



UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année : 2019

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude descriptive des pratiques diagnostiques du cancer sous-jacent à  
la découverte d'un SIADH**  
**Intérêt du 18-Fluorodesoxyglucose TEP scanner dans cette indication**

Présentée et soutenue publiquement le 9 octobre 2019 à 14h00  
Pôle Formation  
**Par Marion Duval**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Marc Hazzan**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Damien Huglo**

**Madame le Docteur Marie Frimat**

**Monsieur le Docteur Demailly Franck**

**Directeur de Thèse :**

**Madame le Docteur Marie-Flore Hennino**

## **Avertissement**

**La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses. Celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

## Tables des matières :

<b>Liste des abréviations</b>	<b>10</b>
<b>Résumé</b>	<b>11</b>
<b>I- <u>Introduction</u></b>	<b>12</b>
<b>A. Bilan de l'eau</b>	<b>12</b>
1. Synthèse d'ADH	12
2. Effet rénal de l'ADH	13
<b>B. Syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH)</b>	<b>14</b>
1. Historique	14
2. Physiopathologie	15
a. Natrémie	15
b. Syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH	15
3. Epidémiologie de l'hyponatrémie et démarche diagnostique	17
4. Etiologies	20
<b>C. TEP scanner</b>	<b>22</b>
1. Principes généraux	22
2. 18-Fluorodesoxyglucose et oncologie	22
<b>D. Objectifs</b>	<b>23</b>
<b>II- <u>Matériels et Méthodes</u></b>	<b>24</b>
<b>A. Population</b>	<b>24</b>
<b>B. Critères d'inclusion</b>	<b>24</b>
<b>C. Critères d'exclusion</b>	<b>24</b>
<b>D. Recueil de données</b>	<b>25</b>
1. Caractéristiques cliniques et biologique	25
2. Caractéristiques des stratégies diagnostiques	25
<b>E. Analyses statistiques</b>	<b>26</b>
<b>III- <u>Résultats</u></b>	<b>27</b>
<b>A. Etude descriptive</b>	<b>27</b>
1. Population	27
2. Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie du SIADH	28
3. Caractéristiques des patients par centre	30

4. Motif d'hospitalisation	30
<b>B. Performances des différentes stratégies de diagnostic</b>	<b>31</b>
1. Caractéristiques des différentes stratégies diagnostiques	31
a. Stratégie conventionnelle	31
b. Utilisation du TEP scanner	32
2. Comparaison des différentes stratégies diagnostiques	33
a. Cancer découvert lors du diagnostic	33
b. Examens induits	35
c. Diagnostic de cancer pendant le suivi	35
d. TEP scanner à 1 an	38
<b>IV- <u>Discussion</u></b>	<b>39</b>
<b>A. Caractéristique des patients</b>	<b>39</b>
<b>B. Prévalence, stade des cancers, mortalité</b>	<b>39</b>
<b>C. Evaluation des différentes stratégies diagnostiques</b>	<b>40</b>
<b>D. Cancers survenus pendant le suivi</b>	<b>41</b>
<b>E. Limites</b>	<b>43</b>
<b>V- Conclusion</b>	<b>44</b>
<b>VI- Bibliographie</b>	<b>45</b>

## Liste des abréviations

ADH : Hormone anti-diurétique

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AVP : Arginine Vasopressine

AQP : Aquaporine

IRS : Inhibiteur de recapture de la sérotonine

OR : Odd Ratio

IC95% : Intervalle de confiance a 95%

PSA : *Prostate specific antigen*

SIADH : Sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique

11 FDG-TEP scanner : Tomographie à émission de positons au 18-F fluorodesoxyglucose

TRVP : Transient receptor potential vanilloid 1

## Résumé :

**Objectif :** Le syndrome de sécrétion approprié d'hormone anti diurétique (SIADH) est la plus fréquente cause d'hyponatrémie euvoémique chez les patients hospitalisés et les causes paranéoplasiques sont fréquentes. Une recherche de cancer est donc souvent proposée sans recommandations claires sur le sujet. Le TEP scanner au 18-Fluorodesoxyglucose s'est imposé depuis plusieurs années comme examen de référence dans l'évaluation de ces pathologies. L'objectif principal est de décrire, à partir de l'étude d'une cohorte rétrospective de patients présentant un SIADH, les pratiques de recherche d'un cancer dans la région Nord-Pas de Calais.

**Matériel et méthode :** Nous avons examiné les données des patients hospitalisés pour SIADH sur la période 2013-2019 à de cinq centres hospitaliers de la région. Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques des patients, les différents examens complémentaires réalisés, les examens induits par la recherche initiale, le diagnostic final de cancer. De plus nous avons recueilli les données de suivi de ces patients.

**Résultats :** Sur 140 patients inclus, 15% de cancers sont diagnostiqués. Les stratégies de diagnostic permettent de déterminer des cancers le plus souvent au moins localement avancés. Leur pronostic est péjoratif avec une mortalité à 1 an de 56%. La stratégie conventionnelle est très hétérogène mais comprend souvent au moins un scanner. Le TEP scanner est utilisé de plusieurs façons dans ce contexte, au diagnostic mais aussi pendant le suivi. Nos données ne nous permettent pas de conclure sur l'intérêt du TEP scanner car il a été peu réalisé durant cette période. S'il a été nécessaire pour confirmer certains diagnostics, il est parfois inducteur d'examens invasifs, inutiles. Parmi les onze cancers apparaissant pendant le suivi, un seul patient avait bénéficié initialement d'un TEP scanner qui n'avait néanmoins pas permis le diagnostic. La réévaluation à un an de 11 patients par TEP scanner ne révèle pas de cancer surajouté.

**Conclusion :** Au sein d'une population de patients présentant un SIADH, le syndrome paranéoplasique est fréquent et les cancers diagnostiqués ont un pronostic sombre. La stratégie de recherche du cancer sous-jacent dans la région Nord-Pas de Calais est majoritairement complète et rigoureuse. Le TEP scanner est intéressant notamment dans les situations complexes au prix d'un nombre d'examens induits plus important.

## Introduction :

Le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) est un syndrome clinico-biologique traduisant une surcharge hydrique primitive à l'origine d'une hyperhydratation intra cellulaire puis d'une hyponatrémie. Il reflète une altération de capacité de dilution des urines par activation inappropriée du récepteur de l'ADH (ou Arginine Vasopressine). Il se traduit donc par une hyponatrémie euvolémique (1).

### A. Bilan de l'eau :

L'eau représente 60% du poids corporel. Elle se répartit en deux secteurs, intra cellulaire (60%) et extra cellulaire (40%). Ce dernier se divise également en deux compartiments : interstitiel ou transcellulaire (75% du secteur extra cellulaire) et intra vasculaire (25%).

Le bilan de l'eau est régulé par plusieurs facteurs :

- Les entrées d'eau sont régulées en majeure partie par la soif de façon exogène, même s'il existe une production endogène par le métabolisme des nutriments.
- Les sorties d'eau sont de deux types :
  - pertes extra rénales non régulées dites « insensible » via la transpiration la respiration et la digestion
  - excrétion rénale , finement régulée , majoritaire. La régulation rénale repose sur 3 facteurs : la sécrétion d'ADH, la bonne fonctionnalité de son récepteur V2 et la présence du gradient cortico-papillaire rénal (1).

#### 1. Synthèse de L'ADH :

L'ADH ou AVP est un peptide de 9 acides aminés, synthétisé par les neurones des noyaux supra optiques et paraventriculaires de l'hypothalamus antérieur. Ces cellules sont osmosensibles via des mécanorecepteurs *transient receptor potential vanilloid 1* (TRVP1) sensibles à l'étirement. Elle requiert la synthèse initiale d'un précurseur, la Préprovasopressine constituée de l'AVP, la neurophysine II (impliquée dans la

neurosecrétion de l'ADH) et la copeptine. Cette préprohormone est transcrite à partir du gène AVP de 2,5Kb situé dans la région chromosomique 20p13. Elle est produite dans des granules neurosecrétoires, subit une maturation le long de l'axone dans la tige pituitaire puis est secrétée par exocytose (2).

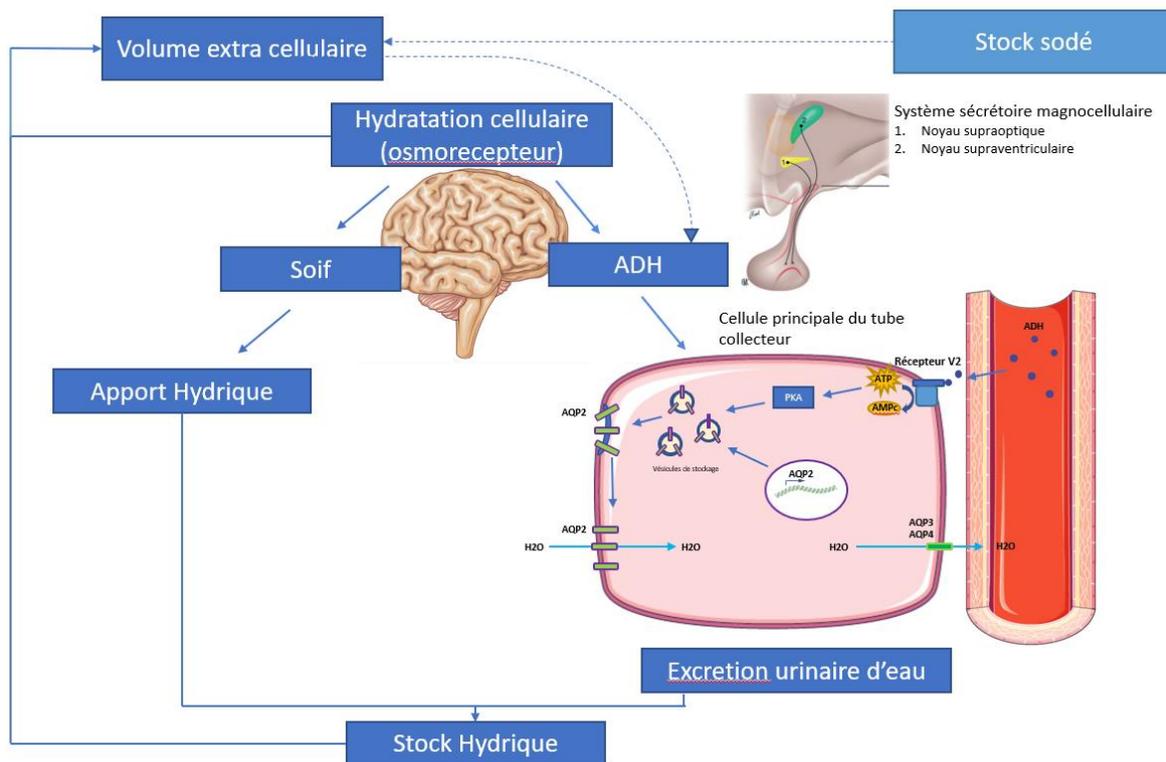
Sa production dépend de deux stimuli :

- Le premier osmotique via les osmorécepteurs hypothalamiques
- Le second volémique via les barorécepteurs et volorécepteurs de la crosse aortique, de l'oreillette gauche et du sinus carotidien en cas d'hypovolémie excédant les 10 % de variation du volume sanguin (3,4).

