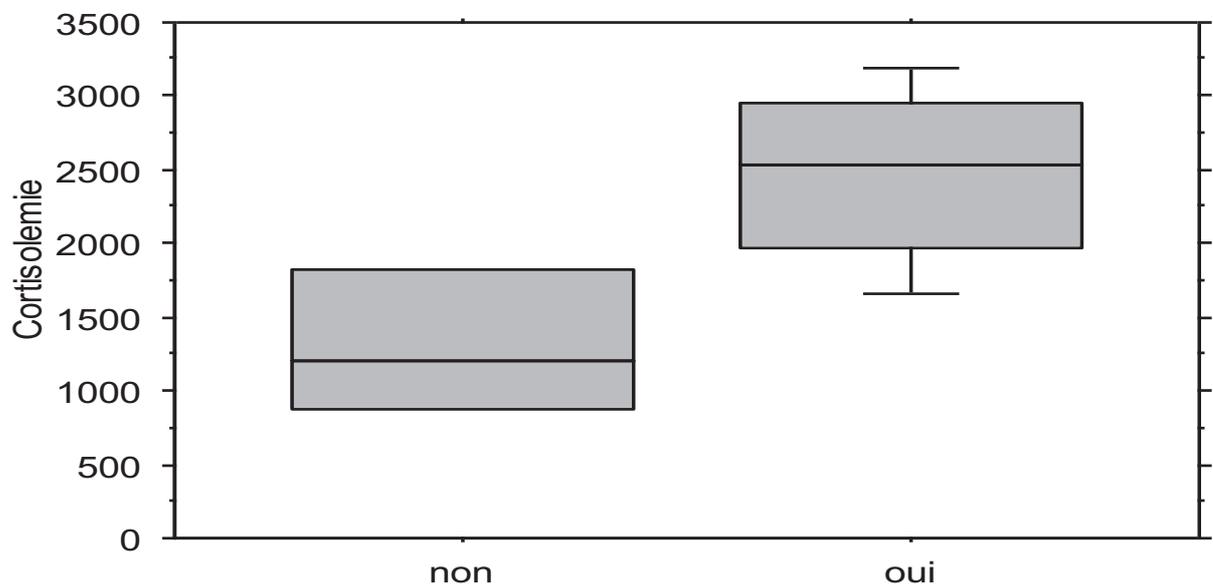


Figure 3. Présence de l'infection en fonction du taux plasmatique de cortisol dans le groupe SCP, données disponibles sur 21 cas. Présence d'infection oui/non. Oui= 17 cas, non= 4 cas.

Une étude de corrélation entre l'apparition d'infection et le taux de cortisolémie a été effectuée sur 21 cas. Infection présente dans 17 cas, absente chez 4 patients.

Il existe une corrélation entre les taux élevés de la cortisolémie et la survenue des infections.

Cette relation est très significative ( $p < 0.007$ ).

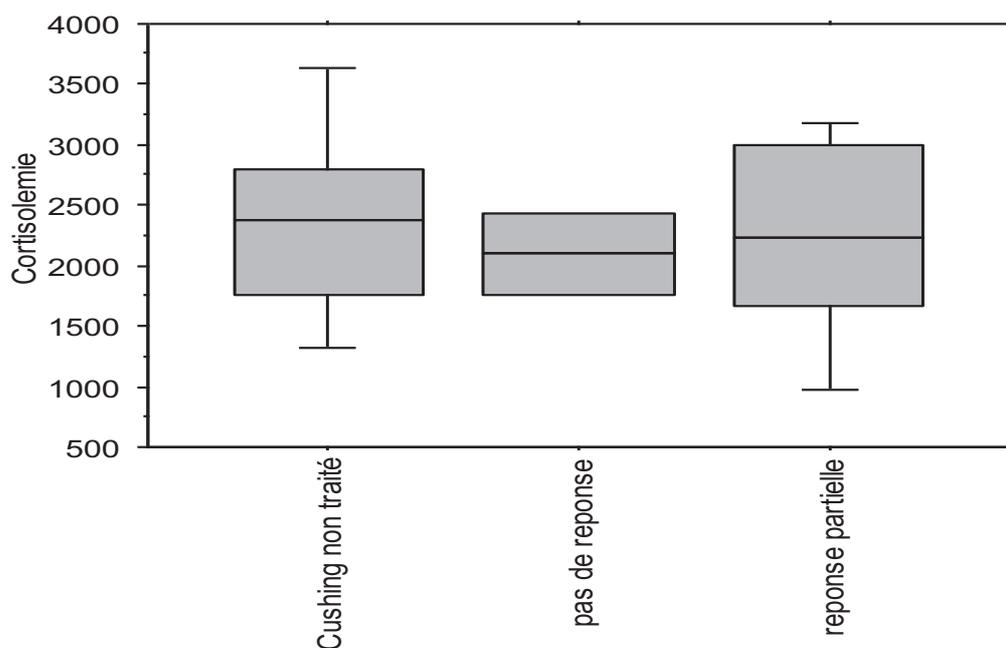


Figure 4. Efficacité du traitement anticortisonique en fonction du taux de cortisol.

Il n'a pas été observé de différence dans l'efficacité du traitement anticortisonique chez les patients avec un taux de cortisol plus bas.

Les complications infectieuses rencontrées en cours du SCP sont fréquentes. Parmi les 22 cas renseignés à ce sujet nous avons observé 5 chocs septiques, 3 sepsis, 2 pyélonéphrites, 2 abcès, 2 pneumopathies, 1 pyothorax, 1 cas de perforation digestive purulente, 1 cas de listériose, 1 aspergillose invasive, 1 nocardiose cérébrale et pulmonaire, 1 pneumocystose et 1 cas de colonisation par bactérie multirésistante (BMR).

Complication	Nombre d'observations
1. Asthénie	9
2. Choc septique	5
3. Sepsis	3
4. Pyélonéphrite	2
5. Abscès (PAC, Abdominal)	2
6. PNP (pneumopathie)	2
7. Colonisation BMR	1
8. Listériose	1
9. Pneumocystose	1
10. Pyothorax	1
11. Aspergillose invasive	1
12. Perforation digestive	1
13. Nocardiose pulmonaire et cérébrale	1

Tableau 8. *Complications rencontrées dans le groupe SCP pendant le traitement.*

Les causes de décès dans la cohorte générale et le groupe SCP sont présentées respectivement dans les tableaux 9 et 10. Parmi l'ensemble des patients décédés (705 cas) 89,5% sont mort des suites néoplasiques, 5,3% des complications iatrogènes, 2,5% d'une pathologie intercurrente, 1,7% d'une cause inconnue, 0,85% d'une complication infectieuse. Dans le groupe CPC sans SCP le nombre de décès par pathologie intercurrente infectieuse est de 2,3%, en revanche dans le groupe SCP 32% de patients sont mort de cause infectieuse.

