



Hospices Civils de Lyon

■
votre santé,
notre engagement



Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines

Journée patients-soignants

06 octobre 2017

Le syndrome carcinoïde



LE SYNDROME CARCINOÏDE

***Ensemble de manifestations cliniques secondaires à la
sécrétion non contrôlée par les cellules tumorales
endocrines de substances vasoactives notamment la
sérotonine (5-hydroxytryptamine), mais aussi
l'histamine, des bradykinines, des tachykinines, des
Prostaglandines ...***

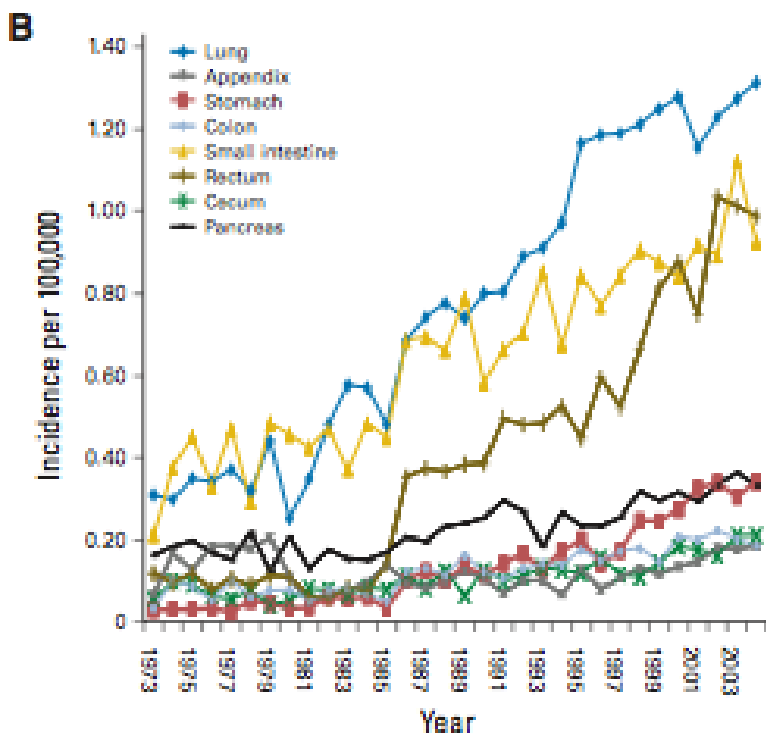
La sérotonine apparaît jouer un rôle essentiel

