

Hypercorticisme paranéoplasique : cas clinique et revue des options thérapeutiques disponibles

Paraneoplastic hypercortisolism : case report and review of available therapeutic options

Nguyen A., Grigoriu B. et Meert A.-P.

Service des Soins intensifs et Oncologie thoracique, Institut Jules Bordet, Université libre de Bruxelles (ULB)

RESUME

L'hypercorticisme paranéoplasique est une entité rare mais qui peut poser des problèmes importants de diagnostic et de prise en charge, ce dû à la symptomatologie invalidante, aux désordres hydro-électrolytiques et au taux d'infection élevé avec comme conséquence un pronostic vital amoindri. Chez ces patients, le traitement principal repose sur le contrôle de la maladie néoplasique par un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) ou par une thérapie systémique. Tout ceci implique une stabilisation de l'état clinique provoqué par l'hypercorticisme afin que les traitements visant la pathologie cancéreuse puissent être délivrés dans des conditions de sûreté. A travers un cas clinique, nous discutons les options thérapeutiques actuelles.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 160-5
Doi : 10.30637/2019.18-069

ABSTRACT

Paraneoplastic hypercortisolism is a rare clinical entity that may cause diagnostic and treatment problems, in relation to its disabling symptomatology, hydroelectrolytical disorders and the high rate of infection which induce a poor prognosis. Here we report the case of a 51 years old female diagnosed with a small cells lung cancer responsible for paraneoplastic hypercortisolism. Her symptomatology includes a cervicofacial edema, a thigh pain, a walk instability, a muscular weakness, a mMRC grade III dyspnea, a polyuria, a polydipsia and foot paresthesia of recent appearance. In those patients, the main treatment is based on the control of the neoplastic disease responsible for hypercortisolism syndrome, either by local treatment (surgery or radiotherapy) or by systemic therapy. Before, it requires the stabilization of the clinical status caused by the hypercortisolism context so that the treatments that target the cancerous lesion can be delivered as safe as possible. Through this clinical case we discuss the current therapeutic options to achieve this end.

Rev Med Brux 2019 ; 40 : 160-5
Doi : 10.30637/2019.18-069

Key words : paraneoplastic hypercortisolism, paraneoplastic Cushing, Cushing, hypercortisolism, small cells lung cancer

PRESENTATION DU CAS

Une patiente de cinquante ans consulte pour œdème cervico-facial, douleurs au niveau des cuisses, instabilité à la marche et diminution globale de la force musculaire d'installation rapide. Elle présente un trouble bipolaire traité par acide valproïque depuis plus de quinze ans et un tabagisme actif depuis son adolescence (vingt-six paquets/année). A l'anamnèse,

on trouve une dyspnée d'effort de grade mMRC 3 (modified Medical Research Council) associée à une toux sèche depuis quelques mois, une polyurie, une polydipsie et des paresthésies au niveau des pieds. Il n'y a pas de douleur thoracique ni de palpitation. La patiente n'a pas objectivé de fièvre ni de frissons. L'examen physique révèle un faciès semi-lunaire avec cyanose faciale, un comblement sus-claviculaire bilatéral ainsi qu'une légère " bosse de bison ".

L'auscultation cardio-pulmonaire est normale. Il existe une ataxie à la marche ainsi qu'une dysarthrie, une faiblesse musculaire symétrique des quatre membres avec un " signe du tabouret " et une hypoesthésie des jambes et des pieds ainsi qu'une parésie oculomotrice, mais pas de nystagmus. La tension artérielle est de 170/100 mmHg et la saturation en oxygène à l'air ambiant est de 89 % au repos et en ventilation spontanée.

Les examens complémentaires montrent : glycémie à 600 mg/dL, hémoglobine à 16,5 g/dL, leucocytes à 16640/ μ L (dont 92,6 % de neutrophiles), CRP à 38 mg/dL, temps Quick/INR et aPTT normaux, sodium à 140 mmol/L, potassium à 2,4 mmol/L, bicarbonate à 31 mmol/L, acide urique à 7,3 mg/dL, créatinine à 0,82 mg/dL, ALT à 40 UI/L, AST à 25 UI/L, PAL à 105 UI/L, Gamma-GT à 136 UI/L, bilirubine totale à 0,5 mg/dL et LDH (lactate déshydrogénase) à 580 UI/L. La gazométrie montre un pH artériel à 7,52, une PaCO₂ à 39 mmHg, une PaO₂ à 50 mmHg. L'uroculture est négative sans leucocyturie ni de nitrite. A l'ECG, on note une fréquence à 102/min et un QT corrigé à 470 msec. A la radiographie du thorax, on met en évidence un élargissement bilatéral du médiastin supérieur.