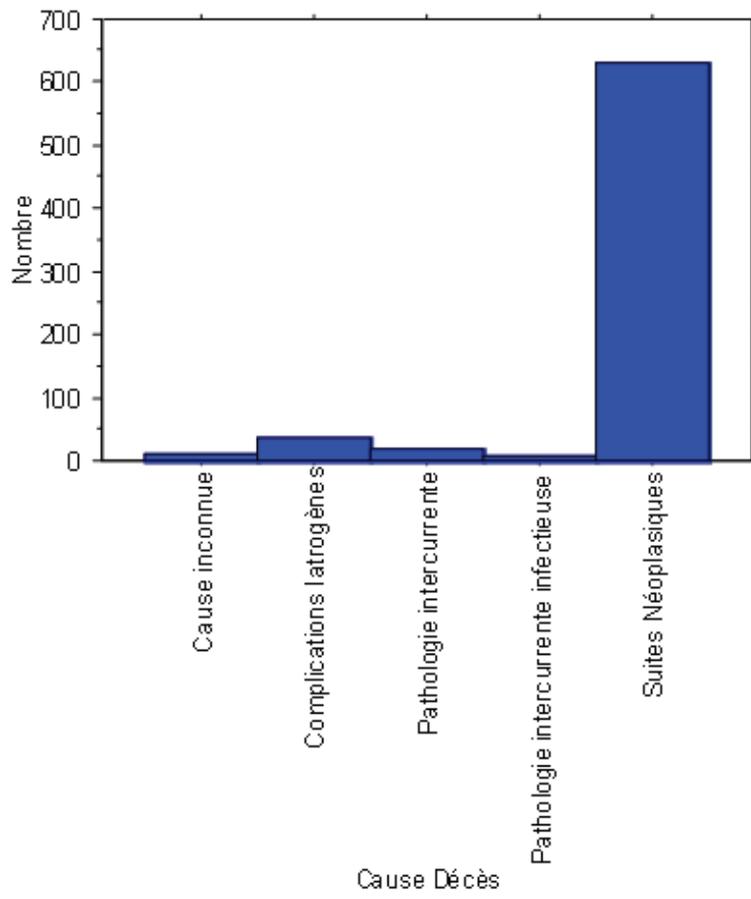


Tableau 9. Causes de décès dans la population globale

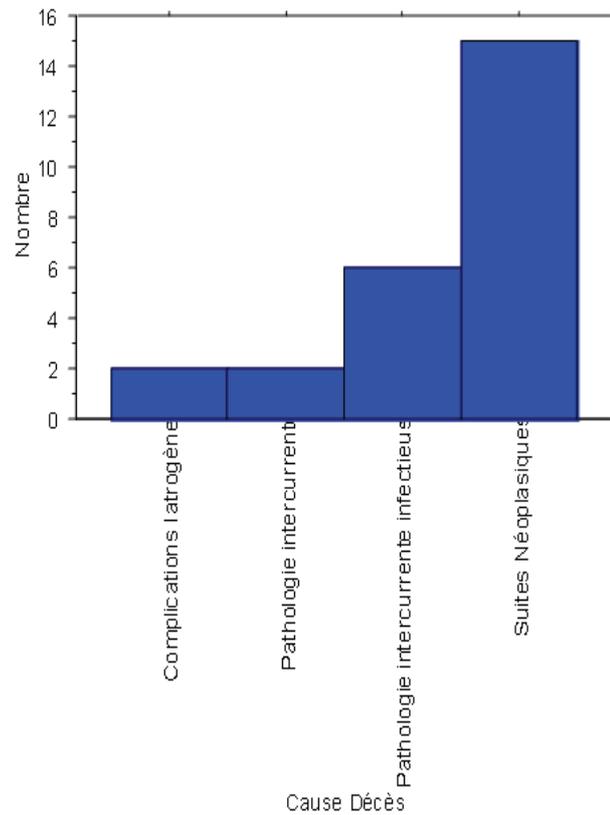


Tableau 10. Causes de décès dans le groupe SCP.

### ***Les courbes de survie en fonction des facteurs pronostiques***

La médiane de survie globale de l'ensemble du groupe de CPC est de 10.7 mois.

La médiane de survie dans le groupe CPC sans SCP est de 10.9 mois et dans le groupe SCP de 4.7 mois ( $p < 0.0001$ ).

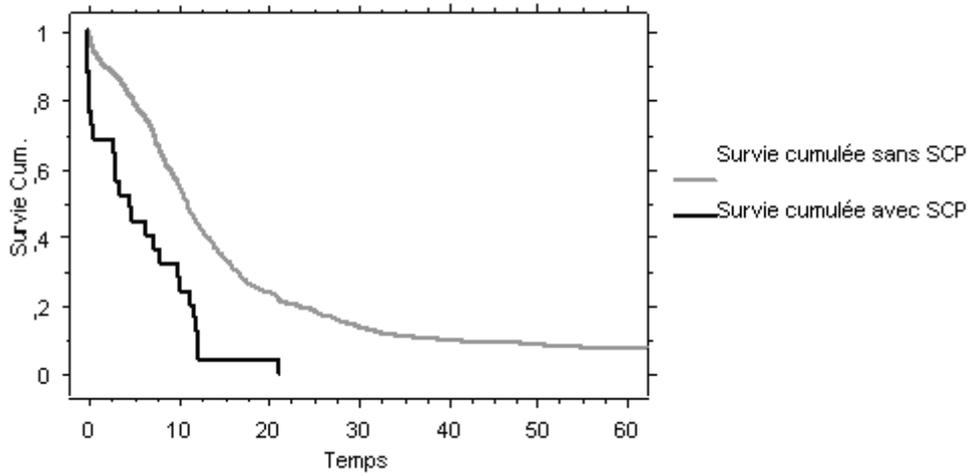


Figure 5. Survie des sous-groupes CPC sans SCP, CPC avec SCP.

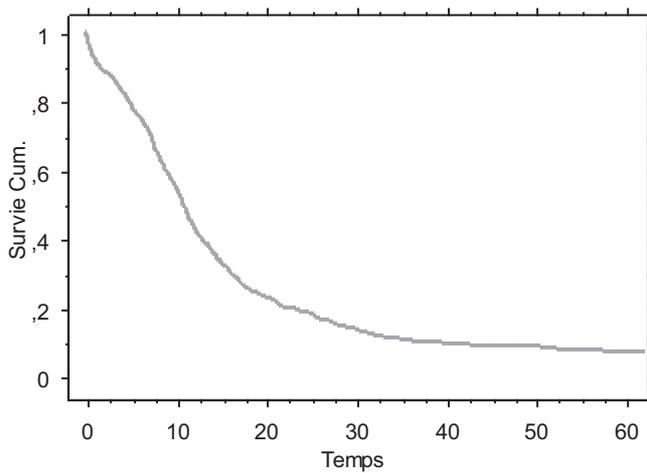


Figure 6. Survie globale de la cohorte.

La médiane de survie des patients ayant présenté une forme limitée du CPC est de 15 mois, et de 8 mois dans les formes étendue de la maladie. ( $p < 0,0001$ )

Il existe une différence statistiquement significative de la survie selon si le SCP a été traité ou pas. Données disponibles sur 22 patients au sein du groupe SCP. 9 ayant un SCP non traité, 15 patients avec un SCP traité.

La médiane de survie des patients atteints d'un SCP traité par des schémas anticortisoniques est de 9,9 mois, en revanche les SCP n'ayant pas pu être traité ont une médiane de survie de 0,3 mois ( $p < 0,0004$ ).

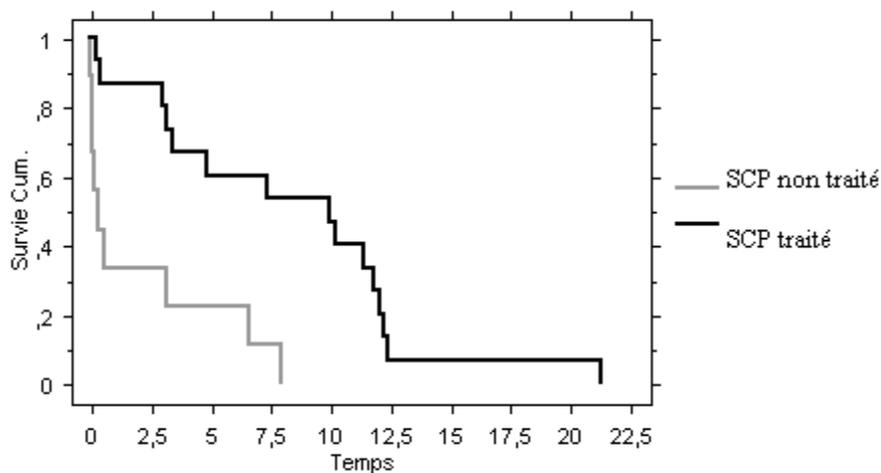


Figure 7. Survie au sein du groupe SCP en fonction du traitement anticortisonique.

