



HAL
open science

Dosage du cortisol en LC /MSMS lors des traitements des Syndrome de Cushing par inhibiteurs de la stéroïdogénèse

Edona Kopliku

► **To cite this version:**

Edona Kopliku. Dosage du cortisol en LC /MSMS lors des traitements des Syndrome de Cushing par inhibiteurs de la stéroïdogénèse. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01421420

HAL Id: dumas-01421420

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01421420v1>

Submitted on 22 Dec 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Bordeaux 2-Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N 3164

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2016

Par **Edona KOPLIKU**

Née le 03 juin 1987 à Shkoder

**Dosage du cortisol en LC /MSMS lors des traitements des
Syndrome de Cushing par inhibiteurs de la stéroïdogénèse**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Corcuff Jean-Benoît

Membres du jury

Monsieur le Professeur Molimard Mathieu

Président

Madame le Docteur Brossaud Julie

Juge

Monsieur le Docteur Rucheton Benoît

Juge

Madame le Docteur Bedel Aurélie

Rapporteur

Monsieur le Docteur Corcuff Jean-Benoît

Directeur

Université Bordeaux 2-Victor Segalen

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

N 3164

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Le 26 octobre 2016

Par **Edona KOPLIKU**

Née le 03 juin 1987 à Shkoder

**Dosage du cortisol en LC /MSMS lors des traitements des
Syndrome de Cushing par inhibiteurs de la stéroïdogénèse**

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur Corcuff Jean-Benoît

Membres du jury

Monsieur le Professeur Molimard Mathieu

Président

Madame le Docteur Brossaud Julie

Juge

Monsieur le Docteur Rucheton Benoît

Juge

Madame le Docteur Bedel Aurélie

Rapporteur

Monsieur le Docteur Corcuff Jean-Benoît

Directeur

REMERCIEMENTS

A mon Président du Jury

Monsieur le Professeur Mathieu Molimard

Professeur des Universités, Praticien hospitalier

Service de Pharmacologie Médicale, CHU de Bordeaux

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon profond respect ainsi ma reconnaissance.

Sincères remerciements.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur Jean-Benoit Corcuff

Maitre de Conférence des Universités, Praticien hospitalier

Laboratoire de Médecine nucléaire, CHU de Bordeaux

Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse et de la juger.

Je vous remercie pour votre disponibilité, le partage de vos connaissances et votre encadrement.

Je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

A mon Rapporteur

Madame Aurélie Bedel

Maitre de Conférence des Universités, Praticien hospitalier

Service de Biochimie, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de mon travail.

Soyez assurée de ma profonde reconnaissance.

Aux membres de la jury**Madame Julie Brossaud**

Maitre de Conférence, Praticien Hospitalier

Laboratoire de Médecine nucléaire, CHU de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour l'enseignement, la gentillesse et la patience.

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance.

Monsieur Benoit Rucheton

Assistant Hospitalier Universitaire

Service de Biochimie, CHU de Bordeaux

Merci Benoit de me faire l'honneur de juger mon travail. Je te remercie pour ton soutien tout au long de mon internat.

Sois assuré de ma profonde reconnaissance.

Je tiens à remercier également :

Monsieur DUCINT Dominique , Ingénieur hospitalier au sein du Plateau des mesures physiques du CHU de Bordeaux.

Mes chefs : Dr. Belaidi , Dr , Georges .

Toute l'équipe de Médecine Nucléaire : Sabinne , Corinne , Laurence , Hélène ...

Toute l'équipe du P.T.R.R : Gladys , Heidi , Cathy , Marine , Quettrie

L'équipe du laboratoire d'Arcachon : Dr. Goursolle , Dr.Mimouni , Dr.Bez , Christine , Sandrine ...

Mes co-internes : Aurelia , Solweig , Simon , Camille M , Anne –Sophie , Nael , Julien

A ma Famille

A mon Papa : Je n'y serai jamais arrivée sans ton soutien et ton aide, ton confiance. Toujours ta princesse ...

A Gledis : Merci de m'avoir transmis ton énergie et attends moi à Nice !

A tous les Koplikus : Je suis fière de vous !

A mes Amis

A Rosela, parce que depuis 23 ans, ton amitié fidèle est un repère important. Tu étais toujours avec moi malgré la distance.

A Mirna : Tu m'as transmis ton énergie depuis NYC.

A Joe : Parce que les études de Médecine, c'est avant tout avec toi. Parce que tu m'as manqué chaque jour pendant ces 4 années.

A Célia : Merci pour ton soutien, pour tes idées pour l'endocrinologie qui m'ont toujours motivée !!!

A Chloé : Merci au stage de bacterio , parce que nous a mis sur la même route . Merci pour ton amitié

A Julie : Parce que si je me suis sentie si bien à Bordeaux c'est grâce à toi aussi ! Je pars de Bordeaux avec plein de souvenirs avec toi ma Blanchi.

A Camille : La relectrice officielle de cette thèse .Ce n'est pas facile de corriger une étrangère !

A Raoul, Pierro , Cath , Lolo , Marine : Heureusement que vous étiez avec moi pour le début .

A Ketu : Merci naqe !

A Charlotte : Je t'attends à Nice !!!!

Et Merci à tous pour ces 4 Super années à Bordeaux !

ABREVIATIONS

ACTH : hormone adrenocorticotrope

AMM : autorisation de mise sur le marché

AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

CBG : cortisol Binding Protéine

CBSPI : cathétérisme bilatéral des sinus pétreux

CDC: cortisol day-curve

CS: corticosurréalome

CRH : corticotropin-releasing hormone

CLU : cortisol Libre Urinaire

HTA : hypertension artérielle

IDM : infarctus du myocarde

MC : maladie de Cushing

P .T .M .P : plateau technique des mesures physique

SC : syndrome de Cushing

SEA : syndrome de Cushing paranéoplasique

11-DOC : 11 Déoxycortisol ou composé S

Table de matières

Introduction	7
Rappels : Régulation de l’Axe corticotrope	9
Rappels clinico-biologiques du syndrome de Cushing	12
A. Clinique	12
1. Symptômes non spécifiques.....	12
2. Signes plus spécifiques	12
3. Formes cliniques.....	13
B. Diagnostic biologique d’hypercortisolisme	14
1. Anomalies biologiques spécifiques	14
2. Anomalies biologiques non spécifiques	18
Traitements	20
C. Principes	20
D. Options thérapeutiques	22
1. Algorithme de traitement.....	22
2. Traitements non médicamenteux	23
3. Traitement médicamenteux.....	24
Test à la Métopirone	45
Notre Etude	47
Matériels et Méthodes	47
Résultats	60
Discussion	71
Perspectives	73
Annexes 1	74
Annexes 2	75
Bibliographie	76

Introduction

Le syndrome de Cushing (SC) est une pathologie rare (1). Les traitements symptomatiques et surtout étiologiques sont indispensables du fait du risque de complications cardio-vasculaires, métaboliques et osseuses (2-4).

La gravité et le pronostic des SC dépendent d'un certain nombre de facteurs : l'étiologie du syndrome de Cushing, l'intensité et la durée de l'hypercortisolisme, le terrain, la qualité de la prise en charge. Les menaces « à long terme » accompagnent plutôt les syndromes de Cushing de cause bénigne, essentiellement la maladie de Cushing (MC) et l'adénome de la corticosurrénale, éventuellement dans ses présentations bilatérales (AIMAh). Le diagnostic souvent tardif devant des formes volontiers peu symptomatiques (infra-cliniques) est souvent la cause de complications, en particulier cardiovasculaires, métaboliques, osseuses, dont la régression ne sera pas facilement obtenu. Les menaces « à moyen terme » sont également liées à la cause des SC. Une fois l'hypercortisolisme résolu, par la chirurgie et/ou l'intervention médicamenteuse, le pronostic est lié à la nature de la tumeur responsable quand il s'agit d'un corticosurréalome ou d'une sécrétion ectopique d'ACTH par une tumeur maligne. Les menaces « à court terme » sont celles de l'hypercortisolisme lui-même. Quelle qu'en soit la cause, sa sévérité peut mettre en jeu le pronostic vital immédiat. Les modalités thérapeutiques sont nombreuses et varient en fonction de l'étiologie (5). Les traitements anti-cortisoliques peuvent donc être utiles dans les 4 situations suivantes :

- pendant la phase de localisation d'une tumeur endocrine sécrétant de l'ACTH,
- pour diminuer l'hypercortisolisme avant une chirurgie ou après une chirurgie inefficace,
- après radio-chirurgie ou radiothérapie en attente de l'efficacité maximale de la procédure,
- dans le cadre de l'association de traitements pour une pathologie métastatique.

De nombreux traitements anti-cortisoliques, utilisés dans les SC, ont des avantages et des inconvénients (6). Par exemple, un inhibiteur de la stéroïdogénèse : la métopirone. Des études publiées dernièrement ont ainsi montré l'efficacité à court terme du métopirone en association

avec d'autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse (7). Le métopirone provoque une augmentation de la concentration plasmatique de précurseurs des minéralocorticoïdes et des androgènes (76-79).

Compte tenu des minimes différences structurales entre les précurseurs (11-DOC) et les dérivés immédiats du cortisol ou des autres stéroïdes, il existe des réactions croisées dans le dosage immuno-enzymatique du cortisol. Or, il est important de définir précisément la sécrétion de cortisol et donc la modalité de suivi du cortisol sanguin/urinaire chez des patients traité par ces inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

L'objectif de notre étude est de évaluer l'existence d'un biais du dosage de cortisol de routine par immunodosages par rapport à dosage du cortisol par spectrométrie de masse, considérée comme technique de référence lors des traitements de Syndrome de Cushing.

Rappels : Régulation de l'Axe corticotrope

Les glucocorticoïdes physiologiquement actifs synthétisés par la zone fasciculée de la corticosurrénale incluent cortisol et cortisone. Schématiquement, leur sécrétion est sous le contrôle de la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) hypothalamique et de l'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) antéhypophysaire (*Figure 1 et 2*).

La CRH d'origine hypothalamique est libérée dans le système porte hypothalamo-hypophysaire qui stimule la sécrétion antéhypophysaire d'ACTH. Cette hormone peptidique, déversée dans la circulation générale, a deux fonctions : en aigu, elle stimule les sécrétions corticosurréaliennes (glucocorticoïdes, androgènes et minéralocorticoïdes) et, en sécrétion chronique, elle a une action trophique sur le cortex, notamment sur la zone fasciculo-réticulée.

La sécrétion corticotrope suit un rythme nyctéméral bien connu : elle atteint son point le plus bas vers 3 heures du matin et culmine vers 8 heures. L'activité corticotrope est ensuite décroissante au cours de la matinée, atteignant un minimum pendant l'après-midi et la première partie de la nuit. Ce profil de sécrétion peut être modulé à tout moment par différents types de stress qui entraînent une stimulation aiguë de cet axe.

Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la fonction corticotrope hypophysaire. L'insuffisance surrénalienne périphérique non traitée (maladie d'Addison, surrénalectomie bilatérale) se caractérise par une augmentation considérable de la concentration d'ACTH plasmatique. Inversement, l'excès sécrétoire ou thérapeutique de corticoïdes (tumeur surrénalienne, corticothérapie) inhibe la sécrétion d'ACTH.

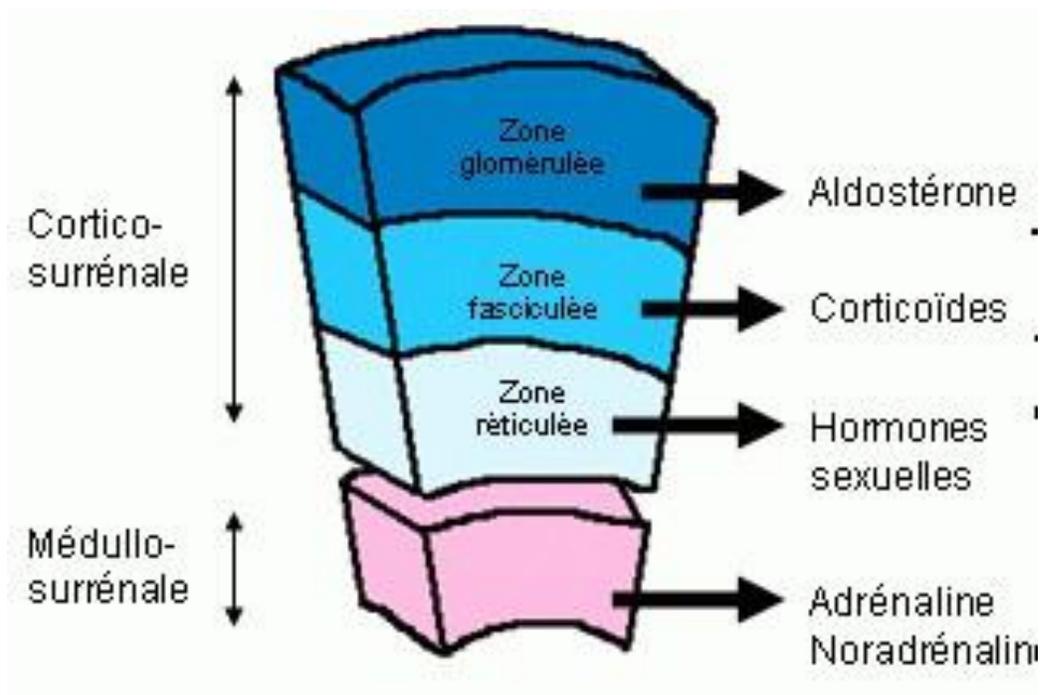


Figure 1 : Les couches de la surrénale

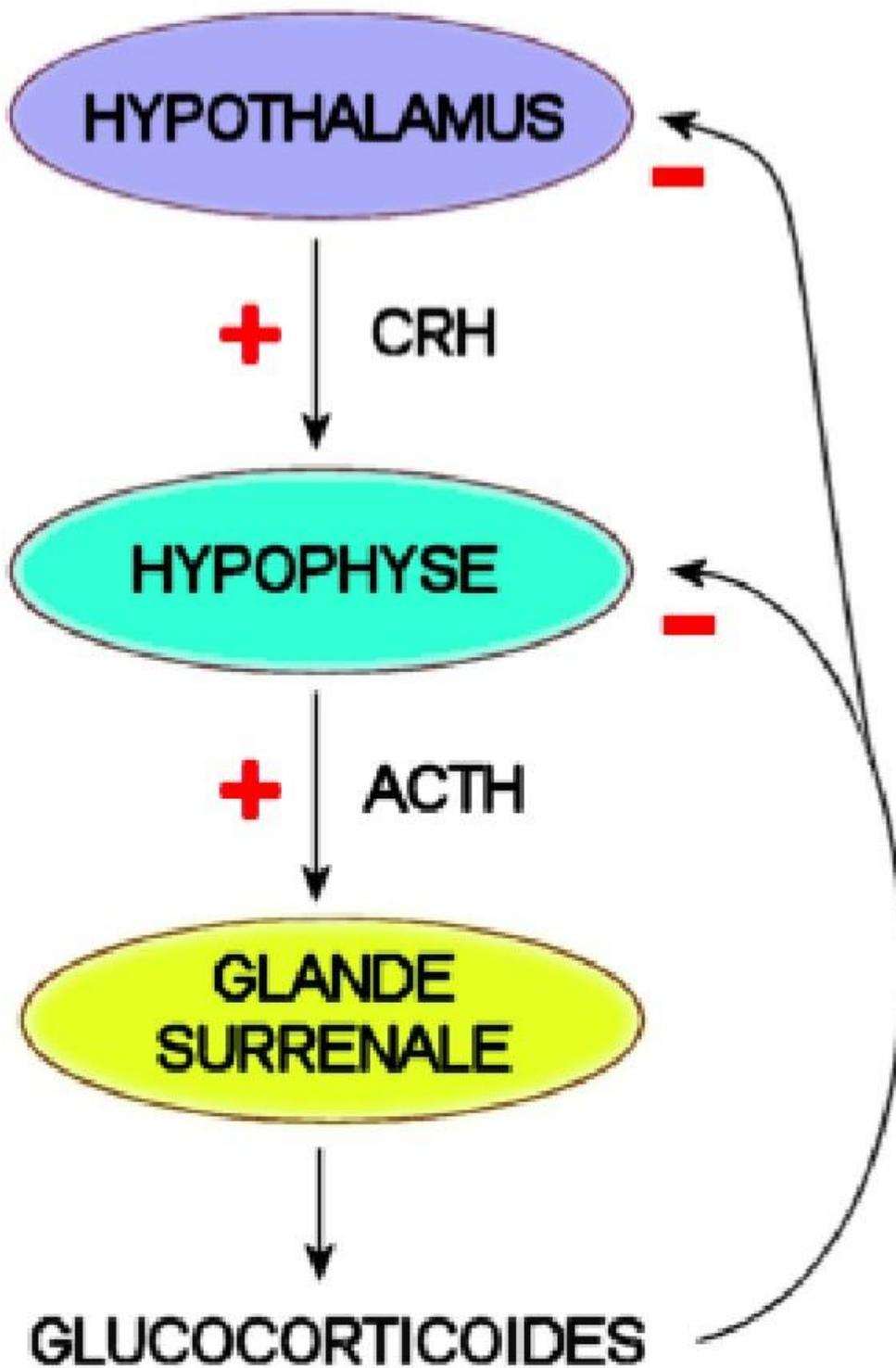


Figure 2 : Régulation de l'axe Corticotrope

Rappels clinico-biologiques du syndrome de Cushing

Le SC regroupe l'ensemble des manifestations induites par une exposition chronique à un excès de glucocorticoïdes circulants. En dehors du SC « iatrogène », il existe plusieurs causes « endogènes ».

Le SC est rare (incidence 2 à 3 cas par millions d'habitants et par an & prévalence 40 par millions d'habitants) (8,9). Le syndrome est également rare chez l'enfant. Il touche surtout la population féminine. Le diagnostic de SC comporte plusieurs étapes : un syndrome clinique, une confirmation biologique de l'hypercorticisme, la démonstration biologique de l'ACTH-dépendance ou ACTH-indépendance de l'hypercorticisme et la mise en évidence de la lésion à l'origine du syndrome de Cushing.

A. Clinique

1. Symptômes non spécifiques

Les principales signes cliniques et biologiques sont les suivants (10 & Tableau 1) :

- obésité (facio-tronculaire avec visage arrondi, bouffi et comblement de l'espace pré-auriculaire et des creux sus-claviculaires, aspect de la nuque « bosse de bison »,
- hypertension artérielle (HTA) : en cas d'hypercortisolisme, l'enzyme 11 beta-hydroxystéroïde déshydrogénase rénale voit son activité débordée, ne permettant plus de métaboliser et donc d'inactiver le cortisol en cortisone. Par conséquent, le récepteur rénal des minéralocorticoïdes est activé par le cortisol, entraînant positivité du bilan sodé et fuite potassique,
- trouble neuropsychique (trouble de l'humeur, du sommeil, dépression et troubles anxieux),
- trouble gonadique (infertilité, spanioménorrhée voire aménorrhée secondaire),
- perturbation de la crase sanguine (augmentation du risque thrombotique par hypercoagulabilité et inhibition du système fibrinolytique) (11).

2. Signes plus spécifiques

- Cutanés (érythrose du visage avec télangiectasies, atrophie cutanée, ecchymoses pour des traumatismes minimes)
- Musculaire (amyotrophie proximale prédominant au niveau des ceintures),
- Osseux (ostéoporose, ostéopénie).
- L'hyperandrogénie, lie à la sécrétion d'androgènes des surrénales (dont le SDHEA) avec

hirsutisme du visage, séborrhée, acné, voire alopecie.

- Mélanodermie en cas de SC paranéoplasique.

3. Formes cliniques :

Formes pauci-symptomatiques On songera à rechercher un syndrome de Cushing devant : une ostéoporose ne faisant pas la preuve de son étiologie, un diabète sucré de type 2 entrant dans le cadre d'un syndrome pluri- métabolique,.

Formes « enrichies » Elles sont généralement secondaires à une hypersécrétion d'autres stéroïdes. L'hyperandrogénie liée à une sécrétion excessive de DHEA est habituellement d'intensité limitée marquée simplement par un hirsutisme du visage associé à une séborrhée (parfois responsable d'alopecie) et à des lésions acnéiques du visage. Les autres symptômes de virilisation (raucité de la voix) sont plus rares et orientent vers un carcinome surrénalien.

Formes cataboliques Elles correspondent à une hypersécrétion intense de cortisol, d'installation rapide et sont caractéristiques des étiologies néoplasiques. Le tableau est dominé par les troubles cataboliques tels que amyotrophie, hypertension artérielle associée à des œdèmes des membres inférieurs, diabète sucré, ostéoporose et troubles psychiatriques. La fréquence des infections, notamment à germes opportunistes, est à souligner dans ce contexte.

Formes intermittentes Parfois les périodes d'hypercorticisme alternent avec des périodes d'eucorticisme pouvant durer plusieurs semaines voire mois. Il faut évoquer cette possibilité lorsque l'impression clinique contraste avec une biologie normale (voire d'insuffisance corticotrope transitoire) ou lorsque des symptômes (prise de poids, diabète sucré, HTA) s'amendent spontanément puis réapparaissent.

Formes cliniques selon le terrain Chez les enfants : la symptomatologie s'installe insidieusement avec un ralentissement de la croissance staturale, une prise pondérale et un retard pubertaire contrastant avec une pilosité pubienne développée doit également faire évoquer le diagnostic. Chez la femme enceinte la forme est rare du fait de l'infertilité induite par l'hypercorticisme. L'hypercorticisme entraîne une morbidité maternelle particulière, dominée par l'hypertension artérielle et une morbidité et mortalité fœtales importantes, marquées par la prématurité, des avortements spontanés et retard de croissance intra-utérine.

