

Jannin A.¹, Espiard S.¹, Benomar K.¹, Do Cao C.¹, Porte H.², D'Herbomez M.³, Penel N.⁴, Vantyghem M.C.^{1, 5, 6}

¹ Service d'endocrinologie-métabolisme, Hôpital C. Huriez, CHRU Lille. ² Service de chirurgie thoracique, Hôpital Calmette, CHRU Lille. ³ Centre de biologie-pathologie-génétique, Département de biochimie, CHRU de Lille, Lille. ⁴ Service d'oncologie médicale, Centre Oscar Lambret, Lille. ⁵ INSERM U1190 Recherche translationnelle en diabétologie, Lille. ⁶ E.G.I.D - FR3508 European Genomic Institute for Diabetes, Lille, France

Introduction

Les hypoglycémies paranéoplasiques non liées à un insulinome, désignées par l'acronyme NICTH (Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia), sont dues à la sécrétion de protéines de la famille de l'IGF-2, qui, en se fixant aux récepteurs de l'insuline, active différentes voies physiopathologiques responsables de l'hypoglycémie (Fig. 1). Ces molécules vont augmenter l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques et les adipocytes et également inhiber la glycolyse et la néoglucogénèse favorisant la survenue d'hypoglycémie [1, 2]. Ces hypoglycémies sont caractérisées par des taux effondrés d'insuline, de peptide-C, d'IGF-1 et de GH. Ce syndrome peut concerner une grande variété de tumeurs, bénignes ou malignes, parfois nommées IGF-2-oma en raison de leur capacité à sécréter des précurseurs de l'IGF-2 [2] (Tableau 1).

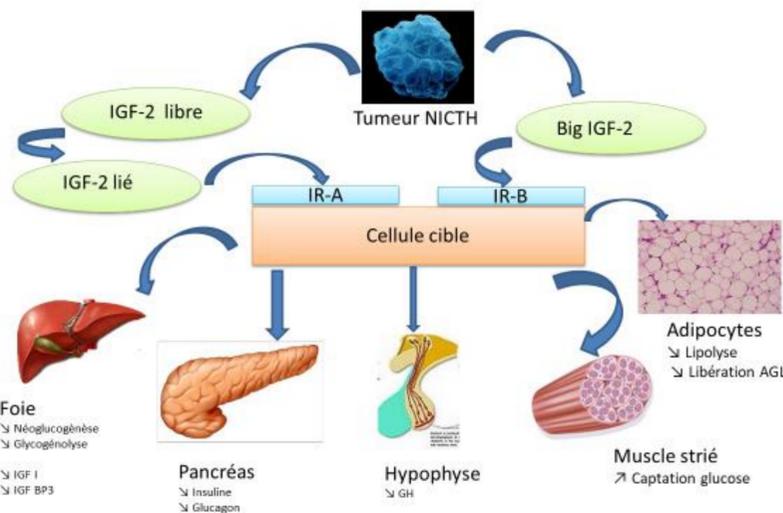


Fig. 1 : Mécanismes hypoglycémisants induits par l'IGF-2 et ses précurseurs dans les NICTH

Tableau 1. Tumeurs sécrétrices d'IGF2 [2]		
Tumeurs épithéliales : 45%	Tumeurs mésenchymateuses : 42%	Tumeurs d'étiologie inconnue : 13%
Carcinome hépato-cellulaire : 20%	Fibrosarcome, fibrome : 23%	
Corticosurrénalome : 5%	Mésothéliome : 8%	
Estomac : 4%	Hémangiopéricytome, Hémangi endothéliome, Hémangiosarcome : 7%	
Pancréas (non insulinome) : 4%	Hématologie : 1% : Lymphome, Leucémie, Lymphosarcome, Plasmocytome, Myélome	
Poumon : 3%	Autres : 3%	
Colon, rectum, œsophage : 3%	Rhabdomyosarcome, liposarcome, neurofibrome, neurofibrosarcome, histiocytome, neuroblastome, néphrome	
Neuroendocrine, carcinome médullaire de la thyroïde : 2%	mésoblastique, neurilemmome, méningiome, sarcome à cellules claires, réticulosarcome	
Sein, ovaire, prostate : 1%		
Autres : 3%		
Séminome, pseudo-myxome, tératome sarcomatoïde, Mélanome, Tumeur de Wilms, Dysgerminome de l'ovaire ; néoplasme du col utérin, de l'utérus, de la vessie; cholangiome		