Le SCP est un facteur de mauvais pronostic même au sein du groupe des syndromes paranéoplasiques. Quarante-quatre cas de syndrome paranéoplasique ont été recensés dont 59 cas de SIADH (sécrétion inappropriée de l'hormone antidiurétique). La médiane de survie du SCP est de 4,6 mois contre 8 mois du syndrome de Schwartz-Bartter (SIADH). ( $p < 0,008$ )

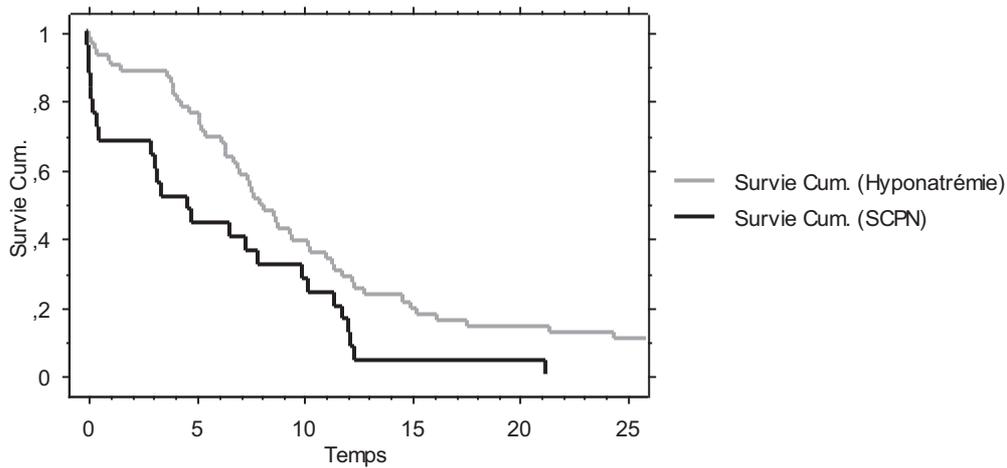


Figure 8. Comparaison des survies au sein du groupe des syndromes paranéoplasiques endocriniens (SIADH et SCP).

Le taux de cortisol semble être sensiblement le même dans les sous-groupes de présentation du SCP clinique (taux moyen = 2152 nmol/l) et biologique (taux moyen = 2358 nmol/l) ( $p < 0,56$ ).

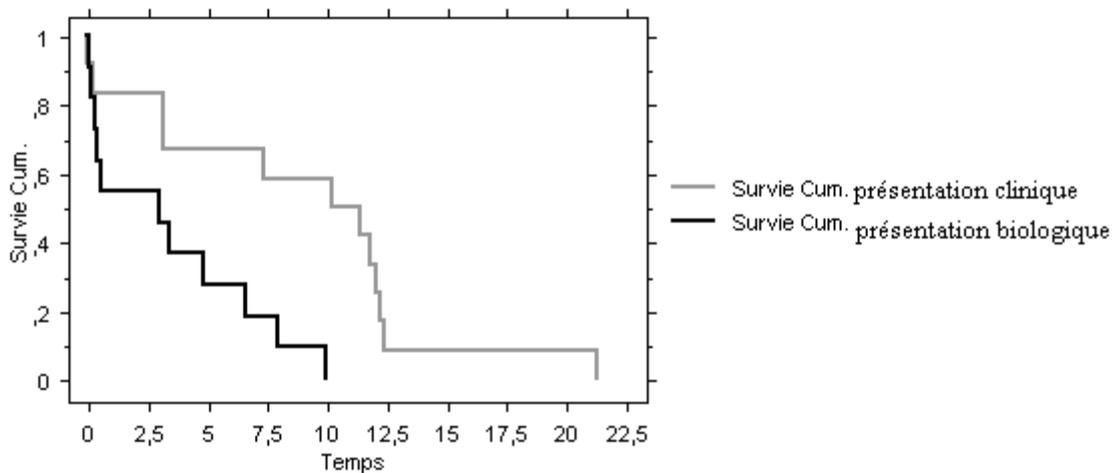


Figure 9. Survie en fonction de la présentation clinique ou biologique du SCP.

Nous avons observée une différence de survie au sein du groupe SCP en fonction du taux de la cortisolémie (seuil = 2104 nmol/L). Données disponibles sur 21 patients, 10 cas avec un taux de

cortisol supérieur à 2104 nmol/l, 11 cas avec une cortisolémie inférieure à 2104 nmol/l.

Un taux très élevé de cortisol est un facteur de mauvais pronostic. La médiane de survie est 3 fois plus importante dans le sous-groupe dont la cortisolémie est en dessous du seuil, 10,2 mois versus 2,9 mois ( $p < 0,007$ ).

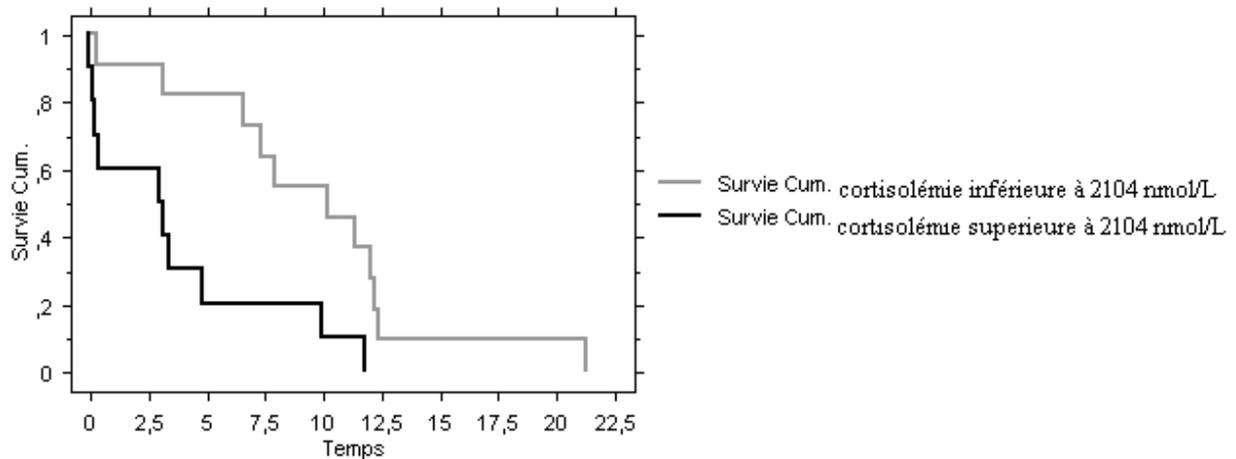


Figure 10. Survie en fonction du taux de cortisolémie.

Il n'y a pas de différence significative entre la médiane de survie dans le sous-groupe de 20 patients chez qui le diagnostic du SCP a été fait de manière contemporaine au diagnostic du CPC (3,4 mois) et la sous-groupe de 5 cas qui se sont vu diagnostiqué le SCP qu'à la rechute du CPC (6,6 mois) [ $p < 0,68$ ].