## 2. Effet rénal de l'ADH :

Une fois secrétée, l'ADH circulante va se lier à son récepteur V2 couplé à une protéine G, exprimé au pôle baso-latéral de la cellule principale du canal collecteur. Cette interaction induit la production d'Adénosine monophosphate cyclique (AMPC), entraînant la phosphorylation de différents effecteurs et l'action de la protéine kinase A, aboutissant à l'intégration à la membrane apicale des vésicules endocytaires contenant les aquaporines 2 déjà formées. Cela permet via le gradient osmotique la réabsorption d'eau de manière passive en trans cellulaire d'un milieu intratubulaire dilué vers un milieu interstitiel médullaire concentré. (Figure 1) (3,4). Le passage de la membrane basolatérale est assuré par les aquaporines 3 et 4. L'activation du récepteur V2 entraîne également la transcription du gène de l'aquaporine 2.

Ce système est hautement efficace puisqu'une variation de l'osmolalité plasmatique de 10 mOsm/kgH<sub>2</sub>O entre 280 et 290 suffit à faire passer les urines d'un état de dilution maximale (60mmol/Kg H<sub>2</sub>O) à un état de concentration maximal (900mmol/Kg H<sub>2</sub>O) (4).



**Figure 1 : Contrôle du bilan hydrique, Action de l'ADH sur la cellule principale du tube collecteur.** AQP : Aquaporine, ADH : Hormone anti diurétique. (D'après T. Peticlerc, D.G. Bichet, D. Pearce)

## **B. Syndrome de sécrétion inapproprié de l'hormone anti-diurétique**

### **1. Historique :**

Ce syndrome est initialement décrit en 1957 par les Docteurs Schwartz et Barter. Ils décrivent alors le cas de deux patients. Le premier présente une hémoptysie profuse faisant découvrir un cancer bronchique associé à une hyponatrémie sévère ; le second présente une altération de l'état général associée à une hyponatrémie profonde symptomatique et une hémiparésie et l'autopsie montrera également un cancer bronchique. L'hyponatrémie est alors l'un des paramètres importants chez ces deux patients qui n'ont pas d'altération de la fonction rénale ou corticotrope. Ils réussirent par la suite à reproduire cet état hydro électrolytique chez deux patients sains à l'aide d'injection de Pitressin® (Vasopressine synthétique) et d'eau.

Ils en déduiront d'après de précédentes études une sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique chez ses patients (5) avant d'en établir les premiers critères diagnostiques(6).

## 2. Physiopathologie :

### a. Natrémie :

Les concentrations en soluté (osmolalités), sont égales à l'intérieur et à l'extérieur des cellules car les aquaporines membranaires rendent les cellules perméables à l'eau. La pompe Na/K ATPase membranaire va exclure de façon active le sodium intracellulaire pour y intégrer du potassium. Même si le sodium est un cation largement extra cellulaire (déterminant l'osmolarité plasmatique) et le potassium intracellulaire, on peut schématiquement considérer le corps humain comme un bassin contenant du sodium du potassium et de l'eau parce que les gradients osmotiques sont rapidement abolis du fait de cette perméabilité à l'eau. A l'état d'équilibre, la natrémie est donc égale à la concentration de sodium échangeable + potassium échangeable dans l'eau corporelle totale. Cette relation théorique a été validée par Edelman et al. en utilisant des isotopes pour mesurer les cation échangeable et l'eau. Ils définissent donc mathématiquement la natrémie comme :

$$[\text{Na}] \text{ plasmatique} = 1.11 \times \frac{(\text{Na échangeable} + \text{K échangeable})}{\text{Eau corporelle totale}} - 25.6$$

Cette équation ne passe pas par zéro car tout le sodium échangeable n'est pas libre en solution, mais lié aux protéoglycanes du cartilage, dans l'os et dans le tissu sous cutané (7).

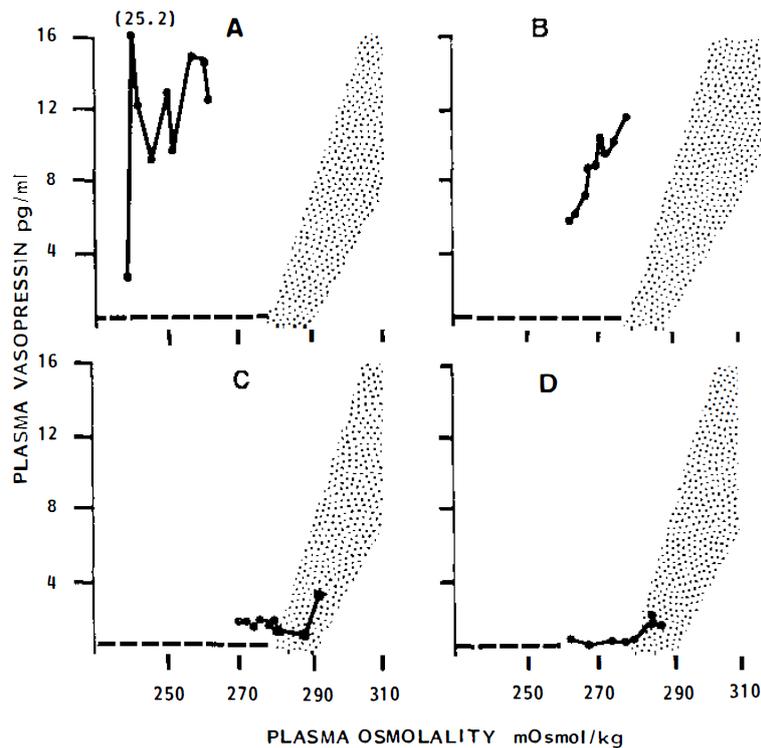
### b. Syndrome de sécrétion inapproprié d'ADH

Le SIADH dépend d'un excès d'apport en eau dû à un apport d'eau iatrogénique ou d'un trouble de la soif associé à un défaut d'excrétion de cette eau d'origine rénale dû à une dérégulation de l'ADH. Il en résulte un excès d'eau totale et donc une hyponatrémie hypo osmolaire de dilution. En réponse à l'expansion du secteur extracellulaire, le système rénine angiotensine aldostérone est réprimé, les peptides natriurétiques vont augmenter induisant l'augmentation de la natriurèse et donc une diminution du sodium échangeable, aggravant

l'hyponatrémie (4,8). Ce phénomène est en partie contrebalancé par un phénomène d'échappement, une résistance partielle à l'ADH médiée par le récepteur V2. En effet sa stimulation excessive et prolongée entraîne il en résulte un rétrocontrôle négatif de l'AMPc aboutissant à une moindre stimulation de la synthèse d'AQP2 (9).

Robertson *et al.* ont caractérisé la dérégulation de l'ADH en s'intéressant à sa sécrétion basale et à son comportement après injection de sérum salé hypertonique ou d'eau. Ils ont donc défini 4 grands profils (10) (Figure 2) :

- Type A : La sécrétion d'ADH est élevée, anarchique, variable et n'est pas modifiée par l'osmolarité plasmatique. Elle est le plus souvent d'origine ectopique sécrétée par des cellules néoplasiques (11–13).
- Type B : Le comportement de l'ADH est adapté en fonction de l'osmolarité cependant pour des seuils d'osmolarité plasmatique plus bas que dans la population générale. On parle de reset de l'osmostat.
- Type C : Il existe une sécrétion basale d'ADH constante élevée, qui est stimulable avec les variations de l'osmolarité.
- Type D : Il n'existe pas de défaut d'osmorégulation de l'ADH. Sa sécrétion basale comme son comportement après stimulation sont normaux. Il s'agit ici d'une mutation activatrice du récepteur V2 (14).



**Figure 2 : Classification des SIADH en fonction du profil de sécrétion de l'ADH  
D'après Robertson(10)**

### **3. Epidémiologie de l'hyponatrémie et démarche diagnostique :**

L'hyponatrémie est un trouble hydroélectrolytique fréquent rapporté chez environ 25% des patients hospitalisés. Si on ajoute les patients qui acquièrent cette anomalie biologique en cours d'hospitalisation sa prévalence peut monter jusqu'à 50% avec une incidence qui augmente avec l'âge des patients (15–17).

Elle induit une importante morbi mortalité, notamment chez la personne âgée, par un risque accru d'ostéoporose et de fracture, de chute et de diminution des capacités fonctionnelles et cognitives, évaluées par le Comprehensvie Geriatric Assessment(4,15,18). Le SIADH est diagnostiqué dans un tiers des cas d'hyponatrémie et est la plus fréquente cause d'hyponatrémie euvolémique chez ces patients notamment chez la personne âgée (environ 50% des cas) (19,20).