Tableau 1 : Signes cliniques du syndrome de Cushing (adapté de Newell-Price J, Lancet, 2006 et Bertagna X, *In : The Pituitary*. Blackwell Science, 1995)

Signes cliniques	%
Obésité ou prise pondérale	95 (100 chez enfant)
Surcharge facio-tronculaire	90
Bouffissure du visage	90
Diminution de la libido	90
Peau fine, fragile	85
Ralentissement de la croissance staturale	70-80
Règles irrégulières	80
Hypertension artérielle	75
Hypokaliémie	20-60
Hirsutisme	75
Dépression / labilité émotionnelle	70
Ecchymoses	65
Intolérance au glucose	60
Faiblesse musculaire	60
Ostéopénie ou fracture	50
Lithiase urinaire	50

B. Diagnostic biologique d'hypercortisolisme

1. Anomalies biologiques spécifiques

Dans un premier temps, on établit le diagnostic positif d'hypercortisolisme (en éliminant les causes de pseudo-SC) (Figure 3). En première intention, on réalisera (11) :

- 3 mesures de cortisol libre urinaire (CLU) à cause d'un possible hypercortisolisme intermittent. Le CLU est un indice fiable de la cortisolémie libre sérique alors que la cortisolémie totale varie avec la concentration de *cortisol-binding protein* (CBG). Il doit être interprété avec prudence en cas de certaines situations particulières : polyurie (augmentation du CLU), insuffisance rénale (diminution du CLU). Le dosage du CLU par spectrométrie de masse a résolu le problème des interférences par certaines molécules (digoxine, carbamazépine, métabolites du cortisol) lesquels

surestimaient le CLU en cas de dosage en RIA (12,13). Une augmentation transitoire du CLU peut se trouver en cas d'une anxiété chronique, dépression, alcoolisme, pseudo-SC et grossesse.

- un freinage-minute (1 mg de dexaméthasone *per os* à minuit et dosage de cortisol sérique à 8 heures le lendemain. Le freinage est normal pour une valeur de cortisol sérique inférieur à 1,8 µg/dl (50 nmol/L) excluant un SC. La spécificité de ce test est limitée chez des patients avec une CBG élevée ou un pseudo-SC. Une freination faussement pathologique peut se voir en cas de diminution de l'absorption de dexaméthasone, en cas d'utilisation des médicaments qui modifient le métabolisme hépatique de la dexaméthasone (rifampicine, carbamazépine), en cas d'augmentation de la concentration de CGB (grossesses, estrogènes). Ce test permet de dépister la très grande majorité des syndromes de Cushing (grande sensibilité) mais sa spécificité est moins satisfaisante, des faux positifs (c'est-à-dire une absence de freinage) survenant chez 10 à 20 % des sujets indemnes de syndrome de Cushing

- 2 à 3 mesures du cortisol salivaire vespéral (classiquement, à minuit).

En deuxième intention :

- cycle nyctéméral du cortisol sérique et /ou salivaire avec dosage toutes les 4 h pendant 24 h

- freinage /faible standard (0,5mg de Dexaméthasone toutes 6 heures). Certains centres utilisent ce freinage en première intention.

- test à la desmopressine et test dexaméthasone-CRH. Le test couplé dexaméthasone-CRH a un intérêt dans le cas de suspicion d'un pseudo-SC.

En cas de macroadénome, il est généralement inutile d'aller plus loin dans les tests dynamiques. Ces 2 tests qui, s'ils sont faits, montrent une réponse de l'ACTH et du cortisol dont les concentrations généralement augmentent après stimulation). Il faut néanmoins savoir que certains macroadénomes corticotropes ne répondent pas à la CRH ou à la desmopressine.

En deuxième intention, on établira le diagnostic étiologique avec le dosage de l'ACTH qui permet de porter le diagnostic d'ACTH-dépendance de l'hypercorticisme (Figure 4). L'ACTH est dégradé rapidement par des protéases. Le dosage de l'ACTH doit donc se faire sur un tube EDTA, acheminé à + 4 °C et rapidement au laboratoire.

Les SC ACTH-dépendant sont les maladies de Cushing (MC) et les syndromes paranéoplasiques. Les MC (85%) sont des adénomes hypophysaires (le plus souvent un micro-adénome <10mm) corticotrope sécrétant de l'ACTH responsable de la production excessive de cortisol, de 11-DOC et d'androgènes surrénaliens. Les SC Paranéoplasiques sont des tumeurs neuroendocrines extra-hypophysaires synthétisant et sécrétant de manière excessive de l'ACTH. On peut avoir une sécrétion ectopique de l'ACTH en cas d'un carcinome bronchique à petites cellules, gastrinome, cancer médullaire. Des valeurs d'ACTH > 20 pg/mL sont en faveur d'un SC ACTH-dépendant. Les SC non ACTH-dépendant sont les tumeurs bénignes (adénome corticosurrénalien unilatéral) ou non de la surrénale. Des valeurs d'ACTH inférieur à 10 pg/mL sont en faveur d'un SC non ACTH – dépendant. Les tumeurs malignes sont les corticosurréalome (CS), tumeurs rares (moins de 0,1 % de l'ensemble des cancers) dont l'incidence est estimée à 1 par million d'habitants soit environ 65 cas annuels en France. Un pic d'incidence est observé chez l'enfant et surtout chez l'adulte autour de la 4^{ème} et 5^{ème} décennie avec une prédominance féminine.

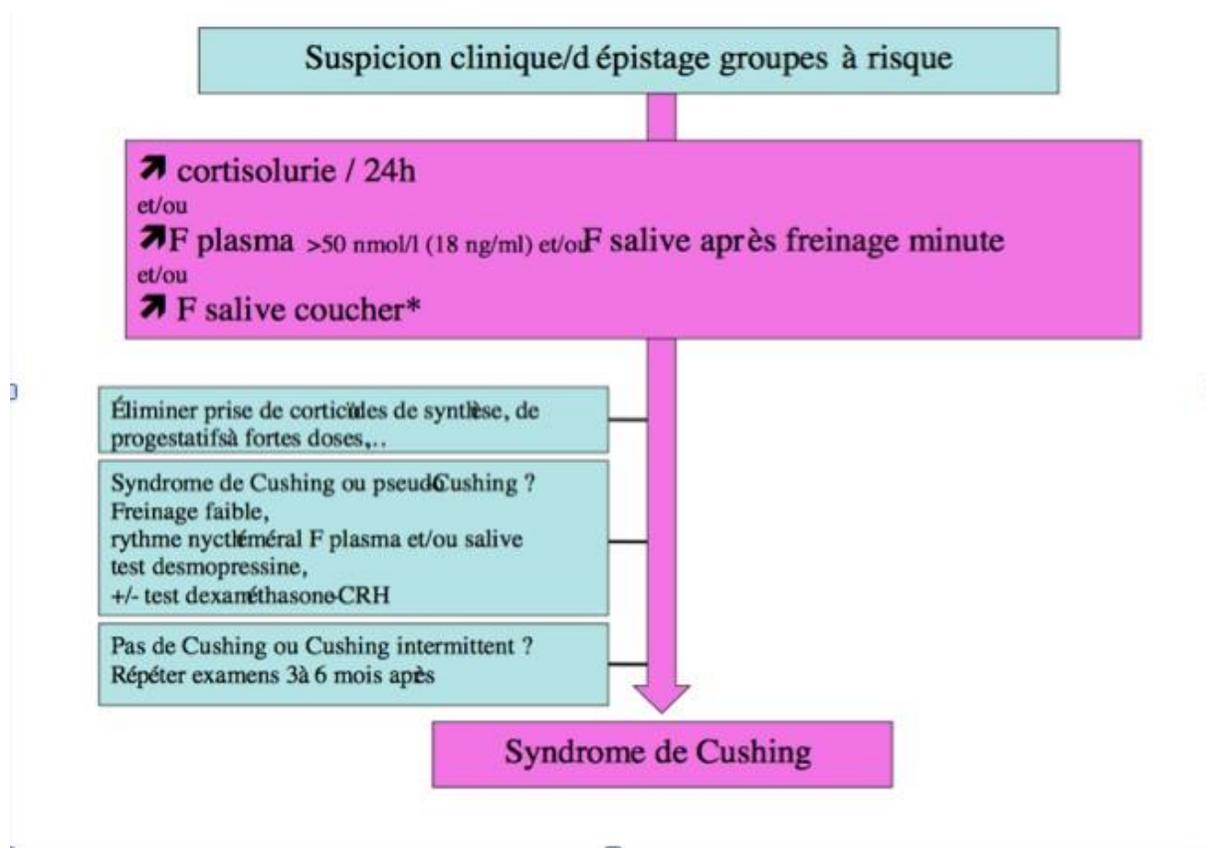


Figure 3 : Diagnostic positif du SC (HAS)

F plasma : Cortisol sanguin F saliva : cortisol salivaire

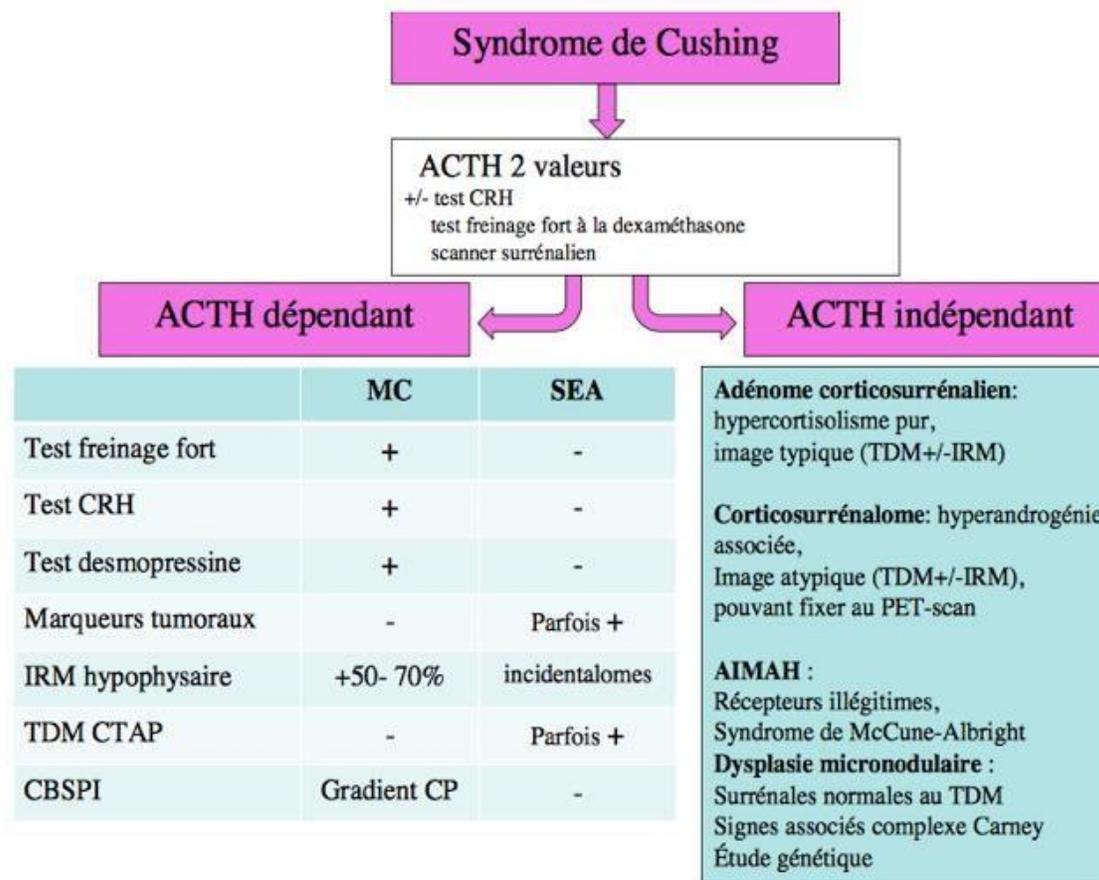


Figure 4 : Diagnostic étiologique du SC (HAS)

MC : Maladie de Cushing

SEA : Syndrome de Cushing paranéoplasique

CBSPI : Cathétérisme bilatéral des sinus pétreux

TDM CTAP : TDM cervicothoracoabdominopelvien

Gradient CP : Gradient central-périphérique

AIMAH : ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia

2. Anomalies biologiques non spécifiques

Troubles métaboliques

Sont fréquents, l'intolérance aux hydrates de carbone (60%) et le diabète type 2 (20%). L'excès de cortisol favorise l'accrétion viscérale de tissu adipeux à l'origine de l'insulino-résistance. Par ailleurs, le cortisol stimule la néoglucogenèse en activant la synthèse d'enzymes hépatiques. Les glucocorticoïdes inhibent la captation périphérique du glucose par son transporteur GLUT-4. Les troubles de la tolérance aux hydrates de carbone sont généralement associés aux autres anomalies métaboliques plasmatiques caractéristiques de l'insulino-résistance : hyperinsulinisme à jeun, élévation des triglycérides et à moindre degré du cholestérol total.

Autres anomalies biologiques

Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, associé à une lymphopénie.

Alcalose et hypokaliémie avec kaliurèse conservée ou augmentée (saturation de l'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déshydrogénase rénale ou d'une sécrétion associée de minéralocorticoïdes par un carcinome surrénalien.)

Anomalies endocriniennes

Diminution de la concentration circulante de testostérone, associée à une faible réponse des gonadotrophines à la GnRH est liée à l'effet inhibiteur du cortisol sur l'axe gonadotrope.

«*Euthyroid sick syndrome*» entraînant, selon l'intensité du syndrome de Cushing, une baisse isolée de la concentration de T3 par inhibition de la 5' désiodase périphérique ou une baisse de concentration de T3 de T4 et de TSH par inhibition de l'axe thyroïdienne.

Mortalité /Morbidité /Comorbidité après rémission

Les SC sont responsables de comorbidités multiples qui altèrent la qualité de vie et sont responsables d'une surmortalité principalement d'origine cardiovasculaire (2-4,16-23). Le SC est associé à une morbi-mortalité accrue avec une survie de 50% à 5 ans en cas de traitement insuffisant (17,18). Les patients avec SC ont un risque accru d'évènements veineux thromboemboliques (HR = 2,6), d'infarctus du myocarde (HR = 3,7), d'AVC (HR = 2), d'ulcère digestif (HR = 2), de fracture (HR = 1,4) et d'infection (HR = 4,9) (20). Les principaux facteurs de risque de surmortalité sont la durée d'exposition à l'hypercorticisme, le niveau des concentrations d'ACTH, l'âge plus élevé et la présence d'une dépression (20). La surmortalité est en fonction de l'étiologie du SC : les patients avec sécrétion ectopique d'ACTH ont, en effet, une surmortalité plus importante (77% de survie à 5 ans vs 95 % pour les autres étiologies bénignes) (21).

Plusieurs approches confortent l'idée que le niveau de l'hypercortisolisme conditionne au moins pour une part le risque et la gravité de complications. Certaines études mettent en corrélation le niveau de l'hypercortisolisme et celui de marqueurs intermédiaires de l'effet du cortisol sur la fonction ventriculaire et les fonctions endothéliales par exemple (24). Il est possible de corréler les risques de complications avec le niveau de l'hypercortisolisme. Le groupe de Nieman, au NIH (25), a ainsi évalué l'augmentation des risques d'infections opportunistes chez les patients dont le niveau d'hypercortisolisme (cortisolémie, cortisol urinaire) est plus élevé.

Les approches thérapeutiques « anti-cortisoliques » ciblées (chirurgie hypophysaire ou surrénalienne, médicaments anticortisoliques, antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes) démontrent leur efficacité rapide dans les complications des syndromes de Cushing « graves » (26). La mortalité cardiaque des SC est due à différentes complications : infarctus de myocarde, cardiomégalie, hypertrophie ventriculaire et cardiomyopathie dilatée. Cette mortalité cardiaque est expliquée par le syndrome métabolique au cours du SC. Ce syndrome inclut l'obésité, l'HTA, l'insulino-résistance, l'intolérance glucidique et la dyslipidémie. Plusieurs travaux épidémiologiques montrent que la rémission du SC est associée à une réduction significative de la mortalité (2,18). Néanmoins, de récentes analyses montrent que les patients en rémission du syndrome de Cushing gardent une mortalité excessive par rapport à une population témoin (23).

Cette constatation est à mettre en perspective avec la persistance de comorbidités après la

guérison biologiques du SC, telle qu'obésité abdominale, hypertension, diabète sucré, dyslipidémie (23,26-30). Certains travaux montrent que la persistance de comorbidités après rémission du syndrome de Cushing est, au moins en partie, liée à la durée de l'exposition à l'excès de cortisol (20,28, 31).

Devant cette la mortalité /morbidity du syndrome de Cushing, le traitement d'hypercortisolisme doit être mis en œuvre rapidement. Cette notion est parfois contradictoire avec la durée nécessaire pour faire la preuve du syndrome de Cushing et préciser son étiologie.

Traitements

C. Principes

Dans la très grande majorité des cas, la morbidité et la mortalité des SC imposent que ceux-ci soit traités rapidement et de façon efficace. Non traité, le SC évolue plus ou moins rapidement vers une issue fatale, par une complication cardio-vasculaire ou infectieuse.

Le traitement étiologique du SC varie selon la cause : exérèse d'un adénome hypophysaire corticotrope, exérèse d'une tumeur à l'origine d'un sécrétion ectopique d'ACTH, exérèse des lésions cortico-surréaliennes sécrétant le cortisol de manière autonome. Malheureusement, le traitement étiologique n'est pas toujours réalisable. Ainsi, la chirurgie trans-sphénoïdale de première intention dans la MC n'est parfois pas réalisable, notamment chez les patients dont le SC est très sévère et qui sont en mauvais état général. Dans plusieurs grandes séries de SC paranéoplasique, les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH ne peuvent être réséquées chirurgicalement que dans 54 à 84 % des cas, du fait de leur caractère occulte ou métastatique (32). Enfin seulement 43 à 56% des corticosurrénales, responsables d'un SC, peuvent être retirés chirurgicalement en totalité du fait d'un ENSAT 3 ou 4 (33).

Dans ces diverses situations, il est nécessaire d'avoir recours à des traitements médicaux afin de contrôler l'hypercortisolisme. Un traitement médical de première intention sera considéré dans les cas suivant (34) :

- Localisation non favorable pour un traitement chirurgical (région parasellaire),
- Patients avec un macro adénome sans compression de chiasma optique avec de comorbidités importantes pour une opération chirurgicale,
- Pendant la phase de localisation de la tumeur responsable,
- Pour contrôler l'hypercortisolisme en cas d'échec de celle-ci,
- Dans le cadre de l'association de traitements pour une pathologie métastatique avec hypercortisolisme persistant.

On dispose de multiples modalités de traitement médicamenteux du traitement de l'hypercorticisme. Il convient de rappeler que du fait de la rareté du SC, nous ne disposons pas toujours d'études thérapeutiques méthodologiquement irréprochables mais souvent d'évaluations rétrospectives de cohortes de patients hétérogènes, utilisant des critères de contrôle de la maladie variables et dépourvus de groupe de témoin ou de traitement de référence.

D. Options thérapeutiques :

1. Algorithme de traitement

Les guidelines des Pratiques en Endocrinologie ont présenté un algorithme pour le traitement du SC (Figure 5) (34).

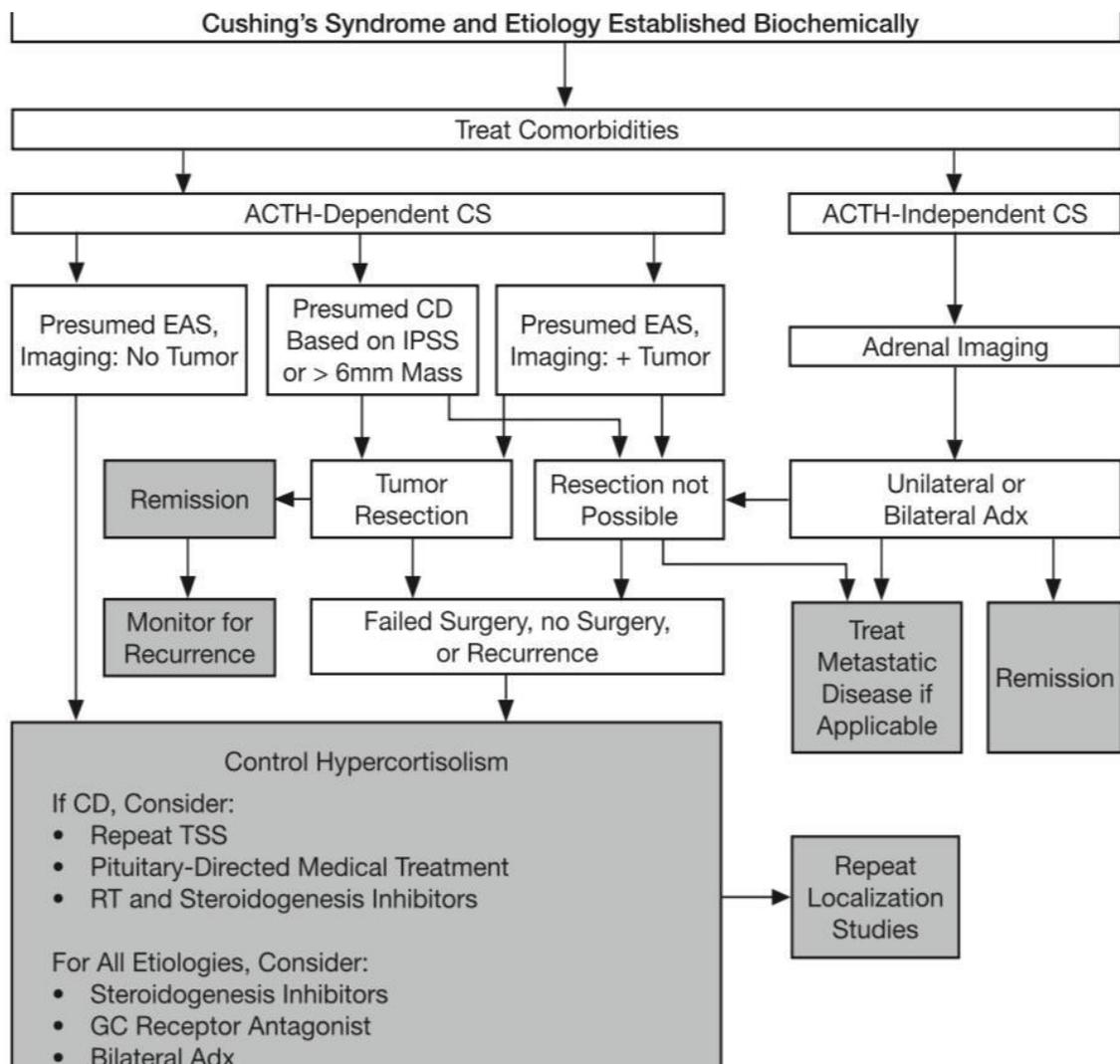


Figure 5: Algorithme du traitement d'un SC. (34)

TSS : Chirurgie trans-sphénoïdale

2. Traitements non médicamenteux

Chirurgie hypophysaire par voie transphénoïdale

En cas de succès, c'est le seul traitement des MC offrant une possibilité de retour à l'intégralité de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien. Certains patients vont traitement anticortisolique pour contrôler une hypertension artérielle, diabète, une infection ou minimiser les complications et les risques opératoires. Le pourcentage de rémission varie entre 60-90% (35). Une deuxième chirurgie est réalisée en cas de rechute mais le pourcentage de rémission est plus bas et on ajoute un risque supplémentaire d'hypopituitarisme (36).

