



**HAL**  
open science

# Le traitement par cabergoline dans la maladie de Cushing : une étude rétrospective multicentrique

Amandine Ferrière

► **To cite this version:**

Amandine Ferrière. Le traitement par cabergoline dans la maladie de Cushing : une étude rétrospective multicentrique. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01494157

**HAL Id: dumas-01494157**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01494157>**

Submitted on 22 Mar 2017

**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 de Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse n°3112

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 14 Octobre 2016

Par Amandine FERRIERE

Née le 27 Août 1987 à Clermont-Ferrand

**LE TRAITEMENT PAR CABERGOLINE DANS LA  
MALADIE DE CUSHING :  
UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**

**Directeur de thèse**

Monsieur le Professeur Antoine TABARIN

**Membres du jury**

Madame le Professeur Blandine GATTA-CHERIFI, Présidente

Monsieur le Professeur Philippe CARON

Monsieur le Professeur Hugues LOISEAU

Madame le Docteur Marie-Laure NUNES

## **REMERCIEMENTS**

### **A Mme le Professeur Blandine Gatta-Cherifi,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse et de m'avoir accompagnée avec bienveillance tout au long de mon internat. Soyez assurée de mon profond respect et de ma considération.

### **A M. le Professeur Antoine Tabarin,**

Je vous remercie de m'avoir guidée et encouragée tout au long de l'élaboration de ce travail. Merci pour vos conseils précieux et la qualité de la formation que vous m'avez apportée durant ces années d'internat. Veuillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon estime.

### **A M. le Professeur Philippe Caron,**

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le rapporteur de ma thèse et d'apporter à ce travail votre jugement expert. J'ai pu apprécier la clarté et la rigueur de votre enseignement. Recevez ici toute ma gratitude et l'expression de mon plus profond respect.

### **A M. le Professeur Hugues Loiseau,**

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

### **A Mme le Docteur Marie-Laure Nunes,**

Vous me faites l'honneur et la gentillesse de participer à mon jury de thèse. J'ai particulièrement apprécié de travailler à vos côtés durant ces années d'internat. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude.

**Aux personnes ayant participé à ce travail par leurs conseils et leur aide,**

Je remercie tout particulièrement les équipes des centres hospitaliers ayant accepté de participer à cette étude et m'ayant permis de réaliser ce travail.

**Pour toutes les personnes qui ont marqué mon internat et mes années d'études,**

Aux équipes médicales et paramédicales des services de Diabétologie, d'Endocrinologie et de Nutrition du CHU de Bordeaux,

Au Pr Morlat et à l'équipe médicale et paramédicale du service de Médecine Interne et Maladies Infectieuses du CHU de Bordeaux,

Au Dr Coffin-Boutreux et à l'équipe médicale et paramédicale du service de Diabétologie et Endocrinologie du CH de Périgueux,

Au Pr Ravaud et à l'équipe médicale et paramédicale du service d'Oncologie du CHU de Bordeaux,

Au Pr Bertherat et à l'équipe médicale et paramédicale du service d'Endocrinologie de l'Hôpital COCHIN – APHP,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans vos services et de m'avoir apporté une formation médicale de qualité.

Je remercie sincèrement mes chefs de clinique pour leur investissement et leur écoute.

*Un merci particulier :*

*A Julia pour m'avoir transmis ses connaissances et sa rigueur à trois reprises*

Je remercie l'ensemble de mes co-internes pour les fous rires, les discussions et le soutien qu'ils m'ont apportés.

*Un merci particulier :*

*A Marguerite pour sa gentillesse, à Hélène pour sa joie de vivre, à Diego et Baptiste pour leur accueil chaleureux en Oncologie, et à mes co-internes Parisiennes (Aurore, Capucine, Fanny, Inès et Mathilde) pour leur gentillesse et patience durant l'élaboration de cette thèse*

Je remercie tous les internes d'endocrinologie Bordelais, en particulier Céline et Laure que j'aurai le plaisir de retrouver dans une nouvelle étape professionnelle.

Je remercie le Dr Daniela Cota et son équipe (Cécile, Samantha, Vincent et al) pour m'avoir fait découvrir le monde de la recherche.

Merci à Magalie pour tes conseils, ton soutien et de ta gentillesse.

**A ma famille et mes amis,**

A ma famille,

Je vous remercie pour votre amour, votre présence et votre soutien.

*A mon père, merci pour tes conseils (toujours les meilleurs) et ton soutien sans faille*

*A ma mère, merci pour tes encouragements et ta tendresse*

*A ma sœur, merci pour notre complicité et de savoir toujours être là pour moi*

*A mes grands-mères, merci pour votre amour*

A mes amis,

Je vous remercie pour tous les bons moments passés ensemble.

*Un merci particulier :*

*A Laura, ma «copine 4 ans», copine pour la vie, à Amandine, mon rayon de soleil le dimanche, à Aurore pour ta gentillesse et ta sincérité, à Diane, pour cette belle aventure parisienne, à Justine, à Romain, à Anne, à Magalie et tous les autres...*

*A la bande des joyeux Lurons Clermontois : Julie Albator, Chloé Ben-sans-sous, Bérangère Braguette, Mélanie Chasse-le-loup, Lucie Faire le thon, Gaëtan Fer à repasser, Maïfa Lan sans l'as, Pauline Podium, Véronique Y en a pas deux..., merci pour les bons souvenirs et ceux à venir.*

A Fabien

## TABLE DES ABREVIATIONS

ACTH	Hormone adrénocorticotrope
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CDC	Moyenne journalière du cortisol plasmatique
CLU	Cortisol libre urinaire des 24 heures
CRH	Corticolibérine
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
D2R	Récepteur dopaminergique de type 2
DDD	Daily doses drug
HTA	Hypertension artérielle
IMC	Index de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LPH	Lipotropine
LSN	Limite supérieure de la normale
MC	Maladie de Cushing
MSH	Hormone mélanotrope
NEM	Néoplasie endocrinienne multiple de type 1
POMC	Pro-opio-mélanocortine
SEM	Erreur standard de la moyenne
SSTR	Récepteur à la Somatostatine
TBS	Trabecular Bone Score
<sup>123</sup> I-IBZM	Iodine-123-metoxybenzamide

## TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS.....	5
PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES.....	8
<b>I- La Maladie de Cushing.....</b>	<b>9</b>
A Introduction.....	9
B Diagnostic .....	9
C Retentissement.....	12
<b>II- Traitement de la maladie de Cushing.....</b>	<b>14</b>
A Algorithme thérapeutique.....	14
B Chirurgie hypophysaire.....	15
C Radiothérapie hypophysaire.....	15
D Surrénalectomie bilatérale.....	16
E Traitement médicamenteux.....	17
1) <u>Un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes : la mifépristone.....</u>	<u>19</u>
2) <u>Les traitements ciblant le cortex surrénaliens.....</u>	<u>19</u>
2-1) <i>Les inhibiteurs de la stéroïdogénèse.....</i>	<i>19</i>
2-1-1 Kétoconazole.....	20
2-1-2 Métopirone.....	21
2-1-3 LCI 699.....	21
2-1-4 Etomidate.....	21
2-2) <i>Un traitement adrénolytique : le mitotane.....</i>	<i>22</i>
3) <u>Les inhibiteurs de la sécrétion d'ACTH.....</u>	<u>23</u>
3-1) <i>Les analogues de la somatostatine.....</i>	<i>23</i>
3-2) <i>Les agonistes dopaminergique.....</i>	<i>23</i>

<b>III- Cabergoline et maladie de Cushing.....</b>	<b>25</b>
A Généralités.....	25
B Propriétés pharmacologiques.....	25
C Mécanismes d'action.....	26
D Efficacité de la cabergoline dans la maladie de Cushing.....	27
<u>1) Efficacité en monothérapie.....</u>	<u>27</u>
<i>1-1) Efficacité à court terme.....</i>	<i>27</i>
<i>1-2) Efficacité à long terme.....</i>	<i>28</i>
<u>2) Efficacité en add-on.....</u>	<u>28</u>
E Tolérance.....	32
<b>IV Contexte et objectifs du travail personnel.....</b>	<b>34</b>
PARTIE II : LE TRAITEMENT PAR CABERGOLINE DANS LA MALADIE DE CUSHING : UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE.....	37
PARTIE III : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES.....	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	60
RESUME EN FRANÇAIS.....	66
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	67



## **PARTIE I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

## **I- La Maladie de Cushing**

### **A Introduction**

Décrite la première fois par le neurochirurgien Harvey Cushing en 1932, la maladie de Cushing est une sécrétion inappropriée d'ACTH (hormone adrénocorticotrope) par une tumeur bénigne issue des cellules corticotropes antéhypophysaires : l'adénome corticotrope.

La maladie de Cushing représente 70 à 80 % des syndromes de Cushing. Son incidence est faible, de 1,2 à 1,7 cas par million d'habitants et par an (1). Elle survient préférentiellement chez la femme jeune (quatre femmes pour un homme), à un âge médian de 41 ans.

Le plus souvent, elle est liée à un adénome hypophysaire de petite taille (< 10 mm ou microadénome) développé aux dépens des cellules corticotropes. Plus rarement, dans 1 à 10 % des cas (2), elle est liée à un macroadénome hypophysaire (> 10 mm) ou dans des cas exceptionnels, à des carcinomes hypophysaires corticotropes.

Dans moins de 1 % des cas, elle peut s'inscrire dans un tableau génétique de néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM 1) (3).

### **B Diagnostic**

Le diagnostic de la maladie de Cushing est complexe et comporte quatre étapes successives :

- 1- L'évocation du diagnostic devant les données cliniques ou dans un contexte pathologique particulier.
- 2- La confirmation biologique de l'hypercortisolisme.
- 3- La démonstration biologique de la dépendance à l'ACTH.
- 4- La démonstration de l'origine hypophysaire de la sécrétion d'ACTH : détection de la lésion causale par imagerie par résonance magnétique (IRM) hypophysaire ou cathétérisme des sinus pétreux.

Cliniquement, l'excès d'ACTH n'est qu'indirectement responsable des manifestations de la maladie de Cushing, qui dépendent de la sécrétion de cortisol, d'androgènes voire de minéralo-corticoïdes

surrénaux. Le syndrome de Cushing comporte de nombreux symptômes. Certains sont non spécifiques :

- l'obésité facio-tronculaire : visage arrondi et bouffi, comblement de l'espace pré-auriculaire et des creux sus-claviculaires, aspect de la nuque en « bosse de bison » ou buffaloneck, augmentation du tour de taille ;
- l'hypertension artérielle (HTA) ;
- les troubles neuropsychiques : troubles de l'humeur, du sommeil, dépression et troubles anxieux.

D'autres signes plus spécifiques sont le reflet de l'activité catabolique et anti-anabolique du cortisol :

- les atteintes cutanées : érythrose du visage avec télangiectasies, atrophie cutanée avec peau du dos des mains en « feuille de papier à cigarettes », lenteur à la cicatrisation, ecchymoses pour des traumatismes minimes, vergetures pourpres larges horizontales aux flancs et à la racine des membres ou radiaires en région mammaire et péri ombilicale ;
- les atteintes musculaires : amyotrophie proximale prédominante au niveau des ceintures, recherchée par la palpation du quadriceps et par le « signe du tabouret », fatigabilité à l'effort ;
- les atteintes osseuses : diminution de la densité minérale osseuse et parfois ostéoporose, majoration du risque de fractures pathologiques (notamment costales ou vertébrales).

La clinique peut également comporter des symptômes liés à l'hypersécrétion d'androgènes surrénaux : hirsutisme du visage, séborrhée, acné, voire alopecie.

Il existe dans la maladie de Cushing des anomalies biologiques non spécifiques secondaires à l'hypersécrétion cortisolique :

- des anomalies métaboliques :
  - Hyperglycémie à jeun et diabète
  - Dyslipidémies
- des anomalies de la formule sanguine et du ionogramme sanguin :
  - Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles modérée avec relative lymphopénie
  - Alcalose hypokaliémique à kaliurèse conservée ou augmentée
- des anomalies endocriniennes :
  - Inhibition centrale des axes gonadotrope, thyroïdienne et somatotrope

Devant la présence de manifestations cliniques et biologiques évocatrices de maladie de Cushing, la seconde étape du diagnostic consiste à confirmer la présence d'un hypercortisolisme par la réalisation d'examens biologiques spécifiques.

L'hypercortisolisme est caractérisé par :

- une sécrétion excessive de cortisol qui pourra être mise en évidence par le dosage :
  - Du cortisol libre urinaire des 24 heures (CLU), reflet de la quantité de cortisol bioactif ayant circulé durant une journée ;
  - Du cortisol plasmatique à minuit ;
  - Du cortisol salivaire vespéral à minuit.
- une perte du rythme circadien du cortisol ;
- une résistance relative au rétrocontrôle exercé par les corticoïdes exogènes :
  - Absence de freinage au test de freinage minute : administration de 1 mg de dexaméthasone *per os* à minuit et dosage du cortisol sérique à huit heures le lendemain matin et/ou du cortisol salivaire ;
  - Ou absence de freinage au test du freinage faible/standard : administration de 0,5 mg de dexaméthasone toutes les six heures pendant 48 heures et dosage du CLU et/ou du cortisol sérique en fin de test.

Aucun test n'offre des performances diagnostiques absolues et il est souvent nécessaire de réaliser plusieurs mesures et plusieurs tests pour porter le diagnostic d'hypercortisolisme.

Une fois le diagnostic de syndrome de Cushing acquis, il convient d'étudier la dépendance de l'hypercortisolisme vis-à-vis de l'ACTH. Dans le cadre d'une maladie de Cushing, l'hypercortisolisme est secondaire à une sécrétion inappropriée d'ACTH d'origine hypophysaire. Le taux plasmatique d'ACTH sera donc inadapté : mesurable ou augmenté.

L'étape finale du diagnostic consiste à mettre en évidence l'origine hypophysaire du syndrome de Cushing et à différencier la maladie de Cushing des syndromes paranéoplasiques par sécrétion ectopique d'ACTH et/ou de CRH (Corticolibérine) (4).

Pour cela, la réalisation de tests dynamiques peuvent orienter le diagnostic (test de stimulation hypophysaire par la CRH (5), test de freinage fort par dexaméthasone (6)). Les arguments en faveur d'une maladie de Cushing sont :

- une augmentation exagérée de la concentration plasmatique du cortisol après une injection de CRH alors qu'une réponse faible ou nulle est attendue en cas de sécrétion ectopique d'ACTH ;
- une diminution du cortisol et du CLU après l'administration de 8 mg de dexaméthasone.

La sensibilité de ces tests est imparfaite et ils ne permettent pas à eux seuls d'affirmer l'origine hypophysaire de l'hypersécrétion.

L'IRM est l'examen de choix pour étudier la morphologie hypophysaire chez les patients suspects de maladie de Cushing. Deux éléments vont cependant rendre l'identification radiologique des adénomes corticotropes délicate :

- d'une part, leur petite taille (le diamètre moyen est de l'ordre de 4 à 5 mm) conditionnant leur visibilité en IRM ;
- d'autre part, la fréquence des lésions non sécrétantes : certaines séries décrivent jusqu'à 27 % d'« incidentalomes » hypophysaires dans la population générale, responsables de faux positifs à l'IRM.

Ainsi, la négativité de l'IRM n'exclut pas le diagnostic de la maladie de Cushing et à l'inverse, la positivité de l'IRM ne peut l'affirmer. La confrontation d'un tableau clinico-biologique cohérent et de la présence d'une image hypophysaire irréfutable permet le plus souvent d'établir un diagnostic vraisemblable.