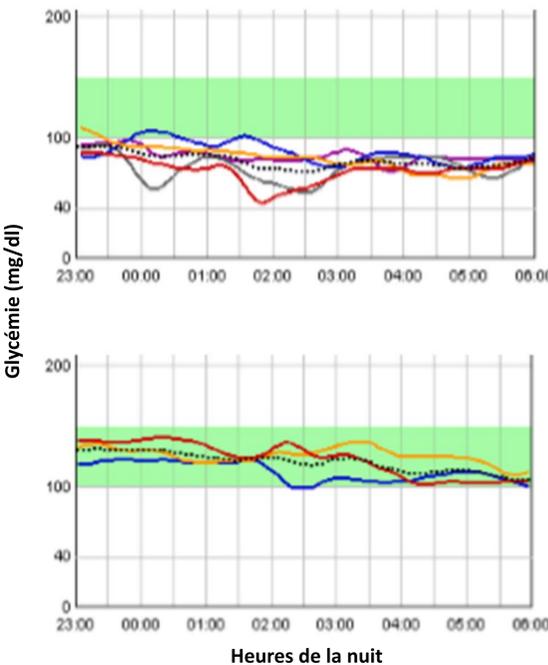


Fig. 2 : Profil glycémique nocturne avant et après résection tumorale.



Fig. 3 : Scanner thoracique d'une tumeur fibreuse solitaire.

Méthodologie

Dans cette étude monocentrique, nous avons colligé rétrospectivement, entre 1999 et 2017, les données médicales de 6 patients atteints de NICTH liées à la sécrétion paranéoplasique d'apparentés de l'IGF-2, afin de mieux les caractériser. Le diagnostic de NICTH était posé chez les patients qui présentaient l'association d'hypoglycémies hypoinsuliniques avec un rapport IGF-2/ IGF-1 > 10 et une tumeur.

Résultats

Caractéristiques	Patients	# 1	# 2	# 3	# 4	# 5	# 6	Median (IQR)	
Générales	Age au diagnostic	69	77	70	70	36	66	69.5 (66.7-70)	
	Femme (F) / Homme (H)	F	F	F	F	F	H	5F/1H	
	Indice de masse corporelle (kg/m ²)	19.8	23	24.9	20.4	23.7	30.1	23.4 (21.1-24.6)	
Hypoglycémies	Révélat la tumeur	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	3/6	
	Glycémies (g/L)	0.52	0.47	0.29	0.42	0.24	0.39	0.4 (0.31-0.41)	
	HbA1c (%)	4.8	5.3	5.2	4.8	4.6	4.7	4.8 (4.7-5.1)	
	C-peptide sanguin (N: 0.5-2 ng/mL)	0.08	0.08	0.08	0.1	0.09	0.08	0.08 (0.08-0.09)	
	Insulinémie (N: 2.5-10.4) mUI/L	2	2	0.7	0.7	0.5	0.6	0.7 (0.6-1.7)	
	GH (N: 0-10 ng/mL)	0.1	0.1	0.1	0.3	0.2	0.2	0.15 (0.2-0.2)	
	IGF-1 (N: 117-388 ng/mL)	30	61	22	25	19	46	27.5 (22.7-42)	
	IGF-2 (N: 460-1125 ng/mL)	613	750	700	995	5632	1015	872 (712-1010)	
	IGF-2 / IGF-1 (N < 3)	20.4	12.3	31.8	39.8	288	22.6	31.8 (20.8-37.8)	
	IGF BP3 (N: 2.7-6.7 mg/L)	2.7	1.8	1.6	1.5	1	1.2	1.8 (1.3-1.7)	
Tumeur	Glucagon (N < 180 pg/mL)			81	124	412	68	102.5 (77.7-196)	
	Type	SFT	SFT	SFT	NEC	Hémangiopéricytome	Myxo-fibrosarcome	3 SFT/ 6	
Complications	Localisation	Pleurale	Pleurale	Pleurale	Voile du palais	Meningée	Retro-péritoneale	3 pleurale/ 6	
	Diamètre (cm)	17.5	20	21	5	17.6	15.3	17.6 (12.7-20.2)	
	TFDG-TEP SUV (g/mL)	2.5	2.7	5.4	2.9	5.6	3.8	3.3 (2.7-5)	
	Acromégalie	Yes	No	Yes	No	No	No	2/6	
	Goitre Thyroïdien	Yes	Yes	Yes	No	No	No	3/6	
	TSH (N: 0.4-3.6) µU/ml	0.1	4.5	3.6	3.1	5.2	0.5	3.65 (1.2-4.3)	
	Kaliémie (N: 3.5-5 mmol/L)	3.9	3.3	2.8	3.8	2.75	4.75	3.3 (2.9-3.9)	
	Kaliurèse (mmol/24h)	52	18	56	109	84	68	62 (53-80)	
	Magnésémie (18-24 mg/L)	17	15	14	20	15.5	16	15.7 (15.1-16.7)	
	Pre-albumine (g/L)	0.11	0.9	0.12	0.23	0.18	0.19	0.12 (0.11-0.18)	
Traitement	Hémoglobine (g/dl)	13.1	9.4	10.1	11.2	9.1	12.2	10.6 (9.5-11.9)	
	Mesures diététiques	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	6/6	
	G30	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	6/6	
	Chirurgie	Oui	Non	Oui	Non	Oui	Non	2/6	
	Prednisone dose (mg/jour)	40	40	40	30	60	60	40 (40-55)	
	Sirolimus	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	1/6	
	Glucagon	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	4/6	
	Analogue de la Somatostatine	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	2/6	
	Evolution	Guérison post-chirurgicale	Oui	-	Oui	-	Oui	-	3/6
		Récurrence des hypoglycémies post-chirurgicales.	Non	-	Oui	-	Oui	-	2/6
Hypoglycémies résistantes au traitement		-	-	-	-	Oui	Oui	1/6	
Durée entre le diagnostic et la guérison, la stabilisation ou le décès (mois)		10	8	36	48	14 Décès	8 Décès	12 (8.5-30.5)	