## **Les modèles multivariés**

### **Paramètres pronostiques indépendants de la survie de la cohorte globale**

Données disponibles pour 782 patients décédés.

	DDL	P	Exp (Coef)
Sexe F	1	0,0046	0,75
Age	1	0,0001	1,02
OMS entre 0 et 1	1	0,0001	0,62
Pas de SCP	1	0,0001	0,39
Extension CPC Forme limité	1	0,0001	0,68
Chimiosensibilité	1	0,0001	0,37

Le syndrome de Cushing paranéoplasique, lorsqu'il est présent dans le cadre d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules pulmonaire, est un facteur de mauvais pronostic indépendant, au même titre que les facteurs déjà connus comme le sexe masculin, PS altéré, âge avancé, forme étendue du CPC ou une maladie réfractaire au traitement anticancéreux.

### **Les paramètres pronostiques indépendants identifiés au sein du groupe SCP**

Données disponibles sur 19 cas.

	DDL	P	Exp (Coef)
Cortisolémie	1	0,0115	1,001
Natrémie au diagnostic	1	0,0044	,827
Chimiosensibilité	1	0,0328	,232
Présentation <b>clinique</b> du SCP	1	0,0896	NS

Nous avons identifiés les facteurs de bon pronostic indépendants suivants au sein du groupe SCP: la cortisolémie inférieure à 2104 nmol/l, la natrémie au diagnostic, la chimiosensibilité.

## Discussion

Les vingt-cinq cas de SCP recensés au CHU de Grenoble en 24 ans illustrent bien cette pathologie. Dans notre étude le SCP associé au CPC se voit dans 3,19% des cas, touche principalement des hommes jeunes avec un « mauvais » statu de performance. Une forme étendue du CPC a été observée dans 84% des cas chez les patients atteints de SCP. La médiane de survie du groupe SCP dans notre étude est de 4,69 mois au lieu de 10, 97 mois dans le groupe CPC sans SCP.

Les plus grandes études publiées à ce sujet sont Dimopoulos *et al*[15], Shepherd *et al*[9], Collichio *et al*[14] et Delisle *et al*[17].

La prévalence du SCP varie de 1,6% à 5,5% [9,14,15,17], l'âge moyen dans le groupe SCP est entre 57 et 62 ans, ce qui est comparable avec notre observation (56, 1 ans), quant au sex-ratio et la prévalence de la forme étendue du CPC chez les patients atteints d'un SCP, les données de la littérature sont quasi identiques à celles décrites dans notre étude. La médiane de survie du groupe SCP varie entre 4 et 6, 23 mois, exceptée la série décrite par Dimopoulos *et al*, ou les patients inclus sont décédés dans les 3 mois suivant le début de la chimiothérapie. Shepherd *et al*, ont observé une différence de survie statistiquement significative si le SCP apparaissait au diagnostic plutôt qu'à la rechute du CPC ( $p=0,002$ ), avec une médiane de survie à 3, 57 mois dans le sous-groupe de présentation initiale du SCP contre 10, 7 mois pour le sous-groupe du SCP retrouvé à la rechute du CPC. Dans la présente étude le SCP a été présent initialement chez 20 patients, chez les autres 5 patients le SCP a été détecté à la rechute du CPC, la médiane de survie dans les 2 sous-groupes était de 3, 4 mois et 6, 6 mois, cette différence n'est pas statistiquement significative ( $p=0, 68$ ). Le petit effectif du groupe « rechute » explique probablement l'absence de la différence significative.

En pratique courante d'endocrinologie le diagnostic du syndrome de Cushing classique se base

sur deux outils: le test de freinage « minute » à 1 mg de dexaméthasone en une prise à 23h00 et le dosage du cortisol plasmatique le lendemain à 8h00, et le cortisol libre urinaire de 24 heures [18]. La première étape du diagnostic étiologique du SDC repose sur le dosage de l'ACTH plasmatique. Le taux plasmatique d'ACTH est effondré en cas d'hypercorticisme d'origine primitivement surrénalienne. Il est en revanche augmenté au dessus de la limite inférieure des valeurs normales en cas de sécrétion inappropriée de l'ACTH qu'elle soit d'origine hypophysaire ou ectopique. Une valeur d'ACTH supérieure à 3,3-4,4 pmol/L en phase d'hypercorticisme suffit pour affirmer le caractère ACTH-dépendant du syndrome de Cushing.

En général le contexte d'un CPC associé à une manifestation clinique et/ou biologique d'un SDC, cortisolémie élevée et un taux d'ACTH élevé suffisent pour affirmer le diagnostic d'un SCP. En cas de difficulté diagnostique (par exemple, pas de tumeur neuroendocrine mise en évidence), il est possible de compléter les investigations endocrinologiques en parallèle avec un bilan exhaustif carcinologique sérique et radiologique par :

- ◆ Tests dynamiques, en général négatifs en cas de SDC par sécrétion ectopique tumorale de l'ACTH, car celle dernière est indépendante de tous les stimuli corticotropes classiques.
  - Test de freinage fort ou renforcé par 2mg toutes les 6 heures ou 8 mg en une prise à minuit de dexaméthasone, le freinage est évalué sur une cortisolémie, cortisolurie ou dosage salivaire de cortisol.
  - Test de stimulation par la CRH: administration en intraveineux de 100µg de CRH, la réponse est évaluée par l'ACTH, cortisolémie et/ou le cortisol salivaire aux temps -5, 0, 15, 30, 45, 60 minutes. La réponse positive est très en faveur d'une maladie de Cushing.
  - Test de la stimulation à la desmopressine: administration de 10µg de desmopressine réponse évaluée de la même manière qu'après la stimulation par la CRH. L'intérêt est

limité pour la maladie de Cushing car il y a un fort pourcentage de tumeurs ectopiques répondant à la desmopressine (20-50%).

- ◆ IRM hypophysaire, l'adénome hypophysaire est détecté dans environ 50-70% de cas.
- ◆ Cathétérisme veineux central (sinus pétreux inférieur) ou sinus caverneux voire veines jugulaires internes: la mise en évidence d'un gradient centro-périphérique supérieur à 2 à l'état basal ou supérieur à 3 après stimulation par la CRH est fortement en faveur d'une origine hypophysaire de la sécrétion de l'ACTH [10].

Dans les séries précédemment décrites ainsi que dans notre étude l'usage diagnostique du freinage minute, cortisolurie des 24 heures, variations nocturnes et diurnes de la cortisolémie, POMC/ACTH ratio n'a été fait que ponctuellement. En revanche les dosages de la cortisolémie de 8h00 et de l'ACTH paraissent nécessaires et suffisants pour le diagnostic et le suivi du SCP dans le contexte d'un CPC, entre autres par le biais de rapidité d'obtention des résultats, précieuse dans les situations cliniques d'urgence de prise en charge du SCP.

Les tests de freinage, intéressants sur le plan théorique, sont à notre sens peu utiles en pratique devant un tableau clinique et biologique évidant d'hypercorticisme.