Une tomodensitométrie thoracique montre une masse lobaire inférieure gauche obstruant la souche gauche avec adénopathies médiastinales comprimant la veine cave supérieure. On voit également une thrombose veineuse brachio-céphalique gauche, jugulaire gauche et sous-clavière gauche ainsi que des masses hépatiques et au niveau des deux surrénales. Les biopsies endoscopiques reviennent positives pour un carcinome pulmonaire à petites cellules. La PET-CT (*Positron emission tomography-computed tomography*) objective un hypermétabolisme lobaire inférieur gauche, des adénopathies dans les stations 7, 4R, 4L et des lésions hépatiques et surrénales bilatérales. On trouve de hyperfixations osseuses multiples. Une résonance magnétique nucléaire cérébrale apparaît sans anomalie.

Une biologie complémentaire montre un ACTH à 105 ng/L (valeurs normales : 7,2-63,3 ng/L), une cortisolémie matinale à 1750 nmol/L (valeurs normales du matin : 166-507 nmol/L). Les ANCA et FAN apparaissent négatifs. Par contre, les résultats sont douteux pour les anticorps anti-cellules de Purkinje. Les anticorps anti-gangliosides (anti-GM1 et anti-GT1a) reviennent positifs. La *Neuron Specific Enolase* (NSE) est positive à 63 μ g/L.

Il s'agit d'un syndrome de Cushing paranéoplasique sur carcinome pulmonaire à petites cellules associé à une neuropathie périphérique paranéoplasique.

Une supplémentation par KCl 40 mEq/L/jour avec 25 mg par jour de spironolactone permet une augmentation de la kaliémie à 4,4 mmol/L cinq jours plus tard. Du Bisoprolol à 2,5 mg par jour et une

insulinothérapie ont permis de contrôler l'hypertension artérielle et l'hyperglycémie. Une chimiothérapie par Cisplatine et Etoposide permet en deux jours, une amélioration des signes de compression cave, de la faiblesse musculaire et de la dysarthrie.

Deux semaines plus tard, la patiente présente une rechute de l'hypokaliémie (2,5 mmol/L), de l'hyperglycémie et de la faiblesse musculaire. Elle est mise sous kétoconazole 400 mg par jour. On note la persistance de l'hypokaliémie, malgré la majoration du Kétoconazole à 800 mg par jour. La patiente présente ensuite une aggravation progressive des symptômes et des désordres ioniques et décède.