En cas de doute persistant, particulièrement en cas de négativité de l'IRM, la réalisation d'un cathétérisme des sinus pétreux peut permettre de poser le diagnostic. Cet examen consiste à rechercher un gradient de concentration d'ACTH entre les veines situées anatomiquement à proximité de l'adénome corticotrope, les sinus pétreux inférieurs et une veine périphérique. La mise en évidence d'un gradient centro-périphérique supérieur à trois après stimulation par la CRH est fortement évocatrice d'une maladie de Cushing.

Le diagnostic de certitude sera apporté par l'examen anatomopathologique de la pièce d'exérèse et l'immunohistochimie (positivité ACTH).

## C Retentissement

La maladie du Cushing est responsable d'une morbidité sévère. Les complications les plus fréquentes sont l'HTA (55-85 %), l'obésité (21-40 %), le diabète de type 2 (20-50 %), les dyslipidémies (30-70 %) et l'ostéoporose (30-45 %) (7). 58 à 81 % des patients présentent également une dépression majeure et la qualité de vie est le plus souvent altérée. Certaines de ces complications peuvent persister

après la guérison biologique comme l'obésité abdominale, l'HTA ou le diabète de type 2. Il est donc essentiel d'inclure dans la prise en charge de la maladie de Cushing, la recherche et le traitement de ces complications.

La maladie de Cushing est également associée à une augmentation de la mortalité (risque majoré de deux à quatre) (8). Malgré une diminution de ce risque après guérison, des études récentes suggèrent que les patients en rémission conservent une mortalité excessive par rapport à une population témoin (9). Ce risque serait corrélé à la persistance des comorbidités (HTA, diabète...) et lié, au moins en partie, à la durée d'exposition à l'hypercortisolisme (10).

## II – Traitement de la maladie de Cushing

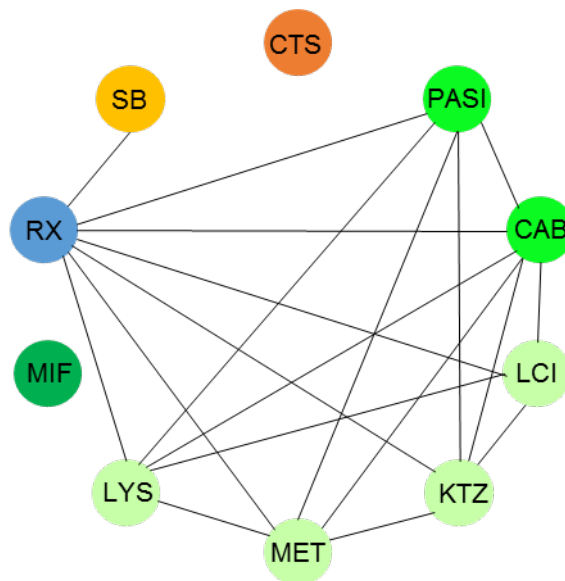
### A Algorithme thérapeutique

La chirurgie hypophysaire endoscopique transsphénoïdale est le traitement de premier choix de la maladie de Cushing.

En cas de contre-indication, d'échec ou de récurrence après chirurgie, un autre traitement doit être proposé pour minimiser les conséquences délétères de l'hypercortisolisme au long cours (11). Les options thérapeutiques incluent : une seconde chirurgie, la radiothérapie hypophysaire, une surrénalectomie bilatérale ou un traitement médicamenteux. Dans certains cas, la combinaison de plusieurs de ces traitements peut être pertinente (**Figure 1**).

Le choix du traitement est basé sur plusieurs paramètres : son efficacité, son délai d'action, son coût et sa tolérance individuelle. La décision thérapeutique doit être prise par une équipe pluridisciplinaire et tenir en compte des souhaits du patient.

Les différentes options thérapeutiques sont décrites ci-dessous.



**Figure 1 : « Cushinggame »**

*CTS : chirurgie transsphénoïdale; SB : surrénalectomie bilatérale; RX : radiothérapie; MIF: mifépristone; LYS : lysodren ou mitotane; MET : métopirone; KTZ : kétoconazole; LCI : LCI 699, CAB : cabergoline; PASI : pasiréotide*

## B La chirurgie hypophysaire

La chirurgie hypophysaire est le seul traitement qui offre une possibilité de retour à une intégrité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

Le traitement optimal est une adénectomie sélective par voie endoscopique ou une hypophysectomie partielle si la tumeur n'est pas visible à l'IRM et si le cathétérisme oriente vers le diagnostic de maladie de Cushing. Ce geste doit être réalisé par un chirurgien expérimenté.

Le succès du geste s'accompagne au départ d'une insuffisance corticotrope postopératoire nécessitant une substitution. Une insuffisance corticotrope prolongée est un facteur de bon pronostic et d'absence de récurrence.

Dans des mains expérimentées, le taux de succès immédiat varie de 73 à 76 % pour les résections de microadénomes et n'est que de 42 % pour les macroadénomes. Cependant, le taux réel de rémission prolongée est plus bas car 23 à 33 % des patients auront une récurrence de l'adénome dans les dix ans qui suivent la chirurgie (12).

En cas d'échec ou de récurrence, une deuxième chirurgie peut être discutée. Le taux de rémission est plus bas qu'à la première intervention, de l'ordre de 50 %, et le risque d'hypopituitarisme postopératoire est accru (13).

En 2007, une revue de 18 séries publiées depuis 1995, comprenant chacune au moins 40 patients, avait recensé les résultats de 3 047 patients (14). Chez les patients ayant bénéficié de chirurgie hypophysaire en première intention, un taux de rémission de 69 à 98 % et un taux de récurrence de 5 à 11,5 % étaient observés. Une morbidité hypophysaire (insuffisance hypophysaire postopératoire) apparaissait dans 2 à 41 % des cas, dont 3 à 9 % de diabète insipide. La mortalité était, quant à elle, de 0 à 1,9 %. Depuis, de nouvelles séries chirurgicales ont été publiées retrouvant des taux de rémission comparables (15).

## C Radiothérapie hypophysaire stéréotaxique fractionnée ou radiochirurgie par Gamma-Knife

La radiothérapie stéréotaxique permet de diriger des faisceaux de radiation vers une région très précise minimisant ainsi le risque de dommages pour les structures nerveuses saines adjacentes. Elle peut être administrée de deux façons : lors d'une radiothérapie fractionnée sur plusieurs séances ou lors d'une radiochirurgie par Gamma-Knife en une seule dose élevée.

Dans la maladie de Cushing, elle est souvent employée en deuxième ligne, après échec chirurgical.



Son délai d'action étant de plusieurs mois, il est nécessaire de vérifier le contrôle de l'hypercortisolisme avant l'initiation de la radiothérapie et de le maintenir jusqu'à ce que les effets de l'irradiation se produisent. La mise en place d'un traitement médical est donc souvent nécessaire.

Les études évaluant l'efficacité de la radiothérapie sont basées sur des critères de guérison et des durées de suivi différentes, rendant leur comparaison difficile. Aucune n'a comparé l'efficacité du traitement par radiothérapie fractionnée et celle par Gamma-Knife mais elles semblent similaires. Le taux de contrôle de l'hypercortisolisme varie de 28 à 86 % selon les études (12). Des récurrences peuvent survenir. Les patients doivent donc être surveillés au long court. La taille tumorale est mieux contrôlée que la sécrétion de cortisol avec un taux de succès de 83 à 100 %.

Le principal effet indésirable de la radiothérapie est l'hypopituitarisme survenant dans environ 2/3 des cas. Une surveillance régulière de l'axe antéhypophysaire est recommandée au moins une fois par an et un traitement substitutif doit être débuté en présence d'une insuffisance hormonale. La survenue de neuropathies des nerfs crâniens, de neuropathies du nerf optique et de tumeurs radio-induites est plus rare (2 à 4 %, 1 à 2 % et < 1 % respectivement).

La radiothérapie fractionnée et la radiochirurgie par Gamma-Knife conservent une place dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing. Cependant, l'écueil du délai d'efficacité et la survenue fréquente d'hypopituitarisme sont problématiques et limitent leur utilisation.

#### D Surrénalectomie bilatérale

La surrénalectomie bilatérale est une sanction thérapeutique efficace en dernier recours dans le traitement de la maladie de Cushing (16). Le développement de la voie laparoscopique a permis de réduire la morbi-mortalité péri-opératoire (16). Cependant, elle expose au risque de thromboses veineuses profondes et d'insuffisance surrénalienne aiguë qui nécessite la mise en place d'une supplémentation en glucocorticoïdes et minéralocorticoïdes à vie. Le risque de surmortalité induite par l'insuffisance surrénalienne doit pondérer la décision médicale.

A plus long terme, il existe également un risque de croissance de l'adénome par la levée du rétrocontrôle du cortisol sur la sécrétion d'ACTH. Assié et coll., en 2007, ont décrit une croissance de l'adénome corticotrope chez 50 % des patients dans les trois ans suivant une surrénalectomie bilatérale (23). Quatre-vingt-un pour cent des patients présentaient un microadénome hypophysaire et 19 % un macroadénome.

## E Les traitements médicamenteux

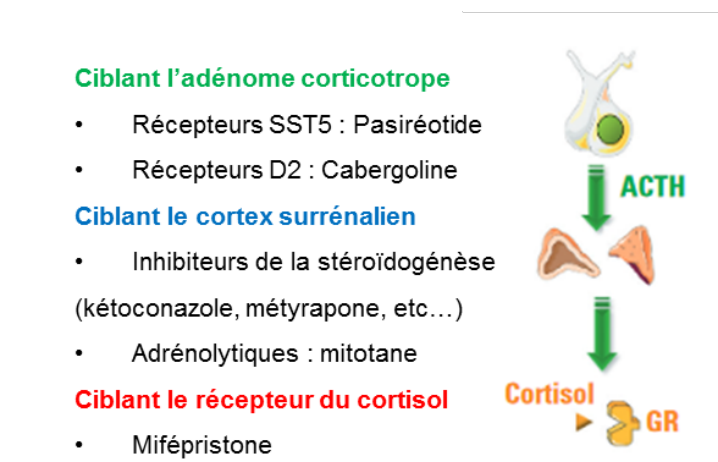
Historiquement, les traitements médicamenteux ont une place secondaire dans la prise en charge de la maladie de Cushing. Ils peuvent être indiqués :

- en préparation à la chirurgie hypophysaire, pour diminuer la morbidité péri-opératoire ;
- en cas de contre-indication à la chirurgie hypophysaire (comorbidités lourdes) ;
- en cas d'échec immédiat de la chirurgie ou de récurrence à distance de celle-ci, chez des patients non éligibles à un nouveau traitement chirurgical ;
- dans l'attente de l'efficacité de la radiothérapie hypophysaire, celle-ci pouvant survenir tardivement (après plusieurs années), afin de limiter les complications cardio-vasculaires, métaboliques et osseuses du syndrome de Cushing persistant au long cours.

Les médicaments à visée anti-cortisolique peuvent être classés selon leur cible thérapeutique :

- ciblant le récepteur du cortisol : un antagoniste du récepteur des glucocorticoïdes, la mifépristone ;
- ciblant le cortex surrénalien : les inhibiteurs de la stéroïdogénèse (comme le kétoconazole, la métopirone, le LCI 699 et l'étomidate) et les traitements adrénolytiques (mitotane) ;
- ciblant l'adénome corticotrope : les inhibiteurs de la sécrétion d'ACTH. Il s'agit de la cabergoline et du pasiréotide.

Ces trois modes d'action sont présentés dans la **figure 2**.



**Figure 2 : Options médicales dans le traitement de la maladie de Cushing**

En France, seuls le kétoconazole, la métopirone et le pasiréotide ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Leur mode d'action, posologie moyenne, efficacité et principaux effets secondaires sont présentés dans le **tableau 1**.

**Tableau 1 : Mode d'action et efficacité des traitements médicamenteux**

	<b>Mode d'action</b>	<b>Délai d'action</b>	<b>Posologie moyenne</b>	<b>Efficacité</b>	<b>Principaux effets secondaires</b>
<b>Mifépristone</b>	Antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes	Heures	300 à 1200 mg/j	38 à 60 %	Nausées, fatigue, métrorragies, épaisissements endométriaux, HTA, œdèmes
<b>Kétoconazole (AMM)</b>	Inhibiteur de CYP11A1, CYP17 et CYP11B1	Heures	200 à 1200 mg/j per os	~ 50 % Risque d'échappement	Troubles gastro-intestinaux, gynécomastie, hypogonadisme, hépatotoxicité
<b>Métopirone (AMM)</b>	Inhibiteur de CYP11B1	Heures	750 à 6000 mg/j per os	43 à 80 %	Troubles gastro-intestinaux, rash, acné et hirsutisme, hypocalcémie, hypertension artérielle, Œdèmes
<b>LCI 699</b>	Inhibition de CYP11B1 et CYP11B2	Heures	4 à 100 mg/j per os	~ 92 %	Fatigue, nausées, céphalées, hypokaliémie
<b>Etomidate</b>	Inhibition de CYP11B1, CYP17A1 et CYP11A	Heures	0,1 – 0,3 mg/kg/heure	~ 100 %	Sédation
<b>Mitotane</b>	Inhibition de CYP11A1 et CYP11B1. Effet adrénolytique	Lent (Mois)	1,5 à 9 g/j per os	72 – 83 %	Diarrhées, nausées, troubles neurologiques, dyslipidémie, interactions médicamenteuses
<b>Pasiréotide (AMM)</b>	Analogue des récepteurs SST5	Mois	600 à 900 µg/jour	26 %	Hyperglycémie, lithiase biliaire, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie
<b>Cabergoline</b>	Agoniste des récepteurs dopaminergiques type 2	Mois	2,2 à 5,0 mg/semaine	10 à 40 %	Asthénie, hypotension, malaise, nausées

## 1) Un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes : la mifépristone

La mifépristone (RU 486) est un antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes.

L'étude SEISMIC aux Etats-Unis a évalué l'effet de la mifépristone en monothérapie à la dose de 300 à 1200 mg/jour en une prise, chez 42 patients présentant une maladie de Cushing associée à un diabète de type 2 ou une HTA (17). Les critères de jugement principaux étaient l'amélioration de l'intolérance au glucose et de l'hypertension chez les patients traités pendant au moins 30 jours par mifépristone. L'amélioration de l'intolérance au glucose a été notée chez 60 % des patients et celle de l'hypertension artérielle chez 38 %. Pour 87 % des patients, l'amélioration clinique était globale.

Les principaux effets indésirables de la mifépristone sont les nausées et la fatigue (pouvant être les témoins d'une insuffisance surrénalienne), les métrorragies et les épaissements endométriaux chez 20 % des patientes. Aussi, en bloquant le récepteur des glucocorticoïdes, la mifépristone lève le frein cortisolique sur l'axe corticotrope et sur la sécrétion d'ACTH. Celle-ci augmente alors et stimule la production de cortisol. Cet excès de cortisol va déborder les capacités de l'enzyme 11  $\beta$ -HSD rénale qui inactive le cortisol en cortisone. Le cortisol en excès peut alors activer les récepteurs minéralocorticoïdes entraînant hypokaliémie et hypertension artérielle par rétention hydro-sodée chez un tiers des patients (18).

Les taux de cortisol et d'ACTH restant élevés, l'évaluation de l'efficacité est exclusivement clinique. L'amélioration du syndrome de Cushing ne peut donc être jugée que sur des critères cliniques ou des marqueurs intermédiaires comme la glycémie.