Tumeurs neuroendocrines

Maladies rares

Incidence : 1,2 à 2,6/100 000 habitants par an

Augmentation de l'incidence,



notamment **bronche**,
grêle et rectum

Syndrome carcinoïde

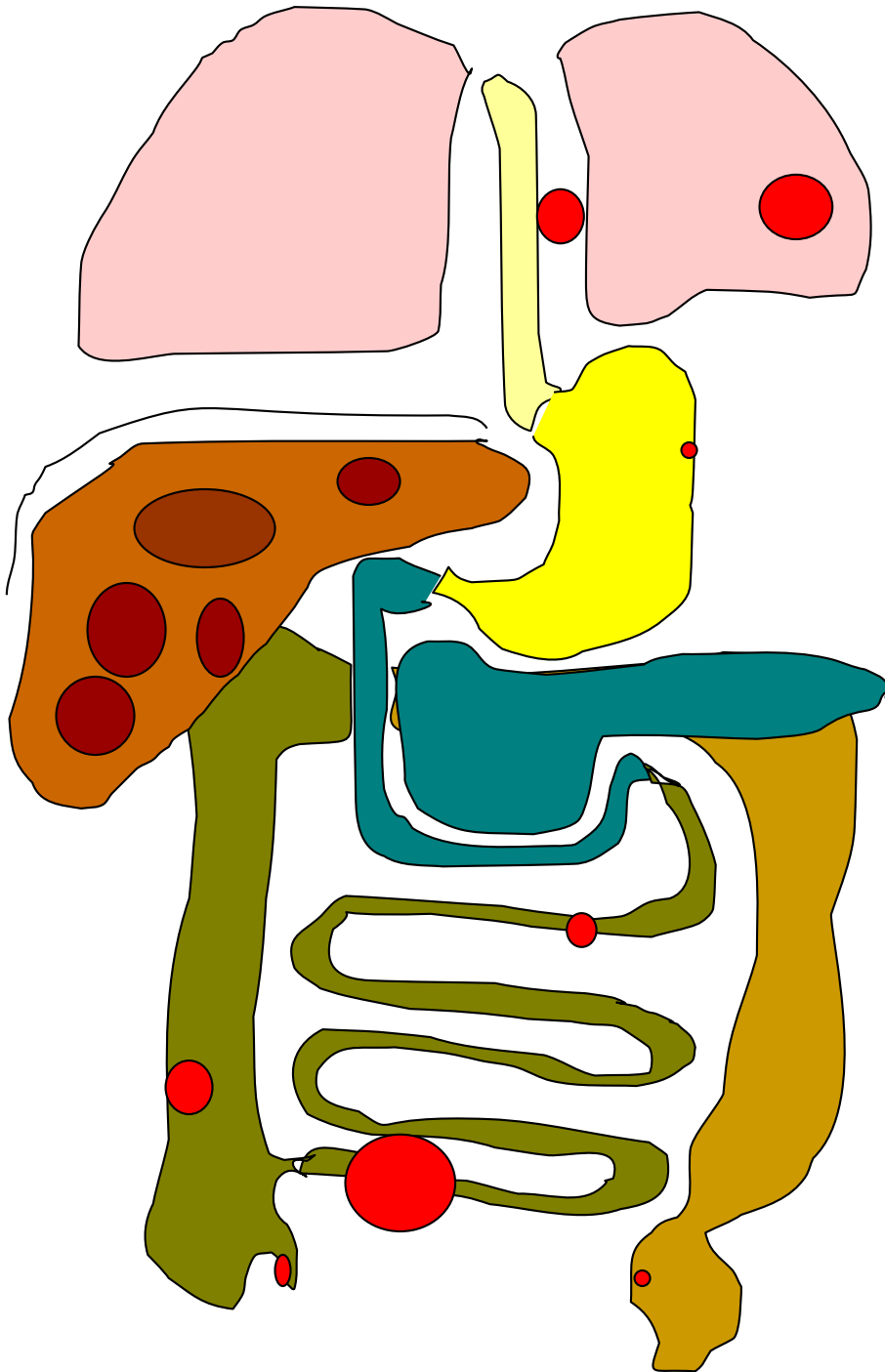
➤ Symptômes :

- Flushs (>90%)
- Diarrhées (70%)
- Wheezing, bronchospasme
- Larmoiement
- Hypersalivation
- ***cœur carcinoïde*** +++

➤ **Principaux sites primitifs** : ***grêle*** (>70%) , bronches, colon et ovaire

➤ **50% des patients développeront un sd carcinoïde** dans leur évolution métastatique

Sites tumoraux



Iléon ++, jéjunum,

Bronches

Ovaire

Colon droit

estomac,

rectum

***Tumeurs digestives :
effet de premier passage
hépatique***

METABOLISME DE LA SEROTONINE

Tryptophane

Tryptophane hydroxylase

5 Hydroxy tryptophane

5 hydroxy tryptophane décarboxylase

SEROTONINE

5 Hydroxy tryptamine

1% du tryptophane

mono amine oxydase

5 hydroxyindol acétaldéhyde

Aldéhyde déshydrogénase

Acide 5 hydroxy-indol-acétique

5 HIAA

Plaquette

Foie

Poumon

Rein

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Analogues de la somatostatine

Octréotide

Lanréotide

Sd carcinoïde : une moyenne d'au moins 4 selles par jour et/ou au moins 2 flushs par jour