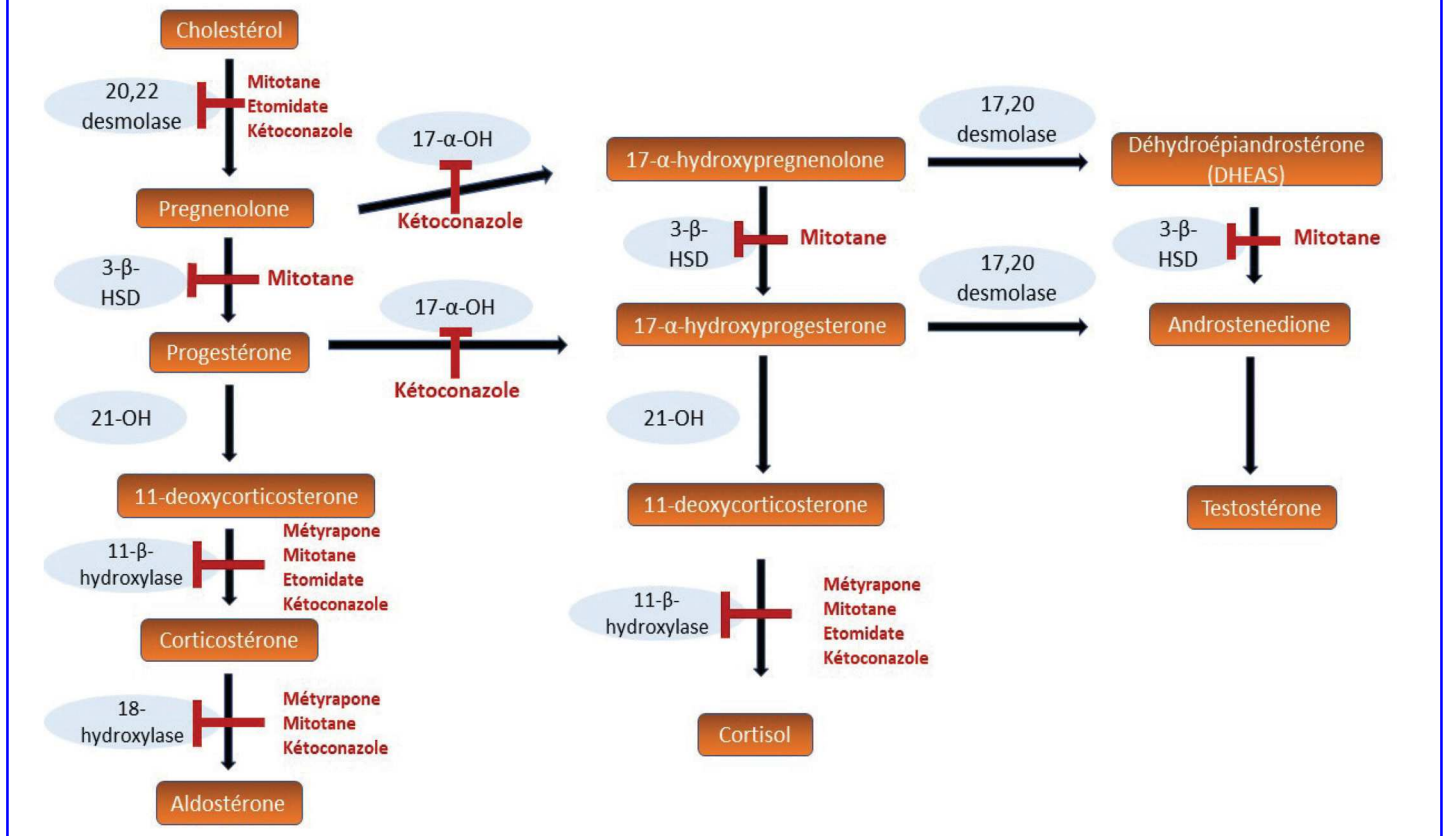
DISCUSSION

Nous présentons le cas d'une patiente avec un syndrome de Cushing paranéoplasique dans le cadre d'un carcinome pulmonaire à petites cellules. Le syndrome de Cushing paranéoplasique représente environ 12 % des syndromes de Cushing¹. Les tumeurs responsables de cette entité pathologique sont variées. Il peut s'agir principalement d'un carcinoïde bronchique (36 %), d'un carcinome pulmonaire à petites cellules (18 %), d'une tumeur neuroendocrine pancréatique (8 %) ou thymique (5 %), d'un cancer médullaire de la thyroïde (8 %), d'un phéochromocytome (3 %) ou d'une tumeur occulte dans 32 % des cas². Le pronostic oncologique est plus sombre quand il existe un syndrome de Cushing paranéoplasique, ceci étant le reflet d'une maladie avancée et d'un délai parfois important avant le diagnostic de la maladie néoplasique. Dans une étude réalisée sur 383 patients atteints d'un carcinome pulmonaire à petites cellules, la survie médiane des patients avec un syndrome de Cushing paranéoplasique est de 50 % inférieure à celle sans syndrome paranéoplasique et de 30 % moindre que celle avec un autre syndrome paranéoplasique³. Les infections sont très fréquentes^{4,5} et le sepsis peut être une cause de décès dans le cadre d'une immuno-dépression induite par l'hypercorticisme. D'autres éléments peuvent également menacer la survie des patients comme un risque thromboembolique accru⁶, des problèmes cardiovasculaires, des troubles électrolytiques ou l'hypertension artérielle.

Les tableaux cliniques et biologiques sont ceux d'un hypercorticisme semblable à celui causé par une cause iatrogène, une maladie de Cushing ou un adénome surrénalien : vergetures pourpres, faciès semi-lunaire, hyperpilosité, bosse de bison, obésité androïde, amyotrophie des membres, ostéoporose, hypertension artérielle, hyperglycémie, hypernatrémie, hypokaliémie, bicarbonatémie augmentée, alcalose métabolique et hypothyroïdie. Les adénopathies liées à la maladie néoplasique sont plus fréquentes s'il existe un hypercorticisme paranéoplasique.