Radiothérapie hypophysaire

La radiothérapie peut être utilisée chez des patients avec hypercortisolémie persistante après le traitement chirurgical. Les désavantages de la radiothérapie sont la diminution lente de la cortisolémie avec un délai de 2 ans (37,38) & risque de l'hypopituitarisme (39).

3 méthodes de radiothérapie : -Radiochirurgie stéréotaxique

-Radiothérapie stéréotaxique intracrânienne

-Radiothérapie conformationnelle classique

Les recommandations éditées par l'HAS reposent principalement sur des avis d'expert (40). En ce qui concerne l'efficacité de la radiothérapie dans les adénomes hypophysaires, les succès sont comparables dans différents études, quelle que soit la méthode de radiothérapie utilisée. Le contrôle tumoral s'observe chez plus de 90% des patients. L'efficacité anti sécrétoire est nettement moindre.

Surrénalectomie bilatérale

C'est un traitement nécessitant par la suite une supplémentation à vie par des glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes avec risque d'insuffisance surrénalienne en cas de stress (41) et une surveillance à long cours de l'ACTH plasmatique. On réalisera un IRM hypothalamique à cause du risque du syndrome de Nelson caractérisé par une hypersécrétion d'ACTH et l'apparition d'une mélanodermie (42).

3. Traitement médicamenteux

Les médicaments à visée anticortisolique ont différentes cibles tissulaires/cellulaires/moléculaires (Figure 6). Ils peuvent cibler l'adénome hypophysaire corticotrope, les glandes surrénales ou les récepteurs glucocorticoïdes. Un effet secondaire commun à toutes les thérapeutiques anticortisoliques est la survenue d'une insuffisance surrénalienne qu'il conviendra de rechercher et prévenir.

Drug targets in Cushing's Disease

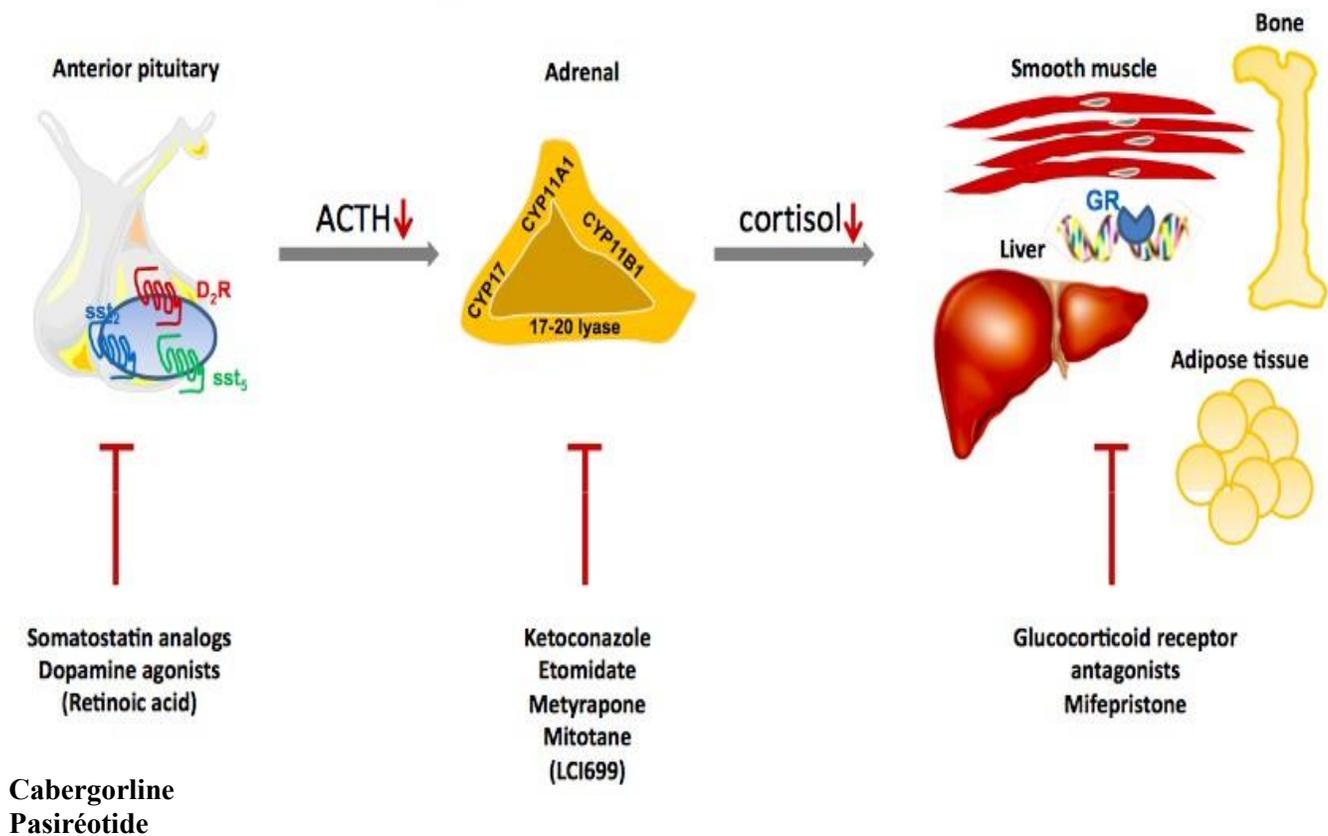


Figure 6 : Les cibles thérapeutiques dans le syndrome de Cushing (5)

Traitement au niveau central :

Cibles au niveau central Certains médicaments ont une action sur l'adénome corticotrope et sont utilisés en cas de MC avec pour but de diminuer la sécrétion d'ACTH. Il s'agit de la cabergoline et du pasiréotide

Cabergoline. Certains adénomes corticotropes expriment des récepteurs D2 même si l'intensité d'expression est souvent modérée, comparativement aux adénomes somatotropes et lactotropes. La cabergoline est un agoniste dopaminergique. Deux principales études ont rapporté l'efficacité de la cabergoline en évaluant le CLU. L'étude rétrospective de Pivonello *et al.* a montré une normalisation chez 40% des patients (43). Certains patients présentent un échappement secondaire après une période de contrôle (43,44). Une étude prospective administrant la cabergoline à doses croissantes de 0,5 mg/semaine pendant six semaines chez 20 patients présentant une MC a récemment été publiée (45). Les résultats portant donc sur un faible effectif, sont décevants puisque seuls deux patients manifestent une réponse (diminution de plus de 50% du CLU avec réduction du cortisol salivaire) sans contrôle complet de la maladie. Les doses médianes nécessaires sont de 2 à 3,5 mg/semaine (plus importantes que celles utilisées pour les prolactinomes). La cabergoline était bien tolérée. Il y a un débat sur l'effet cabergoline du fait de possibles effets secondaire de celle-ci sur les valves cardiaques. Dans la population atteinte de maladie de Parkinson, principalement des hommes âgés avec facteurs prédisposant aux valvulopathies, les études ont confirmé l'association dose-dépendante entre le traitement par DA et l'atteinte valvulaire (46). Une surveillance annuelle par échographie est conseillée en cas de traitement au long cours. Même si le traitement par cabergoline est bien toléré et utile chez des patients sélectionnés, la véritable prévalence de sa capacité à contrôler l'hypercortisolisme est inconnue et les caractéristiques de patients répondeurs restent à préciser.

Pasiréotide : Ce médicament est un analogue (SOM230) de la somatostatine. Cet analogue possède la capacité à lier les sous-types SST 1, 2, 3 et 5 des récepteurs de la somatostatine avec une forte affinité pour SST5, ce qui lui confère des propriétés uniques par rapport aux autres analogues. Cette drogue a fait l'objet d'une grande étude prospective de phase 3 portant sur 162 patients ayant une maladie de Cushing, traités en préopératoire, ou plus souvent après échec de la chirurgie (47). Les patients ont été randomisés pour recevoir le pasiréotide en deux injections sous cutanées quotidiennes de 600 ou 900 µg. Le critère de jugement était le contrôle du CLU à six mois sans ajustement de la posologie. La décroissance du CLU est observée rapidement dès le premier ou deuxième mois de traitement, les patients répondeurs pouvant être identifiés en moins de trois mois. La plupart des patients présentent une réduction du CLU, le pourcentage médian de diminution à six mois étant de 48%. Néanmoins, le CLU est normalisé chez 26% des patients. Les études de suivi rapportant les résultats à 12 mois montrent la persistance des bénéfices du traitement sans échappement au long cours (48). Les effets secondaires du traitement sont superposables à ceux des analogues de première génération.

L'hyperglycémie est l'effet indésirable rapporté sur la majorité des patients sous Pasiréotide. Une hyperglycémie expliquée par l'inhibition de la sécrétion de l'insuline par un effet direct sur les cellules beta et par l'inhibition de la sécrétion intestinale d'incrétines.

Près de trois-quarts des patients ont un effet secondaire en relation avec une hyperglycémie qui apparaît dès le 15^{ème} jour et se maintient pendant toute la durée du traitement. Cet effet secondaire limite clairement l'utilisation du médicament et doit inciter à l'éducation diététique des patients et à une surveillance très précise de la glycémie après l'introduction du traitement (49).

Le second effet de Pasiréotide est l'inhibition de la sécrétion de GH et IGF-1, effet recherché dans le traitement de l'acromégalie (50).

Traitement au niveau périphérique

* Traitements ciblant le récepteur des glucocorticoïdes : la *mifépristone*.

Ce traitement n'a pas l'AMM en France dans le traitement du syndrome de Cushing. La Mifépristone a eu l'AMM au Etas Unis en cas de MC avec diabète de type 2 et impossibilité de la prise en charge chirurgicale. La mifépristone est un inhibiteur de la progestérone qui se lie également au récepteur des glucocorticoïdes. Ce traitement a fait l'objet de rares rapports de cas clinique isolés et plus récemment d'une étude de phase III de 24 semaines, avec augmentation croissante de la dose dans le traitement du syndrome de Cushing (51). Celle-ci concernait majoritairement des maladies de Cushing. L'efficacité était jugée par l'amélioration au glucose et l'amélioration de l'hypertension artérielle. Les patients étaient sous traitement pendant au moins 30 jours. L'amélioration de l'intolérance au glucose a été notée chez 60 % et celle de l'hypertension artérielle chez 87 % des patients. Au total chez 87 % des patients l'amélioration est globale. Parmi les effets secondaires, notons la nausée et la fatigue qui peuvent être les témoins d'une insuffisance surrénalienne, l'hypertension artérielle associée à des œdèmes des membres inférieurs, une hypokaliémie, des métrorragies et un épaissement endométrial. (52) Un élément fondamental dans la compréhension des effets secondaires et de la gestion du traitement tient au mécanisme d'action de la drogue. En bloquant le récepteur des glucocorticoïdes, la mifépristone lève le frein cortisolique sur l'axe corticotrope et sur la sécrétion d'ACTH. Cette dernière augmente alors et stimule la production de cortisol : une augmentation du CLU d'un facteur 7 est observé au cours de l'étude (53). Cette excès de cortisol va déborder les capacités de l'enzyme 11 B-HSD rénale et le cortisol en excès peut alors activer les récepteurs minéralocorticoïdes entraînant une hypokaliémie et une hypertension artérielle par rétention hydrosodée. Par conséquent les mesures de CLU et du cortisol plasmatique deviennent caduques pour surveiller le traitement. La surveillance de l'efficacité sera faite essentiellement par la recherche de signes cliniques d'insuffisance surrénalienne, la mesure de la tension artérielle le dosage de la kaliémie et de la glycémie.

* Traitement à effets surrénalien

Ils sont les plus largement utilisés et concernent deux catégories d'agents qui diffèrent par leurs mécanismes d'action : les traitements adrénolytiques, toxiques pour les cellules surréaliennes (mitotane) et les inhibiteurs de la stéroïdogénèse (métopirone, étomidate, kétoconazole, Lcl 699). Ces derniers induisent un bloc enzymatique sur la voie de synthèse du cortisol et freinent donc sa sécrétion. Leur action est immédiate et totalement réversible à l'arrêt du traitement.

- *Mitotane (OP'DDD)*. Cette drogue est rarement utilisée dans le traitement du SC pour lequel elle n'a pas l'AMM. Le mitotane à fortes doses entraîne, du fait de sa toxicité mitochondriale, une destruction du cortex surrénalien qui induit une insuffisance surrénalienne. Le mitotane inhibe les cytochromes CP11B1 (porteur de l'activité 11 beta-hydroxylase) et CYP450sc (porteur de l'activité 20-22 desmolase) et de CYP11B2 (porteur de l'activité 18-hydroxylase). (Figure 7) (54).

L'étude concernant 62 patients a montré l'efficacité du mitotane en cas de MC (55). Dans une étude rétrospective concernant 76 patients, le mitotane induit une rémission caractérisée le plus souvent par une insuffisance surrénalienne, chez 72 % des patients (56). L'obtention de la rémission est différée et il est donc nécessaire d'envisager un traitement anti-cortisolique d'une autre nature en attendant l'effet de mitotane. Le mitotane présente sous forme de comprimés à 500 mg (Lysodren®). La posologie varie 1,5-6,0 g par jour en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

La marge thérapeutique entre efficacité et effets secondaires est étroite, justifiant des dosages répétés de la mitotanémie. La zone d'efficacité recommandée pour le traitement de corticosurréalome est de 14-20 mg/L (54). Dans l'expérience du groupe de Cochin, une mitotanémie à 8,5 mg/l assure une rémission chez 100% des patients (56).

Le mitotane est une molécule lipophile (accumulation au niveau du tissu adipeux). A cause de la libération lente du mitotane du tissu adipeux, la molécule a une vie demi-vie longue (18-150 jours) par conséquent même après l'arrêt du traitement le mitotane exerce son effet et la fonction cortisosurrénalienne peut redevenir normale après plusieurs mois, suivant l'arrêt du médicament (54).

La principale limite de ce traitement est la tolérance qui est généralement médiocre. Des effets secondaires sont observés chez pratiquement tous les patients et 30% d'entre eux doivent arrêter le traitement en raison de l'intolérance principalement digestive (diarrhée et nausées) et neurologique (confusion, vertiges) (54). Citons également l'effet inducteur enzymatique qui explique que les doses d'hydrocortisone nécessaires pour compenser la surrénalectomie chimique doivent être majorées d'environ un tiers chez certains patients (57).

Le médicament inhibe également l'activité 5 alpha-réductase et donc la transformation de testostérone en dihydrotestostérone dans les tissus cibles pouvant aboutir à un hypogonadisme masculin reflété par une élévation de la concentration de LH (58). Enfin la drogue est profondément tératogène et contre-indique toute grossesse.

Il est à noter que le mitotane augmente la production de la protéine porteuse CBG et augmente donc la cortisolémie totale. (59). À cause de cet effet, l'augmentation de CBG, le dosage de cortisol plasmatique n'est que peu informatif (60).

Le traitement est adapté en fonction des mitotanémies et des concentrations de cortisol libre urinaire et cortisol libre salivaire.

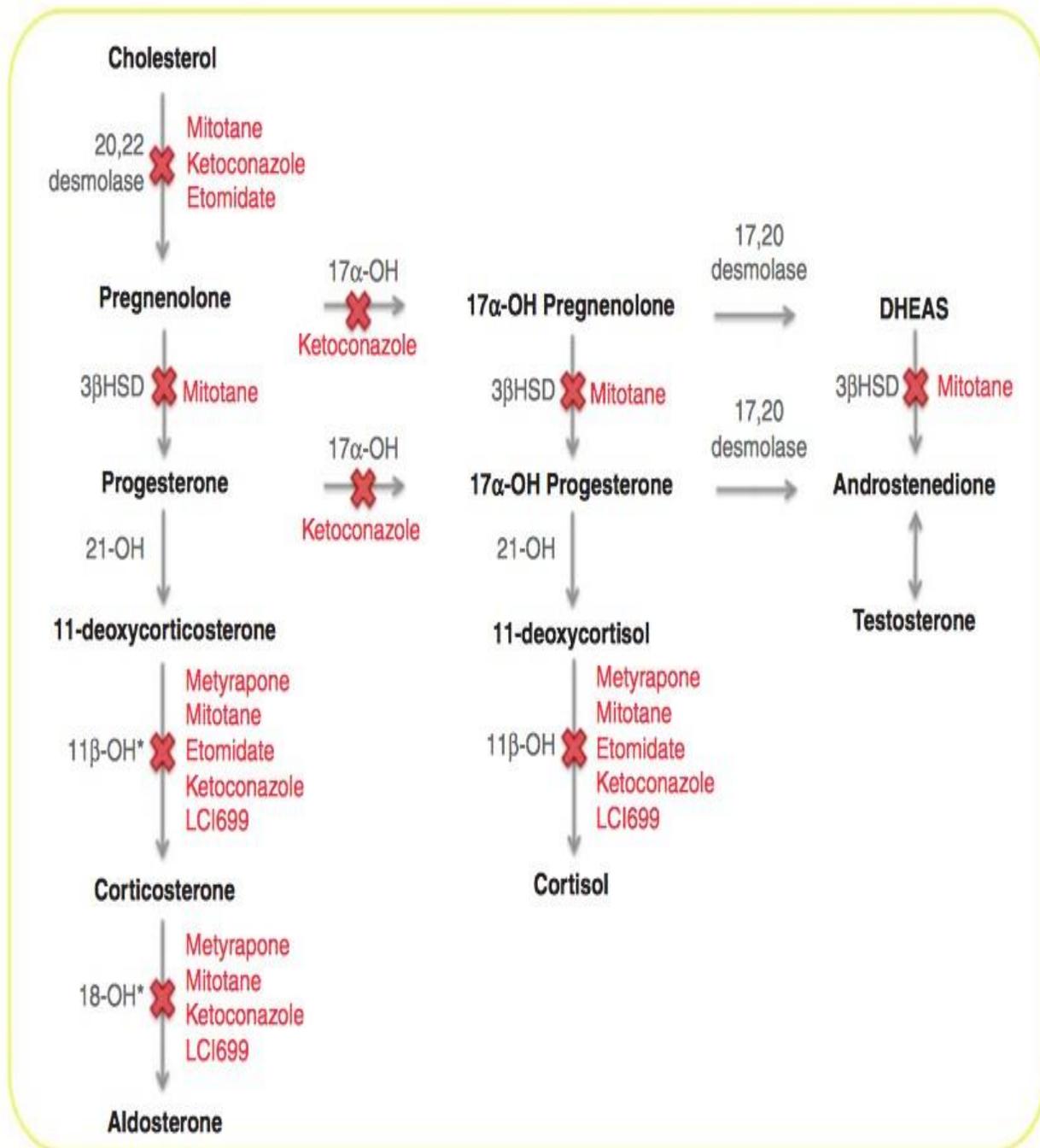


Figure 7 : Cibles enzymatiques des inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne. (53)

- *Kétoconazole* : Le kétoconazole est un inhibiteur de la stéroïdogénèse qui bloque :
le 11 β hydroxylase (cytochrome CYP11B1), la 20-22 desmolase (cytochrome CYP450),
la 17 α hydroxylase, la 17-20 desmolase et l'aldostérone synthase (54, 61). Le kétoconazole est commercialisé et distribué à l'hôpital depuis mars 2015, ce médicament était auparavant disponible sous ATU.

Il est utilisé de longue date dans le traitement du SC et a donné lieu à de nombreuses publications relatant l'expérience de différents groupes (62). L'étude la plus importante est rétrospective, réalisée sur l'ensemble du territoire français et concerne 200 patients (63). 49 % des patients ont une normalisation du CLU au dernier contrôle, alors que 25% des autres patients ont eu une diminution d'au moins 50% du CLU. La dose médiane utilisée était de 600 mg.

Le kétoconazole inhibe à la fois la production basale de l'ACTH et les productions d'ACTH stimulées par la CRH dans les cellules anté-hypophysaires du rat. Ceci pourrait expliquer la raison de l'absence de l'augmentation de l'ACTH chez des patients avec une MC pendant un traitement prolongé avec du kétoconazole. Ce qui contraste avec ce qui est suspecté avec la métopirone (64).

Le kétoconazole se présente sous forme de comprimés à 200 mg. La dose d'instauration varie de 400-600 mg/ jour en deux prises avec contrôle de la cortisolémie ou de CLU au bout de quelques jours afin d'adapter la dose. Une augmentation jusqu'à 1600 mg est possible (54).

Des effets secondaires obligeant l'arrêt du médicament ont été colligés chez 20% des patients. Le principal effet secondaire à redouter, bien que rare, est l'hépatite fulminante. Au niveau biologique on observe souvent une forte cytolysé hépatique. L'arrêt du Kétoconazole est conseillé en cas d'augmentation de transaminases $>3N$ (54). Les autres effets secondaires sont : hypogonadisme, troubles digestifs mineurs.

Il faut noter que le kétoconazole est un puissant inhibiteur enzymatique (CYP2A4) et donne lieu donc à de nombreuses interactions médicamenteuses (AVK, statines).

Citons le cas des inhibiteurs de la pompe à protons puisque le kétoconazole nécessite une acidité gastrique pour être pleinement absorbé (65).

Le kétoconazole est donc une drogue efficace, bien tolérée chez la plupart de patients dont l'action est assez rapide. Parmi les précautions de son utilisation, il convient d'indiquer la nécessité d'une surveillance régulière des enzymes hépatiques, en particulier durant les deux premiers mois de traitement, période privilégiée de survenue d'une hépatite cytolitique.

