

# Le Pasireotide, un nouveau traitement des hypoglycémies paranéoplasiques liées à la sécrétion d'IGF-2 ?

M. Bourgeau<sup>1</sup> (Interne), C. Do Cao<sup>1</sup> (Dr), L. Humbert<sup>1</sup> (Dr), H. Topolinski<sup>2</sup> (Dr), A. Jannin<sup>1</sup> (Dr), MC. Vantghem<sup>1</sup> (Pr)

<sup>1</sup>Service d'Endocrinologie et Diabétologie CHRU de Lille ; <sup>2</sup>Service d'Endocrinologie et Diabétologie, CH Béthune

## Introduction

Chez les patients atteints de NICTH (Non-Islet-Cell-Tumor-Hypoglycemia), les hypoglycémies par sécrétion paranéoplasique d'IGF-2 ou de ses apparentés sont souvent sévères [1]. L'exérèse de la tumeur en cause est la meilleure option thérapeutique. Lorsqu'elle est impossible, de nombreux traitements ont été proposés (corticothérapie, GH recombinante, Diazoxide, analogue de la somatostatine de 1<sup>ère</sup> génération) [2], sans grande efficacité. Nous rapportons pour la première fois l'effet bénéfique du Pasireotide dans cette indication.

## Case Report

En 2018, est diagnostiqué chez un homme de 81 ans une volumineuse tumeur fibreuse solitaire intra-péritonéale compliquée d'une occlusion grêlique et d'hypoglycémies par sécrétion paranéoplasique d'IGF-2 (Figure 1 et Table 1). Les comorbidités et l'infiltration tumorale font récuser la chirurgie. Un traitement par Prednisone (30 mg/jour) est alors introduit. En 2020, l'évolution est néanmoins marquée par une aggravation des hypoglycémies, profondes, récurrentes (nadir à 0.17 g/l) malgré l'incrémentaire thérapeutique : compléments nutritionnels oraux, Prednisone (60 mg/jour) (Figure 2A), glucosé intraveineux et analogues de la somatostatine de 1<sup>ère</sup> génération. Un traitement par Pasireotide LP 600 µg 2x/jour, analogue de la somatostatine de 2<sup>ème</sup> génération, est ajouté à la Prednisone (30 mg/jour), permettant la disparition des hypoglycémies en 24h, sans récurrence depuis 3 mois (Figure 2B-2C).

Figure 1 : Coupe frontale de la tumeur fibreuse solitaire

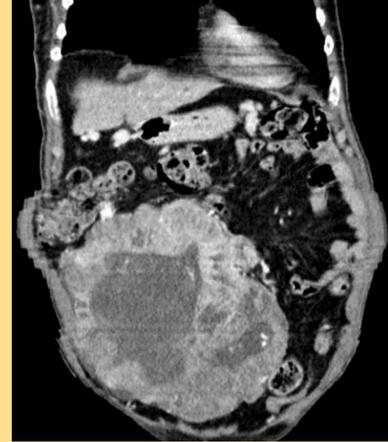


Table 1 : Evolution des différents paramètres hormonaux au diagnostic et avant le traitement par Pasireotide.

	2018 AU DIAGNOSTIC	2020 AVANT PASIREOTIDE
Glycémie (g/l)	0,44	1,12
Peptide C (µg/l)	0,22	0,25
Insuline (mUI/l)	< 2	ND
IGF-1 (ng/ml)	141	69
IGF-2 (ng/ml)	818	722
IGF-2/IGF-1	5,80	10,5
IGFBP3 (mg/l)	ND	2,7
GH (ng/ml)	ND	< 0,10

Figure 2 : Evolution des glycémies (g/l) sous Prednisone 50mg/jour pendant 48h (A), sous Prednisone 60mg/jour et Pasireotide 600 µg 2x/jour (B) et sous Prednisone 30 mg/jour et Pasireotide 900 µg 2x/jour (C), permettant un meilleur contrôle glycémique et l'absence de récurrence d'hypoglycémie.

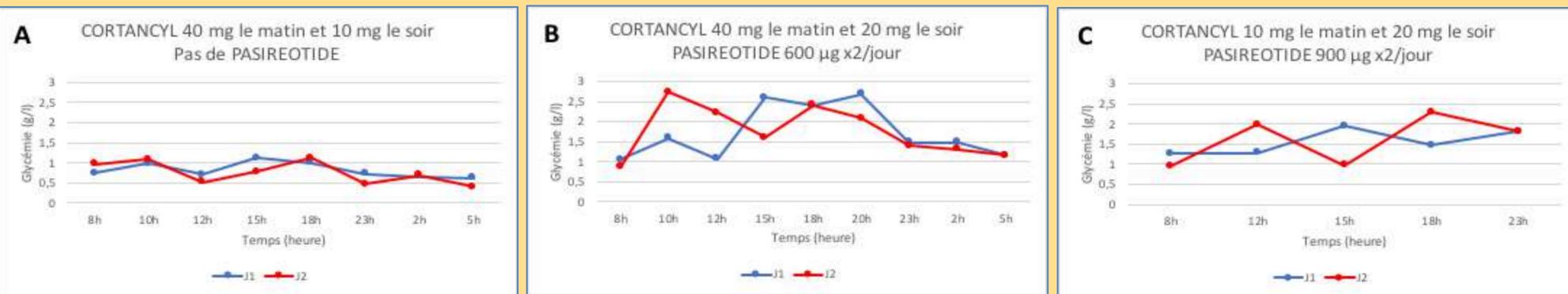
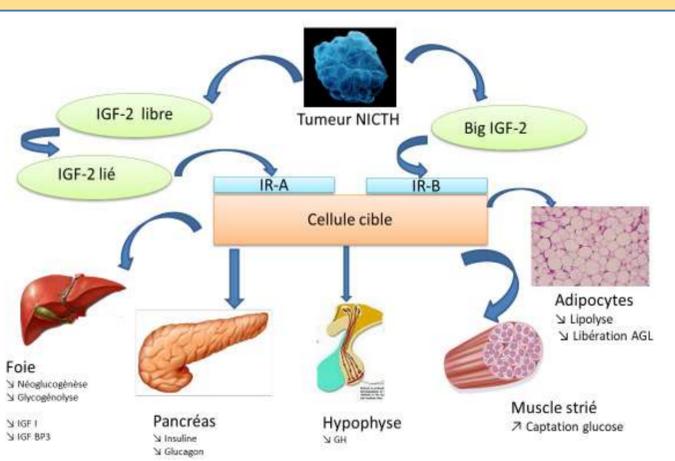