La prise en charge implique un contrôle de la tumeur, ce qui constitue le seul traitement " curatif " du syndrome paranéoplasique. En outre, une prise en charge symptomatique, par blocage de la sécrétion de

Figure : Cibles enzymatiques des inhibiteurs de la synthèse surrénalienne de stéroïdes. Adaptée de Tabarin A⁷.



cortisol, sera instaurée. Les corticostéroïdes sont sécrétés par la corticosurrénale sous l'action de l'ACTH. La synthèse se fait à partir du cholestérol duquel dérivent également l'aldostérone, la progestérone et la DHEA (déhydroépiandrostérone). Les agents anti-cortisoliques exercent une action sur différentes enzymes participant à la synthèse de ces hormones et agissent, de ce fait, sur les symptômes de la maladie.

Kétoconazole

Le kétoconazole est un antifongique qui inhibe rapidement la stéroïdogénèse en exerçant un blocage de la 20-22 desmolase, de la 17-alpha-hydroxylase et de la 11-beta-hydroxylase⁷. Il permet, à la dose de 400 à 1.200 mg/jour, d'inhiber à court terme dans plus de 80 % des cas, la production surrénalienne de cortisol quelle qu'en soit la cause (hypercorticisme d'origine hypophysaire, surrénalienne ou ectopique)⁸. On ne dispose que d'études rétrospectives, la plus conséquente concernant 200 patients avec une maladie de Cushing⁹. La normalisation du cortisol libre urinaire est obtenue chez 49 % des patients avec une dose médiane de kétoconazole de 600 mg. L'hépatite, liée à une réaction idiosyncrasique, est un des effets indésirables qui a justifié l'arrêt de l'utilisation comme antifongique systémique, mais ne concerne que 2,5 % des patients et aucun cas d'hépatite mortelle n'a été répertorié⁹. Le kétoconazole semble légèrement moins actif dans le syndrome de Cushing paranéoplasique que dans la maladie de Cushing¹⁰. Il existe beaucoup d'interactions médicamenteuses, dont l'inhibition du CYP3A4 avec une augmentation de la toxicité de

certaines chimiothérapies et une augmentation des effets cardiaques des drogues métabolisées par cette voie et allongeant l'intervalle QT⁶. Une supplémentation par corticoïdes est à envisager en cas d'administration de haute dose de kétoconazole en raison de l'inhibition trop importante de la sécrétion de cortisol. Le médicament a un statut de " orphan drug " dans cette indication attribuée en 2014 par l'Agence européenne des Médicaments (EMA) et est parfois difficilement disponible dans certains pays¹¹.

Métopirone

Le métyrapone (métopirone) inhibe la 11-beta-hydroxylase rapidement et induit, avec une dose de 750 à 6.000 mg/jour¹², un contrôle optimal, à court terme, de l'hypercorticisme d'origine hypophysaire, surrénalienne ou ectopique. Cependant, peu de données sont disponibles concernant son utilisation à long terme⁸ et la demi-vie très courte impose une administration fréquente. Dans une étude rétrospective récente de 195 patients avec un syndrome de Cushing¹³, l'hypercorticisme est contrôlé avec une tolérance acceptable dans au moins 50 % des cas. L'action est rapide -moins de deux heures- mais avec des effets indésirables nombreux : nausées, vomissements, douleurs abdominales, rash, vertiges, somnolence, céphalées, hyperandrogénie et hypertension artérielle. L'hypokaliémie a été décrite comme un sérieux effet secondaire dû à une accumulation d'un précurseur stéroïdien avec un effet minéralocorticoïde (11-deoxycorticostérone)^{14,15}.

Mitotane

Le mitotane entraîne une destruction du cortex surrénalien par toxicité mitochondriale. Le mitotane n'est que peu utilisé dans le traitement du syndrome de Cushing pour lequel il n'a pas l'autorisation de mise sur le marché⁷. Dans une étude rétrospective concernant 76 patients, le mitotane induit une rémission avec une insuffisance surrénalienne chez 72 % des patients¹⁶. Il a cependant un délai d'action de 6 mois et nécessite donc un traitement supplémentaire qui cible la sécrétion de cortisol durant cette période. Une dose médiane de 2,7g par jour est recommandée avec une mitotanémie cible entre 14 et 20 mg/L. Une autre étude incluant 23 patients sur une période de 16 ans (1990 à 2006)¹⁷ et un suivi moyen de neuf ans, montre que le mitotane diminue le cortisol libre urinaire, le cortisol salivaire et la cortisolémie de façon significative. Cependant, 46 % des patients ont présenté des effets indésirables importants : paresthésies, ataxie, vertiges, cholestase biologique, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, gynécomastie, cytopénie, allongement du temps de saignement, éruptions cutanées et tératogénicité.

