

Maladie sous-jacente avec conséquence rare

Perturbations électrolytiques

Dr méd. Sara Kubatzki^a; Prof. Dr méd. Thomas Fehr^{a,b}; Dr méd. Niklaus Kamber^{a,c}; Dr méd. Lukas Dürst^a^a Département Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur; ^b Universität Zürich, Zürich; ^c Fachbereich Endokrinologie und Diabetologie, Département Innere Medizin, Kantonsspital Graubünden, Chur

Description du cas

Un patient de 62 ans s'est présenté aux urgences avec une constipation et une rétention urinaire depuis un jour, suivies de douleurs sus-pubiennes. À l'interrogatoire, il a indiqué qu'il se sentait affaibli depuis un à deux mois déjà et qu'il souffrait de douleurs lombaires progressives. L'anamnèse systématique était par ailleurs sans particularité. Il n'y avait pas d'antécédents médicaux connus et le patient ne prenait aucun médicament. Il ne fumait pas et ses antécédents familiaux étaient vierges.

Le patient était dans un état général nettement réduit. Un cathéter à demeure a été posé. Sa pression artérielle était élevée (206/103 mm Hg), les autres paramètres vitaux étaient normaux. À l'auscultation pulmonaire, il y avait un bruit respiratoire atténué omniprésent; l'abdomen était distendu mais souple et non douloureux à

la pression. Le reste de l'examen clinique était normal, avec notamment une absence de déficits sensorimoteurs. La sensibilité périnéale était préservée.

Les analyses de laboratoire ont révélé une élévation des leucocytes et de la protéine C réactive (CRP). Les paramètres de rétention rénale étaient également élevés. Nous avons en outre observé une hypercalcémie, une hypokaliémie et une légère augmentation de la lactate déshydrogénase. La gazométrie veineuse a révélé une alcalose métabolique (tab. 1).

À la tomodensitométrie, une lésion suspecte de carcinome à cellules rénales (CCR) de 9 cm de diamètre a été détectée dans le rein gauche (fig. 1), de même que des nodules pulmonaires suspects de métastases, des ganglions lymphatiques hypertrophiés au niveau rétropéritonéal, médiastinal et biliaire, et de multiples métastases osseuses.

Ces dernières ont été confirmées par imagerie par résonance magnétique, l'atteinte la plus importante concernant la vertèbre thoracique (T) 10 avec rétrécissement du canal rachidien (fig. 2) et la vertèbre sacrée (S) 1 avec compression de la racine nerveuse S1.

Question 1

Quel paramètre de laboratoire est le moins explicable par les éléments anamnestiques, cliniques et d'imagerie disponibles jusque-là?

- a) Leucocytose et CRP élevée
- b) Créatinine élevée
- c) Hypercalcémie
- d) Hypokaliémie
- e) Lactate déshydrogénase élevée

Il y avait une forte suspicion de cancer métastatique. Dans ce contexte, les paramètres inflammatoires élevés s'expliquaient par les

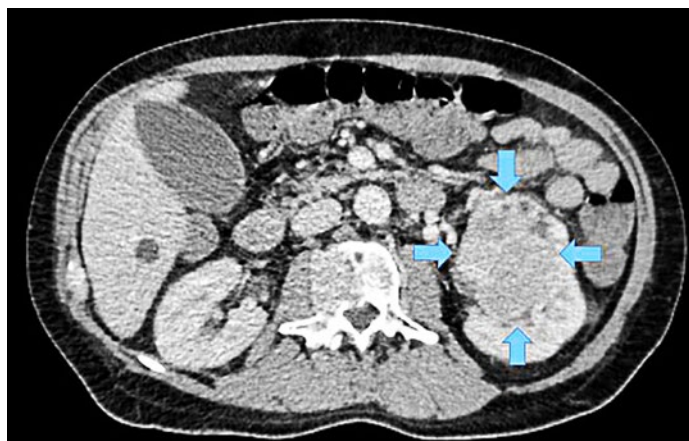


Figure 1: Tomodensitométrie de l'abdomen, coupe transversale. Carcinome à cellules rénales du côté gauche, de 9 cm de diamètre (flèches bleues).