- *Kétoconazole 2S, 4R* Kétoconazole est un racémique composé de 2 énantiomères 2S,4R et 2R,4S (54). Les 2 énantiomères ont une activité différente sur le cytochrome p450. L'évaluation de ces activités a mis en évidence que le 2S, 4R a une activité plus grande contre 11beta-hydroxylase, 20,22 desmolase 17 α hydroxylase ,20 hydroxylase (66). Un kétoconazole non racémique peut être plus efficace pour la diminution du cortisol et moins hépatotoxique.

L'énantiomère 2S, 4R est en essai de phase 3 pour le traitement des SC (67).

L'Étomidate est un anesthésique imidazolé. Il inhibe le cytochrome P450 porteur de l'activité 20,22 desmolase et de 11B- hydroxylase (54). L'étomidate est utilisée en cas de hypercortisolémie sévère en situation préopératoire en cas de SC paranéoplasique. Son utilisation en cas de MC a aussi été rapportée (68).

L'étomidate est administré par voie IV chez des patients hospitalisés en soins intensifs sous stricte surveillance de la pression artérielle et de la SaO₂. Deux protocoles sont proposés : Il peut être réalisé un blocage surrénalien partiel, à raison de 2,5 à 3 mg/h avec titration de dose selon les dosages de cortisol plasmatique quotidiens avec une diminution de cortisol de 53% pour un délai de 7 heures sans complication sédatrice. Sinon un blocage complet nécessitant une supplémentation par l'Hydrocortisone (Stratégie <Block and Replace Etomidate 0,5 -1 mg/h). Ces protocoles sont présents à l'étude de Preda (69). Les effets secondaires d'Etomidate sont hypotension artérielle, myoclonie, sédation.

L'étomidate diminue rapidement la cortisolémie de 12-24 heures (54).

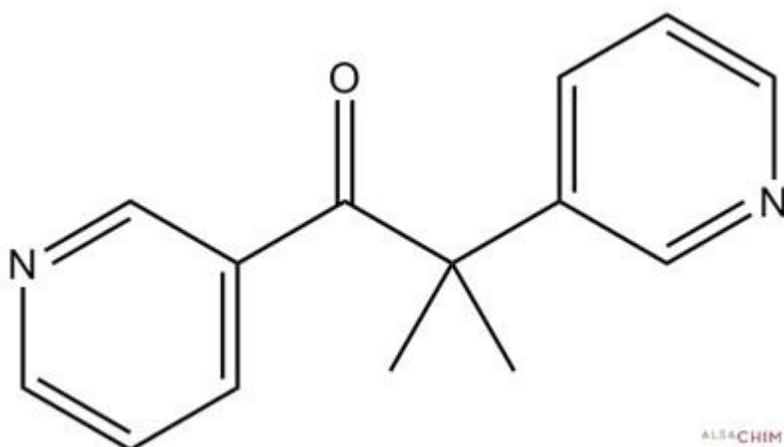
La surveillance de l'efficacité du traitement se fera par le dosage du cortisol sanguin, de la kaliémie et de la sédation.

- *LCI 699* : Le LCI 699 est un puissant inhibiteur de la 11 b hydroxylase, de la 18 hydroxylase et aussi de l'aldostérone synthase (CYP11B2) (70,71).

Une étude « proof of concept » réalisée à doses croissantes chez 12 patients a permis une normalisation de la cortisolémie chez 11 patients. Avec une tolérance acceptable (72). Les effets secondaires observés pendant l'étude : nausée, fatigue et céphalée. Des études de phase 3 sont en cours. Le mécanisme de l'action de LCI 699 est similaire avec celui de Métopirone.

LCI 699 se différencie de la Métopirone par l'intensité de son action et de sa demi-vie plus longue qui permettrait de réduire les fractionnements de la prise médicamenteuse et de sa posologie. LCI 699 est absorbé rapidement avec une pic à une heure après la prise et une demie vie de 4-5 heures (54) .

- *Métopirone* (2-méthyl-1,2 -bis -(3-pyridyl)-1 -propanone



La métopirone a commencé à être utilisée en 1958 comme outil pour le diagnostic étiologique des SC. L'AMM actuelle en France est limitée au traitement des SC ACTH-indépendants. Le Métopirone est en pratique utilisé dans toutes les causes de SC : ACTH –indépendants et ACTH –dépendant, hors AMM, en monothérapie ou associé à d'autres traitements anti-cortisolique.

La métopirone inhibe la 11 b hydroxylase , la 18 hydroxylase et, dernièrement découverte in vitro, l'aldostérone synthase (73). La voie d'administration est per os. La concentration plasmatique maximale est atteinte 1 heure après l'administration. La demi-vie est de 2 heures (54). A cause de la demi-vie courte la dose totale doit être prise en 3-4 prises/jour. La métopirone se présente sous la forme de comprimés dosés à 250 mg.

Deux publications principales rétrospectives, témoignent de son effet (74,75). Les données de 115 patients présentant une maladie de Cushing sont rapportées dans l'étude la plus récente (75). Les autres publications sur la Métopirone sont présentées dans le Tableau 2. Les critères de jugements ont été la normalisation du CLU ou d'une <cortisol day-curve> (CDC). A court terme 80 % des patients ont une amélioration de leurs paramètres biologiques et 55% selon la CDC et 43% selon le CLU. 38 patients étaient suivis au long cours pendant 6 mois.72% d'entre-deux sont contrôlés en utilisant le CDC et 64% selon le CLU.

La dose médiane de métopirone était 1350 mg repartie en 3 à 4 reprises quotidiennes.

Le traitement est généralement démarré à faibles doses (500-750mg /jour) et on augmente progressivement la posologie jusqu'à 6000 mg/jour. D'après les études publiées, la dose nécessaire pour contrôler efficacement l'hypercortisolisme des SC d'origine hypophysaire ou surrénalienne se situerait entre 750 à 6000 mg par jour. La dose utilisée est plus élevée dans les SCP que dans les MC et Les CS. Les effets secondaires du métopirone sont mineurs et bien tolérés.

Aucun cas d'effet indésirable grave n'a été décrit. Les effets secondaires plus fréquents sont les troubles digestifs (nausées, inconfort abdominal) (75). La prévalence de l'hirsutisme et de l'acné est mal évaluée. L'étude de Verhlest a rapporté 40% d'hirsutisme et d'acné. Dans un point de vue théorique le risque serait un pseudo-hyperaldostérionisme avec HTA et hypokaliémie. Dans plusieurs études, aucun cas d'hypokaliémie ou d'aggravation de HTA sous métopirone n'est décrit. Compte tenu des minimes différences structurales entre les précurseurs (11-DOC) et les dérivés immédiats du cortisol ou des autres stéroïdes, il existe des réactions croisées.

Dans une étude 2 kits de dosage immunologiques étaient comparés. Les taux de réactions croisées avec le 11-DOC étaient annoncés respectivement de 6,3 % et 0,3% (75). Les taux de réaction croisées avec la 17 OH progestérone : 1,2 et 0,02% respectivement. Le ratio de la concentration du cortisol était de 1,5 entre les 2 trousses. L'étude a mis en évidence l'impact du 11-DOC sur le dosage du cortisol, par contre l'impact de la 17 OHP n'était pas montré (75).

Dans leur étude de 2011, Monaghan *et al.* comparaient le dosage immunologique du cortisol avec le dosage par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse chez des patients traités par métopirone. Il existait une excellente corrélation de deux méthodes chez les témoins. Chez les patients traités par métopirone, il existait une surestimation de la concentration de cortisol. Il existait une corrélation significative entre la dose de métopirone, la surestimation du cortisol et le taux de 11-DOC (77). L'étude a montré un biais de 23% chez le groupe sous métopirone (dose : 2250mg) (Figure 8). Les mêmes conclusions étaient rapportées par Owen (77). Une autre étude a montré un biais de 16,4% à 95% des dosages immunologiques par rapport au dosage par spectrométrie de masse (78) (Tableau 3) (Figure 9). Dans cette étude l'immunodosage Beckman Access était étudié en montrant un biais moyen de 57,7 %. A noter que l'immunodosage par Roche Generation II a un biais moyen de 16 %. A noter une variation du biais d'un immunodosage à l'autre expliqué par la différence de la spécificité des anticorps utilisés.

L'étude est en accord avec l'Endocrine Society guidelines qui conseille le dosage de cortisol en spectrométrie de masse (34).

Le monitoring conseillé selon la littérature : UFC ou cycle de cortisol aux 3^{ème}, 8^{ème}, 14^{ème}, 21^{ème} et 35^{ème} jours (53). Un protocole de suivi de l'efficacité des inhibiteurs de la stéroïdogénèse est présenté dans le Tableau 4.

	Patients	MC	Dose	Durée	Efficacité	Effets secondaires
Jeffcoate et al 1977	13	13	500-4000 mg/J	2 à 66 mois	Cortisol sérique	Hirsutisme (5/7 arrêt de traitement) Acné Vertiges
Jeffcoate et al 1979	38	36	500-600 mg/J		Symptômes Psychiatrique	NP
Ross et al 1979	18	5		12-24 mois	UFC <300nmol/24	
Verhelst et al 1991	91	57	2250mg /J MC 1750 mg /J AC CS 4000mg/J SCP	1-44 mois		Hypokaliémie Hirsutisme Digestive
Doi et al 2010	16(SCP)		750mg/J-3000mg/J	6-238 mois	Cortisol sérique 100%	
Valassi et al 2012	62	52	750mg-450mg/J	4mois pre-op	UFC 57%	Hirsutisme HTA OMI

Tableau 2 : Etudes sur la Métopirone (53)

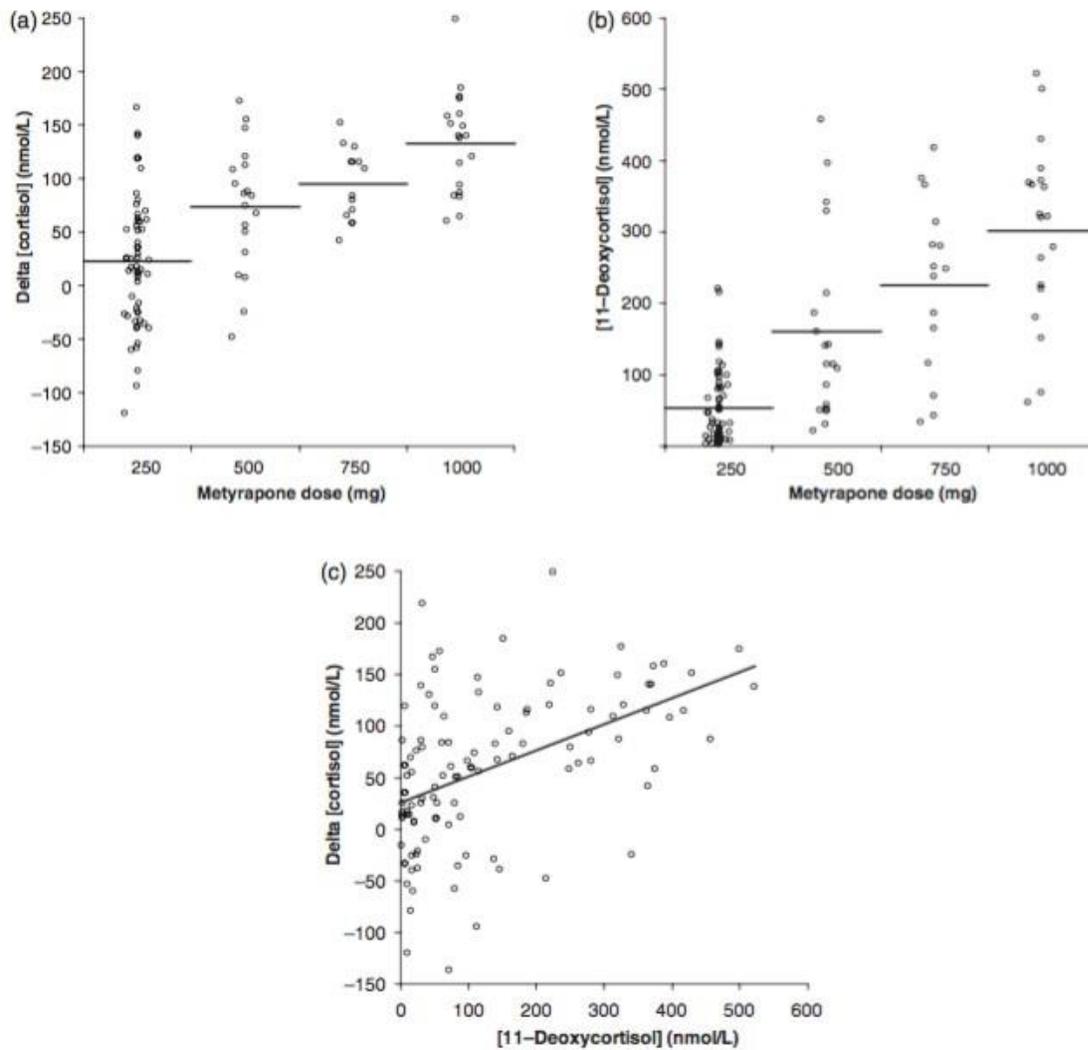


Figure 8 : Relation entre la différence des cortisolémies par immunodosages et par LC /MSMS et dose de Métopirone (a), entre concentration de 11-DOC et dose de métopirone (b) et corrélation 11-DOC et delta du cortisol, Monaghan *et al* (77)

	LC-MS/MS	Abbott	Beckman	Roche (I)	Roche (II)	Siemens
Slope (95% CI)	1.02 (0.98 to 1.07)	0.72 (0.61 to 0.90)	0.92 (0.55 to 1.33)	1.37 (1.13 to 1.59)	0.95 (0.89 to 1.06)	1.15 (0.80 to 1.51)
Intercept, nmol/L (95% CI)	0.82 (-9.90 to 8.53)	112.72 (73.35 to 127.68)	119.65 (55.81 to 178.50)	105.14 (73.17 to 144.08)	34.02 (22.51 to 49.08)	127.82 (78.58 to 188.39)
Pearson correlation coefficient, <i>r</i> (95% CI)	1.00 (0.99 to 1.00)	0.93 (0.86 to 0.97)	0.81 (0.63 to 0.91)	0.96 (0.91 to 0.98)	0.98 (0.96 to 0.99)	0.87 (0.74 to 0.94)
Residual SD, nmol/L	9.6	39.7	87.5	50.1	26.6	92.6
Mean bias, nmol/L (95% CI)	4.7 (1.0 to 8.5)	49.4 (31.5 to 67.3)	96.6 (64.4 to 128.8)	182.2 (158.4 to 206.0)	30.8 (19.9 to 41.6)	161.5 (126.0 to 197.1)
Mean bias, % (95% CI)	2.4 (0.5 to 4.4)	33.2 (22.2 to 44.3)	57.7 (41.8 to 73.6)	95.0 (81.6 to 108.4)	16.4 (12.5 to 20.4)	86.3 (70.4 to 102.1)
Shapiro-Wilks statistic (<i>P</i> -value)	0.80 (<0.0001)	0.73 (<0.0001)	0.66 (<0.0001)	0.79 (<0.0001)	0.75 (<0.0001)	0.68 (<0.0001)
Wilcoxon statistic (<i>P</i> -value)	88 (0.0152)	30 (0.0001)	27 (<0.0001)	0 (<0.0001)	2 <0.0001	0 (<0.0001)

Tableau 3 : Performances des immunodosages du cortisol par rapport à au dosage en LC /MSMS

(78)

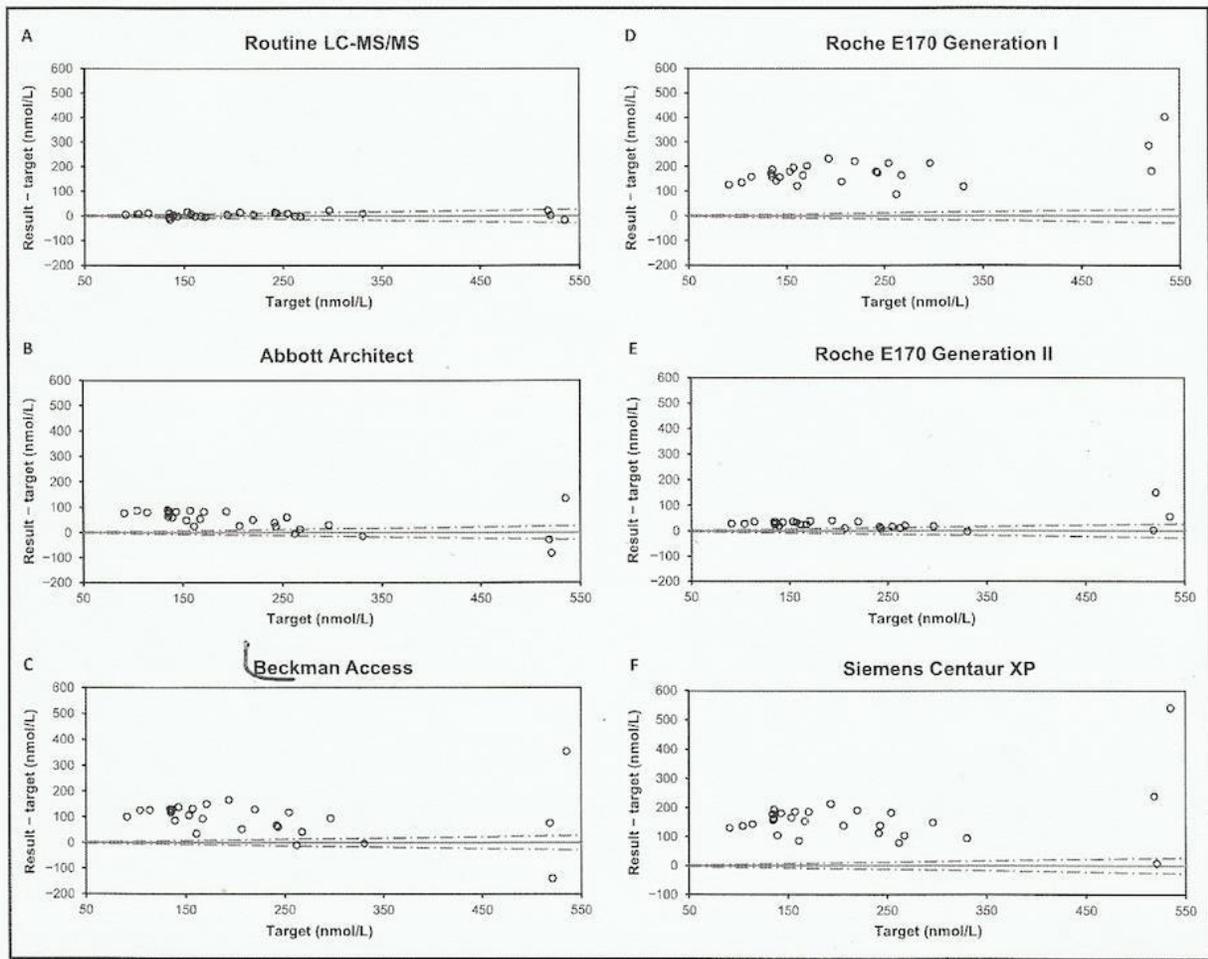


Figure 9: Performance de la LC/MSMS et différents immunodosages du cortisol chez les patients sous métopirone (78).

	Dose	Monitoring
Kétoconazole	Dose du début : 400mg Augmentation jusqu'à : 1200 mg/J 2 à 3 fois /Jour	1. UFC ou cycle de cortisol J3, J8, J14, J21 et J35. 2. Bilan hépatique chaque semaine pendant le premier mois. Contrôle mensuel
Métopirone	Dose du début MC : 750 mg-1000mg 3 fois /Jour SCP et ACS : 1500 mg 3 à 4 fois par jour	1. UFC ou cycle du cortisol J3, J8, J14 et J21. 2. Augmentation de la dose 250 mg - 500 mg
Etomidate	2,5 mg/h ou 0,03-0,05mg/kg/h Hydrocortisone (1-3mg/h) IV	1. Cortisolémie journalière et après chaque changement de dose 2. Monitoring de la sédation
Mitotane	1. Dose du début : 1,5 g/J et Augmentation de dose 1,5 g/24 heures Jusqu'à 6 g. Ou 1g /J et Augmentation 0,5g/72 heures jusqu'à 3g.	1. Mitotanémie J2, J4, J6, J8, J10 Mensuel et après chaque 2-3 moi. MC : Mitotanémie : 8,5-20 mg SCP et ACS : 14-20mg 2. Ajustement de la dose par 1,5 g selon la tolérance et la mitotanémie 3. Suivi du bilan thyroïdien

Tableau 4 : Dose et Monitoring des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (53)

Combinaison de traitement

Des combinaisons des différentes drogues peuvent être utilisées pour renforcer leur pouvoir anticortisolique. Ceci est classique avec les inhibiteurs de la stéroïdogénèse puisque les drogues agissent sur des cibles enzymatiques différentes. (7)

D'autres associations peuvent être envisagées, l'un d'entre elles, décrite sur un petit groupe de patients concerne l'association de Pasiréotide, cabergoline et kétoconazole (80).

Choix d'inhibiteur de la stéroïdogénèse

Les critères de choix d'un traitement dépendent de nombreux paramètres, tels que l'efficacité de la molécule prédite selon le niveau de la cortisolurie basale, le délai de l'action, le sexe, la tolérance individuelle, le cout de la molécule et l'étiologie de l'hypercortisolisme.

Les différents paramètres guidant le choix pharmacologique sont résumés dans le Tableau 5.

Par exemple chez des patients de sexe masculin la métopirone sera le premier choix par rapport au kétoconazole à cause des effets secondaires connus : hypogonadisme et gynécomastie.

Mitotane est tératogène et par conséquent est contre indiquée chez les femmes avec désir de grossesse.

Etomidate sera utilisé dans les cas où l'hypercortisolémie met en jeu le pronostic vital et la prise orale d'un inhibiteur de la stéroïdogénèse est impossible. Le choix d'Etomidate sera intéressant aussi dans le cas où l'effet secondaire de la sédation est un effet bénéfique chez des patients intubés.

En cas de corticosurrénalome malin, l'hypercortisolisme est parfois difficile à contrôler avec le mitotane qui agit de manière retardée. Le traitement repose alors sur la métopirone et kétoconazole.