Réponse : une réduction d'au moins 50% de la fréquence du symptôme considéré

Pas de différence entre les deux analogues D O'Toole, Cancer 2000

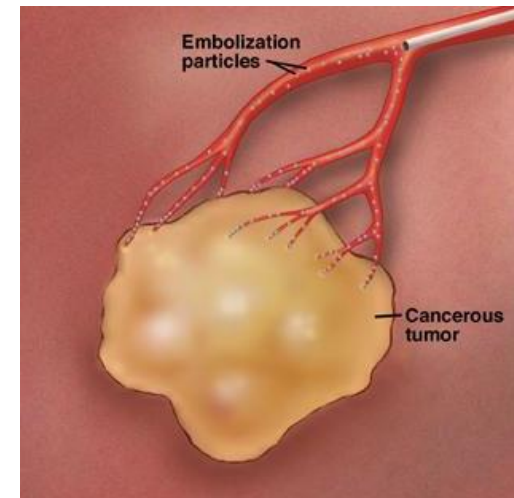
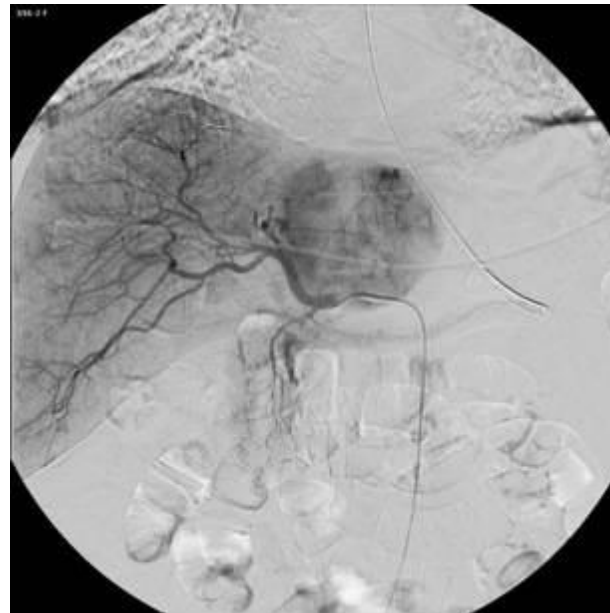
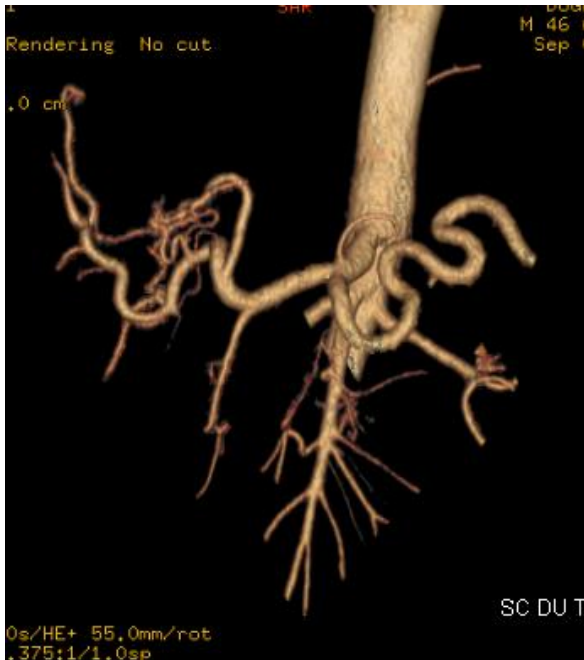
« Cross-over » possible M Raderer, Oncology 2001

Effet dose J Strosberg, Gastrointest Cancer Res 2013

Prévention des crises carcinoïdes

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Traitements anti-tumoraux (chimio)embolisation



Radiothérapie interne vectorisée

^{111}In -DTPA-Octreotide, ^{90}Y -DOTA-Tyr³-octreotide, ^{177}Lu -DOTA,Tyr³ octréotate ... Pas d'études spécifiques Sd carcinoïde

Traitement par Lutetium : réponse symptomatique :

Patients symptomatiques sous Analogues de la SMS (102)

Diarrhées	39/64 = 61%
Nausées	14/25 = 56%
Douleurs	32/62 = 52%
Anorexie	16/34 = 47%
Dyspnée	17/46 = 37%
Fatigue	16/90 = 18%