La démarche diagnostique devant une hyponatrémie est standardisée (21) . On élimine tout d'abord des pseudo hyponatrémies induites par une dissociation entre osmolarité diminuée et osmolalité conservée, notamment au cours des hyperliémies ou des hyperprotidémies importantes qui entraînent une diminution de la proportion d'eau plasmatique sans en changer la concentration en solutés. On élimine ensuite les hyponatrémies isotoniques ou hypertoniques induites par un soluté osmotiquement actif grâce à la mesure de l'osmolalité plasmatique. Les hyponatrémies vraies hypo osmolaires sont ensuite classées en fonction de l'état d'hydratation du patient. Les hyponatrémies vraies hypo osmolaires sont ensuite classées en fonction de l'état d'hydratation du patient.

Les hyponatrémies vraies hypo osmolaires sont ensuite classées en fonction de l'état d'hydratation du patient.

- Les hyponatrémies avec trouble du compartiment extracellulaire sont la conséquence de la sécrétion d'ADH induite par l'hypovolémie. Il peut s'agir d'une hypovolémie vraie dans un tableau de déshydratation, ou d'une hypovolémie relative, notamment l'insuffisance cardiaque, la cirrhose ou le syndrome néphrotique. Ces situations sont aisément diagnostiquées par l'estimation clinique de la volémie. En outre, une natriurèse basse confirme le diagnostic clinique.
- Les hyponatrémies hypo osmolaires euvoémiques. On distingue alors deux situations clinico-biologiques en fonction du comportement rénal, reflété par l'osmolarité urinaire :
  - Le comportement urinaire peut être adapté avec une osmolarité urinaire basse témoignant du dépassement des capacités rénales d'excrétion d'eau (potomanie, *tea and toast syndrom*). L'osmolarité urinaire attendue en cas d'hyponatrémie est inférieure à 75 mosm/kg chez le sujet jeune. Toutefois, les capacités de dilution des urines s'altérant physiologiquement avec l'âge, des valeurs un peu plus élevées sont considérées comme adaptées chez le sujet âgé (22).

- Le comportement urinaire est inadapté, avec une osmolarité urinaire élevée dans le cas du SIADH. La natriurèse est habituellement libre, néanmoins elle peut être basse, notamment dans le cadre de l'insuffisance surrénale.

Le diagnostic de SIADH est donc un diagnostic d'exclusion. Ses critères diagnostiques ont évolué avec la compréhension physiopathologique de la maladie avec une dernière actualisation en 2013 par Verbalis *et al.* (Tableau 1 et 2).

#### **Critères diagnostiques du SIADH : mai 1967 Bartter et al. (6)**

- Hyponatrémie associée à une hypo-osmolarité plasmatique et « des fluides extracellulaires »
- Persistance d'une excrétion rénale de sodium
- Absence de signe de déshydratation correspondant à une tension artérielle normale et une absence de pli cutané
- Osmolarité urinaire supérieure à celle appropriée à la tonicité du plasma traduisant un trouble de dilution des urines
- Fonction rénale normale
- Axe corticotrope normal.

**Tableau 1 : Critères diagnostiques du SIADH : mai 1967 Bartter et al. (6)**

#### **Critères diagnostiques du SIADH octobre 2013 Verbalis et al. (13)**

- Osmolarité sanguine abaissée ( $Posm < 275$  mOsmol/kg H<sub>2</sub>O).
- Osmolarité urinaire inadaptée à l'hypo osmolarité plasmatique ( $Uosm > 100$  mOsmol/kg H<sub>2</sub>O avec une fonction rénale normale)
- Euvolémie définie par l'absence de signe d'hypovolémie (Orthostatisme, tachycardie, pli cutané, muqueuses sèches) ou d'hyperhydratation (Œdèmes, Ascite)
- Natriurèse élevée ( $>20-30$  mmol/L) pour des apports normaux en sel et en eau.
- Absence d'autre cause d'hyponatrémie hypo osmolaire : hypothyroïdie sévère, hypocorticisme (insuffisance surrénalienne)
- Fonction rénale normale et absence d'utilisation des diurétiques notamment des diurétiques thiazidiques.

H<sub>2</sub>O: eau; kg: kilogramme; mmol: millimole; mOsmol: milliosmole; Posm : Osmolarité plasmatique; Uosm : Osmolarité urinaire.

**Tableau 2 : Critères diagnostiques du SIADH octobre 2013 Verbalis et al. (13)**

Il est défini par une hyponatrémie hypo osmolaire à compartiment extra cellulaire normal avec une osmolarité urinaire inadaptée aux paramètres plasmatiques. Il est de plus nécessaire d'éliminer tout facteur confondant notamment l'hypothyroïdie et l'hypocorticisme. On s'affranchira également des anomalies d'excrétions de l'eau dues à l'insuffisance rénale ou à l'utilisation de diurétique notamment thiazidique, favorisant le SIADH en limitant le transport passif d'eau dans le canal collecteur via la suppression du gradient cortico-papillaire (15).

#### **4. Etiologies :**

Les principales étiologies du SIADH sont résumées dans le tableau 3 (liste non exhaustive). Elles sont nombreuses, dominées par les étiologies néoplasiques, les pathologies pulmonaires et cérébrales et la iatrogénie et peuvent être intriquées.

Les pathologies néoplasiques représentent environ 30% des SIADH. A l'inverse le SIADH est la première cause d'hyponatrémie chez les patients atteints d'un cancer (23). Sa fréquence au cours des cancers pulmonaires atteint 15% des patients(24). Les tumeurs ORL sont également associées au développement d'un SIADH ainsi que les hémopathies les tumeurs du tractus digestif ou urothélial (25).

Les pathologies cérébrales, notamment les agressions cérébrales aiguës comme les hémorragies intracrâniennes ou intra-parenchymateuses, les tumeurs ou les pathologies inflammatoires cérébrales sont aussi fréquemment pourvoyeuses de SIADH. L'hyponatrémie s'observe également très fréquemment après intervention neurochirurgicale (26).

<b>Etiologies du SIADH :</b>
<p><u>Pathologies tumorales :</u> Pulmonaire / médiastinale (carcinome bronchique / mésothéliome / thymome) Non thoracique : Duodénale, pancréatique, urothéliale/ prostatique, ORL, utérin, hémopathie, sarcome</p>
<p><u>Pathologie du système nerveux central :</u> Masse cérébrale : tumeur, abcès, hématome Pathologie inflammatoire : méningite, encéphalite, atteinte cérébrale du lupus, Pathologie dégénérative ou démyélinisante : Sclérose en plaque, Guillain Barre, lésion médullaire Autre : hémorragie méningée, traumatisme cérébral, délirium tremens, atteinte pituitaire, accident vasculaire cérébral</p>
<p><u>Iatrogénie :</u> Stimulation directe sécrétion ADH : nicotine, phénothiazine, tricyclique Effet rénal ou potentialisation de l'effet de l'ADH : ocytocine, AINS Effet combiné ou méconnu : Inhibiteur enzyme de conversion, carbamazépine, inhibiteur de recapture de la sérotonine chlorprophame; clofibrate; clozapine; cyclophosphamide; 3,4-methylenedioxyamphetamine (Ecstasy); oméprazole; vincristine</p>
<p><u>Pathologie pulmonaire :</u> Infectieuses : Pneumopathies aigüe bactériennes, tuberculose, aspergillose, empyème, bronchectasie D'origine ventilatoire : Détresse respiratoire aigüe, ventilation mécanique en pression positive, Bronchopathie chronique obstructive</p>
<p><u>Autre :</u> Immunodéficience acquise Activité physique prolongée : marathon, triathlon, trek Maladie de Horton Idiopathique</p>

**Tableau 3 : Etiologies du SIADH d'après Cuesta et al.(25)**

S'il existe plusieurs textes de référence sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'hyponatrémie (15,27), ceux-ci restent très centrés sur le diagnostic positif du SIADH et non pas sur la recherche d'une éventuelle étiologie sous-jacente. La recherche de cancer est souvent proposée lors de la découverte d'un SIADH, cependant les moyens utilisés pour ce dépistage sont laissés à l'appréciation de chaque praticien. Les pratiques semblent ainsi très variées, allant de la mise à jour des dépistages recommandés en population générale jusqu'au scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien injecté. L'apport de la tomographie par émission de positons (TEP) couplée au scanner dans la démarche diagnostique étiologique (néoplasique ou infectieuse) a été illustrée dans quelques cas rapportés (13,28). Toutefois aucune donnée n'est disponible sur la rentabilité diagnostique du TEP-scanner réalisé en l'absence de point d'appel.

## **C. TEP scanner**

Le TEP scanner au 18-Fluorodesoxyglucose s'est imposé depuis plusieurs années comme examen de référence dans le bilan d'extension, l'évaluation de la réponse au traitement ou la recherche de nombreuses néoplasies que ce soit des hémopathies ou des cancers solides (11,29).

### **1. Principes généraux :**

La tomographie à émission de positons s'appuie dans ce cas sur la détection de la radioactivité tri-dimensionnelle émise par un radiotracer spécifique injecté le 18-F fluorodesoxyglucose. Quand un positon chargé positivement rencontre un électron, les deux particules s'annihilent, leur masse est transformée en énergie répartie également entre deux photons émis (rayon  $\gamma$ ) à environ 180° l'un de l'autre (30). Des détecteurs placés autour du corps permettent d'enregistrer ces émissions. Si deux détecteurs placés à l'opposé l'un de l'autre recueillent simultanément un signal, il proviendra de l'annihilation de la paire positon-électron. On dit qu'on a détecté les deux photons en coïncidence. Les données issues de ces détections après traitement informatique permettent une représentation en 3 dimensions. Ce procédé a été utilisé pour la première fois en 1951 par Wrenn *et al.* pour la détection de tumeur cérébrale (31).