Le kétoconazole a également été proposé dans le cas de l'hypercortisolisme par sécrétion ectopique d'ACTH mais semble moins actif que dans la maladie de Cushing. La métopirone à fortes doses est utilisée en association avec le kétoconazole et le mitotane pour contrôler

l'hypercortisolisme à long terme.

Les tumeurs ectopiques peuvent exprimer des récepteurs SST2 et l'octréotide ou le lanréotide peut contrôler à court et à moyen terme l'hypercortisolisme. Dans de rares rapports de cas cliniques isolés on fait mention d'une efficacité de la cabergoline (81).

Dans le cadre particulier des carcinomes médullaires thyroïdiens responsable de syndrome de Cushing paranéoplasique, il a été montré l'efficacité des inhibiteurs des tyrosines-kinases (vandetanib et sorafénib) permettant un contrôle rapide et efficace du syndrome de Cushing (82).

L'hypercortisolisme intense (sécrétion ectopique d'ACTH et aussi corticosurréalome plus rarement MC) est une urgence endocrinienne. Dans cette situation le contrôle de rapide de l'hypercortisolisme est nécessaire. La surrénalectomie bilatérale peut être recommandée mais en raison d'un risque de mortalité postopératoire, un traitement anticortisolique préchirurgical est recommandé. (34) Parmi les agents pharmacologiques, certains auteurs proposent l'étomidate, en cas de prise per os possible (69). La mifépristone a également été proposé dans quelques cas (51).

Une étude rétrospective a montré l'intérêt de l'association kétoconazole et métopirone a forte doses dans ce contexte de hypercortisolisme intense (7). Une autre étude rétrospective la trithérapie kétoconazole métopirone-mitotane (83).

TRAITEMENT	Délai d'action	Effets indésirables	Remarques
Kétoconazole	Heures	Sévères <5% s20% d'intolérance Interactions médicamenteuse	Préférable à la métopirone chez la Femme Attention aux traitements associé
Métopirone	Heures	Digestifs Hirsutisme féminin	Monitoring biologique Préférable au kétoconazole chez l'homme
Mitotane Pas d'AMM	Lent (mois)	Nombreux Intolérance > 30%	Insuffisance surrénale prolongée Tératogène
Pasiréotide	Semaines	Hyperglycémie	Administration pluriquotidienne
Cabergoline Pas d'AMM	Semaines	Echappement secondaire	Pas de données
Mifepristone Pas d'AMM	Heures	Nombreux	Pas de possibilité de surveillance biologique

Tableau 5 : Résumé des principales caractéristiques des traitements médicaux utilisables dans le syndrome de Cushing. (53)

Au Total :

On dispose de multiples modalités de traitement médicamenteux pour la prise en charge de l'hypercorticisme. La plupart de ces traitements ont une grande efficacité (au moins 50 % de patients contrôlés, jusqu'à 70-80 %) avec une tolérance globalement correcte. La plupart des études évaluent l'efficacité de traitements anticortisoliques sur le CLU. Il est fondamental de préciser que une réduction du CLU doit être supérieur à 56% de la valeur de base pour être comme significative. (84) Il faut souligner qu'il existe une variabilité inter individuelle du CLU de 38% à 54% (84).

La décision de la molécule à utiliser devra se baser sur l'objectif de contrôle à très court terme ou à long terme, et le pronostic global de la pathologie. Le point le plus intéressant est la possibilité d'agir à des niveaux différents depuis les récepteurs aux glucocorticoïdes jusqu'aux cellules corticotropes, ce qui, en associant les traitements, devrait permettre de contrôler également les hypercorticismes résistants en monothérapie.

A noter que le traitement médical du syndrome de Cushing ne se résume pas aux anticortisoliques. Le syndrome de Cushing même contrôlé, peut être associé à la persistance de comorbidités qui impactent la qualité de vie et responsable d'une surmortalité (dyslipidémie, hypertension artérielle, ostéoporose).

Test à la Métopirone

Deux tests sont considérés comme des <gold standards > pour affirmer l'intégrité de l'axe hypophyso-surrénalien : l'hypoglycémie insulinaire et le test à la métopirone avec dosage du 11-désoxycortisol sérique (ou composé S).

Le test à la métopirone est basé sur le principe de la stimulation de l'ACTH par la baisse de la cortisolémie (secondaire au blocage enzymatique par la métopirone de la dernière étape de la biosynthèse du cortisol). La stimulation de la sécrétion de l'ACTH par l'hypocortisolémie induite par la métopirone est moins importante que celle engendrée par l'hypoglycémie. Néanmoins, plusieurs études montrent une très bonne corrélation entre les résultats de l'hypoglycémie insulinaire et ceux du test à la métopirone (84). Les critères de positivité du test à la métopirone sont discutés mais pour la plupart des auteurs, une concentration de 11-désoxycortisol > 200 nmol/l indépendamment du nadir de cortisolémie élimine une insuffisance corticotrope. Par contre si la valeur de 11-désoxycortisol ne dépasse pas ce seuil, mais que la cortisolémie n'a pas chuté en-deçà de 200 nmol/l, l'interprétation du test est délicate (85). (Figure 10)

Le protocole du Test à la Métopirone au CHU de Bordeaux est le suivant : prise unique de métopirone à la dose de 30 mg/kg à minuit et dosage de cortisolémie et du composé S et d'ACTH à 8 heures du matin.

Compte tenu de l'interruption de la voie de synthèse du cortisol, cette exploration expose au risque d'insuffisance surrénalienne et ne peut être réalisée qu'en milieu hospitalier.

Une étude sur 38 patients a montré la possibilité du dosage du 11-désoxycortisol salivaire par spectrométrie de masse. Cette étude pilote se poursuit sur une plus grande cohorte en vue de confirmer les seuils diagnostiques (86)

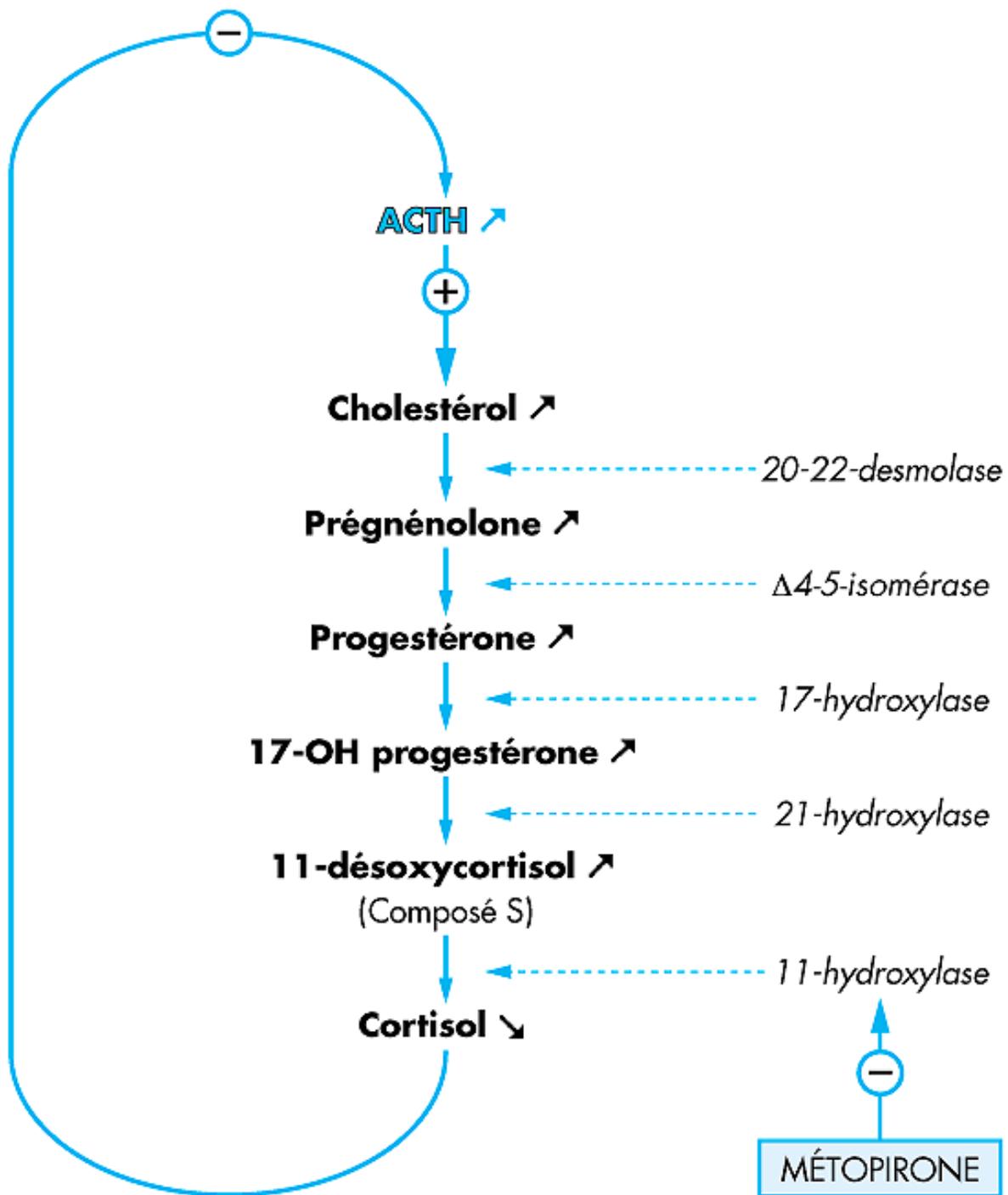


Figure 10 : Test à la Métopirone (84)

Notre Etude

Objectifs :

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'existence d'un éventuel biais d'immunodosage du cortisol par rapport au dosage par spectrométrie de masse chez de patients traité par métopirone in deux situations précises :

- 1) Chez des patients avec hypercortisolisme traité par métopirone.
- 2) Chez des patients chez lesquels les tests à la métopirone sont réalisés.

Matériels et Méthodes :

Nature et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective qui a eu lieu entre mai 2015 et novembre 2015 puis mai 2016 jusqu'à septembre 2016.

Lieu de l'étude :

L'étude est menée au laboratoire de hormonologie à l'hôpital d'Haut-Lévêque et au laboratoire de P.T.M.P à l'hôpital de Pellegrin.

Population de l'étude :

Première partie :

53 Tests à la Métopirone étaient réalisés au Service de Endocrinologie à l'hôpital Haut-Lévêque depuis mai 2015 jusqu'à novembre 2015.

Le protocole du Test à METOPIRONE au CHU de Bordeaux est le suivant :

Il y a une prise unique de métopirone à minuit. Lendemain matin à 8 heures, prélèvement de 3 tubes pour le dosage de cortisol, ACTH et composé S.

Le cortisol sanguin (irF) est dosé par une technique d'immunodosage, automate DXI, Beckman-Coulter (CV 11,17% et 7% à 66, 480 et 817 nmol/L). Le dosage du cortisol sanguin (msF), du 11-déoxycortisol, du 17-hydroxyprogestérone, de la testostérone sont réalisés par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie réalisée au laboratoire P.T.M.P à l'hôpital de Pellegrin (LC-MSMS, Qtrap 5500, Absiex, Cv msF à 17 et 10% à 73 et 825 nmol/L, CV 11-déoxycortisol à 13 et 14% à 0,8 et 21 nmol/L, CV 17-hydroxyprogestérone à 10 et 9% à 2,3 et 19 nmol/L, CV testostérone à 13 et 9% à 1,8 et 25 nmol/L).

Le dosage de cortisol libre urinaire est réalisé en chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie au laboratoire P.T.M.P à l'hôpital de Pellegrin (LC-MSMS, quattromicro, Waters CV 6,7% et 4,3% à 8,8 et 118 µg/l).

Dosage de Cortisol par immunodosage

Le dosage du cortisol sanguin a été réalisé sur l'automate DXI avec une technique immunoenzymatique chimioluminescente à particules paramagnétiques.

La technique est une technique immunoenzymatique de liaison par compétition. Le principe du dosage est le suivant : un échantillon est déposé dans un réacteur avec des anticorps (lapin) anti cortisol, un conjugué cortisol –phosphatase alcaline et des particules paramagnétique sensibilisées avec des anticorps de capture (chèvre) anti-souris.

Le cortisol contenu dans l'échantillon entre en compétition avec le conjugué cortisol-phosphatase alcaline pour les sites de fixation sur une quantité limitées d'anticorps anti-cortisol. Les complexes antigène-anticorps qui en résultent se lient aux anticorps de capture sur la phase solide.

Après incubation dans une cuvette réactionnelle les matériels liés à la phase solide sont maintenus dans un champ magnétique, tandis que les matériels non liés sont éliminés par lavage. Puis les substrats chimioluminescente sont ajoutés à la cuvette réactionnelle et la lumière générée par la réaction est mesurée à l'aide d'un luminomètre. La production de la lumière est inversement proportionnelle à la concentration de cortisol présente dans l'échantillon. La quantité d'analyte présente dans l'échantillon sera déterminée à l'aide d'une courbe d'étalonnage multi-points.

L'immunodosage a comme points forts : le gain de temps et le gain de reproductibilité.

Les limites de la technique présentée par la fiche technique :

Il existe la possibilité d'une interférence par des anticorps hétérophiles présents dans l'échantillon du patient. Les patients qui ont été régulièrement exposés à des animaux ou qui ont reçu une immunothérapie ou qui ont subi des procédures diagnostiques utilisant des immunoglobulines ou des fragments d'immunoglobulines sont susceptible d'avoir des interférences par des anticorps hétérophiles.

Une autre limite de la technique de l'immunodosage est que des concentrations élevées en cortisol peuvent apparaître chez des patients ayant reçu de la prednisolone ou de la prednisone, ceci étant du à une réactivité croisée avec la prednisolone.

La spécificité analytique du dosage du cortisol est présentée par le Tableau 6 suivant sur la fiche technique du dosage du cortisol : (Fiche technique du Cortisol DXI –Beckman).

Substance	Analyte ajouté (µg/dL)	Réactivité croisée (%)
Corticostérone	100	2,08
Cortisone	100	8,06
11-Déoxycorticostérone	1000	0,91
11-Déoxycortisol	100	17,80
17-α Hydroxyprogestérone	1000	5,33
Progestérone	1000	0,46
Prednisolone	20	7,60
Tétrahydrocortisone	1000	0,10
Prednisone	1000	3,05
Dexaméthasone	1000	0,04

On note que le pourcentage de la réactivité croisée est plus élevée pour le 11-déoxycortisol, la cortisone et la 17 α hydroxyprogestérone.

Dosage par spectrométrie de masse

Les dosages du cortisol sanguin (msF), 11- deoxycortisol (msS), 17 –hydroxyprogesterone (msOHP), testostérone (msT) sont réalisés par spectrométrie de masse couplée à chromatographie liquide (LC-.MSMS Qtrap 5500, Absciex).

Le dosage du cortisol libre urinaire (msUFC) est réalisé aussi par spectrométrie de masse (LC/MSMS quattromicro, Waters). L'avantage majeur du LC –MSMS Qrap 5500 par rapport au Quattro-micro est qu'il offre une sensibilité et une résolution supérieure (grâce au système UHPLC et la plus haute résolution de son spectromètre de masse), qui est indispensable au dosage des androgènes.

Il s'agit d'une technique analytique qui combine une méthode de séparation physique de composés avec une méthode de détection, d'identification et de quantification par spectrométrie de masse.

Cette association est très sensible et très spécifique.

Le principe de la chromatographie est le suivant : Figure 11

C'est une méthode permettant la séparation et l'identification de composés chimiques présents dans un mélange.

La séparation se base sur la différence d'affinité des composés chimiques entre une phase stationnaire et une phase mobile. La phase stationnaire est liquide. Elle est choisie de façon à retenir de façon inégale les composés à séparer. La phase mobile est liquide pour la chromatographie liquide. Elle se trouve en contact avec la phase stationnaire qui va entraîner l'élution des composés à séparer (86). La phase stationnaire correspond à un liquide ou solide fixé sur une colonne ou surface plane.

Elle détermine ce qu'on appelle le temps de rétention. Chaque composant va être caractérisé par son temps de rétention permettant son identification.

Le principe de la spectrométrie de masse est le suivant : Figure 12

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse physico-chimique permettant de détecter, d'identifier et de quantifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse.

Son principe réside dans la séparation et la détection de molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge (m/z) (88). Le spectromètre de masse MS /MS est un spectromètre de masse à triple quadripôles en tandem.

Le spectromètre de masse est un instrument qui comprend différentes parties placées en série et qui permettent successivement, après introduction de l'échantillon, l'évaporation et l'ionisation des molécules, l'accélération des ions formés, la séparation des ces ions en fonction de leur rapport sur charge (m/z) (analyseur) et enfin leur détection.

Le calcul des concentrations se fait à partir du rapport (aire du pic analyte) / (aire pic standard interne). L'utilisation du standard interne a comme intérêt principal de s'affranchir des variations d'ionisations, de la matrice etc. Les qualités de la LC/MSMS sont : la fidélité Intermédiaire, la limite de détection, la spécificité, l'analyse simultanée de plusieurs analytes et aussi un volume d'échantillon réduit (100 μ L). Mais la spectrométrie de masse a des limites aussi :

Technologie délicate avec une formation délicate du personnel, un investissement du matériel. Des travaux sont nécessaires pour déterminer des valeurs de référence adaptées (notamment pédiatriques et pour le test dynamique). Le dosage de cortisol en spectrométrie de masse fait partie du panel des stéroïdes. (Figure 12) La durée totale est 15 min /échantillon pour l'ensemble u panel.

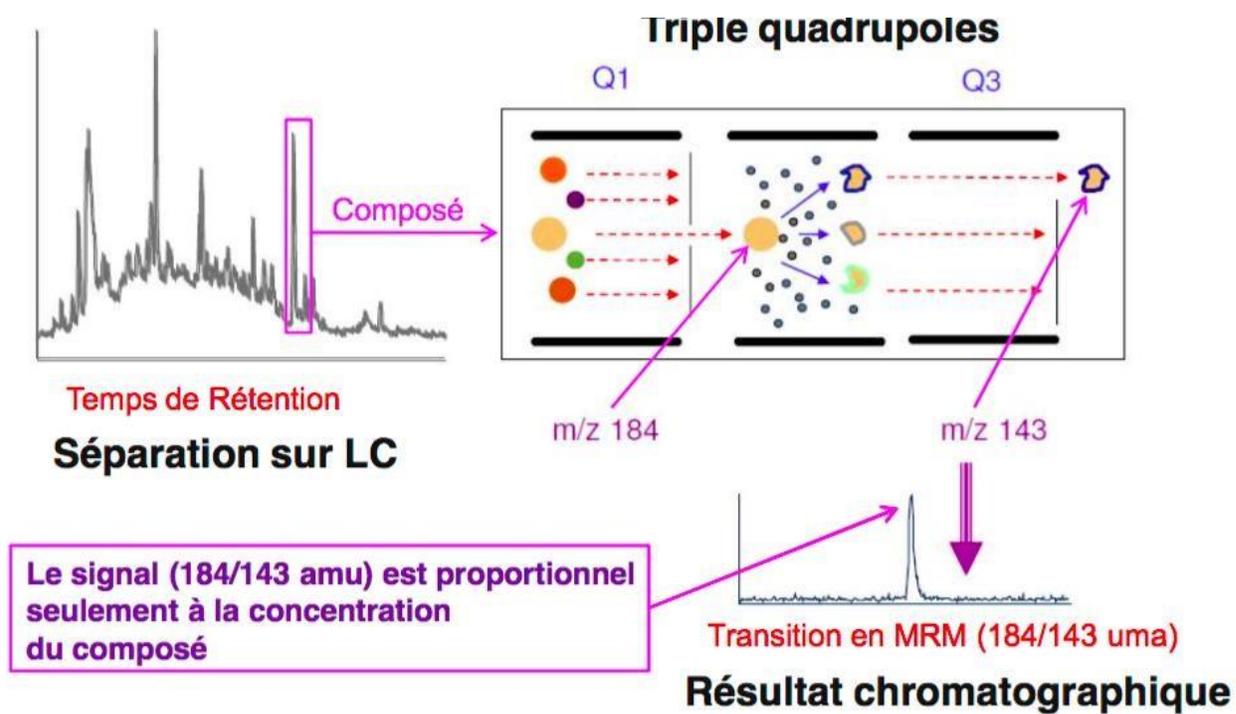
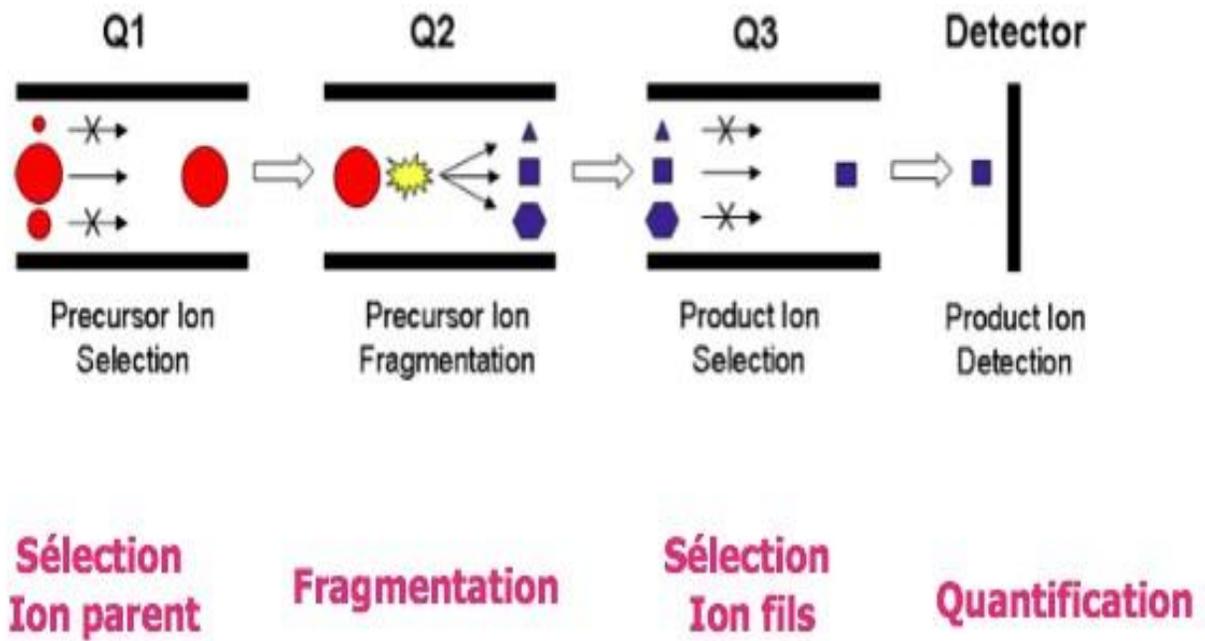