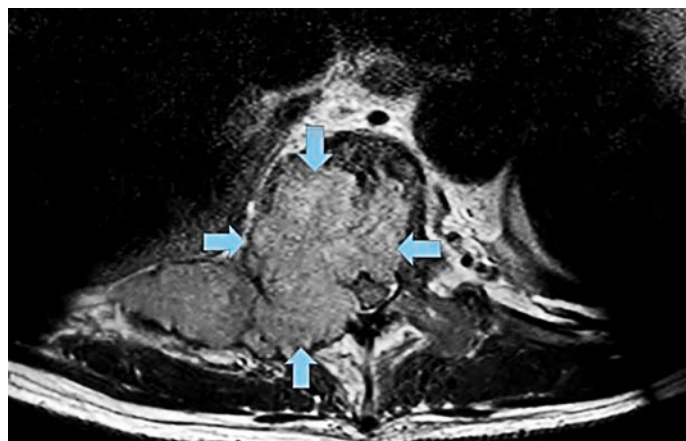


Figure 2: Imagerie par résonance magnétique du rachis thoracique en pondération T1, coupe transversale. Volumineuse composante tumorale extra-osseuse dans la vertèbre thoracique (T) 10 (flèches bleues), avec rétrécissement du canal rachidien.

lésions tissulaires causées par la tumeur, et une infection urinaire était également envisageable du fait de la rétention urinaire. Les paramètres de rétention rénale modérément élevés peuvent également être dus à la tumeur, à la rétention urinaire ou à une insuffisance rénale chronique. L'hypercalcémie peut être causée en premier lieu par les métastases osseuses ou être d'origine paranéoplasique. La lactate déshydrogénase, en tant que marqueur de la destruction cellulaire, s'explique également. En revanche, l'hypokaliémie marquée accompagnée d'une alcalose métabolique avait une autre explication. En effet, les conditions présentes, avec une insuffisance rénale et des lésions tissulaires, favoriseraient plutôt une hyperkaliémie.

En raison des sténoses pertinentes du canal rachidien dues aux métastases osseuses nettes, le patient a reçu de la dexaméthasone comme traitement décongestionnant. Par la suite, une radiothérapie a été effectuée en complément. Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous avons considéré que la compression de la moelle sacrée était à l'origine de la rétention urinaire.

Pour traiter l'hypercalcémie, nous avons initié une réplétion volémique et administré une dose unique de dénosumab. Les analyses de laboratoire ont exclu une hypercalcémie due au peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne («parathyroid hormone-related peptide» [PTHrP]).

Question 2

En situation d'urgence, quel est le prochain examen à effectuer pour clarifier l'hypokaliémie?

- a) Anamnèse médicamenteuse détaillée concernant la prise de diurétiques ou de laxatifs
- b) Examen néphrologique face à une possible polyurie liée à une insuffisance rénale aiguë
- c) Rapport aldostérone/rénine
- d) Insuline dans le sérum
- e) Gradient transtubulaire de potassium (GTTK)

Le patient souffrait de constipation et ne prenait pas de laxatifs, une perte gastro-intestinale de potassium était donc improbable. Une hypokaliémie est certes possible pendant la phase polyurique de l'insuffisance rénale aiguë, mais il n'y avait aucun indice de polyurie chez notre patient. Une insulinothérapie augmente l'afflux de potassium dans la cellule via la stimulation de la pompe sodium-potassium, mais cet afflux n'est que passager. Il n'y avait pas d'insulinothérapie ni d'indice d'une hypoglycémie factice. La détermination fiable du rapport aldostérone/rénine repose sur une dé-

marche préanalytique correcte et n'est donc pas recommandée en situation d'urgence.

Pour pouvoir catégoriser correctement un trouble électrolytique en général, il faut non seulement estimer les apports, mais aussi évaluer l'excrétion actuelle. Dans cette situation, le GTTK est le plus utile. En présence d'une hypokaliémie sérique, celui-ci était nettement augmenté (8,3; norme <2), indiquant ainsi une perte rénale de potassium. Le GTTK non dimensionnel exprime l'excrétion nette de potassium au niveau du tubule distal, en tenant compte de la réabsorption d'eau dans le tube collecteur. Il s'obtient en calculant le rapport entre le potassium dans l'urine et le potassium dans le sérum, en tenant compte de la concentration urinaire (fig. 3).