### **2. 18-Fluorodesoxyglucose et oncologie**

Le 18-Fluorodesoxyglucose est un analogue du glucose métabolisé préférentiellement par les cellules à fort métabolisme. Une fois transporté dans le cytoplasme de la cellule il est phosphorylé en 18F- FDG-6-Phosphate non métabolisable et restant à l'intérieur de la cellule (32). Il a été développé initialement comme agent anti tumoral pour bloquer les voies métaboliques de la cellule cancéreuse, le traceur se fixant plus rapidement sur ces cellules surexprimant le transporteur au glucose GLUT1. Ce traceur permet l'analyse de la plupart

des tissus sauf ceux à fort métabolisme glucidique que sont le tissu myocardique, le tissu cérébral, le muscle squelettique la graisse brune et dans les situations inflammatoires. Le traceur ayant une élimination rénale l'analyse vésicale est également compromise(33). Il est à présent le principal traceur utilisé en oncologie(34). Si la tomographie à émission de positons est couplée au scanner, on obtient une meilleure résolution du fait de la fusion des images permettant de corriger les effets de l'atténuation du photon (11). Il fait partie de nombreuses stratégies diagnostiques en oncologie que ça soit au diagnostic de la maladie avec le bilan d'extension ou dans le suivi et la recherche de récidence (33). C'est un examen non invasif, corps entier, morphologique et métabolique facilement accessible en France. Il peut également être utilisé dans la recherche du cancer primitif occulte ORL quand l'anatomopathologie de l'adénoapthie satellite répond carcinome épidermoïde ou indifférenciée (35). Ihara et al. ont reporté son intérêt dans un cas de SIADH pour détecter un cancer du col de l'utérus n'ayant pas été diagnostiqué après examen clinique, dosage des marqueurs tumoraux et scanner abdomino-pelvien (28).

#### **D. Objectifs :**

L'objectif principal est de décrire à partir de l'étude d'une cohorte rétrospective de patient présentant un SIADH, les pratiques de dépistage d'un cancer après le diagnostic de SIADH dans la région Nord-Pas de Calais.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer :

- le type de cancer découvert au diagnostic, leur stade, en fonction des différentes stratégies utilisées,
- la proportion d'examen invasifs négatifs induits par le dépistage,
- l'incidence des cancers détectés pendant la période de suivi (à distance du premier bilan étiologique).

## **II- Matériels et Méthodes :**

### **A. Population :**

Les patients inclus ont été hospitalisés entre 2013 et 2019 avec un diagnostic de final de SIADH d'après les données du département d'information médicale dans cinq établissements de la région Nord-Pas de Calais (centre hospitalier universitaire de Lille, centres hospitaliers de Valenciennes, de Dunkerque de Roubaix et de Boulogne sur mer). Un dossier a été déposé auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés.

### **B. Critères d'inclusion :**

Les critères d'inclusion pour cette étude ont été :

- Les patients de plus de 18 ans
- Diagnostic de SIADH enregistré auprès du département d'information médicale
- Hyponatrémie  $< 135\text{mmol/l}$  hypo-osmolaire  $< 275\text{mosmol/L}$
- Osmolarité urinaire inadaptée  $> 100\text{mosmol/l}$
- Natriurèse élevée  $> 30\text{mEq/l}$ .

### **C. Critères d'exclusion :**

Ont été exclus les patients présentant :

- DFG estimé par CKD-EPI  $< 45\text{ml/min/1.75m}^2$  et/ou protéinurie
- Prise de diurétique notamment thiazidique moins de 15 jours avant le diagnostic biologique de SIADH
- Antécédent connu de cancer actif ou traité depuis moins de 5 ans

## **D. Recueil des données :**

Nous avons formulé avec l'aide des différents services concernés une requête auprès Département d'information médical de chaque hôpital pour rechercher tous les patients hospitalisés pour SIADH sur la période 2013 -2019. Chaque dossier a été examiné à la recherche des critères d'inclusion et d'exclusion. Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli les éléments suivants :

### **1. Caractéristique clinique et biologiques au diagnostic :**

Pour chaque patient nous avons recueillis le sexe l'âge du patient au diagnostic son motif d'entrée, la présence ou non d'une altération de l'état général à l'évaluation initiale, ses habits, et les antécédents oncologiques personnels et familiaux, le poids et la tension artérielle au diagnostic. Les critères biologiques de SIADH ont également été recueillis (natrémie, protidémie, glycémie, créatinine plasmatique, osmolarité urinaire et plasmatique, natriurèse, cortisol à 8H, TSH).

Nous avons également recueilli les éléments au diagnostic nous orientant vers d'autres étiologie du SIADH (traitement habituel, pathologie infectieuse pulmonaire, imagerie cérébrale pathologique).

### **2. Caractéristiques de la stratégie de dépistage :**

Nous avons recueilli le type d'examen réalisé durant une période diagnostique de 6 mois après la découverte d'un SIADH et les avons classés comme suit :

- Les examens scanographiques : thoraco-abdomino-pelvien, thoracique, abdomino-pelvien, cervico-thoracique
- Les examens associé au terrain : Evaluation gynécologique, mammographie, frotti cervico vaginal, PSA (*Prostatic specific antigen*), consultation ORL chez les patients alcool tabagique

- Les autres examens : effectués à partir de l'évaluation clinique initiale.

En ce qui concerne la réalisation du TEP scanner nous avons recueilli :

- Le moment de réalisation de cet examen (pendant ou après la période diagnostique)
- Sa place dans la stratégie diagnostique de néoplasie du TEP scanner par rapport aux autres explorations

Pour chaque examen, on recherche les anomalies détectées, les examens induits par l'évaluation. Le diagnostic de cancer est fait sur preuve histologie induite par l'ensemble de l'évaluation de ces différents examens.

Les patients qui ont un diagnostic de cancer à l'issu de cette période initiale sont classé dans le groupe de patient présentant un SIADH paranéoplasique.

## **E. Analyses statistiques :**

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sous R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2015).

Les données quantitatives sont représentées par leurs médianes et écarts interquartiles. Les variables qualitatives sont représentées sous forme de valeur absolue et pourcentage. Les comparaisons de médianes sont réalisées par un test de Mann-Whitney-Wilcoxon. Les variables qualitatives sont comparées par un test du Chi-deux après vérification des conditions d'application. Dans le cas contraire, un test de Fischer est utilisé.

L'analyse multivariée concernant les facteurs associés à la découverte d'une néoplasie a été réalisée après intégration des variables avec  $p < 0,2$ . Les variables n'influençant pas le modèle ont alors été progressivement retiré de celui-ci. Les résultats sont présentés sous la forme d'Odds Ratio (OR) avec intervalle de confiance à 95% (IC95%).

Une p-value  $< 0,05$  est considérée comme significative.

### III- Résultats :

#### A. Etude descriptive

##### 1. Population :

Au total 290 patients ont été hospitalisés pour SIADH dans les différents centres entre 2013 et 2019. Cent cinquante patients ont été exclus. La majorité utilisaient des diurétiques au moment du diagnostic (101/291 soit 34% des patients éligibles) ou présentaient un cancer antérieurement connu (9.2% des patients) (Figure 3).

Les patients exclus sont différents des patients inclus :

- Ils sont plus âgés (77 ans vs 70 ans,  $p < 0.0001$ ),
- Ils sont plus souvent des femmes ( $p < 0.001$ )
- Ils ont moins de conduites addictives (Tabagisme actif  $p < 0.0001$ , Consommation éthylique chronique  $p = 0.003$ ).

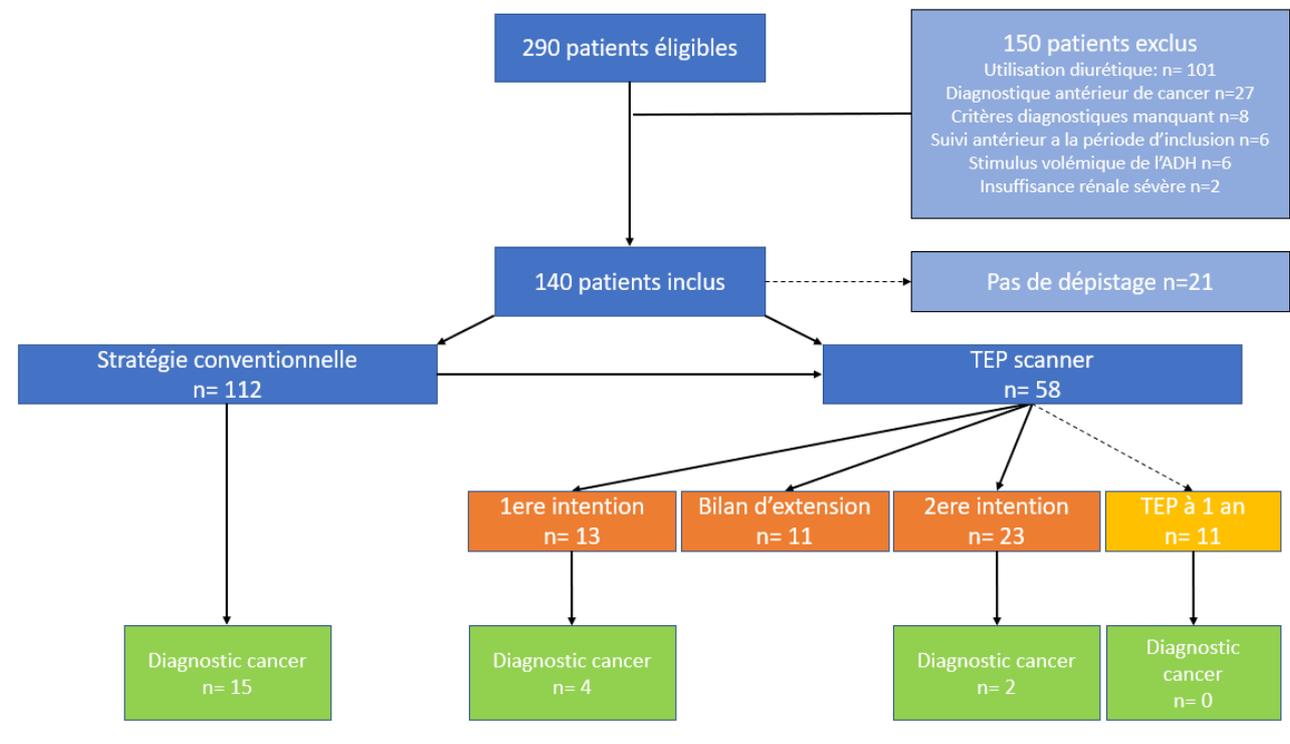


Figure 3 : Diagramme de flux des patients de l'étude

Après évaluation, 140 patients ont pu être inclus. La médiane de suivi est de 17 mois (6- 88 mois). Les patients inclus sont majoritairement des hommes (56%), présentant une hyponatrémie médiane de 122mmol/l +/- 8.