Mifépristone

Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes. Son affinité pour le récepteur dépasse de trois fois celle de la dexaméthasone et de dix fois celle du cortisol.

Une étude sur douze patients présentant une sécrétion ectopique d'ACTH¹⁸ montre une amélioration clinique de tous les patients. La durée médiane de suivi était de 5,5 mois. Une dose de 400 à 600 mg/jour est recommandée. Un tiers des patients présentait cependant une hypokaliémie, étant donné que la mifépristone n'agit pas sur la voie des minéralocorticoïdes, associée ou non à une hypertension artérielle et des œdèmes des membres inférieurs. Un autre point négatif est que la mifépristone ne diminue pas la cortisolémie ni le cortisol libre urinaire et n'est donc pas facilement monitorée.

Étomidate

L'étomidate inhibe la 11-beta-hydroxylase et la 20-22 lyase à plus haute dose. Utilisé par voie intraveineuse à des doses sédatives, mais non hypnotiques, l'étomidate diminue en 12 à 24h la cortisolémie et l'aldostéronémie. L'étomidate peut en particulier être utilisé en cas d'hypercorticisme sévère avec un événement aigu tel qu'un sepsis ou une manifestation psychiatrique. Une autre indication est celle où l'administration d'un autre inhibiteur de la stéroïdogenèse est impossible *per os* ou encore dans l'expectative d'une intervention chirurgicale au niveau du site responsable de l'hypercorticisme⁸. L'inhibition de la production de cortisol nécessite une dose de 0,04 à 0,05 mg/kg/h^{19,20} avec une supplémentation par 0,5 à 1 mg par heure d'hydrocortisone. Un ajustement de la dose est souhaitable en cas d'insuffisance rénale²⁰.

L'effet peut perdurer jusqu'à quelques jours après l'arrêt du traitement.

Octréotide

L'octréotide est un agoniste du récepteur SST-2 (*somatostatin receptor 2*) qui est exprimé par certaines tumeurs sécrétant l'ACTH. Il semble agir sur l'hypercorticisme en diminuant la sécrétion d'ACTH. Quelques cas ont été décrits chez des patients avec une sécrétion d'ACTH persistante ou avec une tumeur métastatique sécrétant l'ACTH^{21,22}.

Cabergoline

La cabergoline possède une action agoniste du récepteur 2 de la dopamine. Quelques études ont décrit une amélioration du tableau clinique dans le cadre d'un syndrome de Cushing sur sécrétion ectopique d'ACTH en administrant la cabergoline seule ou en association avec la lanréotide^{23,24}.

Chirurgie de la tumeur primitive

81 % des patients connaissent une guérison si la tumeur primitive est réséquée. Le problème ne se pose pas pour les cancers d'emblée métastatiques ou les tumeurs occultes²⁵.

Une autre étude démontre une résolution de l'hypercorticisme dans 83 % des cas après résection chirurgicale de la tumeur primitive².

Surrénalectomie bilatérale

La surrénalectomie bilatérale est proposée en cas d'intolérance médicamenteuse, d'échec thérapeutique ou encore en cas de syndrome de Cushing aigu avec une urgence vitale. Elle diminue la morbi-mortalité chez les patients avec un syndrome de Cushing. On note cependant une efficacité plus faible et une mortalité plus élevée en cas de sécrétion ectopique d'ACTH qu'en cas de Maladie de Cushing²⁶.

Chimiothérapie

Chez les patients non opérables, la chimiothérapie permet, en général, la diminution de la sécrétion cortisolique en parallèle du volume tumoral. Elle constitue le traitement " curatif " du syndrome paranéoplasique lorsqu'une chirurgie est exclue. De plus, il semble que l'administration d'une chimiothérapie systémique après un traitement anticortisolique améliore la survie des patients⁶. Néanmoins, l'administration d'une chimiothérapie dans un contexte d'immunodépression induit par l'hypercorticisme et de troubles métaboliques liés aux désordres électrolytiques et glycémiques peut aggraver l'état clinique du patient, menacer sa survie et causer le décès. En ce sens, une approche palliative est parfois souhaitable. La chimiosensibilité néoplasique est plus faible dans le cas d'un syndrome de Cushing paranéoplasique²⁷.