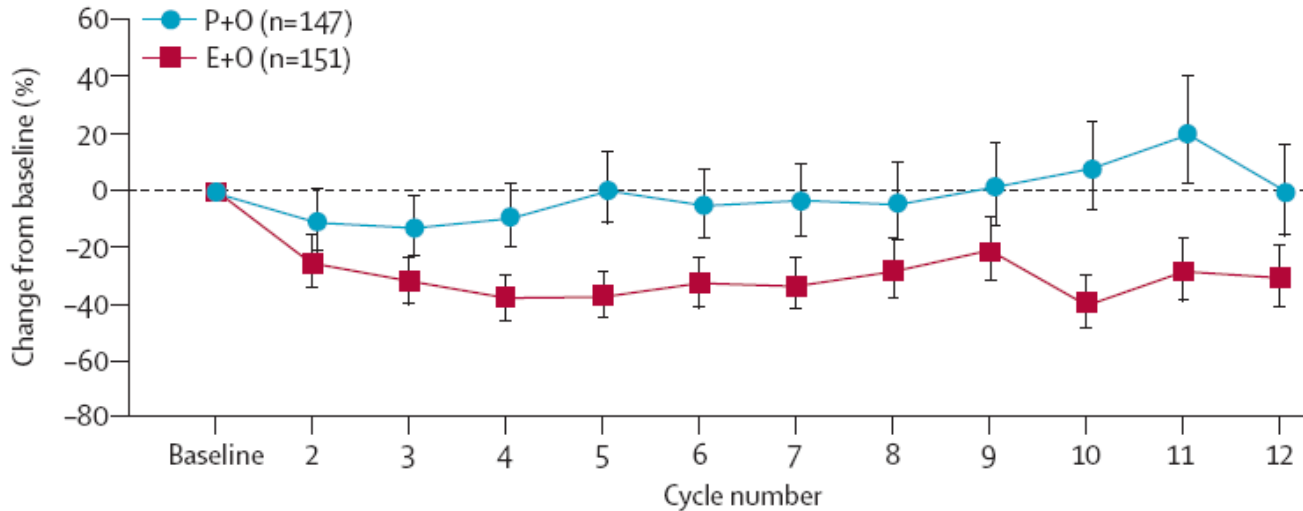
Évérolimus

Cas ponctuels de réponse

Pas d'études spécifiques sur Sd sécrétoire

Données sur 5HIAA urinaires dans RADIANT-2 :

Octréotide Placebo vs Octréotide Évêrolimus



**Diminution des
5HIAA:
75/164 (46%)
versus 85/140
(61%)**

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

Autres traitements antitumoraux

- ***Chirurgie +++***
- ***(chimiothérapie)***

LE TELOTRISTAT ETIPRATE

METABOLISME DE LA SEROTONINE

Tryptophane



←.....

Tryptophane hydroxylase

5 Hydroxy tryptophane



←.....

5 hydroxy tryptophane décarboxylase

SEROTONINE

5 Hydroxy tryptamine

1% du tryptophane



←.....

mono amine oxydase

5 hydroxyindol acétaldéhyde



←.....

Aldéhyde déshydrogénase

Acide 5 hydroxy-indol-acétique

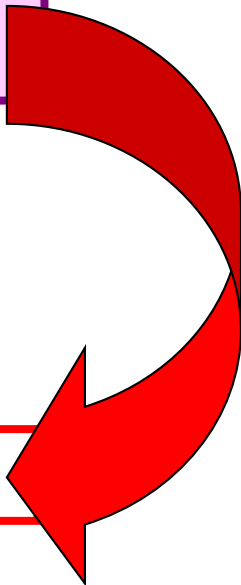
5 HIAA

Plaquette

Foie

Poumon

Rein



Et qu'en pensent les patients ???

SYMNET

Étude satisfaction des patients après au moins 3 mois de
Lanréotide - 273 patients

58% > 60 ans - temps moyen depuis Dg : 4.4 ans

66% tumeurs du grêle – 80% métastases hépatiques

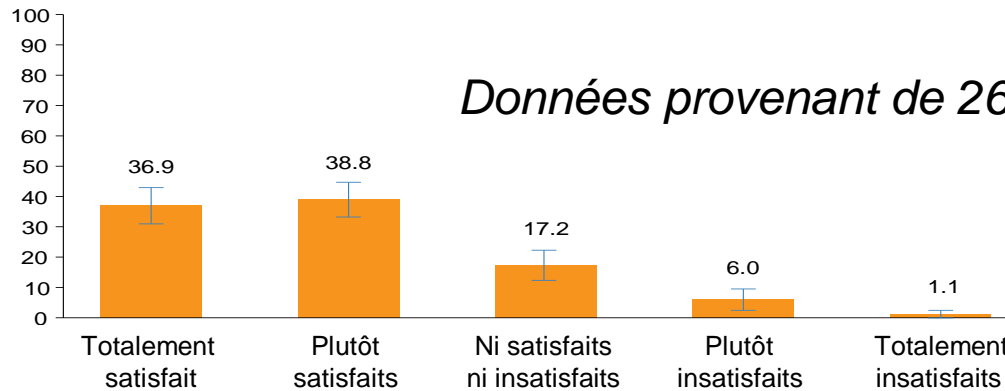
Temps médian de ttt par Lanréotide : 11 mois

Dose : 57% < ou = à 120 mg / 28 jours

64% : pas de modification par rapport à la dose initiale

54% satisfaits sur les *flushs* (147/271)