## **2. Caractéristique des patients en fonction des différentes étiologies**

Les étiologies les plus fréquentes en dehors du SIADH idiopathique (53% des patients) sont la iatrogénie (21%) et les pathologies néoplasiques (15%). Les caractéristiques des patients sont représentées dans les tableaux 4 et 5. Certains patients présentaient plusieurs facteurs induisant un SIADH intriqué que ce soit une pathologie infectieuse, un traitement connu pour induire un SIADH, ils ont été classés comme suit : Néoplasie avant tout autre étiologie, puis iatrogénie, puis sepsis, enfin idiopathique.

Nous n'avons pas mis en évidence de différences significatives entre ces différents groupes hormis sur les conduites addictives que ce soit alcoolique, ou tabagique, plus fréquentes chez les patients présentant un SIADH idiopathique.

Quand on s'intéresse préférentiellement aux patients présentant un SIADH paranéoplasique, les facteurs de risque de cancer sont le sexe masculin (OR : 3.8 p=0.04) et le tabagisme actif (OR : 2.8 p=0.02) (Tableau 6). Si l'on considère la natrémie la plus basse comme référence, chaque augmentation d'un millimole/l de natrémie diminue le risque d'avoir un cancer (OR : 0.92 p=0.004). L'altération de l'état général n'était dans notre cohorte pas associé statistiquement au SIADH paranéoplasique (p=0.22).

La mortalité est différente en fonction des groupes, plus importante dans le groupe de patient présentant un cancer.

	Population totale (n=140)	Cancer (n=21)	Infection Pulmonaire (n=5)	Pathologie cérébrale (n=9)	Iatrogénie (n=30)	Idiopathique (n=75)	p
Age moyen (année)	70+/-20	65+/-11	85+/-6	63/-12	67+/-18,5	71+/-21,5	0,12
Hommes	79	17	3	5	13	41	0,11
Hyponatrémie (mmol/l)	122+/-8	118+/-10	122+/-4	121+/-10	122+/-10,75	122+/-7	0,28
Hyponatrémie légère (%)	14	1	0	0	3	10	0,63
Hyponatrémie modérée (%)	29	2	2	3	7	15	
Hyponatrémie sévère (%)	97	18	3	6	20	50	
Consommation alcoolique (actif)	41	6	0	6	7	22	0,005
Consommation tabagique (actif)	39	10	0	4	10	15	0,05
ATCD personnel de cancer	13	2	0	0	3	8	0,8
Mortalité	25	13*	1	0	5*	6*	< 0,005
							* < 0,005

**Tableau 4 : Caractéristiques des patients en fonction de l'étiologie du SIADH au diagnostic**

	Patient présentant un SIADH paranéoplasique (n = 21)	Autre étiologies (n = 119)	p
Age (année)	65 +/- 11	71 +/- 20,5	0,17
H	17	62	0,02
Na <sup>+</sup> (mmol/L)	118 +/- 10	122 +/- 7	0,08
Na <sup>+</sup> U (mmol/L)	80 +/- 56	67 +/- 80	0,8
Osmolarité plasmatique (mosmol/L)	255+/-22	259+/-19	0,08
Osmolarité Urinaire (mosmol/L)	539+/-265	400+/-231	0,12
Consommation alcool	6	35	0,8
Consommation de tabac	10	29	0,03
ATCD personnel de cancer	2	11	1
AEG	12	87	0,22
Mortalité	13	8	< 0,005

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients présentant un SIADH paranéoplasique en comparaison de toute autre étiologie confondues**

	OR	IC95%	p
<b>Facteur de risque de Cancer</b>			
Homme	3,8	1.12 à 15.80	0.0416
Tabagisme actif	2,8	1.27 à 7.37	0.0193
Hyponatrémie (par augmentation de 1 mmol/l)	0,92	0.85 à 0.955	0.0391
<b>Facteur de risque de Décès</b>			
SIADH Paranéoplasique	12,1	4.19 à 37.43	< 0,05

**Tableau 6 : Facteur de risque de cancer et de décès**

### 3. Caractéristique des patients par centre (Tableau 7) :

Les patients inclus ont été pris en charge à travers toute la région Nord Pas de Calais. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces différents centres que ce soit sur le diagnostic de néoplasie initiale (p=0.51), le nombre total de cancer (p=0.63) ou le décès toute cause (p=0.14).

Centre	CH Valenciennes (n=82)	CHU Lille (n=13)	CH Dunkerque (n= 7)	CH Roubaix (n=17)	CH Boulogne Sur mer (n=21)	Total	p
Néoplasie au diagnostic	9	2	1	4	5	21	p=0,509
Néoplasie totale (diagnostic + suivi)	16	3	1	5	7	32	p=0,631
Décès ( Toutes causes)	12	2	3	7	1	25	p=0,14

**Tableau 7 : Caractéristique des patients en fonction des centres**

### 4. Motif d'hospitalisation :

Dans la majorité des cas, les patients sont hospitalisés pour hyponatrémie (75%). Les hyponatrémies aiguës symptomatiques représentaient 14.3% des cas. Les autres motifs d'entrée sont résumés dans le Tableau 8. Seuls quatre patients sont hospitalisés avec un motif orientant franchement vers une pathologie néoplasique (hémoptysie n=2, fracture spontanée de rate n=1, découverte d'une masse sur une radiographie thoracique faite en ville n=1). Le reste des patients présentaient des symptômes aspécifiques.

Motif d'hospitalisation (Hors hyponatrémie)	Nombre de patient
<b>Suspecte de néoplasie:</b>	<b>4</b>
- Hémoptysie	2
- Rupture spontanée de rate	1
- Masse découverte radio thorax de ville	1
Altération de l'état général	7
Pathologies infectieuses	6
Troubles neurologiques hors spectre d'hyponatrémie	4
Symptômes orientant vers une pathologie cardio-pulmonaire	5
Symptômes digestifs aspécifiques	5
Douleurs rhumatologiques	3
Ivresse aigue	1
Réalisation d'un angioscanner	1
<b>Total</b>	<b>36 (25%)</b>

**Tableau 8 : Motifs d'hospitalisation hors hyponatrémie**

## B. Performances des différentes stratégies :

### 1. Caractéristiques des différentes stratégies

#### a. Stratégie conventionnelle (Tableau 9) :

La stratégie conventionnelle est hétérogène, cependant 96% (n= 108) des patients ont eu une évaluation scanographique et 38% (n=43) des patients ont un dépistage en fonction de leur terrain et de leur âge.

Les autres examens sont réalisés sur point d'appel clinique, on y retrouve :

- Des explorations digestives : endoscopique (fibroscopie œsogastroduodénale, coloscopie) ou échographique
- Des explorations osseuses : IRM ou scanner rachidien

Il n'y a pas eu de complications induites par ces différents examens.

	Tous les centres
<b>Scanner</b>	<b>108 (96 %)</b>
TAP	74
Cervico / thoracique	26
Abdomino-pelvien	8
<b>Examen de dépistage adapté à l'âge et au terrain</b>	<b>43 (38%)</b>
<b>Autres examens</b>	<b>21 (18%)</b>

**Tableau 9 : Répartition des examens inclus dans la stratégie conventionnelle**

b. Utilisation du TEP scanner

Le TEP scanner est dans notre population utilisé de différentes manières (Figure 3)

- Pendant la période diagnostique :
  - En première intention : seul (n=7) ou demandé en même temps que le scanner.
  - En deuxième intention : Après stratégie conventionnelle négative ou après stratégie conventionnelle évoquant un cancer pour confirmer le caractère hypermétabolique d'une lésion
  - Dans le bilan d'extension d'un cancer
- Après la période diagnostique lors de la réévaluation clinique et biologique du patient à 1an.

c. Absence de recherche de pathologie néoplasique au moment du diagnostic

Seul 21 patients (soit 15% de notre population) n'ont pas bénéficié de recherche de cancer. Huit patients présentaient une autre étiologie possible de SIADH (médicamenteuse n=6, infectieuse pulmonaire n=1 ou cérébrale n=1). Un patient a refusé la prise en charge. Parmi ces patients, cinq réalisent ces explorations à 1 an au moment de la réévaluation, quatre sont perdus de vu.

On dénombre dans ce groupe de patients, l'apparition de quatre cancers au cours du suivi et un décès à un an.

## 2. Comparaison des différentes stratégies :

### a. Cancers découverts lors du diagnostic (Tableau 10) :

Les cancers retrouvés lors du diagnostic du SIADH sont majoritairement d'origine pulmonaire (62 %), mais également, par ordre de fréquence, du tractus digestif (œsophage, colique, pancréas), prostatique, ORL, mammaire. L'essentiel de ces cancers (95,2 %) sont au moins localement avancé (avec envahissement ganglionnaire) ou métastatique avec une mortalité globale de 52% à 1an (Tableau 9).

Type de cancer	Stade (nombre de patient)			Mortalité à 1 an
	Localisé	Localement avancé	Métastatique	
Poumon n=13		6	7	46% (tout stade confondu)
Tractus digestif n=4		1	3	75%
Prostate n=2		2		50%
ORL n=1	1			0%
Sein n=1	1			0%
<b>Au total: n=21</b>	<b>2</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>10/21 (52%)</b>

**Tableau 10 : Caractéristiques des cancers retrouvés au diagnostic du SIADH**

Chez les patients présentant une néoplasie sous-jacente (Tableau 11) :

- Dans le groupe stratégie conventionnelle, tous ont bénéficié d'un scanner, quatre patients ont bénéficié d'examen de dépistage adapté au terrain dont deux amenant au diagnostic final de cancer ; enfin quatre patients ont réalisé des examens associés induit par les examens cliniques dont deux vont amener au diagnostique final de cancer et un permettra de découvrir des métastases vertébrales associées.
- Dans le groupe TEP scanner : un patient n'a bénéficié que du TEP scanner, deux patients ont réalisé un TEP scanner qui a ensuite été complété par un scanner abdominopelvien ou Thoraco-abdomino-pelvien ; enfin 3 patients se sont vus découvrir une lésion hypermétabolique en TEP scanner d'origine néoplasique après un scanner pathologique mais sans images orientant franchement vers un cancer.