Figure 11 : Principe du dosage en LC /MSMS

Temps de rétention : 2,10 min

Ion moléculaire cortisol : 363 Ion quantifiant Cortisol : 97



R

Figure 12 : Principe du spectromètre de Masse à triples quadripôles (88)

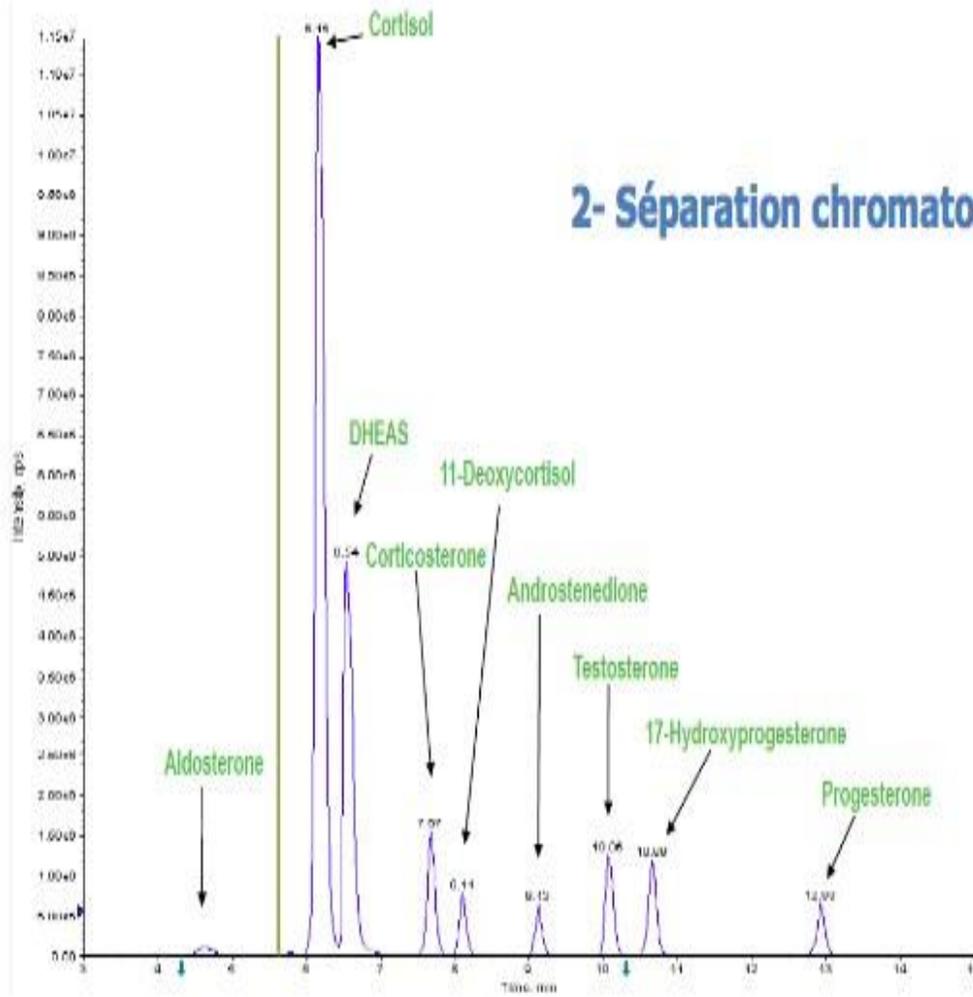


Figure 13 : Panel de stéroïdes sur LC /MSMS

2ème Partie : Patients traités par la Métopirone

Cas N 1

Une patiente de 49 ans hospitalisée au Service d'Endocrinologie pour la prise en charge d'un corticosurréalome (stade Weiss 6/9, ENSAT 4).

La patiente avait comme antécédents médicaux / chirurgicaux : HTA et exérèse d'un fibrome utérin. La chronologie de la maladie est la suivante : Figure 14

En mars 2014 découverte d'un corticosurréalome malin droite d'emblée métastatique au niveau hépatique. Le corticosurréalome a été découverte par un syndrome de Cushing clinique (érythrose, HTA et hirsutisme sévère).

Les résultats biologiques à la découverte du corticosurréalome sont les suivants :

-Cycle cortisol rompu : Cortisol à minuit 641 nmol/ L et des valeurs similaires sur toute le cycle, ACTH effondré

-Test de freinage –minute pathologique avec un cortisol à 8h à 704 nmol/l

-SDHEA : 15,9 umol/L (2,5 N)

-Testostérone: 4,7 ng/ml (16 N)

-CLU : 282 ug/24h (2,1 N)

Le TDM thoraco-abdomino-pelvien était réalisé et a mis en évidence une masse volumineuse de la loge surrénalienne droite, aspect compatible avec un corticosurréalome avec des métastases hépatique. La patiente a bénéficié d'une néphro-surrénalectomie droite et métastasectomie hépatique droite le 18 mars 2014. Les suites opératoires ont été compliquées par une embolie pulmonaire sous segmentaire droite.

Les résultats biologique biologique post-chirurgie sont :

-Cortisol 8H : 197 nmol/L, cortisol à minuit 155 nmol/L

-CLU : 6 ug/24 h

-Normalisation du bilan des androgènes

La prise en charge médicamenteuse du syndrome de Cushing:

-Au début la patiente a été traitée par Lysodren 500ug 3 cp/j avec augmentation à 6/j avec un suivi du bilan hépatique et de la mitotanémie.

Le bilan hépatique montrait une aggravation de la cholestase avec de GGT jusqu'à 40 N mais sans aggravation de la cytolyse (ALAT 3 N), par conséquent la posologie de Lysodren est diminué à 3.

L'évaluation 3 mois post -opératoire a mis en évidence une progression métastatique rapide de la maladie au niveau ganglionnaire, pulmonaire, osseuse et hépatique associé à un hypercortisolisme biologique (Cortisol 8 H : 518 nmol/l et ACTH effondré.)

Devant une pente évolutive très rapide un traitement systémique par Cisplatine-Etoposide, était été débuté le 7 juillet 2014.

La patiente a présenté une mauvaise tolérance digestive et des vomissements suite à la chimiothérapie.

Après 3 cures de chimiothérapie : progression de la maladie surtout hépatique motivant la réalisation de 2 chimio-embolisations hépatiques et progression des autres lésions des organes notamment les lésions vertébrales. Devant la progression de lésions hépatique, pulmonaire et la récurrence clinico-biologique du Syndrome de Cushing :

- Augmentation progressive de Métopirone 250 mg jusqu'à 12cp/jour.
- Augmentation progressive de Lysodren 500 mg jusqu'à 8 cp/j.
- Début de Kétoconazole 200 mg 4cp/j après la demande d'un ATU.

Après 3 cures de chimiothérapies l'évaluation a mis en évidence une progression de la maladie surtout hépatique motivant la réalisation de 2 chimio-embolisations hépatiques et progression des autres lésions notamment les lésions vertébrales.

Le monitoring des traitements anticortisoliques était :

- CLU de 24 heures, cortisol salivaire et cortisol sérique.
- Suivi rapproché du bilan hépatique pour évaluer la tolérance au mitotane (Lysodren).
- Suivi de la mitotanémie pour la surveillance de Mitotane.

Au cours du traitement une diminution du CLU a été observée. Par contre des valeurs élevées persistaient tout au long du traitement. (Figure 15).

Devant cette situation nous avons suspecté la possibilité des réactions croisées, par une accumulation des précurseurs stéroïdiens.

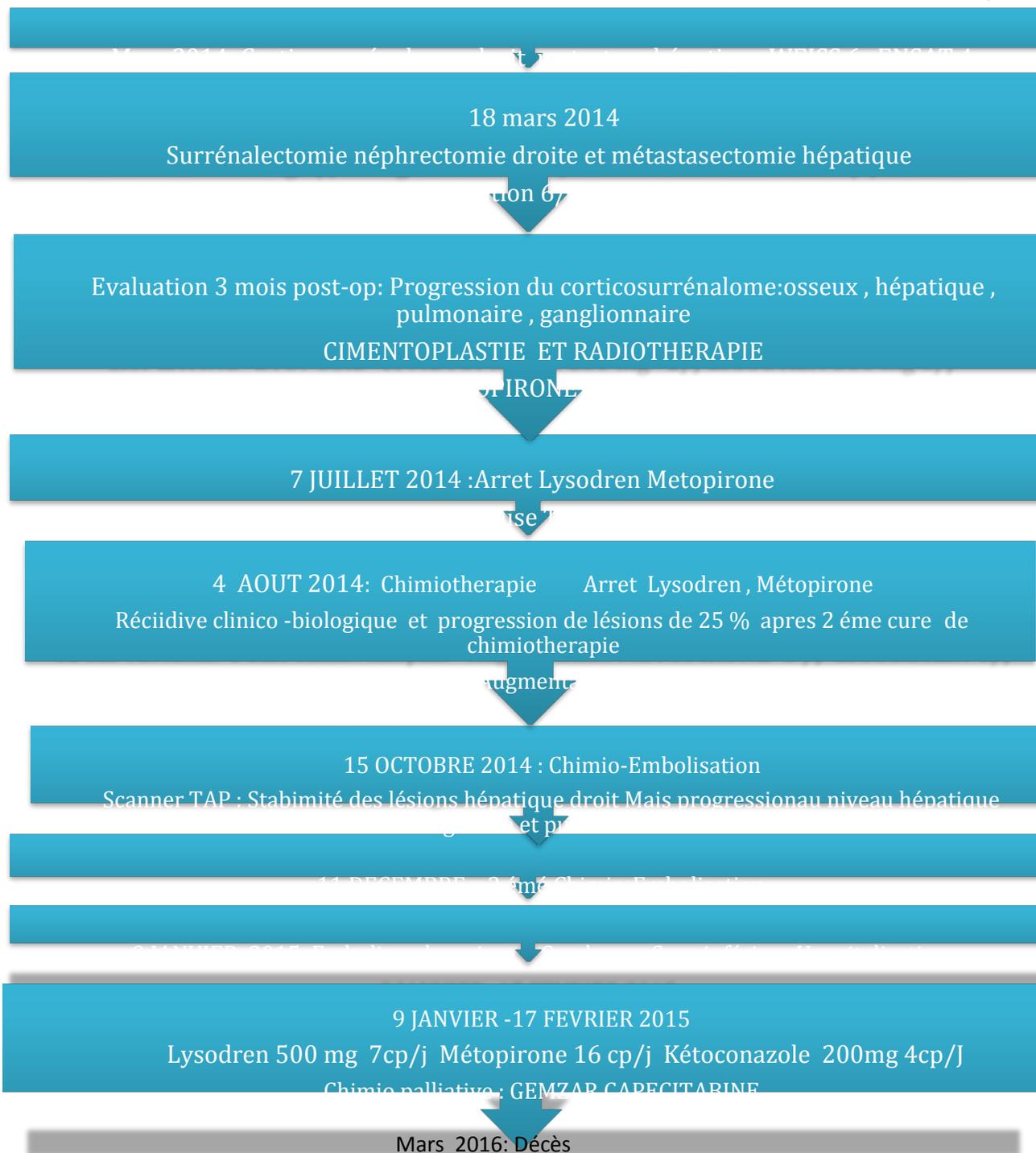


Figure 14 : Histoire de la maladie de M.P

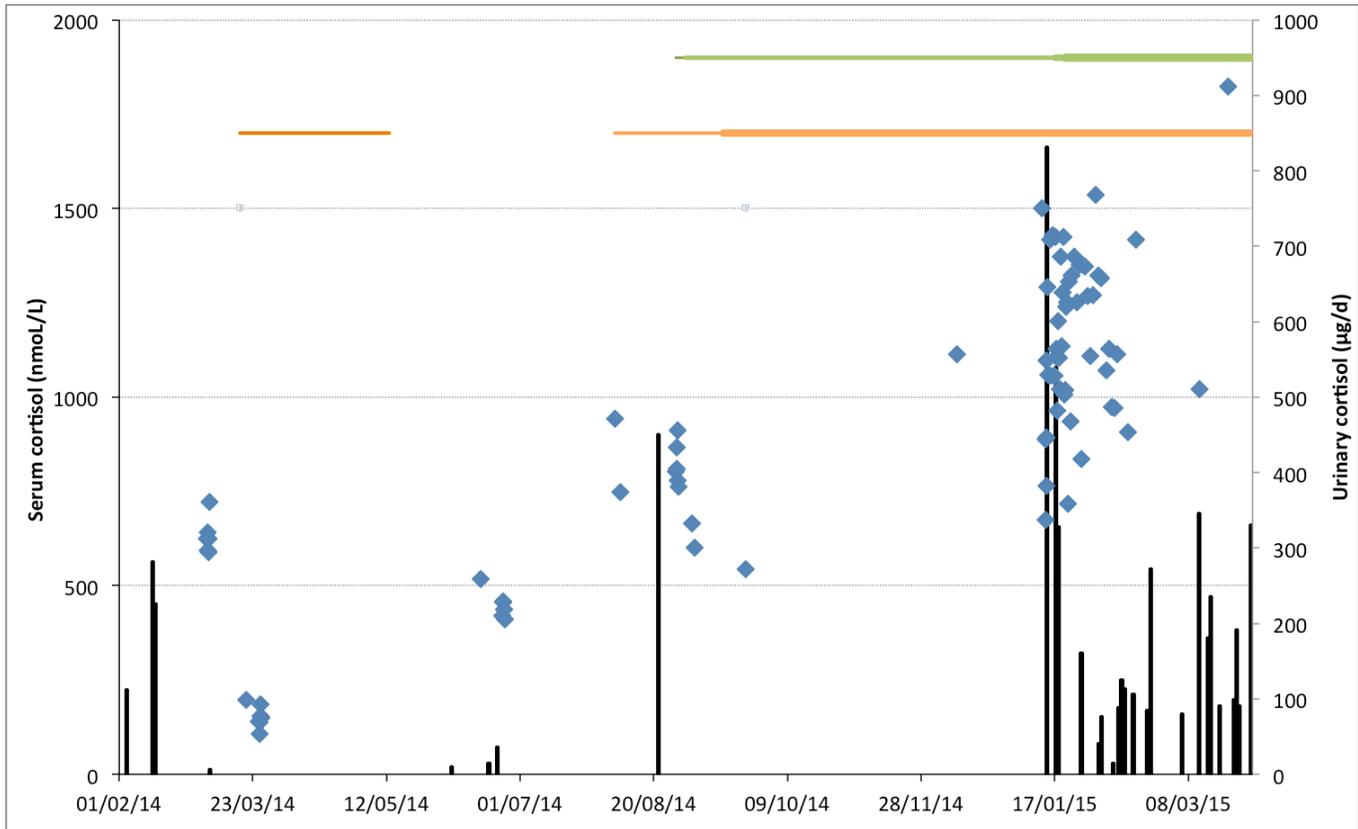


Figure 15 : Evolution du irF et du CLU chez Mme.P

Ligne droite : CLU

Losange : irF

Après les résultats de Mme P, nous avons pu étudier des cas de SC ACTH indépendants et de SC ACTH indépendants de manière moins exhaustive. Nous présentons les dosages de irF et msF pendant un cycle de cortisol.

Cas N 2

Mme. P 67 ans

Patiente traitée par Métopirone 250mg 6cp/j dans le cadre d'un SC ACTH indépendant, hyperplasie surrénalienne macro-nodulaire.

Cas N3

Mme. B 73 ans.

Patiente traitée par Métopirone 250 mg 7 cp/ j dans le cadre d'un SC ACTH dépendant, MC.

Cas N4

M .M. 81 ans

Patiente traitée par Métopirone 250 mg 12 cp/j et Dostinex 1/j dans le cadre d'un MC.

Cas N5

Mme. G 67 ans

Patient traitée par Métopirone 9cp/j, Kétoconazole 4cp/j et Mitotane 6cp /j dans le cadre d'une SC paranéoplasique.

Cas N6

Mme .L 53 ans

Patient traité par Métopirone 4cp/J et Kétoconazole 200 mg 4/J dans le cadre d'un syndrome de Cushing ACTH dépendant non en faveur d'une MC. En cours d'une exploration pour la recherche d'un SC paranéoplasique.

Analyse statistique :

Les résultats sont exprimés en médiane et bornes absolues.

Les données statistiques ont été collectées sur le logiciel de statistique MedCalc Statistical Software version 15.8 (Onstend, Belgium) et aussi Microsoft Excel 2010.

Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

Résultats

Résultats du dosage de cortisol sanguin de la Mme. P en LC-MSMS

L'évolution de l'excrétion de l'UFC a été favorable : 566 ± 252 à 80 ± 40 ug/J (LC /MSMS), pour une valeur normale d'UFC < 60 ug/J en 1,5 m de traitement. Durant cette période, irF étaient élevés alors que msF étaient plus bas d'en moyenne 25% : 1235 ± 158 nmol/L (immunodosage DXI, Beckman –Coulter) vs 952 ± 100 nmol/L (LC /MSMS, Qtrap 5500, Absciex). (Figure 16 et 17)

A noter qu'un dosage de cortisolémie en LS /MSMS était supérieur au immunodosage.

Les résultats présentés se réfèrent à une période de 2 mois de bonne observance thérapeutique.

A noter que les valeurs de msF restent cependant élevées en LC-MSMS sans doute en raison d'une augmentation de la CBG circulante due au mitotane : la cortisolurie n'est pas affectée.

La corrélation entre irF et msF a mis en évidence un biais : $irF = 1.15 * msF + 29.11$ (Passing bablock régression) (Figure 18).

En utilisant des régression multiple (backward), aucun influence des 3 stéroïdes (msT, msS, msOHP) était mis en évidence.

L'évolution des autres stéroïdes pendant l'étude est présente dans la Figure 19.