La présentation clinique du SCP diffère de celle du syndrome de Cushing classique du fait de la grande vitesse d'apparition de ce syndrome, liée aux taux plus importants de l'ACTH et de cortisolémie rencontrés dans le SCP [14,16,19]. Dans notre étude le taux moyen de cortisolémie est à 2240 nmol/L (norme 171-536 nmol/L) le taux moyen de l'ACTH est à 68,7 pmol/L (norme 2-13 pmol/L). Un seul patient avait une ACTH basse (0,7 pmol/L) et deux autres patients avaient une ACTH normale ou quasi normale (2,1 et 13,3 pmol/L), les trois avaient des taux de cortisolémie et /ou cortisolurie élevés. Les taux normaux de l'ACTH dans un contexte d'hypercorticisme franc ont été rapportés par Bondy and Gilby [20], et peuvent possiblement être expliqués par la qualité de l'ACTH produite par la tumeur, active sur le plan fonctionnel, cette

molécule est incomplète et ne peut être détectée par les méthodes standard [9]. En effet, la maturation de la POMC en ACTH, telle qu'elle existe physiologiquement dans l'antéhypophyse grâce à l'action de la pro-hormone convertase PC1, est souvent altérée dans les sécrétions ectopiques. Le précurseur intact (POMC) peut donc être secrété ainsi que la pré-ACTH. Paradoxalement le clivage de la POMC est souvent trop poussé et de petits fragments comme le CLIP (corticotropine like intermediary lobe peptide) ou l'  $\beta$ MSH ( melanocyte stimulating hormone) peuvent être secrétés.

Dans le cadre d'un CPC on retrouve des taux importants de POMC et de pré-ACTH, le taux d'ACTH est moins important comparé au SCP associé à une tumeur carcinoïde, mais toute fois plus important que dans un cas de SDC classique. Dans le CPC le gène de la POMC, situé sur le chromosome 2, est exprimé, des mARN de grande taille sont produits et le clivage de la POMC se fait de manière aberrante, ce qui libère des précurseurs de l'ACTH de grande taille moléculaire dans la circulation [19]. On peut se poser la question si il existe des fragments de l'ACTH produits par un CPC qui ont un tropisme plutôt minéralocorticoïde ou glucocorticoïde, induisant rapidement des modifications métabolique et complications infectieuses plutôt que les signes musculaires, cutanés ou généraux de l'hypercorticisme. Le taux plasmatique d'ACTH ne correspond pas forcément à la masse tumorale, la rechute du CPC ne s'accompagne pas forcément d'un rechute de SCP présent initialement. Pour toutes ces raisons mentionnées ci-dessus, l'ACTH ne peut être utilisé comme un marqueur tumoral, bien que retrouvée par la technique immunoradiologique sur 100% des tissus de CPC[9,19].

Nous avons observée une différence statistiquement significative au niveau de la survie selon si la présentation du SCP était clinique (12 patients) ou biologique (11 patients). Celle-ci est très probablement expliquée par une vitesse d'imprégnation cortisonique plus élevée dans le groupe de présentation biologique. Ceux ci ont probablement une intoxication cortisonique très rapide

entraînant surtout des troubles métaboliques, la rapidité de l'intoxication ne laisse pas le temps aux signes cliniques d'apparaître. En revanche il n'a pas été observé de différence dans les taux de cortisolémie entre les deux sous-groupes. La surmortalité dans le sous-groupe de présentation biologique n'est donc probablement pas expliquée par une hypercortisolémie plus importante mais par la vitesse d'apparition de complications métaboliques et infectieuses. Dans une série de SCP décrite par Delisle *et al*, 6 patients sur 14 n'avaient pas de signes cliniques du syndrome de Cushing, l'explication donnée est celle de grande vitesse d'installation du syndrome et une très courte espérance de vie de ces patients. La différence de survie dans les deux sous-groupes n'a pas été recherchée jusqu'au là.

On estime qu'il faut plusieurs semaines d'imprégnation cortisonique avant de développer un SDC classique, ce qui peut également expliquer le nombre très limité d'hypersécrétion ectopique paranéoplasique de l'ACTH ayant une expression clinique. Celle-ci, lorsqu'elle existe, est habituellement dominée par une perte de poids, des œdèmes, une HTA, une myopathie proximale, une hyperpigmentation. Les signes cliniques du SDC classique tels que bouffissure du visage, obésité tronculaire, stries rouges, ecchymoses, hirsutisme, trouble de l'humeur etc. sont beaucoup plus rares dans le SCP.

Nous n'avons pas observé de cas de trouble d'humeur dans le cadre d'un SCP, ce symptôme manifestement rare dans le SCP est présent dans les 2/3 des SDC classiques [10, 17]. La psychose que nous avons vue dans 8% des cas, constitue elle aussi un symptôme relativement fréquent du SDC classique. En revanche, la traduction clinique probable de l'hypokaliémie profonde telle que trouble du rythme cardiaque ou ralentissement du transit intestinal que nous avons mis en évidence dans 16% des cas est quasi inexistante dans le SDC classique.

Quant aux perturbations biologiques liées au SDC, ils sont représentés surtout par une hypokaliémie, alcalose métabolique et hyperglycémie. L'hypokaliémie est décrite dans environ

70-100% des cas selon les séries, nous l'avons observée dans 22 dossiers des patients renseignés à ce sujet. Alors que dans le cas d'un SDC classique elle n'est décrite que dans 10% des cas. L'hyperglycémie est très fréquente, se voit dans environ 70% de cas, notre observation confirme ce fait (65%), le taux moyen de glycémie dans notre observation est de 11,2 mmol/L (norme 3.8-5.8 mmol/L). Le taux moyen de bicarbonates est de 36,4 (norme 24-32 mmol/L).

Sur le plan thérapeutique dans le CPC compte tenu de l'agressivité mais aussi de la chimiosensibilité initiale l'objectif thérapeutique principal est l'obtention d'une rémission de qualité.

Classiquement le CPC associé à un SCP est considéré comme moins chimiosensible et de mauvais pronostic. Dans les grandes séries le taux de réponse du groupe SCP était de 25% pour Colichio *et al*, 30-46% en fonction du moment de l'apparition du SCP pour Shepherd *et al*, 21% pour Delisle *et al*, dans la série de 11 patients de Dimopoulos *et al*, 82% (9 patients) sont mort dans les 14 jours après le début de chimiothérapie. Dans notre série de 25 patients nous avons observée une tendance à la chimiorésistance dans le groupe SCP ( $p < 0,09$ ). Le taux de réponse dans ce groupe était de 47%, le taux de réponse dans le groupe CPC sans SCP était de 67,3%. En revanche la réponse tumorale au traitement antinéoplasique n'est pas influencée par le taux de cortisol, qui est comparable dans les deux sous-groupes.

Le SCP est un facteur indépendant de mauvais pronostic, quel que soit le stade évolutif du CPC, mis en évidence par une analyse multivariée ( $p < 0,0001$ ), en accord avec Dimopoulos *et al*. Nous n'avons pas remarqué une différence dans les taux de cortisolémie selon la forme étendue et limitée du CPC. En revanche, le taux de cortisolémie très élevé est un facteur pronostic de survie au sein du groupe SCP. Le taux de cortisolémie n'influence pas la réponse tumorale à la chimiothérapie (cf. ci-dessus), donc elle modifie probablement la survie par la prédisposition accrue aux infections. En effet, le taux décès par complication infectieuse est plus important dans

le groupe SCP. Quatre-vingt pour cent de patients dans notre série ont fait une complication infectieuse au cours de leur prise en charge, dans 32% des cas elles ont été fatales, dans le groupe CPC sans SCP 2,3% des patients sont décédés de causes infectieuses; 43% de complications infectieuses pour le groupe SCP de Shepherd *et al*; quatre sur 10 patients sont décédés d'une cause infectieuse (40%) dans la série de Collichio; trois patients sur 14 (21%) dans la série de Delisle *et al*; une surmortalité par infection est démontrée par Dimopoulos *et al*, dans la série de 11 patients 82% versus 25% décèdent dans les 14 jours suivant le début de chimiothérapie, les causes de décès y sont dominées par les complications infectieuses (73% en cas de SCP versus 34%).