Stratégie Conventiennelle	Examen orienté par examen clinique	Examen de dépistage lié au terrain associé	Type de cancer retrouvé	
Scanner TAP n=8	∅	∅	Pancréas Poumon	n=1 n=4
	∅	Mammographie PSA	Sein Prostate	n=1 n=1
	Cs ORL	PSA	Poumon	n=1
Scanner Thoracique n=5	∅	∅	Poumon	n=3
		PSA	Poumon	n=1
	IRM rachidienne	∅	Poumon (métastase os)	n=1
Scanner Abdomino-pelvien n=2	FOGD FOGD + coloscopie	∅	Œsophage Colon	n=1 n=1
TEP Scanner	Scanner associé	Examen de dépistage lié au terrain associé	Type de cancer retrouvé	
TEP scanner Seul n=1	∅	∅	Poumon	n=1
TEP scanner 1ere intention n=2	Cervico-thoracique	∅	ORL	n=1
	TAP	PSA	Œsophage	n=1
TEP scanner 2eme intention (scanner douteux) n=3	Thoracique	∅	Poumon	n=2
	TAP	Cs ORL	Prostate	n=1

TAP : Thoraco-abdomino-pelvien ; PSA : *Prostate specific antigen* ; Cs: Consultation; FOGD: Fibroscopie oeso-gastro-duodénale

**Tableau 11 : Caractéristiques des examens réalisés aboutissant au diagnostic final de néoplasie**

Les effectifs réduits ne permettent pas de comparer le stade en fonction des différentes stratégies (Tableau 12). Il ne semble cependant pas exister de différence entre ces deux groupes.

Stade (tous cancer confondus)	Stratégie conventionnelle	TEP scanner
Localisé	1	1
Localement avancé	7	2
Métastatique	7	3
	15	6

**Tableau 12 : Stades des cancers diagnostiqués en fonction de la stratégie diagnostique**

b. Examens induits :

Chez les patients ne présentant pas de néoplasie, certains ont des examens positifs quelle que soit la stratégie utilisée. Nous avons donc examiné les différents examens induits dans les deux situations.

- Dans le groupe des patients non malades avec un TEP scanner faussement positif (n=18), 11 examens ou consultations spécialisées ont été réalisés dont quatre endoscopies.
- Dans le groupe de patients non malades avec une stratégie conventionnelle de diagnostic du cancer faussement positif (n=23), 12 examens ou consultations spécialisées ont été réalisés suite aux résultats dont cinq endoscopies (Tableau 13).  
Il n'y a pas eu de complications induites par ces différents examens.

	Stratégie conventionnelle n=112	TEP scanner n=34
Nombre faux positifs	23	18
Nombres d'examens ou consultation induits	12 (10%)	11 (35%)
Dont:		
- Endoscopie	4	4
- Imagerie complémentaire ou de réévaluation	5	5
- Consultation spécialisée	2	1
- Examen de biologie / anatomopathologie	1 ( $\alpha$ FP)	1 (BOM)

BOM : Biopsie ostéo-médullaire,  $\alpha$ FP : alpha foeto protéine

**Tableau 13 : Examens induits par les différentes stratégies diagnostiques**

c. Diagnostic de cancer pendant le suivi (Tableau 14) :

On dénombre 11 cancers pendant le suivi, dont six survenant pendant les deux premières années. Les caractéristiques de ces patients sont résumées dans le tableau 13.

Une seule patiente avait réalisé un TEP scanner dans la démarche diagnostique initiale et quatre n'ont eu aucun examen complémentaire dédié à la recherche d'une néoplasie sous-jacente au moment de la découverte du SIADH.

Six de ces patients avaient initialement une autre cause possible de SIADH. Les cancers observés font partie du spectre des cancers associés au SIADH hormis la patiente n°3 qui a présenté un cancer du sein localisé à 37 mois du diagnostic initial de SIADH.

On peut distinguer deux groupes de patients en fonction de la date de survenue du cancer : six patients se voient découvrir une néoplasie avant 20 mois et cinq patients après 35 mois (Tableau 10).

- *Dans le groupe avant 20 mois :*

Trois patients n'ont pas eu de stratégie diagnostique de recherche de cancer ou incomplète.

Un patient présentant une intoxication alcoolo-tabagique a réalisé un scanner cervico-thoracique et se voit découvrir un carcinome indifférencié avec adénopathie jugulo-carotidienne sans primitif retrouvé à trois mois du diagnostic initial de SIADH.

Deux patients ont un dépistage complet avec scanner thoraco-abdomino-pelvien et évaluation liée au terrain, l'une d'entre eux a également réalisé un TEP scanner en 1ere intention. Ils développent une pathologie néoplasique respectivement à 9 et 20 mois.

- *Dans le groupe après 35 mois :*

Une patiente de 80 ans développe un cancer du sein localisé à 37 mois du diagnostic de SIADH. Deux patients présentent une pneumopathie et une surinfection pulmonaire, source de SIADH transitoire lors du diagnostic initial. Les deux derniers patients n'ont pas d'autre facteurs de SIADH et développent respectivement un cancer du pancréas à 38 mois et un cancer du tractus digestif haut à 48 mois.

Patient	Age	Sexe	Terrain	Stratégie de dépistage (type de scanner)	Médicament inducteur	Anomalie cérébrale	Pathologie infectieuse pulmonaire	Type de Cancer	Stade	Délai d'apparition	Décès (délai après diagnostic de cancer)
1	59	H	OH actif	<u>Conventionnelle</u> Scanner TAP + FOGD Fibroskopie LBA + scanner de contrôle à 6 semaines			<b>Pneumopathie</b>	ORL	LA	55 mois	Non (6mois)
2	65	H		<u>Conventionnelle</u> <b>Scanner thoracique</b>				Pancréas	M	38 mois	Non (32mois)
3	80	F	OH sévère	<b>Non</b>	<b>IRS</b>			Sein	<b>L</b>	37 mois	Oui (1 mois)
4	64	H		<u>Conventionnelle</u> Scanner TAP	<b>IRS Neuroleptiques</b>		<b>Pneumopathie</b>	Poumon	M	35 mois	Oui ( 1 mois)
5	72	F		<b>Non</b>				Tractus digestif Haut	LA	48 mois	Non (2mois)
8	79	H	ATCD cancer ORL	<u>Conventionnelle</u> Scanner TAP + consultation ORL				Pancréas	M	20 mois	Non (1mois)
7	71	H	Tabac sévère	<u>Conventionnelle</u> <b>Scanner Thoracique</b>		<b>AVC récent</b>		Pancréas	LA	9 mois	Non (15mois)
6	66	F	OH actif	<b>Non</b>				Indéterminé (sans primitif)	M	12 mois	Non disponible
9	61	H	Tabac + OH actif	<u>Conventionnel</u> Scanner cervico thoracique	<b>Anti épileptiques</b>			Indifférencié (ADP jugulo-carotidienne)	M	3 mois	Oui (8 mois)
10	53	H	Tabac + OH actif	<b>Non</b>	<b>Neuroleptiques</b>			Poumons	M	6 mois	Non disponible
11	77	F		<u>Conventionnelle, scanner TAP + TEP scanner</u> + Rectosigmoïdoscopie				Carcinome de Merkel	M	9 mois	Oui (3mois)

H: Homme; F: Femme; OH: Consommation alcoolique; ATCD: Antécédent; TAP: Thoraco-abdomino-pelvien, FOGD: Fibroskopie oeso-gastro-duodénale; LBA: Lavage Broncho-alvéolaire ; IRS: Inhibiteur de recapture de la sérotonine; AVC: Accident vasculaire cérébral; ADP: Adénopathie; L: Localisé; LA Localement avancé, M: Métastatique

**Tableau 14: Caractéristiques de patients ayant développés un cancer au cours du suivi**

d. TEP scanner à 1 an

Onze patients ont bénéficié d'un TEP scanner à 1 an du diagnostic initial. L'un d'entre eux a également réalisé un scanner thoraco-abdomino-pelvien associé.

Tous ces patients présentaient des facteurs de risques de néoplasie, que ce soit une conduite addictive (n=11), et deux avaient un antécédent de cancer (poumon, ORL). Quatre de ces patients n'avaient pas eu de recherche de néoplasie au diagnostic initial, les autres avaient des stigmates d'intoxication tabagique chronique au scanner.

Un patient a réalisé plusieurs endoscopies bronchiques à la suite du TEP scanner, deux autres ont eu une indication d'endoscopie digestive haute.

Aucun de ces examens tardifs n'a conduit à un diagnostic de cancer.

## **IV- Discussion :**

### **A. Caractéristiques des patients :**

Cette étude est une cohorte rétrospective multicentrique qui s'intéresse particulièrement aux stratégies amenant à un diagnostic de néoplasie dans le cadre d'un SIADH. Sur 140 patients, 53% sont des hommes. Les points d'appel clairs de néoplasie représentaient une minorité de situations à la lumière du motif d'hospitalisation. La question du dépistage « à l'aveugle » reste ainsi pertinente pour une grande proportion de nos patients. Néanmoins nous ne disposons pas des données détaillées de l'examen clinique qui a pu orienter la stratégie choisie.

Hsu et Shepshelovich ont décrit chacun respectivement en 2014 et 2015 une cohorte monocentrique dans un centre hospitalier universitaire de patients présentant un SIADH (19,36). Leur proportion d'homme est respectivement de 68% (299/439) et 45% (251/555). Seul Shepshelovich s'est intéressé aux caractéristiques des patients en fonction des étiologies. Contrairement à nos résultats, le genre masculin n'était pas alors associé statistiquement au SIADH paranéoplasique.