Tableau 2 : Caractéristiques des patients (SFT: Tumeur Fibreuse Solitaire; NEC: Carcinome neuroendocrine)

Discussion et Conclusion

- Les NICTH lié à La sécrétion paranéoplasique d'apparentés de l'IGF-2 sont des syndromes rares à évoquer devant une hypoglycémie organique associée à des taux effondrés d'insuline, de peptide-C et d'IGF-1.
- Cette faible prévalence s'explique peut-être en partie parce que leur diagnostic est souvent méconnu. Le diagnostic de NICTH chez nos patients était posé soit devant des hypoglycémies **révélatant une tumeur**, soit devant **syndrome tumoral** avec des tumeurs volumineuses (> 20cm) (Fig. 3).
- Il faut y penser devant une **confusion nocturne ou d'une chute chez des personnes âgées** sans tumeur connue. Par ailleurs, outre son rôle sur le métabolisme glucidique, l'IGF-2 peut donner un **syndrome acromégaloïde**, comme chez deux de nos patients.
- Le diagnostic est affirmé par un **rapport IGF-2/IGF-1 supérieur à 10**. Ce ratio est beaucoup plus utile que le dosage de la Big-IGF-2, non encore commercialisé à ce jour. Ces hypoglycémies étaient accompagnées d'hypokaliémie normokaliurique, comme décrit dans la littérature [1, 3, 4].
- Dans notre expérience, le pronostic variait selon l'âge et l'étiologie : la **corticothérapie était efficace chez les sujets âgés**, notamment les **tumeurs fibreuses solitaires, en général secondairement opérables**. L'exérèse de la tumeur responsable permet de supprimer les hypoglycémies (Fig. 2) [5]. **Hémangiopéricytome et myxofibrosarcome avaient un pronostic péjoratif chez des patients plus jeunes**. De nouvelles thérapies anti-IGF-2 sont en cours d'évaluation et pourraient être une solution chez ces patients. [6]

Bibliographie

1. Shapiro ET et al. Tumor hypoglycemia : relationship to high molecular weight insulin-like growth factor-II. J Clin Invest. 1990;85:1672-79. 2. Dynkevich Y et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. Endocr Rev. 2013;34:798-826 3. Bodnar TW et al. Management of non-islet-cell tumor hypoglycemia: a clinical review. JCEM.2013 ;99:713-22. 4. Fukuda I et al. Clinical features of insulin-like growth factor-II producing non-islet-cell tumor hypoglycemia. Growth Horm IGF Res.2006;16:211-6. 5 Teale JD et al. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycemia. Clin Endocrinol (Oxf). 2004 ; 60:457-60. 6. Belfiore A et al. Insulin receptor and cancer. ERC. 2011;18 :R125-47.