## 2) Les traitements ciblant le cortex surrénalien

### *2-1) Les inhibiteurs de la stéroïdogénèse*

Ils bloquent une ou plusieurs étapes de la synthèse du cortisol (**Figure 3**) mais n'ont pas d'effet sur le volume de l'adénome et ne permettent pas la restauration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les traitements les plus utilisés sont le kétoconazole et la métopirone.

Deux stratégies de traitement peuvent être utilisées : soit une stratégie de titration, soit une stratégie de « block and replace » qui consiste à administrer de fortes doses de médicaments afin d'effondrer la sécrétion de cortisol et d'assurer une supplémentation par hydrocortisone.

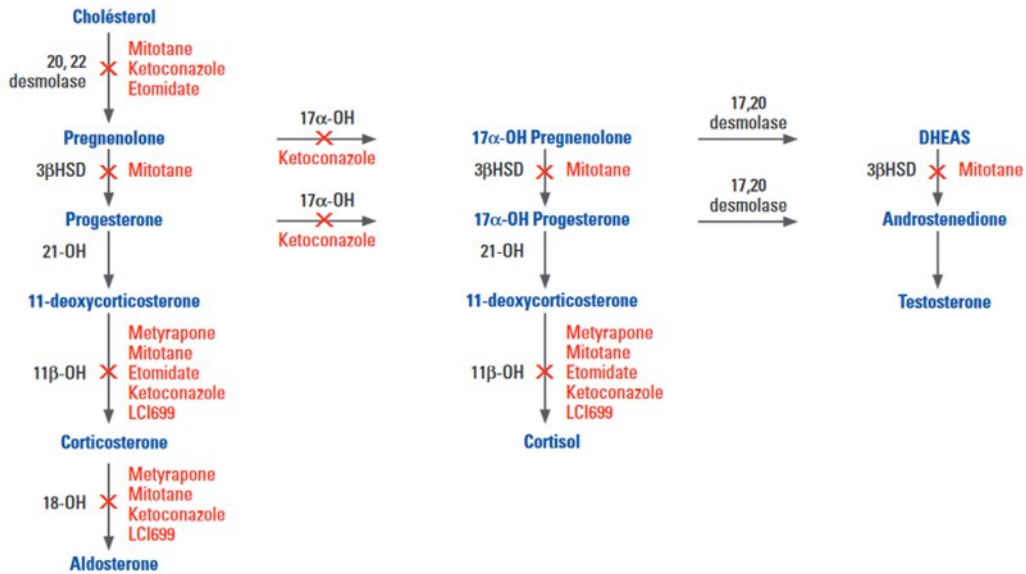


Figure 3 : Cibles enzymatiques des traitements ciblant le cortex surrénalien

### 2-1-1 Kétoconazole

Il est utilisé depuis de nombreuses années dans le traitement de la maladie de Cushing.

L'étude la plus importante utilisant le kétoconazole dans le traitement de la maladie de Cushing est une étude rétrospective incluant 200 patients dans 14 centres français (19). Elle rapportait un taux de réponse de 75 % et une normalisation du CLU chez 49 % des patients. La dose moyenne de kétoconazole utilisée était de 600 mg ce qui suggère que beaucoup de patients n'ont pas bénéficié d'une dose efficace et que l'efficacité était peut être sous-estimée.

L'hépatite cytolytique est redoutée mais ne concerne que 2,5 % des patients et sans qu'aucun cas d'hépatite mortelle n'ait été recensé. Elle survient principalement durant les deux premiers mois de traitement. Une surveillance étroite du bilan hépatique est donc nécessaire, particulièrement en début de traitement. Les autres effets indésirables rapportés sont les troubles gastro-intestinaux, les réactions allergiques, l'hypogonadisme et la gynécomastie (20).

Pour une absorption optimale, la présence d'une acidité gastrique est nécessaire. L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons peut réduire son efficacité. Le kétoconazole est un puissant inducteur enzymatique (CYP3A4) et donne lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses.

### 2-1-2 Métopirone

Une étude récente a évalué le traitement par métopirone dans la maladie de Cushing chez 115 patients (21). Une normalisation du CLU était obtenue à court terme chez 43 % des patients et 55 % ont présenté une normalisation de la CDC (cortisol-day-curve ou moyenne de quatre à cinq dosages journaliers de cortisols plasmatiques). A long terme, parmi les 38 patients traités durant plus de six mois, 64 % étaient contrôlés sur la base du CLU et 72 % sur la base de la CDC. La dose moyenne de métopirone était seulement de 1350 mg/jour, témoin d'une titration insuffisante et d'une probable sous-estimation de l'efficacité du traitement. Aucun échappement thérapeutique n'a été décrit. La métopirone est également notable pour son délai d'action rapide puisque son nadir est obtenu en moins de deux heures.

La métopirone entraîne l'accumulation de précurseurs de l'aldostérone pouvant aboutir à une hypokaliémie voire une hypertension artérielle ainsi qu'à l'accumulation d'androgènes responsables d'hirsutisme et d'acné (22). Les effets secondaires sont le plus souvent modérés.

La métopirone est un traitement efficace et relativement bien toléré de la maladie de Cushing. L'augmentation considérable du 11-déoxy-cortisol, reconnue par la plupart des immunodosages, peut entraîner une augmentation de la cortisolémie ou de la cortisolurie dont il faut tenir compte pour la surveillance.

### 2-1-3 LCI 699

Son mécanisme d'action est proche de celle de la métopirone mais il s'en différencie par son intensité d'action et sa demi-vie plus longue qui permettent de réduire la posologie et le fractionnement de la prise médicamenteuse.

L'étude de Bertagna et coll. a montré une normalisation du CLU chez 11 (92 %) des 12 patients traités par LCI 699 (23). Le traitement était progressivement titré de 4 à 100 mg/jour. Soixante-quinze pour cent des patients étaient contrôlés avec des doses  $\leq$  20 mg/jour. La tolérance était bonne. Les principaux effets indésirables étaient l'asthénie, les troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées), les céphalées et l'hypokaliémie.

### 2-1-4 Etomidate

Ce traitement, administré par voie intraveineuse, a un effet anti-cortisolique rapide et une durée d'action brève (30 minutes environ). Il est réservé aux hypercortisolismes sévères et doit être administré en unités de soins intensifs puisque qu'il entraîne sédation, hypotension et myoclonies.

Peu d'études ont évalué son efficacité dans la maladie de Cushing. Allolio et coll., en 1988, ont montré une diminution significative du cortisol chez les sept patients traités par 2,5 mg/jour d'étomidate pour un syndrome de Cushing sévère (24).

### *2-2) Un traitement adrénolytique : le mitotane*

Du fait de sa toxicité mitochondriale, le mitotane entraîne une destruction du cortex surrénalien et une insuffisance surrénalienne. La surrénalectomie chimique induite par le mitotane n'est pas définitive et la fonction surrénalienne peut redevenir normale après plusieurs mois voire années d'arrêt de traitement.

Le mitotane possède une longue durée de vie du fait de son accumulation dans le tissu adipeux.

Les posologies utilisées sont plus faibles que dans le corticosurréalome et une mitotanémie autour de 8 mg/L est souvent suffisante pour contrôler l'hypercortisolisme. L'obtention de la rémission étant différée, il est nécessaire d'introduire un traitement anti-cortisolique d'une autre nature en attendant son efficacité.

En 2012, l'étude de Baudry et coll. a évalué son efficacité chez 67 patients traités au long cours pour une maladie de Cushing (25). Une normalisation du CLU a été obtenue chez 72 % des patients avec des doses moyennes de mitotane de 2,6 g/jour. Le délai d'action moyen était de 6,7 mois.

Le mitotane entraîne une augmentation de la protéine porteuse CBG (cortisol-binding-protein) et donc une élévation du cortisol plasmatique total. La surveillance devra être réalisée sur le CLU ou le cortisol salivaire.

L'insuffisance surrénalienne induite nécessite la mise en place d'une supplémentation cortisolique. Le mitotane étant un puissant inducteur enzymatique (CYP3A4), les doses nécessaires d'hydrocortisone doivent être majorées d'environ un tiers chez certains patients.

La principale limite de ce traitement concerne sa tolérance qui est généralement médiocre. Les principaux effets indésirables sont les troubles gastro-intestinaux (diarrhées, nausées, vomissements), l'asthénie, les éruptions cutanées et les troubles neurologiques (vertiges, confusion...). Sur le plan biologique, le mitotane entraîne une élévation des enzymes hépatiques (souvent asymptomatique), une élévation des triglycérides et une insuffisance thyroïdienne isolée. Trente pour cent des patients arrêtent le traitement pour intolérance.

Enfin, le mitotane est un puissant tératogène et est contre-indiqué pendant la grossesse.

### 3) Les traitements ciblant l'adénome corticotrope

Ces traitements ciblent la tumeur hypophysaire en agissant directement sur le volume et la sécrétion tumorale. Ils représentent donc, au moins en théorie, le traitement médicamenteux « idéal » de la maladie de Cushing.

#### *3-1) Les analogues de la somatostatine*

Certains adénomes corticotropes (30 %) expriment les récepteurs à la somatostatine (SSTR), principalement le sous-type 5. L'activation de ce récepteur inhibe la sécrétion d'ACTH fournissant ainsi une cible thérapeutique pour la maladie de Cushing.

Seul le pasiréotide (SOM 230), un analogue ciblant avec une forte affinité les récepteurs SSTR-5, a montré une efficacité dans le traitement de la maladie de Cushing (26). L'étude de Colao et coll. (27) a étudié de manière prospective son efficacité chez 162 patients présentant une maladie de Cushing. A six mois de traitement, une normalisation du CLU était retrouvée chez 26 % des patients traités par pasiréotide à la posologie de 900 µg/j et une baisse significative de plus de 50 % du CLU était retrouvée chez 50 % des patients traités. La décroissance du CLU était observée rapidement et les patients répondeurs étaient identifiés en moins de trois mois. L'amélioration du CLU était accompagnée d'une baisse significative des autres paramètres biologiques (Cortisol, ACTH, cortisol salivaire) et d'une amélioration clinique. De plus, une diminution du volume tumoral de 44 % était observée chez les patients traités par 900 µg de pasiréotide. Les études de suivi montrent une réduction significative et persistante de la tension artérielle, du LDL-cholestérol et du poids après un an de traitement (28).

Le principal effet indésirable du pasiréotide est l'apparition ou l'aggravation d'hyperglycémie et de diabète dans environ 73 % des cas. En effet, le pasiréotide inhibe la sécrétion d'insuline par un effet direct sur les cellules bêta et par inhibition de la sécrétion intestinale d'incrétines. Cet effet indésirable associé à l'efficacité modérée du traitement limite souvent son utilisation dans la maladie de Cushing. Il doit inciter à l'éducation diététique des patients et à une surveillance rapprochée de l'équilibre glycémique. Les autres effets indésirables décrits sont les lithiases biliaires, diarrhées, douleurs abdominales, asthénie et réactions au site d'injection.

#### *3-2) Les agonistes dopaminergiques*

Les premières études sur les agonistes dopaminergiques dans la maladie de Cushing se sont intéressées à la bromocriptine. Son efficacité variable (de 0 à 50 % selon les études (29,30)) et sa tolérance médiocre rendent son utilisation exceptionnelle. La cabergoline, mieux tolérée que la bromocriptine,



possède également une sélectivité et une affinité plus intense pour les récepteurs dopaminergique de type 2 (D2R). Son utilisation dans la maladie de Cushing est développée ci-dessous.

### III – La cabergoline dans la maladie de Cushing

#### A Généralités

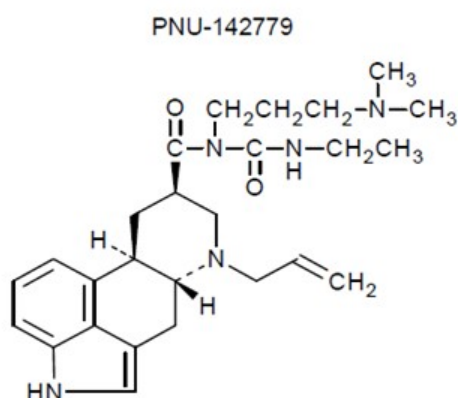
Dénomination commune : cabergoline

Nom Commercial : DOSTINEX®

Dénomination chimique : (8β)-N-[3-(diméthylamino)propyl]-N-éthylamino)carbonyl]-6-(2-propényl)-ergolin-8-carboxamide

Formulaire moléculaire et poids moléculaire : C<sub>26</sub>H<sub>37</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>

Formule développée :



#### B Propriétés pharmacologiques

Après administration orale, la cabergoline est rapidement absorbée au niveau du tractus gastro-intestinal et le pic de concentration plasmatique est atteint après 0,5 à 4,0 heures. Sa demi-vie d'élimination est longue, entre 63 et 69 heures.

La cabergoline (ou ses métabolites) est largement distribuée dans les tissus, mais elle est 100 fois plus élevée dans l'hypophyse que dans le plasma. Quarante pour cent de la cabergoline est liée aux protéines plasmatiques humaines pour des concentrations allant de 0,1 à 10,0 ng/mL. La prise concomitante de médicaments à forte liaison protéique est peu susceptible d'influer sur son métabolisme.

Son excrétion est rénale (22 %) et digestive (60 %).

## C Mécanisme d'action

La cabergoline est un dérivé dopaminergique de l'ergoline qui stimule de manière directe les D2R.

La dopamine est une hormone catécholaminergique à demi-vie courte (une minute) qui joue un rôle majeur dans la neurotransmission, la motilité gastro-intestinale, la modulation des fonctions cardio-vasculaires et rénales ainsi que le contrôle de la sécrétion hormonale.

Son action résulte de l'activation de son récepteur (récepteur à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G), dont il existe cinq sous-groupes : D1, D2, D3, D4, D5, eux-mêmes répartis en deux groupes : « D1 like » (D1 et D5), et « D2 like » (D2, D3, D4). Le D2R existe sous deux isoformes : l'isoforme courte (« D2-court ») et l'isoforme longue (« D2-long »).

Les récepteurs dopaminergiques sont exprimés dans de nombreux organes : le cerveau, l'hypophyse, les surrénales, les reins, le système gastro-intestinal et le système cardio-vasculaire. Le D2R est le récepteur dopaminergique le plus représenté dans le système endocrinien et notamment au niveau hypophysaire. Il est exprimé au niveau du lobe antérieur et intermédiaire de la glande hypophysaire où il régule le tonus inhibiteur exercé par la dopamine hypothalamique sur la sécrétion de prolactine et d'hormone mélanotrope (MSH) (31).

La majorité des adénomes hypophysaires (environ 87 %) exprime les D2R (32) : les adénomes hypophysaires lactotropes, dans plus de 95 % des cas, ce qui explique le rôle majeur des agonistes dopaminergiques dans le traitement de ces tumeurs (33); les adénomes hypophysaires non fonctionnels dans 69 à 90 % des cas (34) et les adénomes somatotropes dans 71 % des cas (33).

Soixante-quinze pour cent des adénomes corticotropes expriment eux aussi des récepteurs dopaminergiques de type 2 (31) et l'activation de ces récepteurs induit un tonus inhibiteur sur la sécrétion d'ACTH. Ainsi, Pivonello et coll. ont montré qu'un traitement de trois mois par cabergoline (à la dose initiale de 1,0 mg/semaine) permettait une baisse  $\geq 50$  % du CLU et une diminution significative de l'ACTH chez six des dix patients ayant un adénome corticotrope (31). Une normalisation du CLU était obtenue chez quatre d'entre eux. Les patients répondeurs à la cabergoline exprimaient tous des D2R au niveau tumoral. A l'inverse, tous les patients non répondeurs (quatre patients sur dix) n'exprimaient pas de D2R à l'exception d'un. L'expression de l'isoforme D2-court semblait associée à une meilleure réponse au traitement.