### **B. Prévalence, stade des cancers et mortalité :**

Dans notre population on découvre 15% de cancers. Dans la littérature, Hsu *et al.* retrouvent 7% (32/439) de pathologies néoplasiques dans leur population (36) alors que dans l'étude de Shepshelovich *et al.*, la proportion de cancer était plus importante à 27% (154/555 patients) (19,36).

Les stratégies diagnostiques permettent de mettre en évidence des cancers le plus souvent au moins localement avancés ou métastatiques. Les deux précédentes études ne s'intéressent malheureusement pas au stade des différents cancer découvert. A l'inverse, Goldvaser *et al.* ont étudié l'étiologie des différents SIADH chez les patients hospitalisé dans

le cadre de leur pathologie néoplasique. Dans cette étude, la proportion de patients présentant un SIADH paranéoplasique associé à une pathologie métastatique était de 75.6% (96/149), plus souvent avec une atteinte pulmonaire et/ou cérébrale (37). Ces résultats concordent avec l'idée que le SIADH survient chez des patients présentant une maladie à forte masse tumorale.

Le pronostic des patients présentant un SIADH paranéoplasique dans notre étude est péjoratif avec une mortalité à un an de 56%. Dans la cohorte de Shepshelovich après un suivi médian de 30 mois, seuls 11 patients survivent (19). Goldvaser *et al.* ont montré l'impact pronostique négatif d'avoir un SIADH associé à une pathologie néoplasique (37).

### **C. Evaluation des stratégies diagnostiques :**

Ces différentes stratégies diagnostiques comportent chacune des avantages et des inconvénients.

La stratégie dite conventionnelle sans TEP scanner est plus difficile à mettre en place, le plus souvent séquentielle entre l'hospitalisation initiale et les évaluations réalisées en dehors du milieu hospitalier (consultation spécialisée). Elle nécessite plus d'implication de la part du praticien comme du patient. Cependant l'agressivité de la pathologie néoplasique au diagnostic initial laisse penser qu'elle est suffisante pour faire le diagnostic avec un nombre d'examens induits secondairement moins important.

En revanche, Le TEP scanner est un examen unique corps entier, accessible facilement partout dans la région Nord Pas de Calais, permettant directement le bilan d'extension de la tumeur primitive. Il a permis de confirmer le diagnostic douteux de pathologie néoplasique dans trois de nos observations. Sur les onze cancers diagnostiqués au cours du suivi, un seul patient avait bénéficié initialement d'un TEP scanner. Il permet également d'orienter

plus finement les prélèvements biopsiques (38). Cependant on constate qu'une stratégie incluant un TEP scanner semble induire un nombre d'examen plus important, comprenant des examens invasifs (Tableau 12). Son coût est également non négligeable (entre 550 et 1000 euros en fonction du nombre d'examens réalisés dans l'année). La réévaluation par TEP scanner à un an de 11 patients ne conduit à aucun diagnostic tardif de cancer. Enfin, il a déjà été évalué dans le dépistage des cancers occultes après premier épisode de thrombose veineuse profonde idiopathique et n'a pas montré sa supériorité diagnostique, ni une amélioration de la survie par rapport à un dépistage orienté (39–42).

#### **D. Cancers survenus pendant le suivi :**

Les cancers diagnostiqués durant le suivi sont sujet à interprétation concernant l'étiologie du SIADH et le délai d'apparition du cancer.

En effet, la majorité de ces patients (6/11) présentaient initialement une autre étiologie du SIADH (traitement inducteur, pathologie pulmonaire infectieuse aigue ou pathologie cérébrale). On dégage deux groupes de patients en fonction de la date de survenue du cancer : six patients se voient découvrir une néoplasie avant 20 mois et cinq patients après 35 mois.

*Dans le groupe de patients avec un diagnostic de cancer avant deux ans :*

- Quatre patients n'ont pas eu de recherche de néoplasie ou celle-ci était incomplète. Ces cancers sont localement avancés ou métastatiques. On peut donc supposer que des examens adaptés auraient peut-être permis d'aboutir au diagnostic quand le SIADH a été découvert.
- La patiente n° 11 a bénéficié initialement d'une évaluation complète incluant une stratégie conventionnelle maximale, un TEP scanner, et une endoscopie digestive. Le diagnostic de carcinome de Merkel, une tumeur neuroendocrine cutanée rare

(43) est fait à 9 mois. La période diagnostique dans notre étude est de 6 mois après le diagnostic initial du SIADH. Au vu des difficultés de diagnostic de cette néoplasie en particulier, on peut également la rattacher à l'épisode de SIADH initial. Néanmoins, le TEP scanner ne semble pas avoir apporté de bénéfice dans la stratégie de dépistage.

- Enfin deux patients développent un cancer respectivement à trois mois et 20 mois du diagnostic initial de SIADH. Ils avaient bénéficié d'un dépistage « conventionnel » avec un scanner ciblant la région dans laquelle se développera secondairement la néoplasie. Il n'est pas exclu que la réalisation d'un TEP scanner aurait permis un diagnostic plus précoce du cancer.

*Dans le groupe de patients avec un diagnostic de cancer après 3 ans :*

- Une patiente de 80 ans développe un cancer du sein localisé à 37 mois du diagnostic de SIADH. Le cancer du sein n'est pas classiquement associé à ce syndrome. De plus le délai d'apparition tardif de cette néoplasie et sa faible masse tumorale ne plaident pas en faveur d'un lien entre les pathologies.
- Quatre patients présentent initialement un tableau de SIADH non paranéoplasique (deux infections pulmonaires, deux idiopathiques). Nous n'avons pas les données de natrémie un an pouvant nous orienter sur la chronicité du SIADH. Compte tenu du délai d'apparition tardif, il est difficile de se prononcer sur le lien de causalité entre ces deux évènements.

Hsu *et al.* ont suivi leur cohorte initiale avec un suivi médian de 36,8 mois. Ils mettent en évidence cinq autres cancers pendant cette période (poumon, rein, lymphome malin, estomac, colon), tous dans l'année suivant le diagnostic de SIADH (36).

## **E. Limites**

Notre étude comprend des limites notamment du fait de son caractère rétrospectif. La stratégie diagnostique conventionnelle à la recherche d'un cancer est très hétérogène mais comprend le plus souvent au moins un scanner. Le TEP scanner est utilisé de plusieurs façons dans ce contexte ; au diagnostic, seul ou complétant un scanner réalisé au préalable, mais aussi pendant le suivi.

Il existe une disparité dans le nombre des patients par centre notamment un faible nombre de patient au CHU de Lille. Lors de la requête au département d'information médicale de ce centre le nombre de patients éligibles était plus important mais distribué dans plusieurs services. Malheureusement nous n'avons pas pu avoir accès à l'ensemble des dossiers.

De plus la requête inclut uniquement les patients qui avaient un code CIM 10 : Syndrome de sécrétion anormale de l'hormone antidiurétique. Certains patients présentant une hyponatrémie secondaire à un SIADH ont peut-être été classés par erreur dans la catégorie hyponatémie.

Les performances diagnostiques intrinsèques de ces différentes stratégies n'ont pas été évaluées. En effet il n'existe pas de gold standard permettant un diagnostic certain de pathologie néoplasique toute cause confondue.

## V- Conclusion :

Au sein d'une population de patient présentant un SIADH, le syndrome paranéoplasique est fréquent et les cancers diagnostiqués sont grevés d'un pronostic sombre.

La stratégie de recherche du cancer sous-jacent dans la région Nord-Pas de Calais est majoritairement complète et rigoureuse comprenant au moins :

- Un scanner thoracique-abdomino-pelvien
- Des examens de dépistage lié au terrain associé
- Des examens orientés par l'examen clinique.

Nos données ne nous permettent pas de conclure sur l'intérêt du TEP scanner car il représente une part modeste des examens réalisés durant cette période. Si le TEP scanner a étayé certains diagnostics, il est inducteur d'examens parfois invasifs inutiles.

Les différentes données (types de cancer, stade, suivi) justifient un suivi de deux ans. Le type d'examen réalisé alors reste à définir.

Pour confirmer ces données, il serait intéressant de pouvoir mener, à l'instar des travaux réalisés dans le cadre de la thrombose veineuse profonde une étude prospective randomisée avec deux groupes :

- un groupe stratégie conventionnelle complète ( Scanner thoraco-abdomino-pelvien, examen de dépistage en fonction du terrain)
- un groupe stratégie conventionnelle complète associé à un TEP scanner.

Le gold standard diagnostique serait donc la stratégie conventionnelle complète et on pourrait définir les paramètres diagnostiques intrinsèques du TEP scanner dans ce contexte. Une réévaluation précoce clinique et biologique éliminerait les SIADH transitoires. Un suivi minimal de 2 ans permettrait d'évaluer réellement l'incidence des cancers dans ce contexte.