Les complications infectieuses retrouvées dans notre étude sont typiques et sont décrites dans la plupart des séries précédentes. Elles sont dominées par les sepsis de point de départ pulmonaire ou urinaire, chocs septiques, pneumopathies, abcès. Les infections opportunistes que nous avons observées représentent 20% des infections (nocardiose, aspergillose, listériose, pneumocystose), ce qui est compatible avec les données de la littérature.

Nous avons démontrée un lien statistiquement significatif entre un taux de cortisolémie élevé et l'augmentation de l'incidence des infections. Cette relation dose-réponse a été décrite précédemment [9,17,21] Sur le plan physiopathologique l'effet des corticoïdes sur la défense antibactérienne retrouve probablement son application au niveau de l'élimination des bactéries, comme nous indiquent les événements de défense immunitaire locale aberrante (abcès, pneumonie, ostéomyélite). Les effets des corticoïdes sur l'immunité cellulaire et les réactions antifongiques sont plus connus. Les manifestations infectieuses sont masquées par les effets anti-inflammatoires des corticoïdes. Les patients avec un SCP ont une capacité altérée à limiter l'infection, ce qui peut amener à un retard de diagnostic et de la prise en charge de l'infection. Sarlis *et al* [21] ont démontrée que le taux élevé de cortisol est un facteur prédictif des infections

sévères plus puissant que le taux de globules blancs ou la température corporelle chez les patients présentant un SCP toute tumeurs confondues. Ils suggèrent de débiter un traitement préventif de la pneumocystose dès le taux d'ACTH > 90 µg/dL. La neutropénie et thrombopénie induites par la chimiothérapie peuvent augmenter le risque des infections et des complications hémorragiques. Une maladie cancéreuse sous-jacente agressive telle qu'un CPC peut contribuer au développement des infections.

Il paraît indispensable de traiter le SCP idéalement avant d'entreprendre un traitement antitumoral, si la situation clinique le permet. Dimopoulos *et al*, préconisent de mettre en place un traitement par inhibiteur de stéroïdogénèse (Métopyrone®) au moins 8 jours avant le début de la chimiothérapie, ce qui réduirait le taux d'infections opportunistes létales, mais cette suggestion est basée sur la stabilisation métabolique pré-thérapeutique de deux patient. Dans notre étude 15 patients sur 25 ont été traités pour le SCP. Les schémas thérapeutiques comprenant des molécules actives sur le stéroïdogénèse ont été nombreux. Le plus d'efficacité semble être obtenu par Métopyrone®, Orimétène® et Kétoconazole seuls ou en combinaison. Aucune réponse complète n'a été observée. Un patient a subi une embolisation des artères surrénales complétée par une destruction des glandes surrénales par radiofréquence en plus du traitement médicale, le patient a survécu 13 mois, a reçu un traitement substitutif pour éviter l'insuffisance surrénalienne, Collichio *et al*, rapport un patient traité par surrénalectomie bilatérale, se compliquant d'une insuffisance surrénalienne. Ce traitement anticortisonique radical est à proposer avec prudence aux patients atteints d'un CPC en raison d'une très courte espérance de vie de ces patients [14]. Il a été observé 12 réponses partielles et 3 cas d'absence de réponse hormonale. Les patients avec un SCP ayant pu être traité préalablement et parallèlement à la chimiothérapie survivent statistiquement plus longtemps que ceux non traités, leur médiane de survie ne dépasse pas les 0,3 mois ( $p < 0,0004$ ). On note que les patients non traités, ne l'ont pas été du fait de l'évolutivité

fulgurante de leur maladie. Selon les auteurs, telle ou telle molécule peut être préférée dans le traitement anti-cortisonique en fonction de la rapidité de la réponse et une tolérance acceptable. Par exemple, hautes doses de Kétoconazole pouvaient contrôler l'hypercorticisme lié à un SCP par sécrétion ectopique de l'ACTH [22,23].

Compte-tenu du taux plus élevé d'ACTH et de cortisol dans le SCP par rapport au SDC classique (cf. ci-dessus) il est recommandé d'utiliser de plus fortes doses de traitement freinateur de l'hypercorticisme dans le cadre d'un SCP. La réponse hormonale peut être difficilement interprétable dans le contexte d'une chimiothérapie qui diminue fortement la masse tumorale et donc la production de l'ACTH, se traduisant par la baisse du taux de cortisolémie. Les corticoïdes souvent utilisés dans le cadre d'une prémédication pré-thérapeutique peuvent exacerber les signes du SCP et ne doivent pas être présent dans ce contexte. Sur le plan biochimique, l'hypokaliémie peut être transitoirement aggravée par une toxicité rénale du cisplatine.

Les nausées et/ou vomissements induits par la chimiothérapie peut diminuer l'observance dans les prises médicamenteuse (notamment le traitement anticortisonique).

Les suggestions:

- Rechercher les foyers infectieux profonds avant d'initier le traitement par chimiothérapie chez les patients porteurs d'un SCP
- Instaurer un traitement prophylactique de la pneumocystose dès le taux d'ACTH > à 90µg/dL
- Élaborer un plan de traitement individuel lorsque c'est possible pour chaque patient porteur d'un SCP, ayant pour but de corriger l'hypercorticisme le plus rapidement possible.

## **ANNEXES**

N°	K+	Na+	HCO3+	Glycémie	Cortisolémie	Cortisolurie	ACTH	Status vital	Survie mois
1	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	4
2	2	148	34	14,5	2011	6045	146	décédé	21
3	2,6	138	45	8,4	1496	NR	NR	décédé	5
4	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	0
5	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	10
6	2,5	137	34	18,5	2900	NR	49,4	décédé	3
7	2,2	144	43	8,7	2378	2127	13,3	décédé	4
8	2	150	48	11,1	2800	NR	NR	décédé	0
9	2,6	139	31	7,8	NR	1377	NR	décédé	0
10	1,8	147	39	6,8	1820	NR	19,7	décédé	11
11	2,7	146	38	7,6	2104	73312	95,1	décédé	13
12	2,4	136	34	7,9	1645	8668	73,8	décédé	9
13	2,9	133	26	36,3	3732	NR	NR	décédé	5
14	2,5	145	37	9,5	2093	23867	39,5	décédé	4
15	2,8	130	40	7,9	3177	NR	NR	décédé	1
16	2,1	149	39	7,3	3197	13904	224,5	décédé	13
17	2,2	144	42	6,4	1129	414	0,7	décédé	13
18	3,2	137	24	6,5	2089	NR	NR	décédé	1
19	2,6	137	46	15,3	NR	NR	NR	décédé	0
20	3,2	149	35	8,9	1749	NR	NR	décédé	6
21	2,6	148	34	10,4	2553	NR	NR	décédé	0
22	2,6	139	24	13	628	2344	2,1	vivant	12*
23	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	0,16
24	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	7,9
25	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	décédé	3,4
	2,4	141,3	36,1	11,1	Moyenne 2240,8	NR	68,7	-	-

Tableau 5. Description biologique du groupe SCP

\*NR= non renseigné. Cortisolémie (171-536 nmol/L), Cortisolurie (38-208 nmol/L); Glycémie (3.8-5.8 mmol/L); Kaliémie (3.5-5.0 mmol/L), Hypokaliémie  $K^+ </= 3.2$  mmol/L; Natrémie (135-145 mmol/L), ACTH (2-13 pmol/L); Bicarbonate (24-32 mmol/L).