Nous avons interprété l'hypokaliémie avec une perte rénale élevée de potassium, associée

$$\text{GTTK} = \frac{\text{Potassium}_{\text{Urine}} \times \text{Osmolalité}_{\text{Sérum}}}{\text{Osmolalité}_{\text{Urine}} \times \text{Potassium}_{\text{Sérum}}}$$

Figure 3: Formule pour le calcul du gradient de potassium transtubulaire (GTTK).

à une alcalose métabolique et à une hypertension artérielle réfractaire, comme une configuration typique d'un excès de minéralocorticoïdes. Nous avons d'abord pensé à un hyperaldostéronisme primaire. Toutefois, en raison de la normalisation ultérieure du rapport rénine/aldostérone, nous avons écarté ce diagnostic de suspicion. Après l'administration de dexaméthasone, nous avons constaté un cortisol matinal non supprimé de 553 nmol/l.

Tableau 1: Valeurs de laboratoire à l'admission		
Paramètre	Valeur de laboratoire à l'admission	Valeurs normales
Leucocytes	15,4 × 10 ³ /µl	3,9–10,2 × 10 ³ /µl
Hémoglobine	137 g/l	135–172 g/l
Thrombocytes	209 × 10 ³ /µl	150–370 × 10 ³ /µl
Créatinine	137 µmol/l	59–104 µmol/l
CRP	103 mg/l	<5 mg/l
Sodium	142 mmol/l	136–145 mmol/l
Calium	2,1 mmol/l	3,4–4,5 mmol/l
Calcium	3,24 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Calcium corrigé	3,26 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Phosphate inorganique	0,75 mmol/l	0,81–1,45 mmol/l
LDH	291 U/l	<250 U/l
pH	7,47	7,25–7,45
pCO ₂ veineuse	48 mm Hg	28–55 mm Hg
Bicarbonate standard veineux	33 mmol/l	20–28 mmol/l
Cortisol	553 nmol/l (à 6h00 le lendemain)	133–537 nmol/l
ACTH	15,1 pmol/l (à 6h00 le lendemain)	1,3–13,9 pmol/l
Parathormone	1,8 pmol/l	1,6–6,9 pmol/l
Rénine	7,5 mU/l	1,5–34,9 mU/l
Aldostérone	164 pmol/l	82,8–439,1 pmol/l
Rapport aldostérone/rénine	13	<19
PTHrP	<1,00 pmol/l	<1,3 pmol/l

ACTH: adrénocorticotrophine; CRP: protéine C réactive; LDH: lactate déshydrogénase; pCO₂: pression partielle de dioxyde de carbone; PTHrP: peptide apparenté à l'hormone parathyroïdienne.

L'adrénocorticotrophine (ACTH) était de 15,1 pmol/l, ce qui est trop élevé (tab. 1). Ce résultat de laboratoire a ainsi permis de poser le diagnostic d'un hypercortisolisme secondaire dans le contexte d'une production paranéoplasique d'ACTH.

Après l'administration de spironolactone 100 mg/j et une substitution de potassium complémentaire, le potassium s'est lentement normalisé. L'hypertension artérielle a persisté.

Question 3

Quel autre traitement médicamenteux devrait être évalué pour le patient?

a) Kétoconazole
b) Métyrapone ou osilodrostat
c) Étomidate
d) Mitotane
e) Analogue de la somatostatine

Le kétoconazole inhibe la 11β- et la 17-hydroxylase et donc la corticostéroïdogenèse. Il agit rapidement, mais inhibe fortement le cytochrome P450 3A4 et présente une hépatotoxicité élevée. En Suisse, il n'existe plus de préparations orales. L'étomidate est la seule option thérapeutique intraveineuse et est donc plutôt réservé aux cas sévères. Le mitotane a un effet toxique direct sur les glandes surrénales et est donc utilisé en premier lieu en cas d'hypercortisolisme primaire. Les analogues de la somatostatine sont des agonistes des récepteurs de la somatostatine. Ils agissent sur les tumeurs hypophysaires qui expriment les récepteurs de la somatostatine, mais pas vraiment sur le syndrome de Cushing paranéoplasique.