Résumé des options thérapeutiques utilisées pour réduire la production cortisolique.

Médicament	Firme et conditionnement	Posologie	Délai d'action	Temps de demie-vie	Effets secondaires notables
Kétoconazole	Pas d'AMM en Belgique. Prescrire préparation magistrale en hospitalier	Recommandation française : initiation par 400 à 600 mg par jour, per os, en deux voire trois prises. Dose d'entretien de 400 à 1.200 mg par jour, en fonction du cortisol libre urinaire et/ou plasmatique dosés à quelques jours d'intervalle. Dosage tous les trois à six mois, ensuite. Supplémentation par corticoïde si dose suppressive. Bilan hépatique pré-thérapeutique	Quelques heures	8 h	Hépatite (impose un contrôle régulier de la fonction hépatique). Interactions médicamenteuses (dont chimiothérapies et inhibiteurs des pompes à protons)
Métyrapone	Pas d'AMM ni de matière première en Belgique. Nécessité d'importation (spécialité Métopirone® - Novartis – boîte de 100 comprimés de 250 mg)	Recommandation européenne : 750 à 6.000 mg par jour, per os. Dose thérapeutique quand le cortisol plasmatique est inférieur à 600 nmol par litre	2 h	30 min	Hypokaliémie Hypertension artérielle Nausées et vomissements Douleurs abdominales Vertiges, céphalées, somnolence Hyperandrogénie
Mitotane	Lysodren® - HRA Pharma (boîte de 100 comprimés). Disponible notamment en Belgique.	Recommandation européenne : 4 à 6 g par jour (doser mitotanémie toutes les semaines jusqu'à obtention d'une mitotanémie entre 14 et 20 mg/L, ensuite tous les deux mois), per os	6 mois	18 à 159 jours	Déficits neurologiques Cholestase biologique Hyperlipémie Hypogonadisme masculin Cytopénie Allongement du temps de saignement Teratogénicité
Mifépristone	Mifegyne® - Pharma Logistics (boîte de 3 comprimés de 200 mg). Disponible notamment en Belgique.	Recommandation européenne : 400 à 800 mg par jour, per os. Dosage du cortisol urinaire et plasmatique inutile.	1 mois	18 h	Hypokaliémie Hypertension artérielle Œdème des membres inférieurs
Etomidate	Etomidate Lipuro® - B.Braun (boîte de 10 ampoules). Disponible notamment en Belgique.	Recommandation européenne : 0,04 à 0,05 mg/kg/h I.-V. pour un blocage surrénalien complet avec ajout de 0,5 à 1 mg d'hydrocortisone.	12 à 24 h	3 à 5 h	Effets hypnotiques

AMM : autorisation de mise sur le marché.

CONCLUSION

Dans le syndrome de Cushing paranéoplasique, le traitement étiologique prime ainsi qu'un contrôle de l'hypokaliémie. La résection chirurgicale de la tumeur sécrétant l'ACTH est à privilégier quand cela est possible. S'il n'y a pas d'indication opératoire, par exemple en cas de métastases ou de carcinome pulmonaire à petites cellules, la chimiothérapie est de mise. Le contrôle médicamenteux de l'hypercorticisme par antigluco-corticoïdes permet, avant la chimiothérapie, d'améliorer le pronostic vital immédiat du patient. Si l'état général du patient ne permet pas l'administration de chimiothérapie, on peut envisager la métyrapone⁶. En première ligne et en cas d'évolution chronique, une monothérapie sera choisie (kétoconazole ou métyrapone). Si les résultats sont non concluants, il faut envisager une association dont celle du kétoconazole avec la métyrapone.

En cas de syndrome de Cushing aigu, plusieurs éléments sont à considérer. Il faut d'abord traiter les

symptômes de la maladie (l'hypertension artérielle, l'hyperglycémie, l'hypokaliémie, les infections, les thromboses et les désordres psychiatriques). Ensuite, on peut associer des anticorticoïdes de courte durée d'action (kétoconazole et/ou métyrapone et/ou mifépristone) avec éventuellement l'ajout d'anticorticoïdes de longue durée d'action comme la mitotane. L'administration d'étomidate est possible en réanimation, en intra-veineux. S'il y a échappement à ces traitements, la surrénalectomie bilatérale peut être considérée²⁸.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lazghad, El Ghomari H, Kafih M, Essodegui F, Jabri L, Farouqi A *et al.* Cushing's syndrome due to a pulmonary carcinoid. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2006;67(3):253-8.
2. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH *et al.* The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(2):371-7.