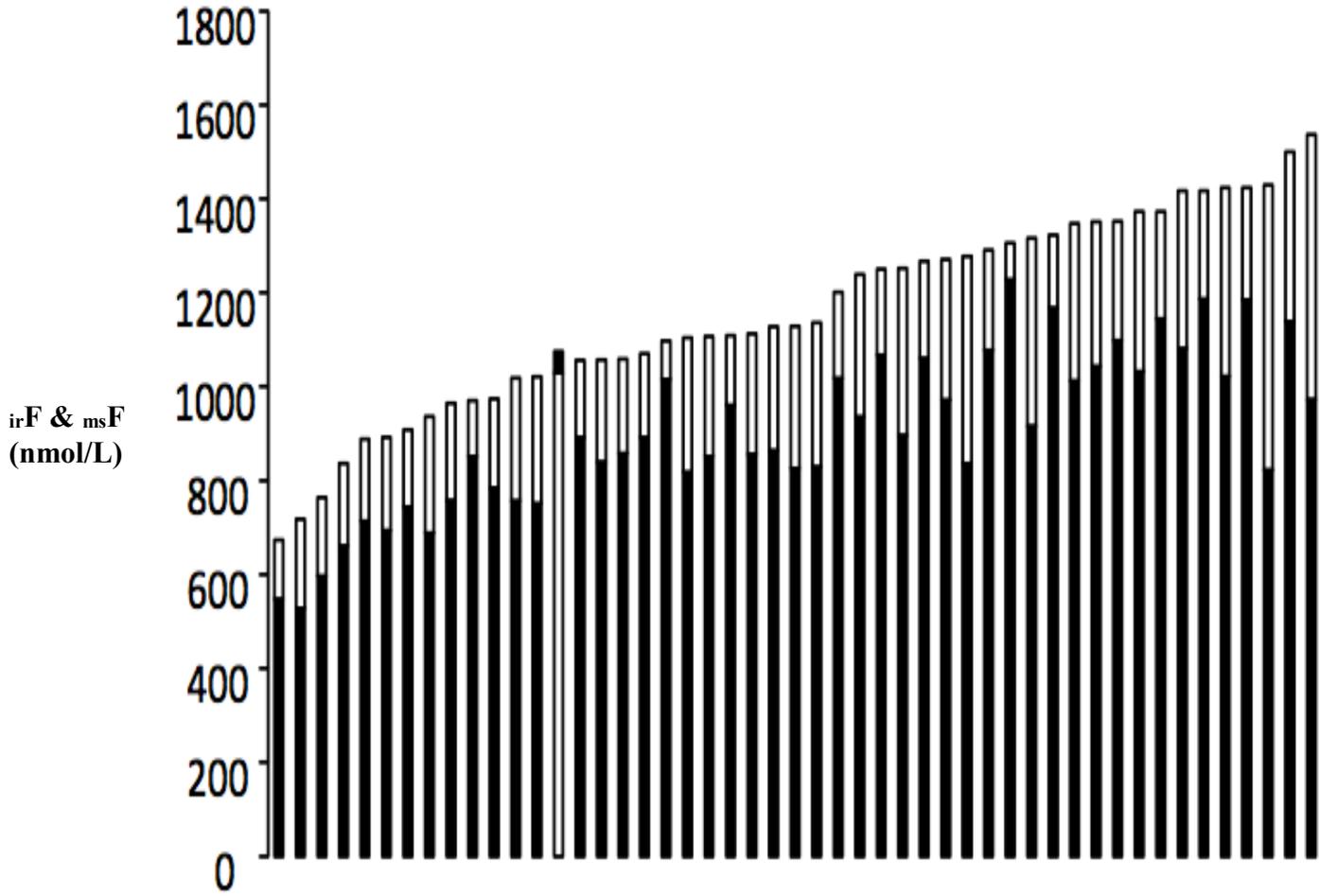


Figure 16 : irF et ms F chez Mme.P

En noir : msF

En blanc : irF

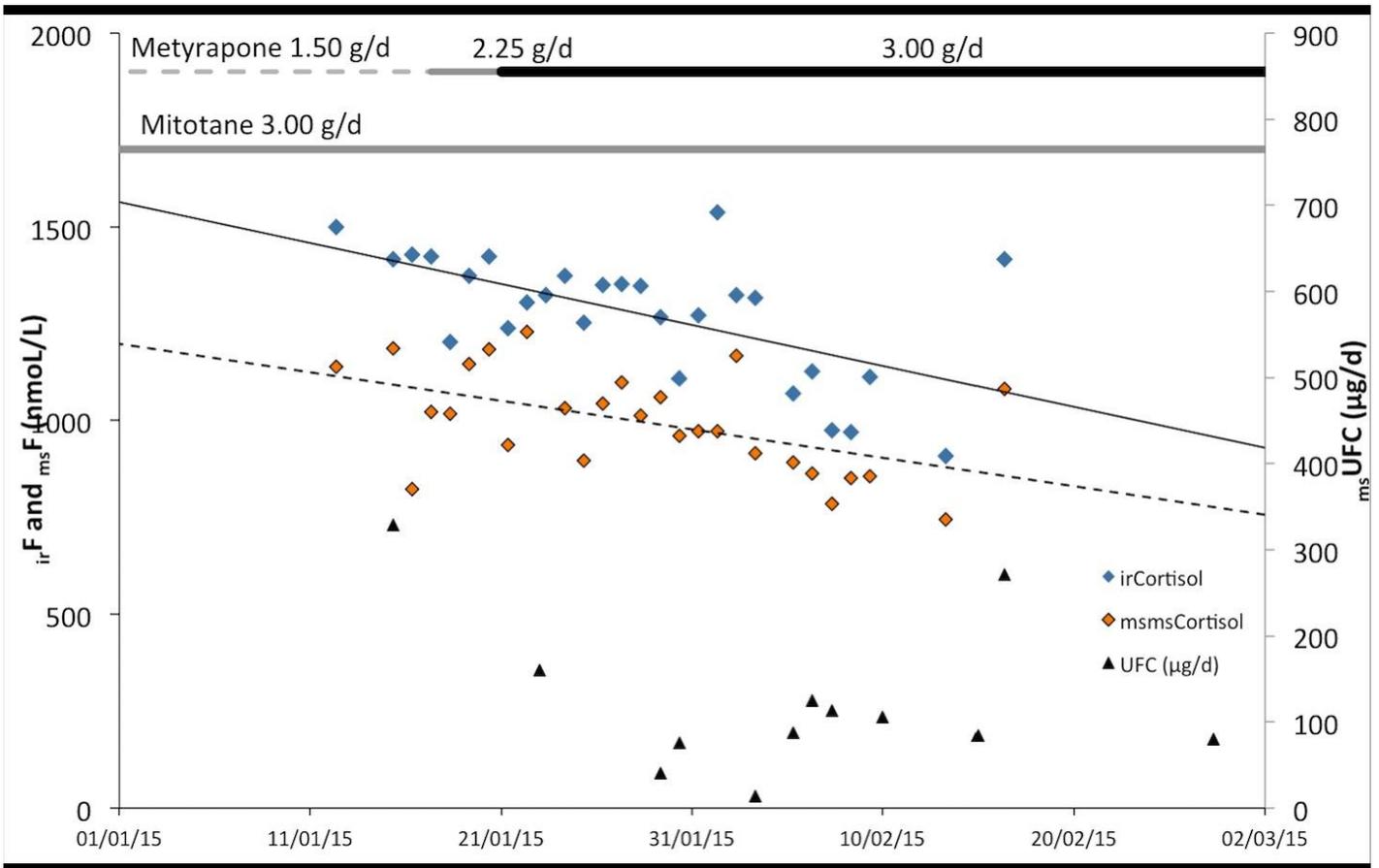


Figure 17 : irF / msF et UFC chez Mme.P

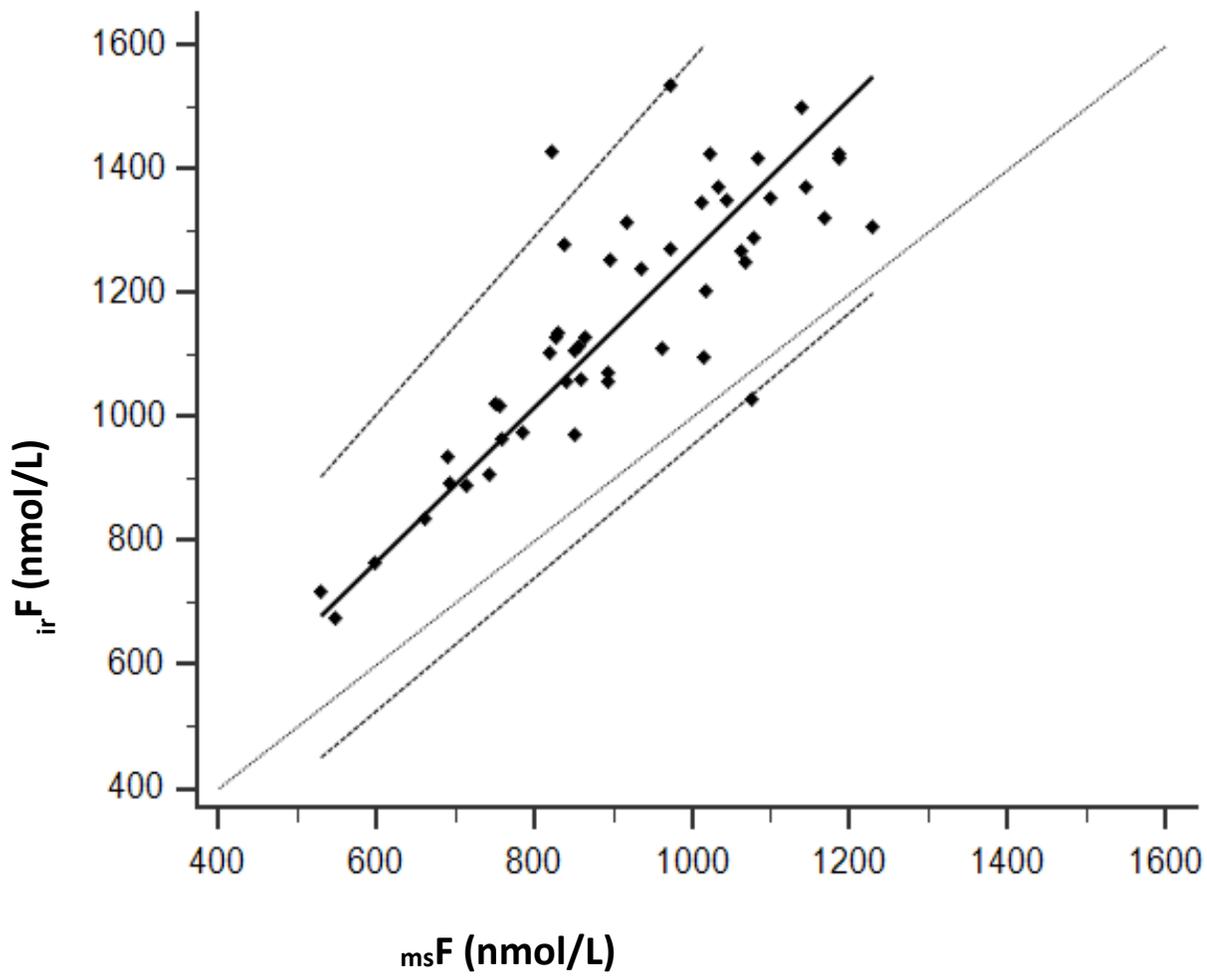


Figure 18: Passing-Bablok Régression de cortisolémies chez M.P

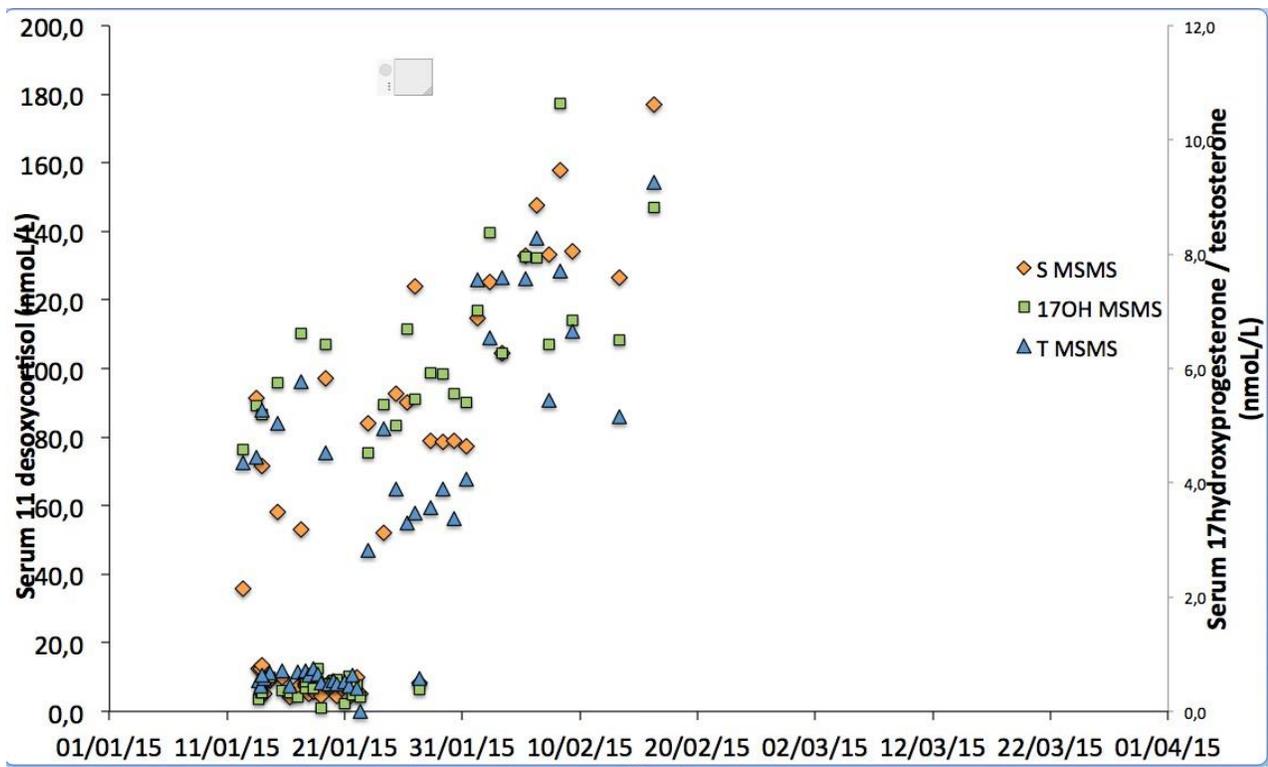


Figure 19 : Evolution des stéroïdes chez M.P

S MSMS : 11 –désoxycortisol en LC /MSMS

17 OH MSMS : 17 hydroxyprogestérone en LC/MSMS

T MSMS : Testostérone en LC /MSMS

Résultats de Cortisol Mme .P (Figure 20) (Annexe 1)

Pendant l'hospitalisation un cycle de cortisol était réalisé sous le traitement Métopirone. Les résultats du irF étaient toujours supérieurs au dosage en LC/MSMS, de 106% à 144%.

Résultats de Cortisol en LC /MSMS Mme .B (Figure 20) (Annexe 1)

Les résultats du irF pendant le cycle étaient supérieurs au dosage en LC/MSMS. Les dosages irF étaient supérieurs de 113%-184%.

Résultats de Cortisol M.M en LC/MSMS (Figure 20) (Annexe 1).

Les résultats du irF pendant le cycle étaient supérieurs au dosage en LC/MSMS de 137-318%.

Résultats de Cortisol M.G en LC/MSMS (Figure 20) (Annexe 2)

Les 2 dosages irF étaient supérieurs au dosage au LC/MSMS de 104% et 119%.

Résultats de Cortisol Mme .L (Figure 20) (Annexe2)

Les résultats du msF étaient supérieurs au dosage en LC /MSMS de 134-190 %

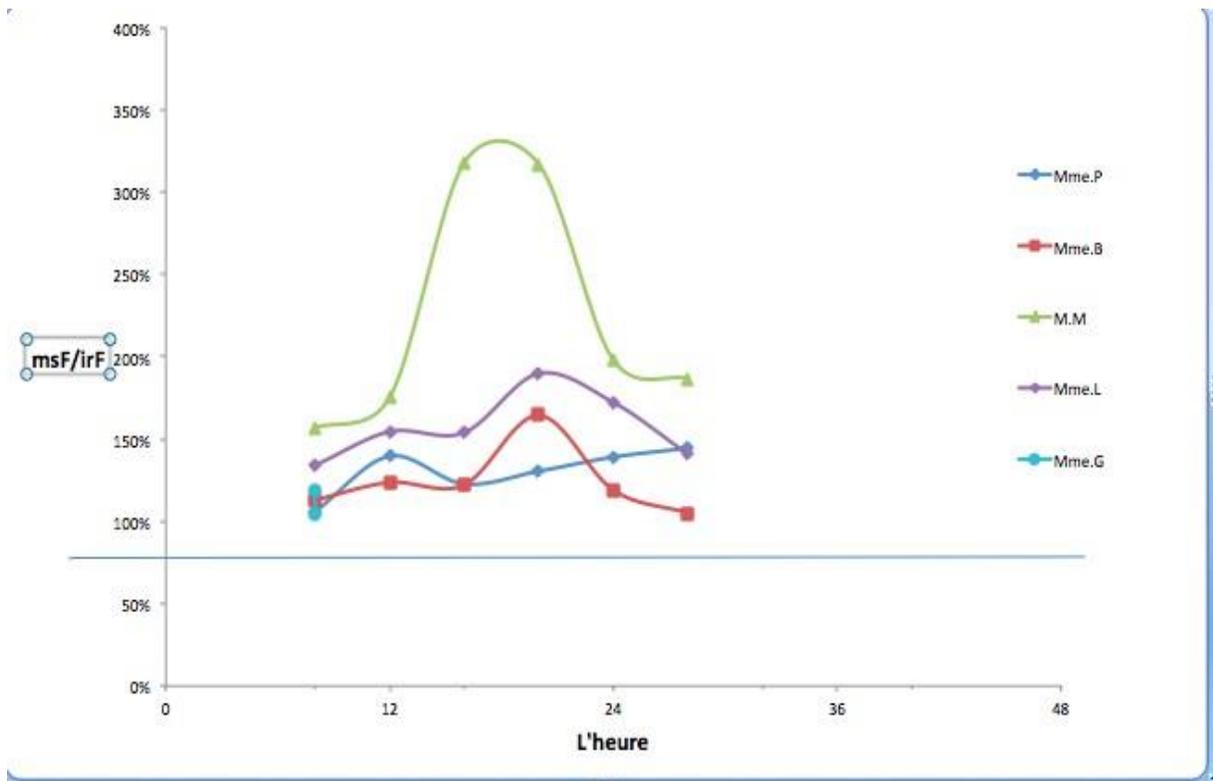


Figure20: msF/irF chez les cas sous Métopirone

Résultats de Tests à la Métopirone

Le cortisol sanguin post Test à Métopirone est : irF 89 nmol/L(17-302) et msF 49 nmol/L (3-291) ($p < 0,001$). La comparaison de irF et msF est présentée sur la figure 21.

Une régression Passing Bablok a été réalisée mettant en évidence une corrélation des dosages irF et des dosages msF mais une biais entre les dosages irF et msF : $irF = 29,11 + 1,15 msF$ (Figure: 22)

Les résultats des dosages des autres stéroïdes par spectrométrie de masse sont les suivantes : msT 1,7 (0,2 -19,9) nmol/L, msS 238 (21-429) nmol/L, msOHP 6,3 nmol/L(0,4-22,1).

On a réalisé des régressions linéaires multiples (méthode backward). On a pu mettre en évidence une influence significative du msF et msOHP sur irF (coefficients 0,88 et 2,72 avec une constante 21,86 $p < 0,0001$)

On n'a pas montré une influence significative pour msT et msS .

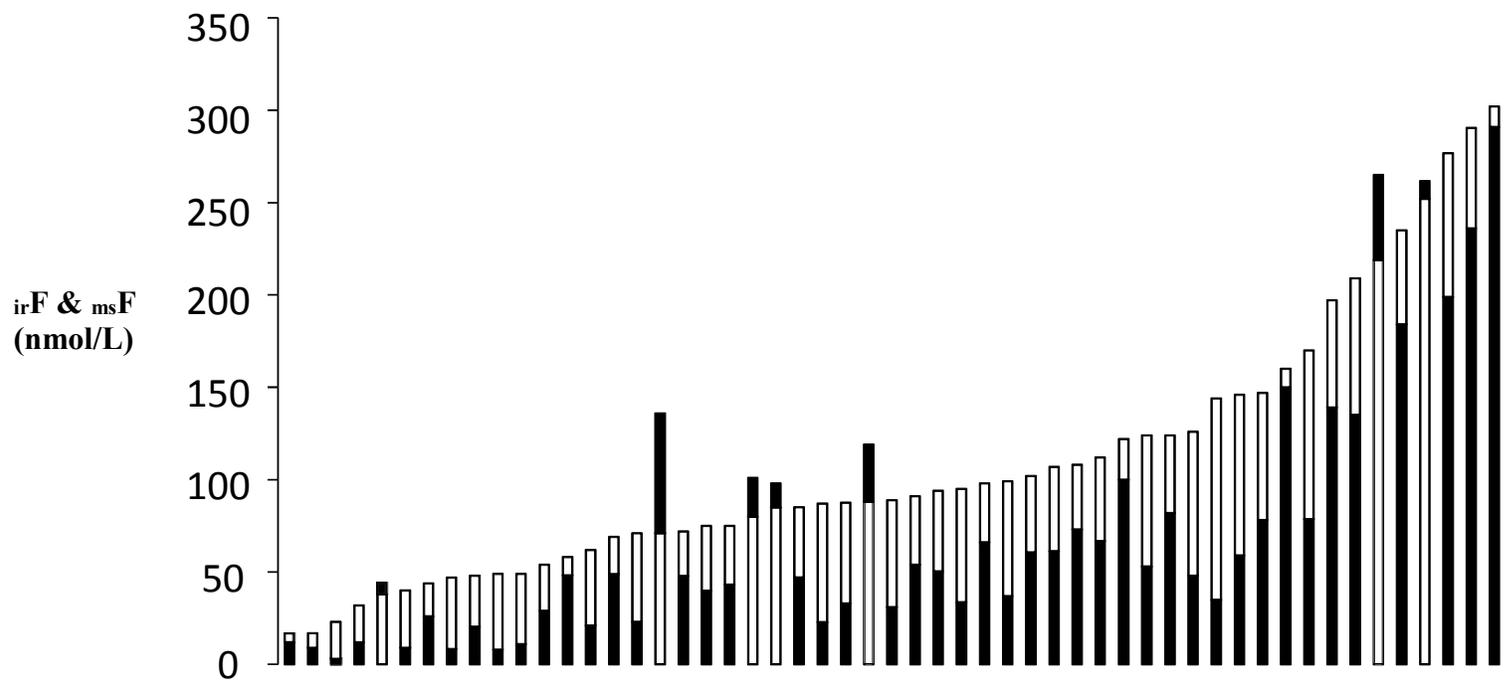


Figure 21 : Comparaison de irF (en blanc) /msF (en noir) chez les tests à Métopirone.