Figure 3 : Physiopathologie des hypoglycémies secondaire à une hypersécrétion d'apparentés de l'IGF-2 [2, 3]



## Discussion

Les hypoglycémies au cours des NICTH sont rares mais d'équilibre difficile. A l'inverse, les hyperglycémies sont un effet secondaire bien connu du Pasireotide, utilisé dans le cadre du traitement de la maladie de Cushing ou encore de l'acromégalie [4-7].

Il s'agit d'un ligand de haute affinité aux différents récepteurs de la somatostatine (SSTR 1, 2, 3 et 5) [8]. Sa liaison aux SSTR 5, en particulier, est responsable d'une diminution immédiate de la sécrétion d'insuline et des incrétines (GLP1 et GIP) ce qui provoque des hyperglycémies sans modifier l'insulinosensibilité périphérique. (Figures 4 A-E) [9-10]. L'incrémentaire des doses de Pasireotide (600 vs 900 µg) n'est pas associée à une augmentation des glycémies (Figures 4 A-E) [9].

Plusieurs études ont récemment révélé que les tumeurs fibreuses solitaires exprimaient des SSTR [11]. Les traitements par Pasireotide ou radiothérapie interne vectorisée (Lutathera) pourraient donc représenter une nouvelle alternative thérapeutique chez ces patients, avec un potentiel bénéfique tant sur le plan tumoral (contrôle de la croissance tumorale) que hormonal (contrôle des hypoglycémies).

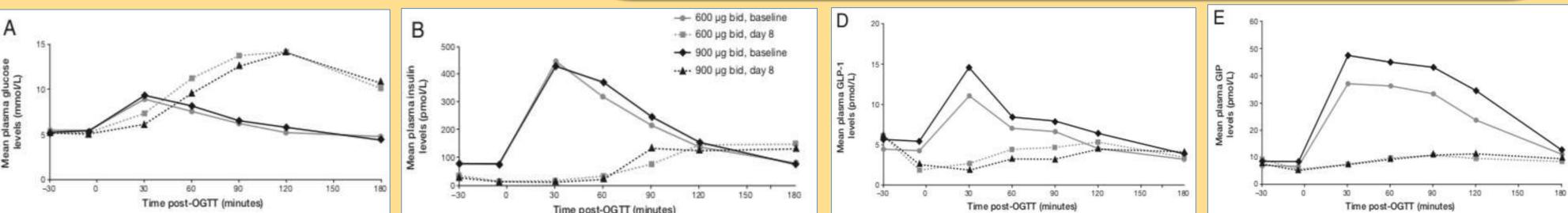


Figure 4 (issue de [9]) : Evolution des glycémies (g/l) (A), de l'insulinémie (B), du GLP1 (D) et du GIP (E) après un test d'hyperglycémie provoquée chez des patients traités par Pasireotide SC 600 et 900 µg (à 30 minutes)

## CONCLUSION

- Premier cas de NICTH où l'utilisation du Pasireotide a permis de contrôler les hypoglycémies, sans survenue d'autre effet secondaire.
- L'hyperglycémie associée au Pasireotide est due à une inhibition de la sécrétion d'insuline et de la réponse aux incrétines, sans modification de l'insulino-sensibilité périphérique.
- L'adjonction du Pasireotide dans la prise en charge thérapeutique des NICTH pourrait permettre :
  - De mieux contrôler les hypoglycémies et
  - De diminuer fortement la dose quotidienne de glucocorticoïdes (-50% ici)

## Références

- [1] De Groot et al. *Endocrine-Related Cancer*, 2007;14(4), 979-993.
- [2] Bodnar et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 713-722
- [3] Jannin et al. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2019;80(1):21-25.
- [4] Boscaro et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:115-122.
- [5] Colao et al. *N Engl J Med*. 2012;366: 914 -924.
- [6] Petersenn et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95:2781-2789.
- [7] Gadelha et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014, 2, 875-884
- [8] Bruns et al. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:707-716.
- [9] Henry et al. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3446-3453.
- [10] Zambre et al. *Biochem Pharmacol*. 1999;57:1159 -1164.
- [11] Lococo et al. *Clin Nucl Med*. 2017;42(6):e294-e296.