76% (203/268) complètement ou plutôt satisfaits



78% satisfaits sur *fréquence* des diarrhées (150/193)

63% satisfaits sur *l'impériosité* des selles (116/185)

79% satisfaits sur *l'incontinence* fécale (34/43)

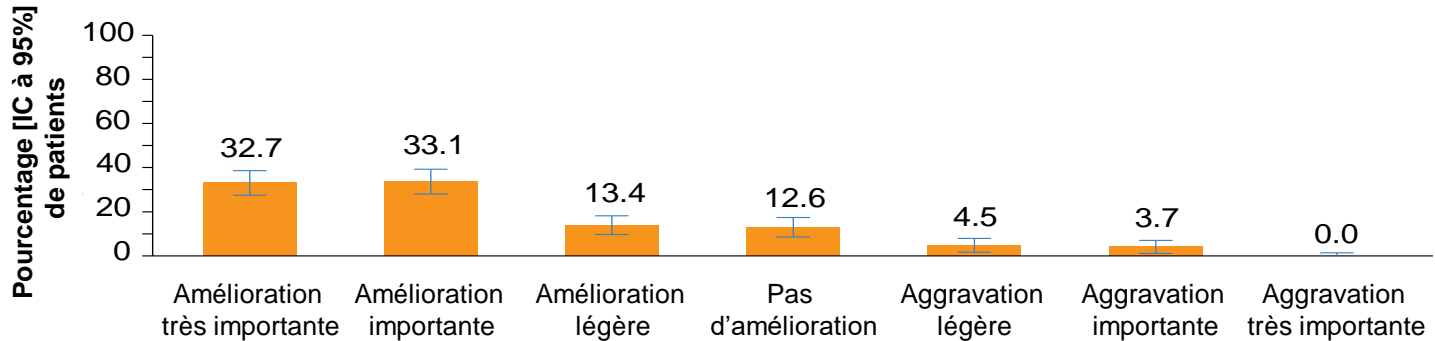
78% satisfaits sur *douleurs abdominales* (54/70)

Indépendant de chirurgie ant, envahissement foie (+/- 25%)

Fc prédictifs : incontinence fécale – primitif (non grêle)

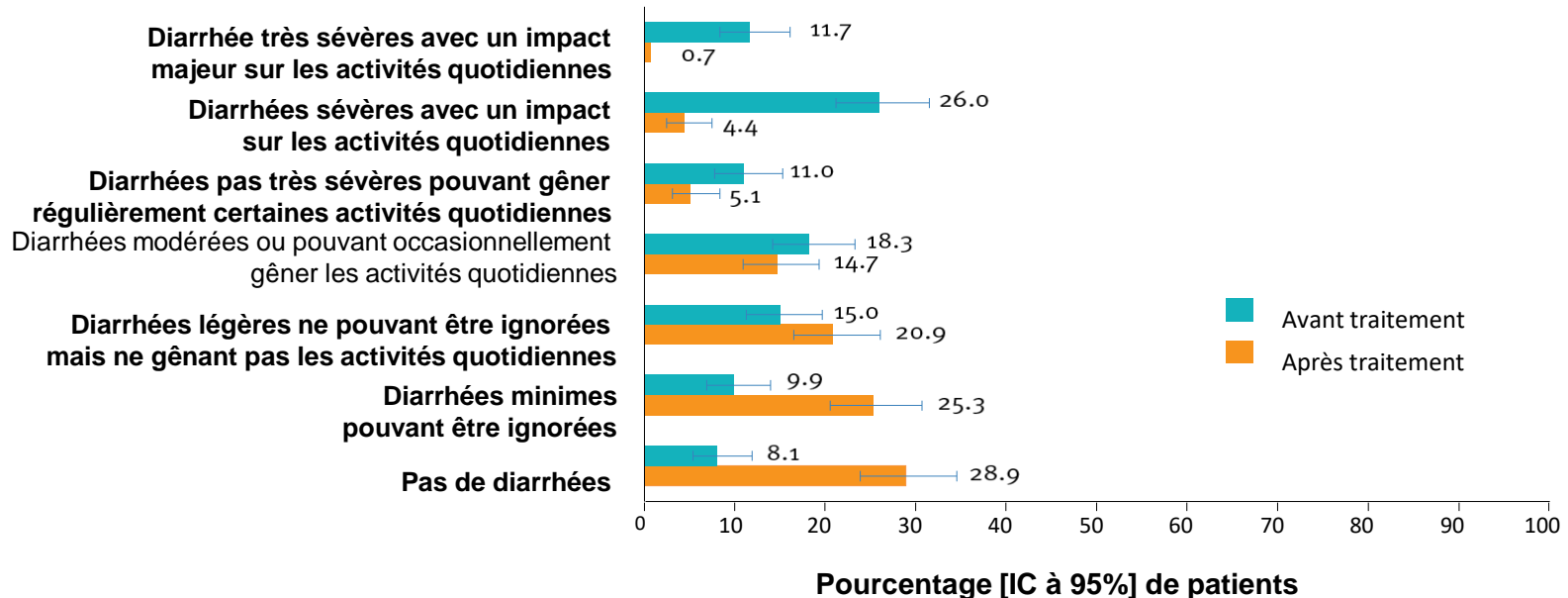
Amélioration des épisodes de diarrhées après traitement par lanréotide LP