## **ANNEXE 2**

### **Substances d'action surrénalienne**

#### **Kétoconazole**

Antifongique imidazolé qui inhibe rapidement la stéroïdogénèse surrénalienne au niveau des cytochromes P450c17 porteur d'activité 17alpha-hydroxylase et du CYP11B1 porteur de l'activité 11beta-hydroxylase. Il permet, à la dose de 400 à 1 200 mg/j, de contrôler à court terme, dans plus de 80 % des cas, l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne. Il possède une action antiandrogénique, intéressante chez la femme et l'enfant, et il ne compromet pas la stéroïdogénèse ovarienne. À cause de son activité inhibitrice sur plusieurs cytochromes, son association à plusieurs médicaments est contre-indiquée, notamment avec la simvastatine, l'atorvastatine. L'effet indésirable le plus redouté est l'hépatite fulminante dont la probabilité est estimée à un cas sur 15 000. L'élévation des enzymes hépatiques a une incidence de 5 à 10 %, justifiant la surveillance régulière du bilan hépatique. Les autres effets indésirables fréquents sont les troubles digestifs.

#### **Métyrapone( Métopyrone®)**

Le métyrapone inhibe la 11 $\beta$ -hydroxylase rapidement et permet, à la dose de 750 à 6 000 mg/j, de contrôler efficacement à court terme l'hypercortisolisme des syndromes de Cushing d'origine hypophysaire, ectopique ou surrénalienne. Toutefois, peu de données sont disponibles concernant son utilisation à long terme ; ses effets indésirables sont nombreux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, rash, sensations vertigineuses, sédation, céphalées, aggravation de l'hyperandrogénie, HTA, hypokaliémie.

### **Aminogluthétimide (Orimétène®)**

Bloque la transformation du cholestérol en prégnénolone, peut être utilisé, à des doses de 1 à 2 grammes par jour, mais peut provoquer une insuffisance surrénalienne. Doit être associé de façon systématique à des glucocorticoïdes.

### **Étomidate**

Anesthésique utilisable uniquement par voie intraveineuse. Il inhibe le cytochrome CYP11B1 porteur de l'activité 11 $\beta$ -hydroxylase et à plus forte concentration le cytochrome P450scc (*side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase. Utilisé à des doses sédatives mais non hypnotiques dans une structure de soins intensifs, l'étomidate diminue rapidement la cortisolémie et l'aldostéronémie (plus de 10 publications originales depuis 1967 rapportant des cas isolés ou pour deux d'entre elle 6 patients avec un syndrome de Cushing). L'effet persiste de quelques heures à quelques jours après l'arrêt du traitement. L'étomidate peut être utilisé en cas de syndrome de Cushing, en particulier chez les patients ayant un hypercortisolisme sévère avec une complication aiguë menaçante (sepsis, états psychiatriques aigus, etc.) ou chez qui l'administration d'un autre inhibiteur de la stéroïdogénèse est impossible par voie orale, en préparation à un traitement chirurgical (chirurgie hypophysaire, chirurgie d'une tumeur avec sécrétion ectopique ou surrénalectomie).

### **o,p'DDD (Mitotane)**

Dérivé de l'insecticide DTT. Il inhibe les cytochromes P450scc (*side chain cleavage*) porteur de l'activité 20-22 lyase et du CYP11B1 porteur de l'activité 11-hydroxylase et a une action cytotoxique retardée vis-à-vis des cellules corticosurréaliennes réticulofasciculées puis glomérulées. Ces effets sont bien démontrés chez le chien et également constatés chez les patients atteints de syndrome de Cushing et de cancers corticosurréaliens. À côté de ces effets directs, l'o,p'DDD possède un puissant effet inducteur enzymatique au niveau du foie qui aboutit

à l'accélération du métabolisme hépatique des stéroïdes et tout particulièrement du cortisol en dérivés 6 $\beta$ -hydroxylés. L'o,p'DDD agit lentement, l'effet thérapeutique n'apparaissant en général qu'après plusieurs semaines, et s'accumule dans le tissu adipeux, ce qui explique sa demi-vie très longue. Seul le Lysodren® sous forme de comprimé à 500 mg est disponible, alors qu'auparavant l'o,p'DDD était utilisé en France sous la forme de gélule à 500 mg où le principe actif était enrobé dans l'acétyl phtalate de cellulose (Mitotane®) qui en diminuait l'absorption digestive. L'accélération du métabolisme hépatique des corticoïdes exogènes oblige, en cas d'insuffisance surrénale, à utiliser des doses substitutives d'hydrocortisone plus importantes que celles classiquement utilisées dans d'autres causes d'insuffisance surrénale. L'o,p'DDD augmente également la synthèse hépatique de CBG et la surveillance des patients traités repose donc sur la mesure du cortisol urinaire ou du cortisol salivaire. Les effets secondaires sont nombreux, en général dose-dépendants, et (paresthésies, ataxie, vertiges). Une cholestase biologique est fréquente. Une hypercholestérolémie aux dépens du *low density lipoprotein* (LDL)- cholestérol et une hypertriglycéridémie sont très fréquents. Une hypouricémie est un effet secondaire rare. Une gynécomastie est rencontrée chez environ un tiers des hommes traités. L'effet inducteur modifie le métabolisme hépatique des antivitaminiques K et des contraceptifs oraux. Des allongements du temps de saignement sont très fréquemment rapportés, ainsi qu'une leucopénie. Une anémie et une thrombocytopénie sont des effets secondaires fréquents. Des éruptions cutanées ont été rapportées dans 5 à 25 % des cas et ne semblent pas liées à la dose. Des troubles oculaires et des cystites hémorragiques ont été rapportés de façon rare. Ses effets tératogènes contre-indiquent son utilisation chez la femme enceinte et justifient une contraception fiable pendant les 2 ans qui suivent l'arrêt du traitement.

Un seuil de toxicité a été défini pour une mitotanémie supérieure à 20 mg/l dans une étude rétrospective chez des patients atteints d'un cancer corticosurrénalien et les effets secondaires

semblent apparaître pour des mitotaniémies supérieures à 10 mg/l dans une étude rétrospective chez 2 patients ayant une maladie de Cushing. La fourchette d'efficacité thérapeutique pourrait se situer entre des mitotaniémies de 5 à 10 mg/l dans le syndrome de Cushing mais au-delà de 14 mg/l dans le cancer corticosurrénalien métastatique

## Substances d'action périphérique

### **RU486 Mifépristone (Mifégyne)**

Anti-progestérone, possédant à fortes doses 5-20 mg/kg, une activité antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes et une faible activité antiandrogène. Peu d'effets secondaires et une efficacité évidente. En cours d'essais cliniques.

Les **analogues à la somatostatine**, tels que l'octréotide (Sandostatine), sont très utilisées avec de bons résultats dans les SCP induits par des tumeurs pancréatiques ou thymiques, beaucoup plus rarement dans les CPC. Leur action est liée à la somatostatine présents sur de ombreuses cellules neuro-endocrines, et permet de freiner l'hypersécrétion de l'ACTH.

THESE SOUTENUE PAR: Oxana SHESTAEVA

TITRE: Profil clinico-biologique des patients atteints d'un syndrome de Cushing paranéoplasique dans le cadre d'un carcinome pulmonaire à petites cellules.

## CONCLUSION

Nous avons étudié 783 dossiers des patients atteints de carcinome pulmonaire à petites cellules (CPC), dont 25 (3.19%) avec un syndrome de Cushing paranéoplasique (SCP). La médiane de survie du groupe SCP est de 4.7 mois. Le SCP se voit surtout dans les formes étendues du CPC, est accompagné d'un status de performance altéré.