Par la suite, nous avons opté pour un traitement médicamenteux par métyrapone, qui inhibe à la fois la synthèse du cortisol et de l'aldostérone en bloquant la stéroïde-11β-hydroxylase surrénalienne. Pour nous, ce principe actif présentait un profil d'effets indésirables acceptable (concernant l'hirsutisme) par rapport aux autres options thérapeutiques. Sa demi-vie est courte, d'où la nécessité d'une

administration pluriquotidienne. En comparaison, l'osilodrostat, qui inhibe aussi la 11β-hydroxylase, n'est disponible que depuis quelques années et possède une demi-vie plus longue, permet d'espacer les intervalles d'administration. Ses coûts sont toutefois nettement plus élevés [1]. Le pronostic de la tumeur joue bien sûr aussi un rôle important dans l'évaluation du traitement.

La biopsie d'une métastase facilement accessible dans le sacrum gauche a révélé des infiltrats tumoraux compatibles avec un CCR. Un carcinome corticosurrénalien a pu être exclu à l'histologie.

Un traitement par l'inhibiteur de tyrosine kinase lenvatinib a été initié. Le pembrolizumab a été ajouté par la suite.

Sous ce traitement, l'état général s'est d'abord amélioré. Les électrolytes et la pression artérielle se sont aussi normalisés (tab. 2).

Par la suite, l'état du patient s'est cependant à nouveau détérioré et il est décédé huit mois après le diagnostic.

Discussion

Chez environ un tiers des patientes et patients, le CCR est accompagné d'un syndrome paranéoplasique, ce qui n'est pas forcément synonyme de mauvais pronostic. L'impact d'un syndrome paranéoplasique sur le pronostic exact n'est toutefois pas encore définitivement établi [2].

Environ 20% des personnes atteintes d'un CCR souffrent d'une hypercalcémie [3]. Celle-ci peut être due d'une part à des métastases osseuses, qui activent les ostéoclastes, ces derniers mobilisant le calcium des os. De plus, les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires jouent également un rôle dans ce processus [3, 4]. D'autre part, l'hypercalcémie peut aussi être directement causée par le CCR, car celui-ci peut sécréter du PTHrP qui se lie aux récepteurs de la parathormone dans les os et les tissus rénaux. Il en résulte un métabolisme osseux accru, une excrétion rénale de calcium réduite et une excrétion de phosphate accrue.

Cliniquement, l'hypercalcémie peut entraîner une fatigue, des nausées, une confusion, une faiblesse et une constipation.

À l'électrocardiogramme, il y a un allongement des intervalles PQ et QT, avec de possibles arythmies cardiaques. Outre une réplétion volémique, des diurétiques de l'anse peuvent être utilisés pour abaisser la calcémie; les diurétiques thiazidiques sont à éviter du fait d'une réabsorption du calcium. Les bisphosphonates sont utiles à long terme. Le dénosumab est le traitement de choix en cas de contre-indication aux bisphosphonates (par ex. insuffisance rénale) ou de réponse insuffisante.

Le syndrome de Cushing résulte d'un excès chronique de glucocorticoïdes. La cause la plus fréquente d'un hypercortisolisme ACTH-dépendant est un adénome hypophysaire (80%). Plus rarement, l'ACTH est sécrétée par une tumeur ectopique non hypophysaire (20%) [1].

Question 4

Quelle est la probabilité qu'une néoplasie causant un syndrome de Cushing soit un CCR?

a) 0,5%
b) 2%
c) 8%
d) 20%
e) 35%

Les syndromes de Cushing paranéoplasiques s'observent le plus souvent dans le carcinome bronchique à petites cellules et dans les tumeurs carcinoïdes bronchiques. Seuls 2% de toutes les néoplasies provoquant un syndrome de Cushing sont des CCR [3]. Il y a alors une production ectopique de corticolibérine ou de proopiomélanocortine par la tumeur. Cette dernière est scindée en ACTH, entraînant une sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Le cortisol n'a en général pas d'effet minéralocorticoïde, car il est transformé entre autres dans les reins par la 11β-hydroxystéroïde dés-hydrogénase de type 2 en cortisone inactive,