3. Nagy-Mignotte H, Shestaeva O, Vignoud L, Guillem P, Ruckly S, Chabre O *et al.* Prognostic Impact of Paraneoplastic Cushing's Syndrome in Small-Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9(4):497-505.
4. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(1):42-7.
5. Ilias I, Torpy D, Pacak K, Mullen N, Wesley R, Nieman L. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:4955-62.
6. Zhang HY, Zhao J. Ectopic Cushing syndrome in small cell lung cancer: A case report and literature review. *Thorac Cancer.* 2017;8(2):114-7.
7. Tabarin A. Traitements médicaux du syndrome de Cushing. La maladie de Cushing. France : John Libbey Eurotext ;2000:6-12.
8. Shestaeva O. 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.
9. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D *et al.* Ketoconazole in Cushing's Disease: is it worth a try ? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1623-30.
10. Tabarin A, Navaranne A, Guérin J, Corcuff JB, Parneix M, Roger P. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol.* 1991;34:63-9.
11. Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. (Consulté le 22/04/18). Médicaments à base de kétoconazole à usage oral : recommandation de suspendre leur AMM [Internet]. https://www.afmps.be/fr/news/news_ketoconazole
12. Daniel E, Newell-Price JD. Therapy of endocrine disease : steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;172:R263-80.
13. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K *et al.* Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's syndrome: a retrospective multicenter study in 195 Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:4146-54.
14. Coppage WS Jr, Island D, Smith M, Liddle GW. Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 β -hydroxylation. *J Clin Invest.* 1959;38:2101-10.
15. Feelders RA, Hofland LJ. Medical treatment of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:425-38.
16. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J *et al.* Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167:473-81.
17. Donadille B, Groussin L, Waintrop C, Abbas H, Tenenbaum F, Dugué MA *et al.* Management of Cushing's Syndrome Due to Ectopic Adrenocorticotropin Secretion with 1,Ortho-1, Para2-Dichloro-Diphenyl-Dichloro-Ethane: Findings in 23 Patients from a Single Center. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2): 53744.
18. Castinetti F, Conte-Devolx B, Brue T. Medical Treatment of Cushing's Syndrome: Glucocorticoid Receptor Antagonists and Mifepristone. *Neuroendocrinology.* 2010;92(Suppl 1):125-30.
19. Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J *et al.* Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-62.
20. Preda V, Sen J, Karavitaki N, Grossman, A. Etomidate in the Management of Hypercortisolaemia in Cushing's Syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2012;167(2):137-43.
21. Von Werder K, Muller OA, Stalla GK. Somatostatin analogs in ectopic corticotropin production. *Metabolism.* 1996;45:129-31.
22. De Bruin C, Feelders RA, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome. *Rev Endocr Metab Disord.* 2009;10:91-102.
23. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G *et al.* The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(1):223-30.
24. Pivonello R, Ferone D, Lamberts SW, Colao A. Cabergoline plus lanreotide for ectopic Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:2457-58.
25. Zeiger MA, Pass HI, Doppman JD, Nieman LK, Chrousos GP, Cutler GB Jr *et al.* Surgical strategy in the management of non-small cell ectopic adrenocorticotropin hormone syndrome. *Surgery.* 1992;112(6):994-1000.
26. Ritzel K, Beuschlein F, Mickisch A, Osswald A, Schneider HJ, Schopohl J *et al.* Outcome of Bilateral Adrenalectomy in Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(10):393948.
27. 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;2018. pii: EDM180004.
28. Nieman Lynnette K, Biller B, Findling J, Hassan Murad M, Newell-Price J *et al.* Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(8):280731.

Correspondance :

B. GRIGORIU
 Institut Jules Bordet
 Service des Soins intensifs et Oncologie thoracique
 Boulevard de Waterloo, 121-125
 1000 Bruxelles
 E-mail : bogdan.grigoriu@bordet.be

Travail reçu le 23 juillet 2018 ; accepté dans sa version définitive le 14 septembre 2018.