La présence de D2R dans la surrénale tumorale ne permet pas d'écarter totalement un effet supplémentaire direct surrénalien de la cabergoline, même si sur des cellules de surrénales hyperplasiques, elle ne semble pas entraîner d'effet inhibiteur sur la synthèse du cortisol (35). Un effet direct de la cabergoline sur les cellules ACTH-sécrétantes semble plus probable au vu des résultats des

études cliniques, de la présence de D2R dans les cellules corticotropes et de l'absence d'élévation franche de l'ACTH comme habituellement décrite en cas de traitement par anti-cortisoliques de synthèse.

## D Efficacité de la cabergoline dans la maladie de Cushing

L'efficacité de la cabergoline dans le traitement de la maladie de Cushing varie de 25 à 40 % selon les études publiées (31,36–41).

### 1) Efficacité en monothérapie

Les principales caractéristiques et résultats de ces études sont représentés dans le **tableau 2**.

#### *1-1) Efficacité à court terme*

L'étude de Pivonello et coll. de 2004 a été citée précédemment (31).

En 2009, la même équipe a également publié une étude prospective sur l'efficacité de la cabergoline chez des patients atteints d'une maladie de Cushing persistante après chirurgie hypophysaire (40). Après trois mois de traitement, huit des vingt patients (40 %) étaient considérés comme répondeurs partiels (diminution du CLU  $\geq$  25 % sans normalisation) et sept (35 %) comme répondeurs complets (normalisation du CLU). La présence d'une hyperprolactinémie était significativement associée à la réponse au traitement

Dans l'étude de Lila et coll. en 2010, 20 patients présentant une maladie de Cushing persistante ou récidivante après chirurgie hypophysaire  $\pm$  radiothérapie hypothalamique ont été traités par cabergoline (39). Une normalisation du cortisol à minuit ou du freinage minute à cinq mois de traitement était observée chez cinq patients (28 %) avec une dose moyenne de 3,6 mg/semaine (2,0 - 5,0).

En 2010, l'étude de Godbout et coll. a évalué l'efficacité de la cabergoline à dose moyenne de 2,1 mg/semaine chez 30 patients atteints d'une maladie de Cushing (38). A trois mois, 11 patients (37 %) avaient un CLU normalisé et quatre patients (13 %) avaient une diminution du CLU à moins de 125 % de la limite supérieure de la normale (LSN). L'élévation de la prolactine à l'initiation du traitement n'était pas prédictive d'une réponse.

L. Vilar a observé en 2010 une normalisation du CLU à six mois chez 25 % des patientes traitées par cabergoline en monothérapie, avec des doses n'excédant pas 3,0 mg/semaine (dose moyenne 2,5 mg/semaine) (41).

En 2010, Barbot a montré une normalisation du CLU chez deux patients sur six avec 2,0 à 3,0 mg/semaine de cabergoline sans normalisation du freinage minute à six mois de traitement (36).

Dans une étude prospective très récente, 20 patients atteints d'une maladie de Cushing ont été traités par des doses croissantes de cabergoline (0,5 à 5,0 mg/semaine) en préopératoire (42). La réponse au traitement était définie par une réduction de plus de 50 % du CLU. Cinq patients sur 20 (25 %) ont présenté une baisse du CLU significative et dans deux cas, cette diminution était associée à une diminution  $\geq 50$  % du cortisol à minuit. Aucun patient n'a présenté de normalisation du CLU au cours des six semaines de traitement.

#### *1-2) Efficacité à long terme*

Dans l'étude de Pivonello et coll. de 2009, huit patients (40 %) restaient contrôlés avec 3,5 mg/semaine de cabergoline après deux ans de traitement.

Dans l'étude de Lila et coll. en 2010, la réponse était prolongée chez trois patients (15 %) pendant plus d'un an.

Dans l'étude de Godbout et coll. neuf patients (30 % de la population globale) sur les 11 répondeurs initiaux avaient toujours un CLU normalisé après 37 mois de traitement.

#### 2) Efficacité en add-on

Deux de ces dernières études se sont également intéressées à l'efficacité de la cabergoline en association à des inhibiteurs de la stéroïdogénèse (**tableau 3**) :

- dans l'étude de Vilar, l'addition du kétoconazole (dose 200 à 400 mg/jour) à neuf patientes non contrôlées par la cabergoline seule, a permis une normalisation du CLU chez six patientes (67 %) après six mois de traitement (41). Chez les trois patientes restantes, le CLU a diminué de 44 à 51 % ;

- dans l'étude de Barbot, l'association cabergoline et kétoconazole a permis une normalisation du CLU dans 71 % des cas et une diminution du CLU > 30 % dans 21 % des cas supplémentaires (36).

Enfin, en 2010, l'étude de Feelders et coll. a évalué l'association du pasiréotide, de la cabergoline et du kétoconazole dans le traitement de la maladie de Cushing (37). Le contrôle de l'hypercortisolisme a été obtenu dans 88 % des cas et il a été associé à une amélioration clinique significative (amélioration du poids et de la tension artérielle).

**Tableau 2 : Etudes sur l'efficacité de la cabergoline en monothérapie**

Séries	Design de l'étude	N	Dose (mg/sem)	Critère de réponse	Pourcentage de réponse	Durée de TT	Paramètres cliniques étudiés	Paramètres biologiques étudiés
<b>Pivonello, 2004</b>	Rétrospective, monocentrique	10	2,2	CLU	40 %	3 mois	-	ACTH
<b>Pivonello, 2009</b>	Prospective, monocentrique	20	3,5	CLU	35 % (court terme) 40 % (long terme)	2 ans	IMC, Tour de taille, TA, FC, HOMA	ACTH, Moyenne des cortisols plasmatiques
<b>Lila, 2010</b>	Prospective, monocentrique	20	3,6	Cortisol 00h et/ou freinage minute	28 % 25 % (cortisol 00h) 17 % (freinage minute)	> 1 an (n=4)	IMC, TA, Hba1c, Glycémie	ACTH, Cortisols plasmatiques 00h et 08h
<b>Godbout, 2010</b>	Rétrospective, bicentrique	30	2,1	CLU	37 % (court terme) 30 % (long terme)	3 ans	-	-
<b>Vilar, 2010</b>	Prospective, monocentrique	12	2,5	CLU	25 %	6 mois	-	-
<b>Barbot, 2013</b>	Prospective, monocentrique	6	2,3	CLU	33 %	6 mois	IMC, Tour de taille, Glycémie, Hba1c	Freinage minute, ACTH
<b>Burman, 2016</b>	Prospective, monocentrique	20	5,0	CLU	25 %	6 semaines	IMC, TA, Hba1c, Glycémie	ACTH, Cortisols plasmatiques 00h et 08h, Cortisol salivaire 00h

*N : nombre de patients. CLU : cortisol libre urinaire des 24h. IMC : indice de masse corporelle. TA : tension artérielle. TT : traitement.*

**Tableau 3 : Etudes sur l'efficacité de la cabergoline en association**

Séries	Design de l'étude	TT associé	N	Dose (mg/sem)	Critère de réponse	Pourcentage de réponse	Durée de TT	Paramètres cliniques étudiés	Paramètres biologiques étudiés
<b>Vilar, 2010</b>	Prospective, monocentrique	Kétoconazole	9	2,5	CLU	63 %	6 mois	-	-
<b>Barbot, 2013</b>	Prospective, monocentrique	Kétoconazole	14	2,3	CLU	71 %	12 mois	IMC, Tour de taille, Glycémie, Hba1c	ACTH Freinage minute,

*N : nombre de patients. CLU : cortisol libre urinaire des 24h. IMC : indice de masse corporelle. TA : tension artérielle. TT : traitement.*



## E Tolérance

Les principales études de tolérance de la cabergoline ont été réalisées chez les patients traités pour un prolactinome. Les principaux effets indésirables et leur fréquence observés au cours de huit semaines de traitement par cabergoline à 1,0 mg/semaine sont décrits dans le **tableau 4**. En moyenne, moins de 3 % des patients ont arrêté la cabergoline pour intolérance (43–46).

Les études réalisées dans la maladie de Cushing retrouvent un profil de tolérance comparable (38,40). Les principaux effets indésirables décrits sont : hypotension artérielle, asthénie, malaises et nausées.

Récemment, une augmentation de la prévalence des valvulopathies au cours d'un traitement par agonistes dopaminergiques a été décrite chez des patients Parkinsoniens (47). Dans la maladie de Cushing, aucune étude n'a mis en évidence de dysfonctions valvulaires pendant le traitement par cabergoline (38,40). Cela pourrait être expliqué par le fait que les patients atteints d'une maladie de Parkinson sont souvent âgés et traités de manière prolongée par des fortes doses de cabergoline. Toutefois, des études au long cours sont nécessaires pour évaluer le risque de développement d'une valvulopathie chez les patients atteints d'une maladie de Cushing.

Certaines études ont rapporté une augmentation des comportements agressifs, psychotiques et des troubles du contrôle des impulsions (dont le jeu pathologique, l'augmentation de la libido, l'hypersexualité, les achats compulsifs et l'alimentation compulsive) au cours du traitement par cabergoline. Dans la maladie de Cushing, aucun comportement similaire n'a été rapporté jusqu'à présent (48).

La tolérance de la cabergoline semble globalement satisfaisante mais les effets de son administration à fortes doses pendant une longue période restent à préciser, notamment au niveau cardio-vasculaire et neurologique.

**Tableau 4 : Principaux effets indésirables de la cabergoline après huit semaines de traitement pour un prolactinome (1,0 mg/semaine) (44).**

<b>Effets indésirables</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Appareil digestif</b>	
Nausées	43 %
Constipation	9 %
Douleurs abdominales	8 %
Dyspepsie	7 %
Vomissements	7 %
Diarrhée	3 %
Sécheresse de la bouche	1 %
Flatulence	1 %
<b>Systèmes nerveux central et périphérique</b>	
Céphalées	26 %
Étourdissements	17 %
Vertiges	4 %
Paresthésie	2 %
<b>Ensemble de l'organisme</b>	
Asthénie	6 %
Fatigue	5 %
Syncope	1 %
Symptômes pseudo-grippaux	1 %
Malaise	1 %
Œdème périorbitaire	1 %
Œdème périphérique	1 %
<b>Psychiatrie</b>	
Dépression	3 %
Somnolence	2 %
Anorexie	1 %
Anxiété	1 %
Insomnie	1 %
Baisse de la concentration	1 %
Nervosité	1 %
<b>Système cardiovasculaire</b>	
Bouffées de chaleur	3 %
Hypotension	1 %
Œdème déclive	1 %
Palpitations	1 %
<b>Appareil reproducteur féminin</b>	
Douleurs mammaires	2 %
Dysménorrhée	1 %
<b>Peau et annexes cutanées</b>	
Acné	1 %
Prurit	1 %
<b>Appareil locomoteur</b>	
Douleurs	2 %
Arthralgie	1 %
<b>Appareil respiratoire</b>	
Rhinite	1 %
<b>Vision</b>	
Anomalie de la vision	1 %

#### **IV Contexte et objectifs du travail personnel**

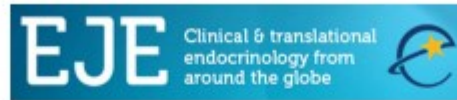
La maladie de Cushing est responsable de comorbidités multiples qui altèrent la qualité de vie des patients et sont responsables d'une surmortalité cardio-vasculaire (49). La persistance de ces complications, même après rémission, semble liée, au moins en partie, à la durée d'exposition à l'hypercortisolisme (10). La prise en charge thérapeutique de la maladie de Cushing est donc un enjeu majeur pour le patient.

La chirurgie transsphénoïdale est le traitement de premier choix dans la maladie de Cushing. Cependant, elle n'est pas toujours couronnée de succès et n'est parfois pas réalisable. Une récurrence peut également survenir dans 20 % des cas opérés. Plusieurs options alternatives peuvent alors être envisagées comme la surrénalectomie bilatérale ou la radiothérapie hypophysaire. Ces traitements doivent être mis en balance avec les traitements médicamenteux qui permettent le plus souvent un contrôle rapide de l'hypercortisolisme avec une tolérance correcte. Il n'existe pas d'algorithme thérapeutique simple et la décision thérapeutique devra tenir compte de plusieurs paramètres tels que l'efficacité, le délai d'action, le coût et la tolérance individuelle. La prise en charge doit être décidée au sein d'une équipe pluridisciplinaire et prendre en compte les souhaits du patient.

Parmi les traitements médicamenteux, les inhibiteurs de la stéroïdogénèse sont les plus utilisés. Ils bloquent une ou plusieurs étapes de la synthèse du cortisol mais n'ont pas d'effet sur le volume de l'adénome et ne permettent pas la restauration de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les traitements agissant directement au niveau de l'adénome corticotrope, permettant de contrôler l'hypersecretion d'ACTH et le volume tumoral, semblent être une alternative intéressante. Deux traitements sont actuellement disponibles : le pasiréotide et la cabergoline. Le pasiréotide, d'efficacité modérée, est responsable d'hyperglycémies dans plus de 70 % des cas, limitant ainsi son utilisation. A l'inverse, la cabergoline, agoniste dopaminergique ciblant principalement les récepteurs D2R, possède une très bonne tolérance clinique. Son efficacité varie selon les études de 25 à 40 %. Cependant, ces séries basées sur des populations hétérogènes, incluent de faibles nombres de patients. Les données biologiques se limitent en général au CLU et les données cliniques sont souvent inexistantes. La véritable capacité de la cabergoline à contrôler l'hypercortisolisme dans la durée est encore mal connue et les caractéristiques des patients répondeurs restent à préciser.

L'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la cabergoline, en monothérapie ou en association à des inhibiteurs de la stéroïdogénèse dans une large cohorte de patients atteints de maladie de Cushing.