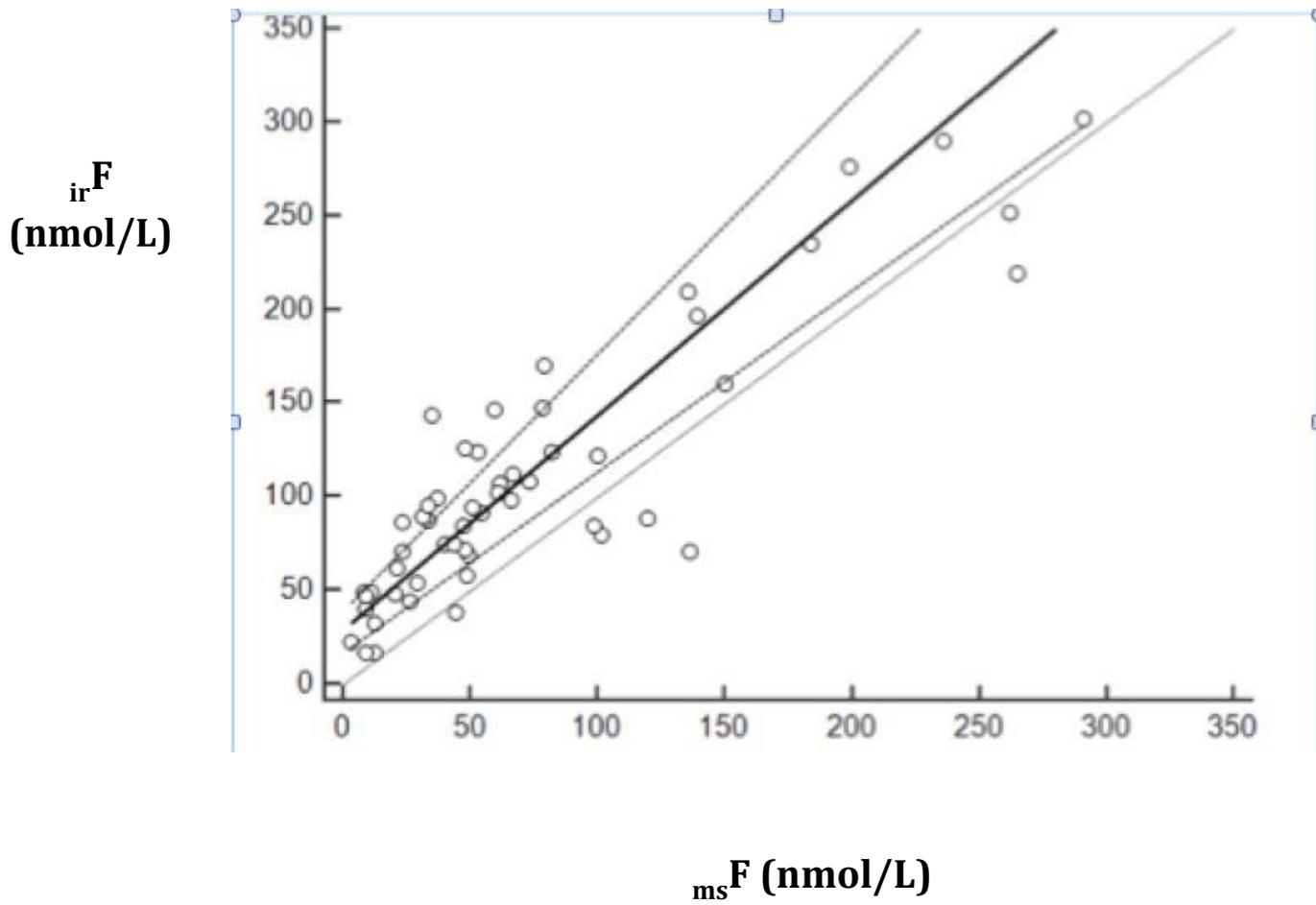


Figure 22: Passing –Bablok Régression chez Tests à Métopirone

Résultats de Contrôles :

Pendant la validation de méthode des dosages de stéroïdes et de cortisol en LC-MSMS, on a montré une corrélation linéaire entre irF et msF sans aucun biais (régression de Passing Bablok, $ir F = ms F 1 - 5,1 \text{ nmol/L}$). (Figure 23)

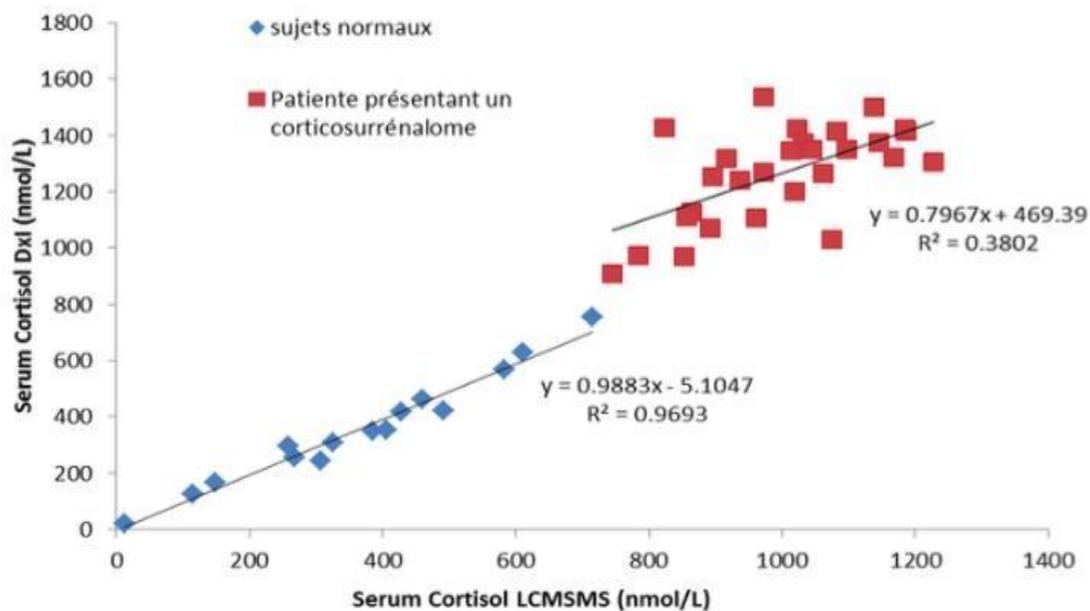


Figure 23 : Comparaison des sujets normaux par rapport à M.P

Discussion

Les limites méthodologiques et points forts de notre étude

La limite principale de notre étude est le nombre limité de prélèvements sous Métopirone.

Le point fort de notre étude est que nous avons pu étudier tous les cas de SC (ACTH –dépendant et ACTH-indépendant) dans des conditions d'observance thérapeutique.

Les Résultats

Nous avons montré un biais entre la cortisolémie en LC /MSMS et la cortisolémie en immunodosage chez les patients ayant reçu un inhibiteur de la stéroïdogénèse, la métopirone en courte et longue durée.

On observe une surestimation du irF par rapport au msF constante mais d'importance variable suivant les patients.

Ces variations seraient dues à différents éléments : l'étiologie du SC, l'heure de la prise de métopirone , la dose de métopirone, les taux d'ACTH ou la progression tumorale en cas de corticosurréalome...

Le biais entre les deux techniques n'était pas du à une simple différence de calibration. En effet, la comparaison des valeurs obtenues par chacune des deux méthodes chez des sujets sains montrait une droite de régression (Passing –Bablok) sans aucun biais.

Notre étude a montré que les valeurs par irF étaient supérieures d'environ 20 % à celles obtenues par msF avec un biais : $irF = 1.15 * msF + 29.11$ pour le cas du corticosurréalome et un biais $irF = 29,11 + 1,15 msF$ pour les tests à la métopirone.

Dans le cas du corticosurréalome, nous n'avons pas pu mettre en évidence le stéroïde responsable de ce biais. Concernant le test à la Métopirone , c'est le 17-OHP qui est incriminé.

Un article a montré une interférence par le 11-DOC et le 17-OHP sur l'immunodosage. Cependant, cette interférence sera différente selon les trousse de fournisseurs.

Devant le risque d'une surestimation de la cortisolémie en immunodosage et le risque de ne pas diagnostiquer une insuffisance surrénale, le dosage en LC /MSMS est conseillé chez les patients traité par les inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

Le suivi des cortisolurie par LC /MSMS est aussi recommandé lors de traitement par inhibiteur de la stéroïdogénèse. Les points fort du CLU pour la surveillance : Il présente la production journalière du cortisol ,Il n'y a pas de réaction croisée en cas d'utilisation de Métopirone, et il n'est pas affectée en cas de prise de Mitotane par augmentation du CBG.

En conclusion, notre étude a montré un biais lors de l'immunodosage du cortisol par rapport au dosage en LC/MSMS chez les patients ayant reçu de la métopirone à court ou à long terme.

Il est préférable de suivre la cortisolémie par LC /MSMS lors de traitement par inhibiteur de la stéroïdogénèse afin d'éviter une surestimation par les immunodosages.

Perspectives

Suite aux résultats de notre étude nous avons comme perspective le dosage des cortisolémies par LC /MSMS chez les patients ayant reçu un inhibiteur de la stéroïdogénèse : la métopirone à court ou à long terme.

Annexes 1

Mme.P

msF	irF	irF /msF
247,8	262	106%
119	166	139%
59,5	73	123%
175,5	229	130%
64	89	139%
135	195	144%

Mme.B

msF	irF	irF /msF
353,9	400	113%
283,9	351	124%
357,5	437	122%
168,5	277	164%
410,9	489	119%
372,2	391	105%

M.M

msF	irF	irF/msF
266	417	157%
105,5	185	175%
51,6	164	318%
50,5	160	317%
102	202	198%
148,9	278	187%

Annexes 2

Mme L.

msF	irF	irF /msF
110	147	134%
90	139	154%
63	97	154%
49	93	190%
36	62	172%
81	114	141%

Mme.G

msF	irF	irF /msF
691	720	104%
1009	1200	119%

Bibliographie

1. Newell-Price, Cushing's syndrome J Lancet. 2006 May 13;367(9522):1605-17
2. Clayton RN, Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):632-42. doi: 10.1210/jc.2010-1942. Epub 2010 Dec 30
3. Dekkers OM, Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study.J Clin Endocrinol Metab. 2013 Jun;98(6):2277-84. doi: 10.1210/jc.2012-3582. Epub 2013 Mar 26
4. Feelders RA, The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. Eur J Endocrinol. 2012 Sep;167(3):311-26. doi: 10.1530/EJE-11-1095. Epub 2012 Jun 22
5. Nieman LK, Medical therapy of Cushing's disease Pituitary. 2002;5(2):77-82.
6. Bertagna X, Traitement de la maladie de Cushing : progrès récents Annales d'Endocrinologie Volume 73, n° 2 pages 107-110 (avril 2012) Doi : 10.1016/j.ando.2012.03.0
7. Corcuff JB, Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole Eur J Endocrinol. 2015 Apr;172(4):473-81. doi: 10.1530/EJE-14-0913. Epub 2015 Jan 26.
8. Findling JW, Screening and diagnosis of Cushing's syndrome ,Endocrinol Metab Clin North Am. 2005 Jun;34(2):385-402.
9. Lindholm J, Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):117-23
10. Tabarin A , Diagnostic positif et différentiel du syndrome de Cushing.
11. Arnaldi G, Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement J Clin Endocrinol Metab. 2003 Dec;88(12):5593-602.
12. Turpeinen U, Determination of urinary free cortisol by HPLC. Clin Chem. 1997 Aug;43(8 Pt 1):1386-91
13. Findling JW, Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. Endocrinol Metab Clin North Am. 1999 Mar;28(1):191-210
14. Lynnette K. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

15. Casonato A ,Abnormalities of von Willebrand factor are also part of the prothrombotic state of Cushing's syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1999 Apr;10(3):145-51
16. Etxabe J , Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Apr;40(4):479-84.
17. Sherlock M Mortality in patients with pituitary disease *Endocr Rev*. 2010 Jun;31(3):301-42. doi: 10.1210/er.2009-0033. Epub 2010 Jan 19
18. Plotz CM,The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med*. 1952 Nov;13(5):597-614
19. Yaneva M ,Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 1;169(5):621-7. doi: 10.1530/EJE-13-0320. Print 2013 Nov.
20. Lambert JK, Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Mar;98(3):1022-30. doi: 10.1210/jc.2012-2893. Epub 2013 Feb 7
21. Ntali G, Mortality in Cushing's syndrome: systematic analysis of a large series with prolonged follow-up. *Eur J Endocrinol*. 2013 Oct 8;169(5):715-23. doi:10.1530/EJE-13-0569..
- 21 Lindholm J, Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jan;86(1):117-23
23. van Haalen FM, Management of endocrine disease : Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015 Apr;172(4):R143-149.
24. Akaza I, Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2010;57(3):245-52. Epub 2009 Dec 20
25. Sarlis NJ , Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jan;85(1):42-7.
26. Nieman LK, Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486 *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Sep;61(3):536-40.
27. Barahona MJ , Persistent Comorbidities in Cushing's Syndrome after Endocrine Cure. *Front Horm Res* 2010.
28. Fallo F, Effect of surgical treatment on hypertension in Cushing's syndrome. *Am J Hypertens*. 1996 Jan;9(1):77-80
29. Colao A, Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Aug;84(8):2664-72

30 Bolland MJ , Mortality and morbidity in Cushing's syndrome in New Zealand. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Oct;75(4):436-42. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04124.

31. Resmini E, Persistent Comorbidities in Cushing's Syndrome after Endocrine Cure Advances in Endocrinology Volume 2014 (2014), Article ID 231432, 14 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2014/231432>

32. Ilias I, Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Aug;90(8):4955-62. Epub 2005 May 24

33. Abiven G ,Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jul;91(7):2650-5. Epub 2006 May 2

34. Nieman LK, Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Aug;100(8):2807-31. doi:10.1210/jc.2015-1818. Epub 2015 Jul 29

35. Biller BM ,Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement, *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2454-62. doi: 10.1210/jc.2007-2734. Epub 2008 Apr 15

36. Patil CG J, Clin, Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):358-62. Epub 2007 Dec 4

37. Estrada J, The Long-Term Outcome of Pituitary Irradiation after Unsuccessful Transsphenoidal Surgery in Cushing's Disease *N Engl J Med* 1997; 336:172-177 January 16, 1997 DOI: 10.1056/NEJM199701163360303

38. Castinetti F, Gamma knife radiosurgery is a successful adjunctive treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2007 Jan;156(1):91-8.

39. Becker G, Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma *Strahlenther Onkol*. 2002 Apr;178(4):173-86.

40. HAS, Place de l'irradiation intracrannienne en conditions stéréotaxique . Nov 2011

41. Chow JT, Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Apr;68(4):513-9. Epub 2007 Oct 29.

42. Assié G, Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease: A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jan;92(1):172-9. Epub 2006 Oct 2
43. Pivonello R, 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 Jan;94(1):223-30. doi: 10.1210/jc.2008-1533. Epub 2008 Oct 28
44. Godbout A, Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease *Eur J Endocrinol.* 2010 Nov;163(5):709-16. doi: 10.1530/EJE-10-0382. Epub 2010 Aug
45. Burman P, Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients *Eur J Endocrinol.* 2016 Jan;174(1):17-24. doi:10.1530/EJE-15-0807
46. Schade A, Dopamine Agonists and Valvular Heart Disease *N Engl J Med* 2007; 356:1676-1680 April 19, 2007 DOI: 10.1056/NEJMc070227
47. Annamaria C, A 12-Month Phase 3 Study of Pasireotide in Cushing's Disease *N Engl J Med* 2012; 366:914-924 March 8, 2012 DOI: 10.1056/NEJMoA1105743
48. Pivonello R, Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014 Sep;81(3):408-17. doi: 10.1111/cen.12431. Epub 2014 Mar
49. Reznik Y, Hyperglycemia induced by somatostatin analog pasireotide for the treatment of Cushing's disease *Médecine des maladies Métaboliques* Volume 9, n° 3 (mai 2015)
50. Weckbecker G, SOM230: a new somatostatin peptidomimetic with potent inhibitory effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-I axis in rats, primates, and dogs. *Endocrinology.* 2002 Oct;143(10):4123-30
51. Castinetti F, Merits and pitfalls of mifepristone in Cushing's syndrome *European Journal of Endocrinology* (2009) 160 1003–1010
52. Fleseriu M, Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jun;97(6):2039-49. doi: 10.1210/jc.2011-3350. Epub 2012 Mar 30
53. Castinetti F, The use of the glucocorticoid receptor antagonist mifepristone in Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012 Aug;19(4):295-9. doi: 10.1097/MED.0b013e32835430bf
54. Daniel E, Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome *Eur J Endocrinol.* 2015 Jun;172(6):R263-80. doi: 10.1530/EJE-14-1014. Epub 2015 Jan 30

55. Luton JP, Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases, Treatment of Cushing's disease by O,p'DDD. Survey of 62 cases
56. Baudry C, Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center, *Eur J Endocrinol*. 2012 Oct;167(4):473-81. doi: 10.1530/EJE-12-0358. Epub 2012 Jul 19.
57. Kroiss M, Drug interactions with mitotane by induction of CYP3A4 metabolism in the clinical management of adrenocortical carcinoma. : *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Nov;75(5):585-91. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04214.
58. Chortis V, Mitotane therapy in adrenocortical cancer induces CYP3A4 and inhibits 5 α -reductase, explaining the need for personalized glucocorticoid and androgen replacement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Jan;98(1):161-71. doi: 10.1210/jc.2012-2851. Epub 2012 Nov 16
59. Nader N, Mitotane has an estrogenic effect on sex hormone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Jun;91(6):2165-70. Epub 2006 Mar 21.
60. Alexandraki K, Assessment of serum-free cortisol levels in patients with adrenocortical carcinoma treated with mitotane: a pilot study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010 Mar;72(3):305-11. doi: 10.1111/j.1365-2265.2009.03631.x. Epub 2009 May 16
61. Sonino N, The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med*. 1987 Sep 24;317(13):812-8
62. Sonino N, Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991 Oct;35(4):347-52.
63. Castinetti F, Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 May;99(5):1623-30. doi: 10.1210/jc.2013-3628. Epub 2014 Jan 28
64. Stalla GK, Ketoconazole inhibits corticotropic cell function in vitro, *Endocrinology*. 1988 Feb;122(2):618-23
65. Ogawa R, Drug-drug interaction profiles of proton pump inhibitors *Clin Pharmacokinet*. 2010 Aug;49(8):509-33. doi: 10
66. Rotstein DM, Stereoisomers of ketoconazole: preparation and biological activity. *J Med Chem*. 1992 Jul 24;35(15):2818-2
67. ClinicalTrials.gov. Treatment for Endogenous Cushing's Syndrome. 2013. <http://www.ClinicalTrials.gov>

68. Morris D ,The medical management of Cushing's syndrome Ann N Y Acad Sci. 2002 Sep;970:119-33
69. Preda VA, Etomidate in the management of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome: a review. Eur J Endocrinol. 2012 Aug;167(2):137-43. doi: 10.1530/EJE-12-0274. Epub 2012 May 10.
70. Calhoun DA, Effects of a novel aldosterone synthase inhibitor for treatment of primary hypertension: results of a randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase 2 trial. Circulation. 2011 Nov 1;124(18):1945-55.
71. Amar L ,Aldosterone synthase inhibition with LCI699: a proof-of-concept study in patients with primaryaldosteronism.Hypertension.2010Nov;56(5):831-8.
72. Bertagna X, LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. J Clin Endocrinol Metab. 2014 Apr;99(4):1375-83. doi: 10.1210/jc.2013-2117. Epub 2013 Dec 11
73. Rigel DF, Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the aldosterone synthase inhibitor FAD286 in two rodent models of hyperaldosteronism: comparison with thewith the 11b-hydroxylase inhibitor metyrapone.
74. Daniel E, Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients, J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4146-54. doi: 10.1210/jc.2015-2616. Epub
75. Verhelst JA, Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Aug; 35(2):169-78.
76. Brossaud J, Cross reactions elicited by serum 17-OH progesterone and 11-desoxycortisol in cortisol assays Clin Chim Acta. 2009 Sep;407(1-2):72-4. doi: 10.1016/j.cca.2009.05.019. Epub 2009 May 28
77. Phillip J. Monaghan, Comparison of serum cortisol measurement by immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry in patients receiving the 11b-hydroxylase inhibitor metyrapone. Annals of Clinical Biochemistry 2011 48 441–446.
78. Owen LJ, Cortisol measurement in patients receiving metyrapone therapy.Ann Clin Biochem. 2010 Nov;47(Pt 6):573-5. doi: 10.1258/acb.2010.010167. Epub 2010 Oct 6.
79. Hawley, JM Serum Cortisol: An Up-To-Date Assessment of Routine Assay Performance Clin Chem. 2016 Jul 20. pii: clinchem.2016.255034

80. Feelders RA, Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2010 May 13;362(19):1846-8. doi: 10.1056/NEJMc1000094
81. Pivonello R, Cabergoline plus Lanreotide for Ectopic Cushing's Syndrome *N Engl J Med* 2005; 352:2457-2458 June 9, 2005
82. Pitoia F, Rapid response of hypercortisolism to vandetanib treatment in a patient with advanced medullary thyroid cancer and ectopic Cushing syndrome. *Arch Endocrinol Metab*. 2015 Aug;59(4):343-6. doi: 10.1590/2359-3997000000057
83. Kamenický P, Mitotane, metyrapone, and ketoconazole combination therapy as an alternative to rescue adrenalectomy for severe ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Sep;96(9):2796-804. doi: 10.1210/jc.2011-0536. Epub 2011 Jul 13.
84. C. OLIVER , Commentaire : choix des tests diagnostiques dans l'insuffisance corticotrope, *Annales d'Endocrinologie* Vol 59, N° 1 - avril 1998
- 85 . Kikolina B., Kiang-Tech J , Roy E , *Endocrine Testing Protocols: Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis* , Endotext . South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.2014 Nov 15.
- 86 .M.C. Temple, Vers un test à la métopirone ambulatoire avec mesure du 11-désoxycortisol salivaire par spectrométrie de masse *Annales d'Endocrinologie* Volume 76
87. W. M. A. Niessen *Liquid Chromatography : Mass Spectrometry*. *Chromatographic Science Series* (79). 2ème éd. CRC, 1999.
88. Jemal M, High-throughput quantitative bioanalysis by LC/MS/MS. *Biomed Chromatogr BMC*. 2000 Oct;14(6):422-9.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment, d'être admise à exercer la Médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leur convictions. J'interviendrai pour les protéger, si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

Résumé

Introduction : Les Syndromes de Cushing (SC) sévères bénéficient de traitements, inhibiteurs de la stéroïdogénèse tels que la Métopirone. En bloquant la stéroïdogénèse, des stéroïdes peu abondants s'accumulent et sont responsables de réactions croisées dans les Immunodosages de cortisol.

Objectif : L'objectif de notre étude est de évaluer l'existence d'un biais du dosage de cortisol de routine par immunodosages par rapport à dosage du cortisol par spectrométrie de masse, considérée comme technique de référence lors des traitements de Syndrome de Cushing.

Matériel et méthode : Etude prospective portant sur 53 patient sur les quels de tests à la Métopirone sont réalisés pour l'exploration et sur 5 patients traité par Métopirone (un cas de corticosurréalome et 4 cas de SC étudié de manière moins exhaustive).

Le dosage de cortisol sérique a été réalisé par immunodosage et par LC/MSMS. Le dosage du 11-déoxycortisol, de la testostérone et de la 17hydroxyprogestérone étaient réalisés aussi par LC/MSMS.

Résultats : Nous avons montré un biais entre la cortisolémie msF en LC/MSMS et la cortisolémie en immunodosage irF chez les patients ayant reçu un inhibiteur de la stéroïdogénèse, la métopirone en courte et longue durée. Dans le cas du corticosurréalome, nous n'avons pas pu mettre en évidence le stéroïde responsable de ce biais. Concernant le test à la Métopirone, c'est le 17-OHP qui est incriminé.

Conclusion : Un suivi des cortisolémies par LC/MSMS est préférable lors d'un traitement par métopirone

Abstract

Introduction: Steroidogenesis inhibitors such as metyrapone may provide rapid control of life-threatening hypercortisolism. However, the enzyme inhibition increases the production of cross-reacting steroids in cortisol immunoassays.

Objective: To evaluate the bias caused by steroidogenesis blockers in the serum cortisol immunoassay vs mass spectrometry in five patients with intense hypercortisolism treated by metyrapone and in patients subjected to acute metyrapone testing.

Material and Method: Prospective study of five patients treated with metyrapone and 53 patients tested with metyrapone for adrenal insufficiency in a university hospital.

Mass spectrometry assays of cortisol, 11-deoxycortisol, 17-hydroxyprogesterone, testosterone leftover serum remnants.

Results: There was a noticeable bias between irF and msF both in the patients treated or tested with metyrapone. In the latter 17-hydroxyprogesterone was an interfering steroid in the immunoassay.

Conclusion: to better follow up the treatment of Cushing's by metyrapone it might be safer to assay cortisol by mass spectrometry.

MOTS CLES : Immunodosage, LC/MSMS, Métopirone, biais.