Tableau 2: Valeurs de laboratoire au fil du temps

	Jour 0 (admission)	Jour 1	Jour 3	Jour 7	Valeurs normales
Potassium	2,1 mmol/l	2,5 mmol/l	3,4 mmol/l	3,8 mmol/l	3,4–4,5 mmol/l
Calcium	3,24 mmol/l	3,11 mmol/l	2,98 mmol/l	2,17 mmol/l	2,20–2,55 mmol/l
Calcium corrigé	3,26 mmol/l	3,18 mmol/l	3,13 mmol/l	2,37 mmol/l	2,19–2,54 mmol/l
Bicarbonate	33 mmol/l	33 mmol/l	24 mmol/l	21 mmol/l	20–28 mmol/l

sans activité minéralocorticoïde. En cas d'excès de cortisol, la capacité de ce système enzymatique est dépassée. Une sécrétion rénale accrue de potassium entraîne alors une hypokaliémie et une alcalose métabolique en association avec une hypertension. Dans l'ensemble, l'expression des signes cliniques classiques dans le syndrome de Cushing paranéoplasique est très variable en raison de l'évolution plus rapide et, comparativement, les effets minéralocorticoïdes sont souvent plus marqués.

Question 5

Quel test n'est pas approprié pour l'évaluation initiale d'un hypercortisolisme suspecté?

- a) Mesure sur 24 heures du cortisol libre dans l'urine
- b) Cortisol salivaire à minuit
- c) Cortisol sérique à minuit
- d) Cortisol matinal
- e) Test de suppression à la dexaméthasone 1 mg

Pour exclure un hypercortisolisme, il est possible de procéder soit à une mesure sur 24 heures du cortisol libre dans l'urine, soit à une mesure du cortisol salivaire à minuit, soit au test de suppression à la dexaméthasone 1 mg, soit à un dosage du cortisol sérique à minuit. Pour ce dernier, il faut toutefois veiller à éviter tout stress excessif lié à la prise de sang. Le dosage du cortisol matinal n'est pas approprié pour dépister un hypercortisolisme, les taux de cortisol étant physiologiquement les plus élevés le matin. La mesure du cortisol matinal est souvent le premier test à effectuer pour rechercher un hypocortisolisme.

Chez les personnes gravement malades hospitalisées, tous ces tests sont plutôt peu fiables. Dans le cas présent, la sévérité de l'hypercortisolisme a néanmoins permis d'établir le diagnostic. Celui-ci est étayé par une augmentation du cortisol sérique après l'administration de dexaméthasone (>550 nmol/l) et une augmentation de l'ACTH (>15 pmol/l). Le test complémentaire de localisation par cathétérisme des sinus pétreux inférieurs n'aurait bien sûr pas été pertinent dans notre cas, mais il peut être essentiel pour établir le diagnostic dans les cas de petites tumeurs.

Conclusion

Les syndromes paranéoplasiques peuvent également altérer considérablement la qualité de vie en situation palliative. Parfois, ils permettent le diagnostic précoce d'une affection maligne et peuvent ainsi améliorer le devenir des patientes et patients. En général, un syndrome paranéoplasique au sens d'un excès de glucocorticoïdes doit être envisagé chez les personnes présentant un phénotype corres-

pondant (hypertension, alcalose métabolique hypokaliémique avec/sans hyperglycémie), avec ou sans tumeur connue (jusqu'à présent).

Réponses

Question 1: d. Question 2: e. Question 3: b. Question 4: b. Question 5: d.

Correspondance

Dr. med. Sara Kubatzki
Departement Innere Medizin
Kantonsspital Graubünden
Loëstrasse 170
CH-7000 Chur
sara.kubatzki[at]ksgr.ch

Remerciements

L'auteure et les auteurs remercient le département de radiologie de l'Hôpital cantonal des Grisons pour la mise à disposition des clichés radiologiques.

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

L'auteure et les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts potentiels.

Références

- 1 Richa CG, Saad KJ, Halabi GH, Gharios EM, Nasr FL, Merheb MT. Case-series of paraneoplastic Cushing syndrome in small-cell lung cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2018;18-0004.
- 2 Sun R, Breau RH, Mallick R, Tanguay S, Pouliot F, Kapoor A, et al. Prognostic impact of paraneoplastic syndromes on patients with nonmetastatic renal cell carcinoma undergoing surgery: results from Canadian Kidney Cancer information system. *Can Urol Assoc J.* 2021;15(4):132-7.
- 3 Palapattu GS, Kristo B, Rajfer J. Paraneoplastic syndromes in urologic malignancy: the many faces of renal cell carcinoma. *Rev Urol.* 2002;4(4):163-70.
- 4 Mundy GR. Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol.* 1990;17(2Suppl5):10-5.



Dr méd. Sara Kubatzki
Departement Innere Medizin,
Kantonsspital Graubünden, Chur