**PARTIE II : LE TRAITEMENT PAR CABERGOLINE DANS LA MALADIE DE  
CUSHING : UNE ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE**



**Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study**

Journal:	<i>European Journal of Endocrinology</i>
Manuscript ID	EJE-16-0662
mstype:	Clinical Study
Date Submitted by the Author:	04-Aug-2016
Complete List of Authors:	<p>Ferriere, Amandine; Hopital Haut-Leveque, service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition; Neurocentre Magendie, U862  Cortet, Christine; CHRU de Lille-Clinique Linquette, Service d'Endocrinologie  Chanson, Philippe; Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Paris Sud 11, Endocrinology; University Paris-Sud 11, Endocrinology  Delemer, Brigitte; Hôpital Robert Debré, CHU de Reims, Service Endocrinologie  Caron, Philippe; CHU Ranguéil, Dept Endocrinology;  Chabre, Olivier; CHU Albert Michallon, Unit of Endocrinology, Department DUNE (Diabetology Urology Nephrology Endocrinology)  Reznik, Yves; CHU de Caen, Endocrinologie et Maladies Métaboliques; Université de Caen, EA 2608-USC INRA  Bertherat, Jerome; Assistance Publique - Hopitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris-Centre. Hôpital Cochin. Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques. 27 rue du Faubourg Saint-Jacques 7014 Paris  Rohmer, Vincent; Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex  Briet, Claire; Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex  Raingeard, Isabelle; University Hospital of Montpellier, Endocrinology, 560 avenue du Colonel André Pavelet dit Villars, 34070 Montpellier  Castinetti, Frédéric; Aix-Marseille université, Assistance-Publique-Hôpitaux de Marseille, centre de référence des maladies rares d'origine hypophysaire, Department of endocrinology  Beckers, Albert; CHU de Liège, Service d'Endocrinologie; Domaine Universitaire du Sart-Tilman, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège  Vroonen, Laurent; CHU de Liège, Service d'Endocrinologie  Malter, Dominique; St luc university hospital, Endocrinology;  Cephise-Velayoudom, Fritzline; CHU Pointe à Pitre, Service d'Endocrinologie, Route de Chauvel BP 465, 97110 Pointe à Pitre, FRANCE  Nunes, Marie-Laure; Hôpital Haut Lévêque-CHU de Bordeaux, Department of Endocrinology  Haissaguerre, Magalie; Hopital Haut-Leveque, service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition  Tabarin, Antoine; Hôpital Haut Lévêque-CHU de Bordeaux, Department of Endocrinology</p>
Keywords:	Cushing's disease, Cabergoline, Medical treatment, Hypercortisolism

## ***Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study***

A. Ferriere<sup>1</sup>, C. Cortet<sup>2</sup>, P. Chanson<sup>3</sup>, B. Delemer<sup>4</sup>, P. Caron<sup>5</sup>, O. Chabre<sup>6</sup>, Y. Reznik<sup>7</sup>, J. Bertherat<sup>8</sup>, V. Rohmer<sup>9</sup>, C. Briet<sup>9</sup>, I. Raingard<sup>10</sup>, F. Castinetti<sup>11</sup>, A. Beckers<sup>12</sup>, L. Vroonen<sup>12</sup>, D. Maiter<sup>13</sup>, FL. Cephise-Velayoudom<sup>14</sup>, ML. Nunes<sup>1</sup>, M. Haissaguerre<sup>1</sup>, A. Tabarin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>CHU Bordeaux, Hôpital Haut-Lévêque, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, 1 avenue Magellan, 33600 Pessac, France or INSERM U862, Neurocentre Magendie, Université Bordeaux, 146 rue Léo Saignat 33077 Bordeaux Cedex, FRANCE; <sup>2</sup>CHRU Lille, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Métabolisme, 2 avenue Oscar Lambret, 59037 Lille Cedex Lille, FRANCE; <sup>3</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, Hôpital de Bicêtre, Service d'Endocrinologie et des Maladies de la Reproduction, Le Kremlin Bicêtre, F-94275, FRANCE; <sup>4</sup>CHU Reims, Hôpital Robert Debré, Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition, Avenue du Général Koenig, 51092 Reims, FRANCE; <sup>5</sup>CHU Toulouse, Hôpital Larrey, Service d'Endocrinologie, Maladies Métaboliques et Nutrition, 24 chemin de Pourville - TSA 30030, 31059 Toulouse cedex 9, FRANCE; <sup>6</sup>CHU Grenoble Alpes, Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, FRANCE; <sup>7</sup>CHU Caen, Service d'Endocrinologie-Diabétologie, Avenue de la Côte de Nacre CS 30001, 14033 CAEN cedex 9, FRANCE; <sup>8</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux universitaires Paris-Centre, Hôpital Cochin, Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques, CHU Paris Centre, 27 Rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris, FRANCE; <sup>9</sup>CHU Angers, Département d'Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition, 4 rue Larrey, 49 933 Angers Cedex 9, FRANCE; <sup>10</sup>CHU Montpellier, Service d'Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques, 560 Avenue du Colonel André Pavelet dit Villars, 34070 Montpellier, FRANCE; <sup>11</sup>Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital de la Conception, Service d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques, 147, boulevard Baille, 13005 Marseille, FRANCE; <sup>12</sup>CHU Liège, Service d'Endocrinologie, Domaine Universitaire du Sart Tilman, Bâtiment B 35, B-4000 Liège, BELGIQUE; <sup>13</sup>Clinique Universitaire Saint Luc, Service d'Endocrinologie et de Nutrition, Avenue Hippocrate 10, 1200 Bruxelles, BELGIQUE; <sup>14</sup>CHU Pointe à Pitre, Service d'Endocrinologie, route de Chauvel BP465, 97110 Pointe à Pitre, FRANCE.

### **CORRESPONDING AUTHOR:**

A. TABARIN

Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Nutrition CHU Bordeaux, 1 Avenue Magellan 33600 PESSAC

Phone: +33 (0)5 57 65 64 33 Fax: +33 (0)5 57 65 65 29

E-mail: antoine.tabarin@chu-bordeaux.fr

**SHORT TITLE:** Cabergoline for Cushing's disease

**KEYWORDS:** Cushing's disease, cabergoline, medical treatment, hypercortisolism

**WORD COUNT:** 3441

**NUMBER OF FIGURES AND TABLES:** 4

#### **DECLARATION OF INTEREST**

The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as prejudicing the impartiality of the research reported.

#### **FUNDING**

This research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sector.

## ABSTRACT

**Objective.** The efficacy of cabergoline in Cushing's disease (CD) is controversial. The aim of this study was to assess the efficacy and tolerability of cabergoline in a large contemporary cohort of patients with CD.

**Design.** We conducted a retrospective multicenter study from thirteen French and Belgian university hospitals.

**Methods.** Sixty-two patients with CD received cabergoline monotherapy or add-on therapy. Symptom score, biological markers of hypercortisolism, and adverse effects were recorded.

**Results.** Twenty-one (40%) of 53 patients who received cabergoline monotherapy had normal UFC values within 12 months (complete responders), and five of these patients developed corticotrophic insufficiency. The fall in UFC was associated with significant reductions in midnight cortisol and plasma ACTH, and with clinical improvement. Compared to other patients, complete responders had similar baseline UFC ( $3.6\pm 0.8$  vs  $3.6\pm 0.9$ xULN) and plasma prolactin concentrations but received lower doses of cabergoline ( $2.0\pm 0.3$  vs  $2.8\pm 0.2$ mg/week,  $P<.03$ ). During long-term treatment (>12 months), cabergoline was withdrawn in 28% of complete responders because of treatment escape or intolerance. Overall, sustained control of hypercortisolism was obtained in 23% of patients ( $45.2\pm 8.4$  months).

Nine patients on steroidogenesis inhibitors received cabergoline add-on therapy for  $50.7\pm 26.8$  months. Hypercortisolism was controlled in 56% of these patients during the first year of treatment with cabergoline at  $1.5\pm 0.5$ mg/week.

**Conclusions.** About 20-25% of CD patients display exquisite sensitivity to cabergoline: long-term control of hypercortisolism is achieved at relatively low dosages and with acceptable tolerability. No single parameter, including the baseline UFC and prolactin levels, predicted the response to cabergoline.

## INTRODUCTION

Cushing's disease (CD) is the most common form of Cushing's syndrome and is responsible for numerous co-morbidities and increased mortality (1). The recommended first-line treatment for CD is transsphenoidal surgery, which induces remission from hypercortisolism in around 70% of cases. However, CD recurs in ~20% of patients, and the overall cure rate after second surgery is therefore only about 50%. A number of second-line treatments, including pituitary irradiation, bilateral adrenalectomy and drugs, can be offered when surgery is ineffective or not feasible (2). Steroidogenesis inhibitors are the most widely used drugs in this setting. From a pathophysiological



standpoint, drugs that target the pituitary adenoma in order to control ACTH secretion and corticotroph tumor growth would be the ideal alternative treatment.

Cabergoline, a dopamine D2 receptor (D2R) agonist, is widely used in the treatment of prolactinomas. D2R is expressed by a subset of corticotroph adenomas and mediates inhibition of ACTH secretion by dopamine agonists *in vitro* (3,4). In five clinical studies, cabergoline monotherapy normalized 24h urinary free cortisol (UFC) in 25% to 40% of CD patients (3,5–8). However, these studies were small (maximum 30 patients; <20 patients in 3/5 studies (3,7,8)), treatment lasted less than six months in 3/5 studies (3,7,8), important biological endpoints such as midnight cortisol were never mentioned, and information on clinical efficacy was lacking in more than half of the studies. The efficacy of cabergoline add-on therapy is also poorly documented. Intriguingly, a recent prospective study failed to show gradual and dose-dependent correction of hypercortisolism at short-term in 20 CD patients treated with increasing doses of cabergoline (0.5-5.0mg/week) (9) The efficacy of cabergoline in CD is therefore controversial.

To improve our knowledge of the efficacy and tolerability of cabergoline in CD patients treated in routine clinical practice, either alone or in combination with steroidogenesis inhibitors, we conducted a large retrospective study.

## **PATIENTS AND METHODS**

An extensive search for CD patients treated with cabergoline was conducted in 13 university hospitals located in France or French-speaking Belgium. Data on 62 CD patients treated with cabergoline between 2003 and 2015 were included in this retrospective analysis, with the following inclusion criteria: i) active clinical Cushing's syndrome associated with increased UFC at cabergoline introduction; ii) the following evidence of CD: identification of an ACTH-immunostaining pituitary adenoma at histological analysis following surgery, or an unequivocal ACTH gradient during IPSS, or an unequivocal pituitary tumor on magnetic resonance imaging (MRI), associated with a positive response to both CRH and high-dose dexamethasone; and iii) at least one month of cabergoline administration, either alone or as add-on therapy. Patients treated concomitantly with mitotane were excluded.

Previous treatments for CD were recorded, along with the results of clinical, biological and MRI investigations performed before cabergoline introduction and at the last evaluation during treatment.

To evaluate the clinical intensity of Cushing's syndrome from the medical charts, we developed a clinical score. An arbitrary score of 1 was recorded in the presence of virilism, buffalo hump, obesity,

hypertension (grade 1-2 (10)), sleeping/cognitive disturbances and impaired glucose tolerability. A score of 2 was recorded in the presence of specific or more severe symptoms such as hypokalemia, diabetes, hypertension (grade 3), purple striae, proximal muscle weakness, fragile skin, and psychiatric disorders. The maximum score was 17. Since some information was missing in medical records, the score of each patient was reported to its theoretical maximum value.

An improvement in body weight was defined as a loss of  $\geq 5\%$  (11,12). An improvement in arterial pressure was defined as a decline in the grade of hypertension (10), and/or a  $\geq 25\%$  reduction in the daily doses of hypotensive drug (13,14). An improvement in glycemic control was defined as a decrease of  $\geq 0.5\%$  in the HbA<sub>1c</sub>, with no change in antidiabetic treatment, and/or a  $\geq 25\%$  reduction in the daily doses of antidiabetic drug (13,14).

Biological investigations included UFC, 0800 h plasma ACTH, midnight plasma cortisol, the mean of three to six plasma cortisol values (cortisol day curve or CDC), and plasma prolactin. The cabergoline treatment duration, dosage and tolerability were also recorded.

Adverse effects were classified using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAEv4.02).

The first evaluation of UFC after cabergoline initiation was carried out after one to six months of treatment. Urinary cortisol secretion was usually monitored every three months. If necessary, the cabergoline dosage was increased by 0.5 to 1.5mg/week, depending on the investigator's judgment, until the UFC normalized.

Patients whose UFC normalized on two consecutive occasions or who developed corticotrophic insufficiency during treatment were considered to be complete responders. Patients who achieved a  $\geq 50\%$  decrease in UFC on two consecutive occasions, without normalization, were considered to be partial responders. An increase in UFC above the normal range during follow-up of complete responders was considered to represent treatment escape. Corticotrophic insufficiency was defined by a 0800 h plasma cortisol  $< 140\text{nmol/L}$  and/or a cortisol peak below  $500\text{nmol/L}$  following the short synacthen test.

ACTH and plasma and urinary cortisol were measured by the endocrine reference laboratory in each center, using a variety of assays during the study period, and values were analyzed by comparison with normal ranges used in each assay.

The data were collected under conditions of regular clinical care. Local ethics committee approval was obtained for the use of the data.

GraphPad Prism version 6.01–2012 was used for statistical analysis. Quantitative data are presented as mean  $\pm$  SEM. Mean UFC was normalized to the upper normal limit (ULN) of the relevant assay. Quantitative data were compared using Student's *t* test, ANOVA, or the Mann-Whitney, Kruskal-Wallis or Wilcoxon test as appropriate. Qualitative data were analyzed with the  $\chi^2$  test or Fisher's exact test as appropriate. Correlation studies were performed using Spearman's test. Statistical significance was set at  $P < 0.05$ .

## RESULTS

The main characteristics of the 62 patients are listed in **Table 1**.

At baseline, UFC was 1.1-2.0xULN, 2.1-4.0xULN and  $>4.0xULN$  in respectively 48%, 32% and 19% of patients.

### Cabergoline monotherapy

Fifty-three patients received cabergoline monotherapy. Nine of these patients received cabergoline as first-line therapy, in preparation for pituitary surgery in four cases. Forty-four patients (83%) had persistent or recurrent CD after pituitary surgery. Thirteen patients had undergone pituitary radiotherapy,  $4.1 \pm 1.2$  years previously (range 0.5–16.0 years). Eleven patients had previously received steroidogenesis inhibitors that had been withdrawn because of intolerance.

Cabergoline was introduced at various dosages (mean  $1.6 \pm 0.2$  mg/week, range 0.5–6.0). The weekly maintenance dose of cabergoline was  $2.5 \pm 0.2$  mg (range, 0.5-4.5) overall, and  $<2$  mg, 2-3.5 mg and  $\geq 3.5$  mg in respectively 41%, 20% and 39% patients. Only two (4%) of the 53 patients received more than 4.0 mg/week. The mean treatment duration was  $17.4 \pm 3.1$  months (range, 1–105). Eighteen patients (34%) were treated for less than six months, 16 (30%) for between six and 12 months, and 19 (36%) for more than 12 months.

During the first year, normal UFC values in at least two consecutive samples were obtained in 21 patients (40%), of whom five (9% of the whole cohort) developed corticotrophic insufficiency. Corticotrophic insufficiency was diagnosed in 5 patients in front of typical clinical symptoms (asthenia, dizziness), low 0800 h plasma cortisol concentrations (36, 99, 108, 135 and 179 nmol/L) and/or associated with low cortisol peak values following the short synacthen test. Corticotrophic insufficiency occurred after three to 105 months of cabergoline exposure at doses ranging from 1.0 to 3.5 mg/week. None of these patients had previously received pituitary radiotherapy. Four of the five patients received hydrocortisone replacement therapy, and cabergoline was withdrawn in the fifth patient. Four patients (7%) were partial responders, while 28 patients (53%) had unchanged or increased UFC

values (**Figure 1**). Importantly, baseline UFC was similar in these three response groups (**Table 2**). In the complete responders, UFC normalized within three months in 52% of cases and within six months in 86% of cases. UFC normalized after 12 months in two patients who received low starting doses and a slow dose escalation (**Figure 1**).

The cabergoline dosage associated with UFC normalization in complete responders was  $2.0 \pm 0.3$  mg/week overall, and  $<2$  mg, 2-3.5 mg and  $\geq 3.5$  mg in respectively 52%, 24% and 24% of patients. The maximal dosage used was 4.0 mg/week, in one patient. Interestingly, complete responders received lower doses than other patients ( $2.8 \pm 0.2$  mg/week,  $P < .05$ ). No correlation was found between the decrease in UFC and the cabergoline dosage ( $r = -0.25$ ,  $P = .10$ ). Among complete responders, the cabergoline dosage associated with UFC control did not differ according to baseline hypercortisolism (mild, moderate or severe, as defined above;  $P = .08$ ) (**Figure 1**).

Only age at diagnosis differed between complete responders and the other patients (**Table 2**). Importantly, baseline prolactin levels were similar.