(a) Évolution globale des diarrhées



Données issues de l'échelle PGIC (Patients' Global Impression Change) (n = 269).

(b) Évolution de la sévérité des diarrhées (et impact associé sur les activités quotidiennes)



L'atteinte cardiaque

- Présente **chez >20% des patients au diagnostic de syndrome carcinoïde**
- **50% des patients avec un syndrome carcinoïde vont développer une CC** durant leur suivi (66% dans une étude suédoise)
- **Présentation clinique non spécifique** : insuffisance ventriculaire droite
 - Fatigue
 - Dyspnée
 - Œdème
 - ascite
 - cachexie

L'atteinte cardiaque

➤ Examen clinique

- Souffle cardiaque dans plus de 90 % des cas (IT, RP)
- Turgescence jugulaire
- Reflux hépatojugulaire
- oedeme

➤ ECG

- normal dans plus de 50% des cas
- Signes peu spécifiques : tachycardie sinusale, déviation axiale droite, modification segment ST, ***allongement QRS plus spécifique mais plus tardif***

Le cœur carinoïde

ANATOMIE

- **Dépôt de plaques** formées de myofibroblastes, cellules musculaires lisses, composants de matrice extracellulaires (collagène, substance myxoïde) au niveau
 - Appareil sous-valvulaire (cordages , piliers)
 - Surface endothéliale des valves
 - Cavités cardiaques
 - Intima AP et Aorte

- ***L'association d'une atteinte tricuspidiennne et pulmonaire est très évocatrice de CC***

Le cœur carcinoïde - anatomie

- **Atteinte pulmonaires** : plus rare (20-69 %)
 - Sous estimée (plus difficile à voir en échographie)

- **Atteintes valves gauches**
 - Rare (<10% au diagnostic de CC)
 - Valve mitrale
 - Plus fréquentes en cas de foramen ovale persistant : FO plus fréquent dans les sd carcinoïdes, associé à une incidence beaucoup plus élevé de CC et à la progression de la sévérité de l'atteinte cardiaque

- **Lésions myocardiques droites** : exceptionnelles

- **Métastases myocardiques**

Le cœur carcinoïde - pronostic

- **La présence d'une atteinte cardiaque chez un patient avec syndrome carcinoïde est un facteur de mauvais pronostic**
 - *Survie à 3 ans : 31% contre 68% si pas d'atteinte cardiaque*
 - *Médiane de survie depuis sd carcinoïde : 4,8 ans si CC opéré, 3,4 ans si CC non opéré, 11,3 ans si pas de CC*

- **Amélioration du pronostic du CC au cours des années**
 - 1981-89 médiane de survie : 1,5 ans
 - 1989-95 médiane de survie : 3,2 ans
 - 1995-2000 médiane de survie : 4,4 ans
 - Fc pronostiques : âge, dilatation VD, 5HIAA, NYHA III/IV
 - % de patients opérés : 18, 48, 64% +++

Cœur carinoïde Traitement chirurgical

- **La chirurgie de remplacement valvulaire est le seul traitement permettant d'améliorer la survie des patients**
- **Mortalité périopératoire élevée**
 - 0 à 35 % - analyse de 10 séries : 17% [31]
- **Diminution de la mortalité péri-opératoire dans le temps:**
 - 25% dans les années 1980 à 9% dans les années 2000 (Mayo Clinic)

CONCLUSIONS

- **Importance du diagnostic de syndrome carcinoïde +++**
- **Importance de son contrôle**
- **Quel vécu des patients ??**
- **Nécessité de progresser +++**