Il est important de traiter le SCP avant l'administration du traitement anticancéreux pour essayer de limiter les risques infectieux liés au SCP. La médiane de survie de ce sous-groupe est de 2,9 mois. Une cortisolémie élevée est un facteur de mauvais pronostic au sein de la cohorte SCP. Le SCP influence la survie par le biais de complications infectieuses et métaboliques, il existe une tendance à la chimiosensibilité moins importante du CPC accompagné d'un SCP. . Il existe une différence statistiquement significative de la survie en fonction de la présentation clinique ou biologique du SCP. Cette différence semble être liée à la vitesse de l'imprégnation cortisolique plutôt qu'au taux de cortisolémie au diagnostic. La vitesse d'imprégnation et donc de l'apparition des complications métaboliques et infectieuses du SCP est plus rapide dans le sous-groupe du SCP à présentation biologique. Le syndrome de Cushing paranéoplasique lorsqu'il est présent dans un cadre d'un carcinome neuroendocrine à petites cellules pulmonaire est un facteur indépendant de mauvais pronostic, au même titre que les facteurs déjà connus comme le sexe masculin, PS altéré, âge avancé, forme étendue du CPC ou une maladie réfractaire au traitement antinéoplasique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 29/09/10

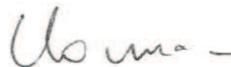
LE DOYEN

B.SELE



LE PRESIDENT DU JURY

Professeur Mireille Mousseau



Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble  
Cancérologie clinique  
Pr Mireille MOUSSEAU - N° ADELI 381042993  
38700 LA TRONCHE  
38 0 780080 09 1 00 0

## **BIBLIOGRAPHIE**

- [1] MORERE JF, LE CHEVALIER T, MORO-SIBILOT D. – « Les cancers intrathoraciques » – Coll. Oncologie Pratique Paris, Springer, 2004, 251 p.
- [2] TREDANIEL J. - « Le cancer du poumon » – Paris, Masson, 2004, 320 p.
- [3] ALBERG AJ, FORD JG, SAMET JM. - « Epidemiology of Lung Cancer » - *Chest*, 2007, 132 (3 Suppl.), 29S-55S
- [4] ROSTI G, BEVILACQUA G, BIDOLI P, PORTALONE L, SANTO A, GENESTRETI G. – « Small cell lung cancer” - *Ann. Oncol.*, 2006, 17 (Suppl.2), 5-10
- [5] TAIMUR S, DY GK, ADJEI AA. – « Small cell lung cancer » – *Mayo. Clin. Proc.*, 2008, 83(3), 355-67
- [6] BARLESI F. – « Cancer bronchique à petites cellules » - *Rev. Prat.*, 2009, 59, 957-61
- [7] TRAVIS WD, COLBY TV, CORRIN B, SHIMOSATO Y, BRAMBILLA E. In Collaboration with SOBIN LH and Pathologists from 14 Countries. – « World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours » – 3ème éd., Springer-Verlag, 1999, 156 p.
- [8] LIDDLE GW, ISLAND DP, NEY RL, NICHOLSON WE, SHIMIZU N. – « Non pituitary neoplasms and Cushing's syndrome. Ectopic “adrenocorticotropin” produced by nonpituitaryneoplasms as a cause of Cushing's syndrome » - *Arch. Intern. Med.* 1963,111, 471-5
- [9] SHEPHERD FA, LASKEY J, EVANS WK, GOSS PE – « Cushing’s syndrome associated with ectopic corticotrophin production and small cell lung cancer » – *J. Clin. Onco.l*, 1992, (10), 21-27

- [10] Haute Autorité de Santé – « Protocole national de diagnostic et de soins - Syndrome de Cushing », Septembre 2008, consultable en ligne : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_722917/ald-hors-liste-syndrome-de-cushing](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_722917/ald-hors-liste-syndrome-de-cushing)
- [11] KARNATH BM, OJO OB. – « Cushing's syndrome » – Hospital Physician, 2008, 44(4), 25-29
- [12] NEWELL-PRICE J, BERTAGNA X, GROSSMAN AB, NIEMAN LK. – « Cushing's syndrome » - *Lancet*, 2006, 367(9522), 1605-17
- [13] BROWN WH – « A case of pluriglandular syndrome (diabetes of bearded women) » – *Lancet*, 1928 (2), 1022-3
- [14] COLLICHIO FA, WOOLF PD, BROWER M. – « Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotropin secretion » - *Cancer*, 1994, 73, 1361-7
- [15] DIMOPOULOS MA, FERNANDEZ JF, SAMAAAN NA, HOLOYE PY, VASSILOPOULOU-SELLIN R. – « Paraneoplastic Cushing's syndrome as an adverse prognostic factor in Patients who die early with small cell lung cancer » – *Cancer*, 1992, 69, 66-71
- [16] MENNECIER B, MOREAU L, GOICHOT B, PAULI G, QUOIX E – « Syndrome de Cushing paranéoplasique et carcinome bronchique à petites cellules » - *Rev. Pneumol. Clin.*, 1999, 55(2), 77-80
- [17] DELISLE L, BOYER JM, WARR D, KILLINGERD, PAYNE D, YEOH JL, FELD R. – « Ectopic corticotropin syndrome ans small-cell carcinoma of the lung » – *Arch Intern Med.*, 1993, 153, 746-52

- [18] FAURE P, MONNERET D, MARTINIE M, CHABRE O. – « Le défi du diagnostic du syndrome de Cushing » – *Immuno-analyse et biologie spécialisée*, 2008, 23, 63-70
- [19] TERZOLO M, REIMONDO G, ALI A, BOVIO S, DAFFARA F, PACCOTTI P, ANGELI A. – « Ectopic ACTH syndrome: Molecular bases and clinical heterogeneity » - *Ann. Oncol.*, 2001,12 (Suppl. 2), S83-S87
- [20] BONDY PK, GILBY ED. – « Endocrine function in small cell undifferentiated carcinoma of the lung » – *Cancer*, 1982, 50, 2147-53
- [21] SARLIS NJ, CHANOCK SJ, NIEMAN LK. – « Cortisolemic indices predict severe infection in Cushing's syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin » – *JCE & M*, 2000, 85(1), 42-7
- [22] WINQUIST EW, LASKEY J, CRUMP M, KHAMSI F, SHEPHERD FA. – “Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production – *J. Clin. Oncol.*, 1995, 13(1), 157-64
- [23] HOFFMAN DM, BRIGHMAN B. – « The use of ketoconazole in ectopic adrenocorticotropin hormone syndrome » – *Cancer*, 1991, 67, 1447-49
- [24] MARCHIOLI CC, GRAZIANO SL. – « Paraneoplastic syndromes associated with small cell lung cancer » – *Chest Surg Clin N Am.*,1997, 7(1), 65-80
- [25] SINGER W, KOVACS K, RYAN N, HORVATH E. – « Ectopic ACTH syndrome: clinicopathological correlations » – *J. Clin. Pathol.*, 1978, 31, 591-98
- [26] NEWELL-PRICE J, TRAINER P, BESSER M, GROSSMAN A. – « The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states » – *Endocr. Rev.*, 1998, 19(5), 647-72

- [27] ILIAS I, TORPY JD, PACAK K, MULLEN N, WESLEY RA, NIEMAN LK. – « Cushing's syndrome due to ectopic corticotrophin secretion : Twenty years' experience at the National Institutes of Health » – *J Clin Endocrinol Metab*, 2005,90(8), 4955-62
- [28] AGHA A, BRENNAN S, MOORE KB, GROGAN L, THOMPSON JC. – « Small-cell lung cancer presenting as diabetes insipidus and Cushing's syndrome » – *Pituitary* 2005, 8, 105-7
- [29] DE LAMBERTERIE G, MORO D, BRAMBILLA C. – « Syndrome de Cushing et carcinome à petites cellules » – *Rev. Mal. Resp.*,1997, 14, 145-7