In complete responders, UFC normalization was associated with a  $43 \pm 12\%$  decrease in midnight plasma cortisol (from  $395.5 \pm 46.3$  to  $192.4 \pm 29.5$  nmol/l,  $P < .01$ ), and nadir values were below the 200 nmol/L threshold in 50% of patients (15). UFC normalization was also associated with a  $54 \pm 9\%$  decrease in CDC (from  $474.7 \pm 62.5$  to  $201.9 \pm 35.2$  nmol/l,  $P < .05$ ), and a  $48 \pm 4\%$  decrease in 0800 h ACTH (from  $13.8 \pm 2.8$  to  $7.2 \pm 1.6$  pmol/l,  $P < .05$ ). The decrease in UFC correlated with the decrease in 0800 h plasma ACTH ( $r = 0.44$ ,  $P < .05$ ).

The clinical score improved from  $30.4 \pm 4.8$  to  $19.3 \pm 2.2$  in complete responders ( $P < .05$ ), whereas it was unchanged in the other patients ( $27.2 \pm 3.5$  vs  $29.6 \pm 3.5$ ;  $P = .51$ ). Specifically, body weight, glycemic control and hypertension improved in respectively 25%, 40% and 33% of complete responders. Hypertension did not improve in patients who were not complete responders.

Eighteen complete responders were treated for more than one year. During long-term follow-up of these patients, a treatment escape occurred in seven patients (39%) after a mean treatment duration of 42 months (range, 12–105 months). An increase in the cabergoline dosage (from 0.5 to 1.0 mg/week and from 1.0 to 2.0 mg/week) yielded secondary normalization of UFC in three patients, while treatment was withdrawn in four patients treated with 1.5 to 4.0 mg/week. Treatment was also suspended in a complete responder after diagnosis of grade 2 aortic insufficiency but in whom baseline echocardiography had not been performed prior to cabergoline therapy.

Overall, sustained UFC normalization was obtained for  $45.2 \pm 8.4$  months (19-105) in 12 patients (23% of the whole cohort and 67% of complete responders treated for more than a year), at a cabergoline dosage of  $1.7 \pm 0.2$  mg/week. A sustained improvement in a clinical score was observed during long-term treatment (baseline vs last visit =  $26.9 \pm 6.5$  vs  $18.9 \pm 2.7$ ).

### **Cabergoline add-on therapy**

Nine patients received cabergoline add-on during ongoing treatment with steroidogenesis inhibitors, either in preparation for pituitary surgery (one patient) or after unsuccessful surgery (eight patients). Seven of these nine patients were treated with 600 to 1200mg/d ketoconazole and two were treated with 3750 to 6000mg/d metyrapone, for  $18.1\pm 8.2$  months. Two patients had received pituitary radiotherapy, less than one year previously.

The maximal weekly dose of cabergoline was  $1.3\pm 0.3$ mg overall (range, 0.5-3.5),  $<2.0$ mg in eight patients and 3.5mg in one patient. The mean duration of cabergoline combination therapy was  $50.7\pm 26.8$  months (range, 1–240). Two of the nine patients were treated for less than five months, one patient was treated for six months, and six patients were treated for more than 12 months.

During the first year, five patients (56%) were complete responders and four patients were non responders (**Figure 2**). Baseline UFC was similar in the responders and non-responders ( $2.1\pm 0.5$  vs  $3.4\pm 0.8$ xULN,  $P=.29$ ). UFC normalized within six months in two patients, and within eight months in three patients.

Responders and non-responders received a similar cabergoline dosage ( $1.5\pm 0.5$ mg/week and  $1.0\pm 0.2$ mg/week, respectively;  $P=.59$ ).

In complete responders, UFC normalization was associated with a  $57\pm 26\%$  decrease in midnight cortisol ( $541.0\pm 168.1$  to  $277.5\pm 211.3$ nmol/l;  $P=.67$ ), a  $47\pm 18\%$  decrease in CDC ( $550.5\pm 84.0$  to  $307.8\pm 144.3$ nmol/l,  $P=.33$ ), and a  $38\pm 32\%$  decrease in 0800 h plasma ACTH ( $23.3\pm 1.8$  to  $14.0\pm 6.3$ pmol/l,  $P=.33$ ).

The clinical score improved by  $10\pm 4.9$  points in complete responders, while it worsened by  $6.4\pm 3.8$  points in non-responders ( $P<.05$ ). More specifically, body weight, glycemic control and hypertension improved in respectively 40%, 67% and 50% of complete responders.

Four complete responders to cabergoline add-on therapy were treated for more than one year. A treatment escape occurred in two of these patients, after  $12.5\pm 6.5$  months of treatment (range, 6–19). This led to cabergoline withdrawal in one case, while pasireotide add-on induced UFC normalization in the other patient. Treatment was withdrawn for intolerability after 19 months in one patient. Overall, sustained UFC normalization was achieved for  $130\pm 110$  months in two patients (22% of the add-on subgroup) at a cabergoline dosage of 1.0mg/week.

### **Cabergoline tolerability**

Safety data were available for 57 patients.

Adverse events occurred in 17 patients (29%): dizziness (14%), nausea (12%), asthenia (12%), dyspepsia (3%), and abdominal pain, hypotension, muscle pain, alopecia and edema (2% each). Adverse events were mostly mild (grade 1 or 2). Eight patients (13%) stopped taking cabergoline because of poor tolerance. A grade 4 maniac episode occurred during cabergoline add-on therapy (with ketoconazole) in a patient with a history of depression. The maniac episode subsided after cabergoline withdrawal.

## DISCUSSION

This is the largest cohort study of cabergoline therapy in Cushing's disease (3,5–9,16,17). Interestingly, we identified only 53 cases of cabergoline monotherapy in our nationwide survey spanning a 12-year period, whereas Castinetti et al., using a similar approach, identified more than 200 patients treated with ketoconazole during a 17-year period (18). This suggests that cabergoline has not gained wide acceptance in the treatment of CD.

Our results for cabergoline monotherapy support the efficacy observed in the largest previous series (involving 20 and 30 patients), which showed UFC control in 35% to 37% of patients in the short term, and in 30% to 40% of patients treated for more than 12 months (5,6).

The relatively modest response rate observed here is not surprising, in view of the low prevalence of high D2R expression by corticotroph adenomas (3), but it may also be related to the relatively low cabergoline dosage ( $2.0 \pm 0.3$  mg/week), as most prospective series used maximal median doses of 3.5 and 3.6 mg/week (5,16). Under-titration occurs frequently in real-life endocrinological treatment of pituitary diseases (18–21). However, we observed no simple correlation between the cabergoline dosage and the decrease in UFC. Interestingly, our results show that a subset of CD patients are exquisitely sensitive to D2R agonists and are therefore good candidates for cabergoline treatment at relatively low doses in this perspective. We report for the first time that corticotropic insufficiency can occur on cabergoline, a phenomenon that may be interpreted as a desirable side effect. Similarly, the probability of controlling hypercortisolism did not correlate with the baseline UFC. More than 67% of complete responders in whom the baseline UFC was above 2xULN received less than 2.0 mg/week. No single criterion predicted individual sensitivity to cabergoline, and the controversial prognostic value of an elevated prolactin concentration (5,6) was not confirmed here. From a practical perspective, our findings imply that the severity of hypercortisolism should not be a criterion for deciding whether to proceed or not with cabergoline treatment, a concept that is discrepant with the use of cabergoline as an adjunctive treatment for acromegaly associated with mild increase in IGF-1 (22,23) or with the use of pasireotide in CD (24). Our results also emphasize the need for regular monitoring of morning plasma cortisol, a poor marker of hypercortisolism, in order to detect corticotropic insufficiency in controlled patients, including those treated with low doses of

cabergoline, and because both cabergoline and corticotropin insufficiency can cause asthenia, dizziness and hypotension. Prospective studies are needed to study the possible correlation between cabergoline efficacy and the intensity of D2R expression in corticotropin adenomas. This would represent a first step towards individualized medication in this difficult situation.

Our study also provides further insights into the biochemical effects of cabergoline. Although UFC normalization is a relevant therapeutic endpoint, some patients have true hypercortisolism and active disease despite normal UFC (24–26), and lowering the midnight cortisol might be an important goal (27–29). Although we were unable to study the precise circadian rhythm of plasma cortisol, it is worth mentioning that a 43% decrease in midnight plasma cortisol occurred in complete responders, and that 50% of these patients had nadir values below 200nmol/L. Elsewhere, the average 48% decrease in plasma ACTH in complete responders is consistent with a primary drug action on the corticotropin adenoma (3,4).

More data are needed on the clinical impact of cabergoline in CD, especially during long-term treatment. In keeping with our biological findings, UFC normalization was associated with a significant improvement in a clinical score and with sustained regression of cortisol-associated comorbidities during long-term treatment. Contrary to a previous report (5,30), we observed no improvement in blood pressure in uncontrolled patients; this argues against a beneficial vasodilatory action of cabergoline at the doses used here.

Two specific observations in patients who received cabergoline monotherapy merit discussion. First, the time taken to control UFC was highly variable (<3 months in 52% of patients, <6 months in 86%). Pivonello and Godbout reported a lag time of three months in their series (5,6). However, prompt control of hypercortisolism is recommended to limit exposure to excess cortisol (31). In contrast, dopamine agonists work quickly in patients with prolactinomas. This slow action of cabergoline would explain the poor results obtained in the short-term prospective study by Burman et al (9), which evaluated the efficacy of increasing cabergoline doses during a period of only six weeks. Elsewhere, the low starting dosage of cabergoline used in our study and in most other published studies, together with the variable timing and intensity of dose increments across the participating centers, prevented us from precisely estimating the time to maximal response. Second, a treatment escape occurred in 39% of complete responders during long-term treatment. This was the case of 19% of 21 patients treated for more than 12 months in others studies (5,6). Intriguingly this was observed in a patient who previously experienced corticotropin insufficiency. It remains to be seen whether this is due to variable hormonogenesis, poor treatment adherence, or selection of adenomatous cells that are less sensitive to D2R agonists. In practical terms, these observations suggest that repeated clinical and biological evaluation must continue throughout treatment, even when prolonged eucortisolism is obtained. Normal UFC values may be re-established by increasing the cabergoline dosage.

The results of cabergoline add-on during ongoing steroidogenesis inhibition have so far been reported in only 23 patients (7,8), who were treated for no more than 12 months. Despite the low cabergoline doses used in our study ( $1.3\pm 0.3\text{mg/week}$ ), the rate of hypercortisolism control during the first year of treatment compares well with that previously published (63% to 71% of patients controlled on  $2.4\text{mg/week}$ ) (7,8). Although very few of our patients received long-term cabergoline add-on therapy, we obtained evidence that efficacy tends to wane, due both to a treatment escape and to late adverse effects. Elsewhere, cabergoline has been reported to help control hypercortisolism when combined with pasireotide and ketoconazole (17).

As previously reported, cabergoline was well tolerated. The withdrawal rate was low, and only one severe psychiatric episode that resolved after drug withdrawal, was reported.

The limitations of our study are mostly related to its retrospective design and to the lack of a standardized dose escalation plan and monitoring protocol. In addition, large spontaneous variations in UFC are common in CD patients, and more than two consecutive normal UFC value would have been necessary to ensure definitive control of hypercortisolism (32). Our assessment of efficacy was hampered by the difficulty of quantifying clinical manifestations from the medical records, and it should be noted that our arbitrary symptom score has not been validated. A standardized tool for evaluating and quantifying clinical manifestations of Cushing's syndrome is an unmet need. Eight of the 26 complete responders to cabergoline in our study had previously received pituitary radiotherapy, 0.5 to 16 years before cabergoline initiation. Although we cannot exclude a role of pituitary irradiation in the control of hypercortisolism (2,26,33), it is noteworthy that none of the patients who developed corticotrophic insufficiency on cabergoline had received radiotherapy.

In conclusion, this study conducted in tertiary healthcare centers suggests that cabergoline provides much the same degree of control of hypercortisolism in Cushing's syndrome as that reported with pituitary-directed medications such as pasireotide (24). Although the efficacy of cabergoline and the time taken to reduce cortisol secretion are less favourable than reported with steroidogenesis inhibitors (18,19,34), its simplicity of use, safety profile and relatively low cost make cabergoline a useful drug for a subset of patients who are exquisitely sensitive to D2R agonists. Unfortunately, there is no simple way of identifying these patients. We suggest a starting dose of 1.5 to  $2.0\text{mg/week}$ , corresponding to the average dose received by our complete responders. We also recommend regular evaluation of morning plasma cortisol to screen for corticotrophic insufficiency that may be missed by measuring only UFC. Finally, it is important to watch for signs of therapeutic escape, even in patients with good long-term control.



## REFERENCES

1. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jorgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, Pereira AM & Sorensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98** 2277–2284.
2. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO & Tabarin A. Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 2807–2831.
3. Pivonello R, Ferone D, De Herder WW, Kros JM, De Caro MLDB, Arvigo M, Annunziato L, Lombardi G, Colao A, Hofland LJ & Lamberts SWJ. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004 **89** 2452–2462.
4. Van Der Pas R, Feelders RA, Gatto F, De Bruin C, Pereira AM, Van Koetsveld PM, Sprij-Mooij DM, Waaijers AM, Dogan F, Schulz S, Kros JM, Lamberts SWJ & Hofland LJ. Preoperative normalization of cortisol levels in Cushing's disease after medical treatment: consequences for somatostatin and dopamine receptor subtype expression and in vitro response to somatostatin analogs and dopamine agonists. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2013 **98** 1880-1890.
5. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SWJ & Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009 **94** 223–230.
6. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD & Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2010 **163** 709–716.
7. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura E Silva L, Agra R, Pontes L, Montenegro L, Albuquerque JL & Canadas V. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* 2010 **13** 123–129.
8. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, Mantero F & Scaroni C. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary* 2014 **17** 109–117.
9. Burman P, Edén-Engström B, Ekman B, Karlsson FA, Schwarcz E & Wahlberg J. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2016 **174** 17–24.

10. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HAS & Zanchetti A. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Journal of Hypertension* 2007 **25** 1751–1762.
11. Vidal J. Updated review on the benefits of weight loss. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 2002 **26** S25-28.
12. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V & Scillitani A. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2010 **95** 2736–2745.
13. Wertheimer AI. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. *Hospital Pharmacy* 1986 **21** 233–234, 239–241, 258.
14. Merlo J, Wessling A & Melander A. Comparison of dose standard units for drug utilisation studies. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1996 **50** 27–30.
15. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP & Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing’s syndrome from pseudo-Cushing states. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998 **83** 1163–1167.
16. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, George J, Sarathi V, Bandgar T, Menon PS & Shah NS. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2010 **16** 968–976.
17. Feelders RA, De Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, Van Heerebeek R, de Jong FH, Van Der Lely A-J, De Herder WW, Hofland LJ & Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing’s disease. *New England Journal of Medicine* 2010 **362** 1846–1848.
18. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J & Brue T. Ketoconazole in

Cushing's disease: is it worth a try? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2014 **99** 1623–1630.

19. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder A-EH & Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2015 **100** 4146–4154.

20. Howlett TA, Willis D, Walker G, Wass JAH & Trainer PJ. UK Acromegaly Register Study Group (UKAR-3). Control of growth hormone and IGF1 in patients with acromegaly in the UK: responses to medical treatment with somatostatin analogues and dopamine agonists. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2013 **79** 689–699.

21. Trainer PJ. ACROSTUDY: the first 5 years. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2009 **161** S19-24.

22. Sandret L, Maison P & Chanson P. Place of cabergoline in acromegaly: a meta-analysis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96** 1327–1335.

23. Higham CE, Atkinson AB, Aylwin S, Bidlingmaier M, Drake WM, Lewis A, Martin NM, Moyes V, Newell-Price J & Trainer PJ. Effective combination treatment with cabergoline and low-dose pegvisomant in active acromegaly: a prospective clinical trial. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2012 **97** 1187–1193.

24. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR & Biller BMK. Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *New England Journal of Medicine* 2012 **366** 914–924.

25. Findling JW & Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2005 **34** 385–402.

26. Tritos NA, Biller BMK & Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nature Reviews Endocrinology* 2011 **7** 279–289.

27. Boscaro M, Barzon L, Fallo F & Sonino N. Cushing's syndrome. *Lancet* 2001 **357** 783–791.

28. Kumari M, Shipley M, Stafford M & Kivimaki M. Association of diurnal patterns in salivary cortisol with all-cause and cardiovascular mortality: findings from the Whitehall II study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2011 **96** 1478–1485.

29. Terzolo M, Bovio S, Pia A, Conton PA, Reimondo G, Dall'Asta C, Bemporad D, Angeli A, Opocher G, Mannelli M, Ambrosi B & Mantero F. Midnight serum cortisol as a marker of increased cardiovascular risk in patients with a clinically inapparent adrenal adenoma. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2005 **153** 307–315.
30. Murphy MB. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension* 2000 **14** S47-50.
31. Bertagna XB, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F & Luton JP. Cushing's disease. In *The pituitary*, edn 2, pp 478–545. Eds Melmed S. Los Angeles: Blackwell Science. 2002.
32. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, Salgado LR, Colao A & Biller BMK. Pasireotide B2305 Study Group. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clinical Endocrinology (Oxford)* 2014 **80** 261–269.
33. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A & Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocrine Reviews* 2015 **36** 385–486.
34. Corcuff J-B, Young J, Masquefa-Giraud P, Chanson P, Baudin E & Tabarin A. Rapid control of severe neoplastic hypercortisolism with metyrapone and ketoconazole. *European Journal of Endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2015 **172** 473–481.

## TABLES

**Table 1: Main characteristics of the study population.**

<b>Characteristic</b>	<b>Value</b>
<b>Age at diagnosis</b> (years)	37.5 ± 2.0 (7–78)
<b>Sex ratio</b> (female / male)	50/12
<b>Time since diagnosis</b> (years)	9.1±0.8
<b>MRI <sup>1</sup>at diagnosis</b>	
Microadenoma	28 (48 %)
Macroadenoma	19 (32 %)
No visible lesion	12 (20 %)
<b>Prior pituitary surgery</b>	52 (84 %)
<b>Prior pituitary radiotherapy</b>	16 (26 %)
<b>Comorbidities:</b>	
Overweight/Obesity	42 (70 %)
Hypertension	35 (60 %)
Diabetes	23 (38 %)
Hypokalemia	4 (7 %)
<b>Baseline laboratory values</b>	
UFC <sup>2</sup> (xULN <sup>3</sup> )	3.4 ± 0.5
Midnight plasma cortisol (nmol/L)	411.6 ± 24.7
CDC <sup>4</sup> (nmol/L)	507.6 ± 23.6
0800 h ACTH (pmol/L)	14.9 ± 1.2
Plasma prolactin (ng/mL)	15.9 ± 2.2
Prolactin > 20 ng/mL	8 (27 %)

---

<sup>1</sup> *Magnetic resonance imaging*

<sup>2</sup> *24h urinary free cortisol*

<sup>3</sup> *Upper limit of normal*

<sup>4</sup> *Cortisol day curves*

**Table 2: Main characteristics of complete responders and other patients receiving cabergoline monotherapy.**

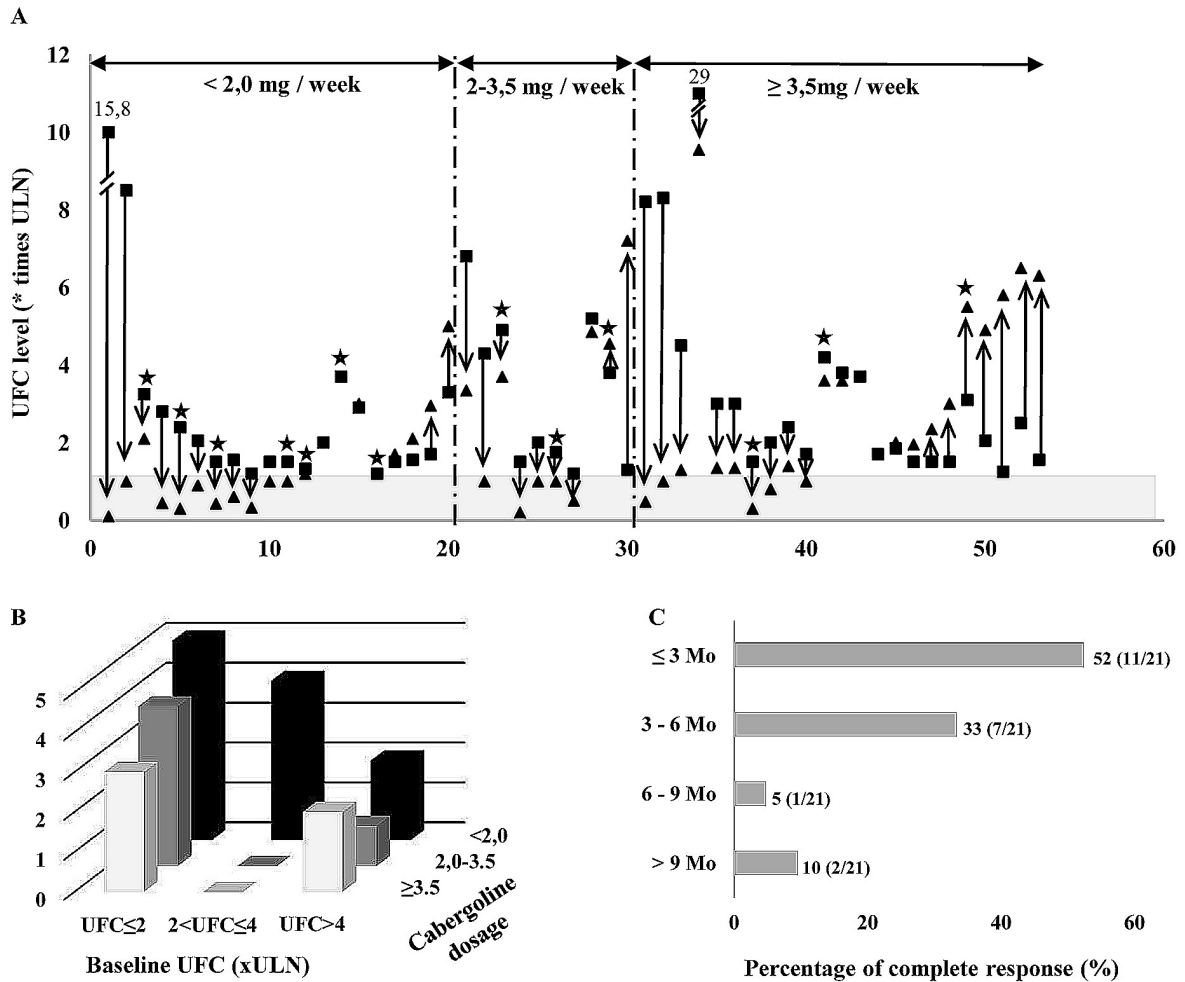
	<b>Responders (n = 21)</b>	<b>Other patients (n = 32)</b>	<b>P</b>
<b>Age at diagnosis</b>	42.6 ± 3.9	32.6 ± 2.4	<.05
<b>Sex ratio (female/male)</b>	18/3	28/4	1.00
<b>Previous surgery</b>	18 (86 %)	26 (81 %)	1.00
<b>Previous radiotherapy</b>	7 (33 %)	6 (19 %)	.33
<b>Baseline MRI<sup>5</sup></b>			
Microadenoma	10 (50 %)	13 (42 %)	.85
Macroadenoma	6 (30 %)	11 (35 %)	
No visible lesion	4 (20 %)	7 (23 %)	
<b>Baseline plasma prolactin (ng/mL)</b>	13.6 ± 3.0 (n = 15)	17.0 ± 3.0 (n = 19)	.54
<b>Prolactin ≥ 20 ng/mL</b>	n = 3	n = 6	
<b>Baseline UFC<sup>6</sup></b>	3.6 ± 0.8	3.6 ± 0.9	.64
<b>Cabergoline dosage (mg/week)</b>	2.0 ± 0.2	2.8 ± 0.2	<.05
<b>Duration of treatment (month)</b>	34.7 ± .9	6.6 ± 1.5	<.001

<sup>5</sup> *Magnetic resonance imaging*

<sup>6</sup> *24h urinary free cortisol*

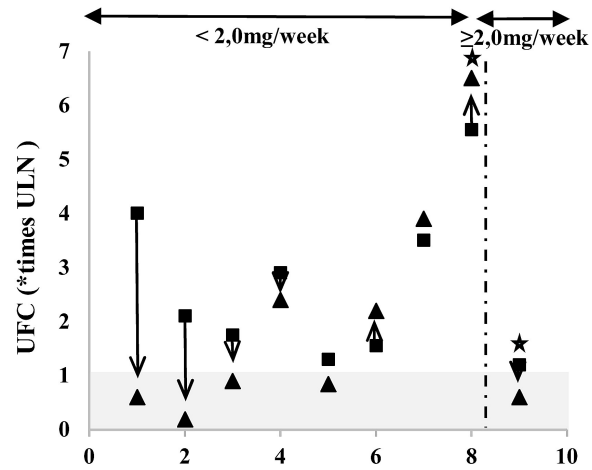
<sup>7</sup> *Upper limit of normal*

## FIGURES



**Figure 1: Mains results of cabergoline monotherapy**

*A: Changes in urinary free cortisol concentrations before (square) and after (triangle) cabergoline treatment. Stars indicate patients having received pituitary radiotherapy. The gray area indicates the upper limit of normal UFC. Patients are classified according to the cabergoline dosage. B: Number of complete responders, according to baseline UFC and cabergoline dosage. C: Time to response in complete responders. UFC: urinary free cortisol. ULN: upper limit of normal. Mo: months*



**Figure 2: Changes in urinary free cortisol concentrations before (squares) and after (triangles) cabergoline add-on therapy**

*The stars indicate patients having received pituitary radiotherapy. The gray area indicates the upper limit of normal UFC. Patients are classified according to the cabergoline dosage. UFC: urinary free cortisol. ULN: upper limit of normal*



### **PARTIE III : CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES**

Afin de limiter les conséquences délétères de l'exposition chronique à un excès de cortisol, une prise en charge thérapeutique rapide et efficace des patients atteints de maladie de Cushing est indispensable. Lorsque la chirurgie hypophysaire, qui reste le traitement de référence, est impossible ou en échec, plusieurs options thérapeutiques, notamment médicamenteuses, peuvent être proposées au patient. Parmi celles-ci, la cabergoline, un agoniste dopaminergique ciblant directement l'adénome corticotrope, a une place encore mal définie. Elle est d'ailleurs rarement utilisée comme en témoigne les principales études publiées qui n'ont jamais inclus plus de 30 patients. Pourtant, certains travaux suggèrent qu'elle pourrait être efficace chez un petit groupe de patients sélectionnés.

Ce travail de thèse s'est attaché à redéfinir la place du traitement par cabergoline dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing en évaluant son efficacité et sa tolérance dans une plus large cohorte de patients.

Les résultats ont montré que la cabergoline en monothérapie permettait un contrôle à un an de l'hypercortisolisme dans 40 % des cas et que 23 % des patients restaient contrôlés au long cours. Le CLU, paramètre choisi pour définir la réponse au traitement, pourrait être critiqué compte tenu de sa grande variabilité intra-patient (38 à 54 %). Cependant, dans notre étude, les patients étaient considérés comme répondeurs si deux CLU successifs étaient normaux et leurs normalisations étaient associées à une amélioration du cortisol plasmatique à minuit, de la CDC et des paramètres cliniques. Les posologies de cabergoline utilisées étaient faibles (en moyenne  $2,0 \pm 0,3$  mg/semaine) suggérant que l'efficacité pourrait être sous-estimée, même si la dose de cabergoline ne semblait pas corrélée à la diminution du CLU et que les patients contrôlés n'étaient pas traités avec de plus fortes doses. Le caractère rétrospectif et multicentrique de l'étude ne permettait pas d'évaluer avec précision le délai d'action de la cabergoline mais 86 % des patients étaient contrôlés après six mois de traitement. La tolérance quant à elle était globalement bonne. Les faibles doses de cabergoline employées chez les patients contrôlés pourraient laisser présager d'une faible survenue d'effets indésirables à long terme, notamment la survenue de valvulopathie.

Il semble donc qu'un faible nombre de patients (20 à 25 %) pourrait être de bons candidats au traitement par cabergoline et rester contrôlés à très long terme. Malheureusement, aucun facteur prédictif de réponse au traitement n'a pu être mis en évidence. En particulier, ni le CLU initial ni la prolactine ne se sont révélés significatifs.

Compte tenu de sa facilité d'administration et de sa bonne tolérance, il semble raisonnable de proposer un traitement par cabergoline aux patients présentant un hypercortisolisme modéré après échec de chirurgie ou récurrence. Afin de réduire son délai d'action, le traitement pourrait être débuté d'emblée à des posologies efficaces et classiquement bien tolérées (2,0 mg/semaine). En l'absence de réponse complète après trois mois, un traitement additionnel ou alternatif devrait être envisagé. En cas

d'hypercortisolisme majeur (complications multiples, risque vital...), les traitements avec un délai d'action plus rapide devraient être privilégiés.

Le traitement par cabergoline doit être associé à une surveillance régulière de la fonction cortico-surrénalienne. En effet, les cinq premiers cas d'insuffisance corticotrope induite par la cabergoline ont été rapportés dans cette étude. La surveillance du cortisol plasmatique à huit heures semble donc nécessaire pour ne pas méconnaître un tel phénomène, dont les signes cliniques peuvent parfois être pris pour des effets indésirables du traitement (hypotension, nausées...). Il convient aussi de rechercher régulièrement un échappement thérapeutique. Ces phénomènes survenant dans des délais extrêmement variables, nous proposons une surveillance mensuelle puis trimestrielle du CLU et du cortisol plasmatique à huit heures. En cas de signes cliniques évocateurs, la fréquence de surveillance pourrait être majorée.

Cette étude a montré que la cabergoline en association au kétoconazole ou à la métopirone permettait la normalisation du CLU à un an chez 56 % des patients. Son utilisation en association à des inhibiteurs de la stéroïdogénèse pourrait permettre d'obtenir une rémission de la maladie de Cushing chez certains patients imparfaitement contrôlés.

La cabergoline semble donc avoir une place dans l'arsenal thérapeutique de la maladie de Cushing. Comme le pasiréotide, un analogue de la somatostatine ayant l'AMM en France dans cette indication, la cabergoline agit directement au niveau de l'adénome corticotrope. D'efficacité apparemment similaire, la cabergoline est cependant plus simple d'utilisation (voie orale) et son coût est plus faible. Elle est également mieux tolérée, le pasiréotide étant responsable de la survenue d'hyperglycémie dans 70 % des cas. Par rapport aux inhibiteurs de la stéroïdogénèse, la cabergoline semble moins efficace et à un délai d'action plus long. En revanche, elle a l'avantage d'être simple d'utilisation et très bien tolérée. Contrairement au kétoconazole, elle n'entraîne pas d'interaction médicamenteuse pouvant limiter son utilisation et ne nécessite pas de monitoring des enzymes hépatiques. De par son mécanisme, et contrairement à la métopirone, elle n'entraîne pas d'accumulation des précurseurs de la stéroïdogénèse parfois responsables d'effets indésirables (hirsutisme, acné, HTA...) ou d'interactions de dosage qui peuvent rendre la surveillance des patients plus difficile. Elle n'a quasiment aucune contre-indication et peut donc être facilement proposée au patient.