## Bibliographie :

1. Petitsclerc T. Anomalies de l'équilibre hydrosodé. 2019;13.
2. Bichet DG. Physiologie de l'hormone antidiurétique. 2019;9.
3. Pearce D, Soundararajan R, Trimpert C, Kashlan OB, Deen PMT, Kohan DE. Collecting Duct Principal Cell Transport Processes and Their Regulation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 7 janv 2015;10(1):135-46.
4. Braconnier A, Vrigneaud L, Bertocchio J-P. Hyponatrémies : de la physiopathologie aux traitements. *Revue de la littérature pour le clinicien. Néphrologie Thérapeutique*. juill 2015;11(4):201-12.
5. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med*. oct 1957;23(4):529-42.
6. Bartter C, Schwartz B. The Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. :17.
7. Sterns RH. Disorders of Plasma Sodium — Causes, Consequences, and Correction. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 1 janv 2015;372(1):55-65.
8. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: Pathophysiology, Clinical Management and New Therapeutic Options. *Nephron Clin Pract*. 2011;119(1):c62-73.
9. Ecelbarger CA, Chou C-L, Lee AJ, DiGiovanni SR, Verbalis JG, Knepper MA. Escape from vasopressin-induced antidiuresis: role of vasopressin resistance of the collecting duct. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 1 juin 1998;274(6):F1161-6.
10. Zerbe R, Stropes L, Robertson G. Vasopressin Function in the Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *Annu Rev Med*. 1980;31(1):315-27.
11. Oriuchi N, Higuchi T, Ishikita T, Miyakubo M, Hanaoka H, Iida Y, et al. Present role and future prospects of positron emission tomography in clinical oncology. *Cancer Sci*. 1 déc 2006;97(12):1291-7.
12. Nagashima Y, Iino K, Oki Y, Ozawa M, Iwabuchi M, Tominaga T, et al. A Rare Case of Ectopic Antidiuretic Hormone-Producing Pancreatic Adenocarcinoma: New Diagnostic Approach. *Intern Med*. 1996;35(4):280-4.
13. Lee W-Y, Butt M, Campbell A, Greenstone M. Small Cell Carcinoma of the Prostate and the Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone: A Rare Entity and Presentation. 2014;16:3.
14. Gitelman SE, Feldman BJ, Rosenthal SM. Nephrogenic Syndrome of Inappropriate Antidiuresis: A Novel Disorder in Water Balance in Pediatric Patients. *Am J Med*. juill 2006;119(7):S54-8.
15. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, et al. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Hyponatremia: Expert Panel Recommendations. *Am J Med*. oct 2013;126(10):S1-42.
16. Upadhyay A, Jaber BL, Madias NE. Epidemiology of Hyponatremia. *Semin Nephrol*. mai 2009;29(3):227-38.
17. Hawkins RC. Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta*. nov 2003;337(1-2):169-72.

18. Gosch M, Joosten-Gstrein B, Heppner H-J, Lechleitner M. Hyponatremia in Geriatric Inhospital Patients: Effects on Results of a Comprehensive Geriatric Assessment. *Gerontology*. 2012;58(5):430-40.
19. Shepshelovich D, Leibovitch C, Klein A, Zoldan S, Milo G, Shochat T, et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion: Distribution and characterization according to etiologies. *Eur J Intern Med*. déc 2015;26(10):819-24.
20. Shapiro DS, Sonnenblick M, Galperin I, Melkonyan L, Munter G. ORIGINAL ARTICLE: Severe hyponatraemia in elderly hospitalized patients: prevalence, aetiology and outcome. *Intern Med J*. 2010;40(8):574-80.
21. Ellison DH. The Syndrome of Inappropriate Antidiuresis. *N Engl J Med*. 2007;9.
22. Rosner MH. Geriatric Nephrology. In: Feehally J, éditeur. *Comprehensive clinical nephrology*. Sixth edition. Edinburgh: Elsevier; 2019. p. 1028-35.
23. Doshi SM, Shah P, Lei X, Lahoti A, Salahudeen AK. Hyponatremia in Hospitalized Cancer Patients and Its Impact on Clinical Outcomes. *Am J Kidney Dis*. févr 2012;59(2):222-8.
24. Grohé C, Berardi R, Burst V. Hyponatraemia—SIADH in lung cancer diagnostic and treatment algorithms. *Crit Rev Oncol Hematol*. oct 2015;96(1):1-8.
25. Cuesta M, Thompson CJ. The syndrome of inappropriate antidiuresis (SIAD). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mars 2016;30(2):175-87.
26. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol Nutr Engl Ed*. mai 2016;63(5):230-8.
27. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant*. 1 avr 2014;29(suppl\_2):i1-39.
28. Ihara C, Nakamoto Y, Nakatsuru Y, Yano J, Sakamoto S, Nanno M, et al. Usefulness of FDG-PET in detecting an ADH-secreting tumor: a case report. *Eur J Intern Med*. juin 2004;15(3):181-2.
29. Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Mottaghy FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. janv 2010;37(1):181-200.
30. Dekhtyar IY. The use of positrons for the study of solids. *Phys Rep*. mars 1974;9(5):243-353.
31. Wrenn FR, Good ML, Handler P. The Use of Positron-emitting Radioisotopes for the Localization of Brain Tumors. *Science*. 4 mai 1951;113(2940):525-7.
32. Som P, Atkins HL, Bandoypadhyay D, Fowler JS, MacGregor AR, Matsui K, et al. A Fluorinated Glucose Analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose(F-18): Nontoxic Tracer for Rapid Tumor Detection. 21(7):7.
33. Facey K, Bradbury I, Laking G, Payne E. Overview of the clinical effectiveness of positron emission tomography imaging in selected cancers. *Health Technol Assess [Internet]*. oct 2007 [cité 11 sept 2019];11(44). Disponible sur: <https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/hta/hta11440/>
34. Jones T, Price P. Development and experimental medicine applications of PET in oncology: a historical perspective. *Lancet Oncol*. mars 2012;13(3):e116-25.
35. Wong WL, Sonoda LI, Gharpurhy A, Gollub F, Wellsted D, Goodchild K, et al. 18F-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Assessment of Occult Primary Head and Neck Cancers — An Audit and Review of Published Studies. *Clin Oncol*. avr

2012;24(3):190-5.

36. Hsu C-Y, Chen C-L, Huang W-C, Lee P-T, Fang H-C, Chou K-J. Retrospective Evaluation of Standard Diagnostic Procedures in Identification of the Causes of New-Onset Syndrome of inappropriate Antidiuresis. *Int J Med Sci.* 2014;11(2):192-8.
37. Goldvaser H, Rozen-Zvi B, Yerushalmi R, Gafter-Gvili A, Lahav M, Shepshelovich D. Malignancy associated SIADH: Characterization and clinical implications. *Acta Oncol.* 2 oct 2016;55(9-10):1190-5.
38. Cerci JJ, Tabacchi E, Bogoni M, Delbeke D, Pereira CC, Cerci RJ, et al. Comparison of CT and PET/CT for biopsy guidance in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* août 2017;44(8):1269-74.
39. Lecumberri R, Alfonso A. Cancer screening after unprovoked venous thrombosis. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):128-9.
40. Robin P, Le Roux P-Y, Planquette B, Accassat S, Roy P-M, Couturaud F, et al. Limited screening with versus without 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT for occult malignancy in unprovoked venous thromboembolism: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* févr 2016;17(2):193-9.
41. Robertson L, Yeoh SE, Broderick C, Stansby G, Agarwal R. Effect of testing for cancer on cancer- or venous thromboembolism (VTE)-related mortality and morbidity in people with unprovoked VTE. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2018 [cité 23 mai 2019];(11). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010837.pub4/full>
42. Robin P, Otten HM, Delluc A, van Es N, Carrier M, Salaün P-Y, et al. Effect of occult cancer screening on mortality in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thromb Res.* nov 2018;171:92-6.
43. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primer.* 26 oct 2017;3(1):1-17.

**AUTEUR : Nom : DUVAL**

**Prénom : Marion**

**Date de soutenance : 9 octobre 2019**

**Titre de la thèse : Etude descriptive des pratiques diagnostiques du cancer sous-jacent à la découverte d'un SIADH ; Intérêt du 18-Fluorodesoxyglucose TEP scanner dans cette indication**

**Thèse - Médecine - Lille 2019**

**Cadre de classement : Néphrologie**

**DES + spécialité : Néphrologie**

**Mots-clés : SIADH, Néoplasie, TEP scanner**

**Résumé :**

**Objectif :** Le syndrome de sécrétion approprié d'hormone anti diurétique (SIADH) est la plus fréquente cause d'hyponatrémie euvolémique chez les patients hospitalisés et les causes paranéoplasiques sont fréquentes. Une recherche de cancer est donc souvent proposée sans recommandations claires sur le sujet. Le TEP scanner au 18-Fluorodesoxyglucose s'est imposé depuis plusieurs années comme examen de référence dans l'évaluation de ces pathologies. L'objectif principal est de décrire, à partir de l'étude d'une cohorte rétrospective de patients présentant un SIADH, les pratiques de recherche d'un cancer dans la région Nord-Pas de Calais. **Matériel et méthode :** Nous avons examiné les données des patients hospitalisés pour SIADH sur la période 2013-2019 à de cinq centres hospitaliers de la région. Nous avons recueilli les données cliniques et biologiques des patients, les différents examens complémentaires réalisés, les examens induits par la recherche initiale, le diagnostic final de cancer. De plus nous avons recueilli les données de suivi de ces patients. **Résultats :** Sur 140 patients inclus, 15% de cancers sont diagnostiqués. Les stratégies de diagnostic permettent de déterminer des cancers le plus souvent au moins localement avancés. Leur pronostic est péjoratif avec une mortalité à 1 an de 56%. La stratégie conventionnelle est très hétérogène mais comprend souvent au moins un scanner. Le TEP scanner est utilisé de plusieurs façons dans ce contexte, au diagnostic mais aussi pendant le suivi. Nos données ne nous permettent pas de conclure sur l'intérêt du TEP scanner car il a été peu réalisé durant cette période. S'il a été nécessaire pour confirmer certains diagnostics, il est parfois inducteur d'examens invasifs, inutiles. Parmi les onze cancers apparaissant pendant le suivi, un seul patient avait bénéficié initialement d'un TEP scanner qui n'avait néanmoins pas permis le diagnostic. La réévaluation à un an de 11 patients par TEP scanner ne révèle pas de cancer surajouté. **Conclusion :** Au sein d'une population de patients présentant un SIADH, le syndrome paranéoplasique est fréquent et les cancers diagnostiqués ont un pronostic sombre. La stratégie de recherche du cancer sous-jacent dans la région Nord-Pas de Calais est majoritairement complète et rigoureuse. Le TEP scanner est intéressant notamment dans les situations complexes au prix d'un nombre d'examens induits plus important.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Marc Hazzan**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Damien Huglo**

**Madame le Docteur Marie Frimat**

**Monsieur le Docteur Demailly Franck**

**Directeur de Thèse : Madame le Docteur Marie-Flore Hennino**