Enfin, un autre avantage de la cabergoline serait son possible effet anti-tumoral. Plusieurs études (40,50,51) décrivent une réduction significative du volume tumoral chez des patients traités par cabergoline pour des macroadénomes corticotropes. Dans notre étude, compte tenu de la faible

prévalence de macroadénomes (15 %), l'effet anti-tumoral de la cabergoline n'a pu être étudié précisément. Il pourrait toutefois être intéressant de privilégier ce traitement dans les cas de macroadénomes corticotropes persistants ou récurrents.

Des études complémentaires prospectives cliniques, bien que difficiles à mener compte tenu de la rareté de la maladie et du faible nombre de patients répondeurs, seraient nécessaires pour optimiser la prise en charge des patients. Il serait intéressant d'évaluer avec précision la cinétique de correction de l'hypercortisolisme et de préciser le délai d'action de la cabergoline en s'appuyant sur le dosage répété du cortisol salivaire. Un suivi prospectif régulier de la fonction corticotrope permettrait de préciser le rythme de surveillance des patients. Enfin, une évaluation de l'effet anti-tumoral de la cabergoline chez les patients avec un macroadénome serait nécessaire pour redéfinir les indications du traitement par cabergoline.

Il serait également intéressant de déterminer les facteurs prédictifs de réponse au traitement. Ces facteurs n'étant pas retrouvés parmi les caractéristiques cliniques des malades, la présence des D2R sur les adénomes corticotropes pourrait être étudiée et une corrélation entre leur intensité d'expression et la réponse thérapeutique recherchée. Deux voies de recherche pourraient être explorées :

- la détermination des D2R sur les pièces opératoires d'adénomes corticotropes ;
- l'étude de l'intérêt de techniques d'imagerie nucléaire, comme la scintigraphie à l'Iodine-123-metoxybenzamide ( $^{123}\text{I}$ -IBZM) ou à l' $^{123}\text{I}$ -epidepride pour la détection et la quantification de ces récepteurs sur les tumeurs en place (52). Si ces résultats se révélaient intéressants, ceux-ci permettraient de disposer d'un outil préopératoire non invasif.

Même si son efficacité est modérée, certains patients semblent très sensibles à la cabergoline. Sa simplicité d'utilisation, sa bonne tolérance et son faible coût font d'elle un traitement pertinent chez des patients sélectionnés. Définir des facteurs prédictifs de réponse au traitement permettrait d'optimiser la prise en charge des patients atteints de maladie de Cushing et serait un premier pas vers une médecine individualisée.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, Hagen C, Jorgensen J, Kosteljanetz M, Kristensen L, Laurberg P, Schmidt K, Weeke J. Incidence and late prognosis of cushing's syndrome: a population-based study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;**86**(1):117–123.
2. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F, Sabin I, Jenkins PJ, Monson JP, Besser GM, Grossman AB. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;**90**(8):4963–4969.
3. Stratakis CA, Tichomirowa MA, Boikos S, Azevedo MF, Lodish M, Martari M, Verma S, Daly AF, Raygada M, Keil MF, Papademetriou J, Drori-Herishanu L, Horvath A, Tsang KM, Nesterova M, Franklin S, Vanbellinthen J-F, Bours V, Salvatori R, Beckers A. The role of germline AIP, MEN1, PRKAR1A, CDKN1B and CDKN2C mutations in causing pituitary adenomas in a large cohort of children, adolescents, and patients with genetic syndromes. *Clin. Genet.* 2010;**78**(5):457–463.
4. Findling JW, Raff H. Diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2001;**30**(3):729–747.
5. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;**77**(5):1308–1312.
6. Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Smals AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The corticotropin-releasing-hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Lancet Lond. Engl.* 1986;**2**(8506):540–544.
7. Feelders RA, Pulgar SJ, Kempel A, Pereira AM. The burden of Cushing's disease: clinical and health-related quality of life aspects. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2012;**167**(3):311–326.
8. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. 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;**96**(3):632–642.
9. Van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. Management of endocrine disease: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2015;**172**(4):R143–149.

10. Lambert JK, Goldberg L, Fayngold S, Kostadinov J, Post KD, Geer EB. Predictors of mortality and long-term outcomes in treated Cushing's disease: a study of 346 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;**98**(3):1022–1030.
11. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The Treatment of Cushing's Disease. *Endocr. Rev.* 2015;**36**(4):385–486.
12. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Murad MH, Newell-Price J, Savage MO, Tabarin A, Endocrine Society. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;**100**(8):2807–2831.
13. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet Lond. Engl.* 2006;**367**(9522):1605–1617.
14. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg. Focus* 2007;**23**(3):E5.
15. Alwani RA, De Herder WW, Van Aken MO, Van Den Berge JH, Delwel EJ, Dallenga AHG, De Jong FH, Lamberts SWJ, Van Der Lely AJ, Feelders RA. Biochemical predictors of outcome of pituitary surgery for Cushing's disease. *Neuroendocrinology* 2010;**91**(2):169–178.
16. Obwald A, Plomer E, Dimopoulou C, Milian M, Blaser R, Ritzel K, Mickisch A, Knerr F, Stanojevic M, Hallfeldt K, Schopohl J, Kuhn KA, Stalla G, Beuschlein F, Reincke M. Favorable long-term outcomes of bilateral adrenalectomy in Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2014;**171**(2):209–215.
17. Fein HG, Vaughan TB, Kushner H, Cram D, Nguyen D. Sustained weight loss in patients treated with mifepristone for Cushing's syndrome: a follow-up analysis of the SEISMIC study and long-term extension. *BMC Endocr. Disord.* 2015;**15**:63.
18. Bertagna X, Guignat L. [Recent progress in the treatment of Cushing's disease]. *Ann. Endocrinol.* 2012;**73**(2):107–110.
19. Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D, Caron P, Luca F, Donadille B, Vantyghem MC, Bihan H, Delemer B, Raverot G, Motte E, Philippon M, Morange I, Conte-Devolx B, Quinquis L, Martinie M, Vezzosi D, Le Bras M, Baudry C, Christin-Maitre S, Goichot B, Chanson P, Young J, Chabre O, Tabarin A, Bertherat J, Brue T. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;**99**(5):1623–1630.
20. Daniel E, Newell-Price JDC. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2015;**172**(6):R263-280.

21. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Kearney T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder A-EH, Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;**100**(11):4146–4154.
22. Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, Wass JA, Besser GM. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1991;**35**(2):169–178.
23. Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A, Watson CE, Maldonado M, Hamrahian AH, Boscaro M, Biller BMK. LCI699, a potent 11 $\beta$ -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;**99**(4):1375–1383.
24. Allolio B, Schulte HM, Kaulen D, Reincke M, Jaurisch-Hancke C, Winkelmann W. Nonhypnotic low-dose etomidate for rapid correction of hypercortisolaemia in Cushing's syndrome. *Klin. Wochenschr.* 1988;**66**(8):361–364.
25. Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J, Abbas H, Legmann P, Bertagna X, Bertherat J. Efficiency and tolerance of mitotane in Cushing's disease in 76 patients from a single center. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2012;**167**(4):473–481.
26. Pedroncelli AM. Medical treatment of Cushing's disease: somatostatin analogues and pasireotide. *Neuroendocrinology* 2010;**92** Suppl 1:120–124.
27. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Schoenherr U, Mills D, Salgado LR, Biller BMK, Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 2012;**366**(10):914–924.
28. Pivonello R, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Trovato A, Hughes G, Salgado LR, Lacroix A, Schopohl J, Biller BMK, Pasireotide B2305 Study Group. Pasireotide treatment significantly improves clinical signs and symptoms in patients with Cushing's disease: results from a Phase III study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2014;**81**(3):408–417.
29. Lamberts SW, Birkenhäger JC. Effect of bromocriptine in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *J. Endocrinol.* 1976;**70**(2):315–316.
30. Mercado-Asis LB, Yasuda K, Murayama M, Mune T, Morita H, Miura K. Beneficial effects of high daily dose bromocriptine treatment in Cushing's disease. *Endocrinol. Jpn.* 1992;**39**(4):385–395.

31. Pivonello R, Ferone D, De Herder WW, Kros JM, De Caro MLDB, Arvigo M, Annunziato L, Lombardi G, Colao A, Hofland LJ, Lamberts SWJ. Dopamine receptor expression and function in corticotroph pituitary tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;**89**(5):2452–2462.
32. Stefanescu L, Kovacs K, Horvath E, Buchfelder M, Fahlbusch R, Lancranjan L. Dopamine D2 receptor gene expression in human adenohypophysial adenomas. *Endocrine* 2001;**14**(3):329–336.
33. Pawlikowski M. Immunohistochemical detection of dopamine D2 receptors in human pituitary adenomas. *Folia Histochem. Cytobiol. Pol. Acad. Sci. Pol. Histochem. Cytochem. Soc.* 2010;**48**(3):394–397.
34. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, Colao A, Annunziato L, Lombardi G. Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;**89**(4):1674–1683.
35. Pivonello R, Ferone D, De Herder WW, De Krijger RR, Waaijers M, Mooij DM, Van Koetsveld PM, Barreca A, De Caro ML Del B, Lombardi G, Colao A, Lamberts SWJ, Hofland LJ. Dopamine receptor expression and function in human normal adrenal gland and adrenal tumors. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004;**89**(9):4493–4502.
36. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, Mantero F, Scaroni C. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment: should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary* 2014;**17**(2):109–117.
37. Feelders RA, De Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, Van Heerebeek R, De Jong FH, Van Der Lely A-J, De Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.* 2010;**362**(19):1846–1848.
38. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2010;**163**(5):709–716.
39. Lila AR, Gopal RA, Acharya SV, George J, Sarathi V, Bandgar T, Menon PS, Shah NS. Efficacy of cabergoline in uncured (persistent or recurrent) Cushing disease after pituitary surgical treatment with or without radiotherapy. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* 2010;**16**(6):968–976.
40. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, Hofland LJ, Lamberts SWJ, Colao A. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic



treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;**94**(1):223–230.

41. Vilar L, Naves LA, Azevedo MF, Arruda MJ, Arahata CM, Moura E Silva L, Agra R, Pontes L, Montenegro L, Albuquerque JL, Canadas V. Effectiveness of cabergoline in monotherapy and combined with ketoconazole in the management of Cushing's disease. *Pituitary* 2010;**13**(2):123–129.
42. Burman P, Edén-Engström B, Ekman B, Karlsson FA, Schwarcz E, Wahlberg J. Limited value of cabergoline in Cushing's disease: a prospective study of a 6-week treatment in 20 patients. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2016;**174**(1):17–24.
43. Biller BM, Molitch ME, Vance ML, Cannistraro KB, Davis KR, Simons JA, Schoenfelder JR, Klibanski A. Treatment of prolactin-secreting macroadenomas with the once-weekly dopamine agonist cabergoline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996;**81**(6):2338–2343.
44. Colao A, Ferone D, Lastoria S, Cerbone G, Di Sarno A, Di Somma C, Lucci R, Lombardi G. Hormone levels and tumour size response to quinagolide and cabergoline in patients with prolactin-secreting and clinically non-functioning pituitary adenomas: predictive value of pituitary scintigraphy with 123I-methoxybenzamide. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2000;**52**(4):437–445.
45. Di Sarno A, Landi ML, Cappabianca P, Di Salle F, Rossi FW, Pivonello R, Di Somma C, Faggiano A, Lombardi G, Colao A. Resistance to cabergoline as compared with bromocriptine in hyperprolactinemia: prevalence, clinical definition, and therapeutic strategy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;**86**(11):5256–5261.
46. Ferrari CI, Abs R, Bevan JS, Brabant G, Ciccarelli E, Motta T, Mucci M, Muratori M, Musatti L, Verbessem G, Scanlon MF. Treatment of macroprolactinoma with cabergoline: a study of 85 patients. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1997;**46**(4):409–413.
47. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E. Dopamine agonists and the risk of cardiac-valve regurgitation. *N. Engl. J. Med.* 2007;**356**(1):29–38.
48. Antonini A, Cilia R. Behavioural adverse effects of dopaminergic treatments in Parkinson's disease: incidence, neurobiological basis, management and prevention. *Drug Saf.* 2009;**32**(6):475–488.
49. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jorgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandembroucke JP, Pereira AM, Sorensen HT. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;**98**(6):2277–2284.
50. Manavela MP, Danilowicz K, Bruno OD. Macrocorticotropinoma shrinkage and control of hypercortisolism under long-term cabergoline therapy: case report. *Pituitary* 2012;**15** Suppl 1:33–36.

51. Petrossians P, Ronci N, Valdés Socin H, Kalife A, Stevenaert A, Bloch B, Tabarin A, Beckers A. ACTH silent adenoma shrinking under cabergoline. *Eur. J. Endocrinol. Eur. Fed. Endocr. Soc.* 2001;**144**(1):51–57.
52. De Herder WW. Molecular Imaging of Pituitary Pathology. *Front. Horm. Res.* 2016;**45**:133–141.

## RESUME EN FRANÇAIS

### **Le traitement par cabergoline dans la maladie de Cushing : une étude rétrospective multicentrique**

**Objectif :** Evaluer l'efficacité et la tolérance de la cabergoline dans une large cohorte de maladies de Cushing.

**Méthodes :** Étude rétrospective multicentrique (12 CHU français et belges) de 62 maladies de Cushing traitées de 2003 à 2015 par cabergoline en monothérapie ou en association à des inhibiteurs de la stéroïdogénèse.

**Résultats :** 53 patients ( $46.8 \pm 2.5$  ans) avec un cortisol libre urinaire des 24 heures (CLU) élevé à  $3.6 \pm 0.6$  fois la normale (xLSN) ont reçu la cabergoline en monothérapie pendant  $17.4 \pm 3.1$  mois. 43 étaient en échec ou récurrence après chirurgie hypophysaire. Le CLU a été normalisé chez 21 (40 %) patients (dont 5 ont présenté une insuffisance corticotrope) et a diminué d'au moins 50 % chez 4 (8 %) patients. Les CLU avant cabergoline étaient identiques entre patients contrôlés et non contrôlés ( $3.6 \pm 0.8$  vs  $3.6 \pm 0.9$  xLSN) mais la posologie efficace de cabergoline a été moindre chez les patients contrôlés ( $2.0 \pm 0.3$  vs  $2.8 \pm 0.2$  mg/semaine,  $p < 0.03$ ). Un échappement thérapeutique et un arrêt du traitement pour intolérance sont survenus chez 13 % des patients. Une normalisation prolongée du CLU a donc été obtenue pendant  $45.2 \pm 8.4$  mois chez 12 (23 %) patients et s'est accompagnée d'une amélioration clinique.

9 patients ( $52.3 \pm 4.7$  ans) avec un CLU élevé à  $2.7 \pm 0.5$  xLSN ont été traités en add-on. Une normalisation prolongée du CLU a été obtenue chez 2 (22 %) patients pendant  $130 \pm 110$  mois avec 1.0 mg/semaine de cabergoline.

**Conclusion :** La cabergoline en monothérapie ou en association permet le contrôle prolongé de l'hypercortisolisme chez environ 20-25 % des maladies de Cushing. La cortisolurie initiale ne permet pas de préjuger de la réponse à la cabergoline.

**Discipline :** Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques

**Mots clés :** Maladie de Cushing ; Agonistes dopaminergiques ; Cabergoline

**UFR Sciences Médicales Université Bordeaux**

## 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 leurs 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

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.