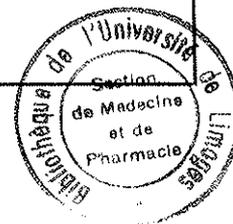


UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Pharmacie

ANNEE 1999

THESE N° 304

LE MITOTANE



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

présentée et soutenue publiquement le 15 Février 1999

par

Karine BONNET

née le 29 mars 1973 à St-Yrieix-la-Perche (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS de la THESE

Monsieur le Professeur G. HABRIOUX PRESIDENT
Madame le Professeur F. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX JUGE
Monsieur le Maître de Conférences P. CARDI JUGE
Monsieur le Docteur P. MONDOLLOT JUGE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **GHESTEM** Axel

ASSESEURS : Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard
Monsieur **DREYFUSS** Gilles – Maître de Conférences

PROFESSEURS :

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
BERNARD Michel	PHYSIQUE - BIOPHYSIQUE
BOSGIRAUD Claudine	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE PARASITOLOGIE
BROSSARD Claude	PHARMACOTECHNIE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACOTECHNIE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
GHESTEM Axel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE – HYDROLOGIE - ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE – CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A MON MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur HABRIOUX

*Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de
présider le jury de cette thèse.*

*Vous m'avez proposé ce travail et vous m'avez guidé dans
sa réalisation avec beaucoup de gentillesse et de compétence.*

*Veuillez y trouver le témoignage de ma reconnaissance et
de mon profond respect.*

A MON JURY DE THESE**Madame le Professeur ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX,**

Je vous suis reconnaissante de l'honneur que vous me faites de participer au jury de cette thèse et vous prie de croire à l'expression de mon profond respect.

J'espère que ce travail sera digne de la très haute estime que je vous porte.

Monsieur le Maître de Conférences CARDI,

Je vous remercie de votre participation au jury de cette thèse et soyez assuré de mon profond respect.

Monsieur le Docteur MONDOLLOT,

L'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail me touche profondément.

Vous avez été témoin de mon apprentissage, me réservant toujours un accueil attentif et chaleureux.

Soyez assuré de ma respectueuse reconnaissance et de toute ma sympathie.

A mes parents,

*Merci de m'avoir toujours soutenue, d'avoir toujours été là
durant ces longues et parfois difficiles années d'études.*

Je vous dédie ce travail.

A ma sœur Virginie, mon frère Emmanuel,

Avec toute mon affection.

A mes très chers grands-parents,

Merci d'être là ce jour, merci d'avoir toujours été là.

A Claire-Marie, à toute ma famille,

Merci d'être toujours présente. Avec toute mon affection.

A tous mes amis.

A Magali,

Avec mon amitié la plus sincère.

*A toutes les personnes qui m'ont apporté leur aide et leurs
encouragements.*

Elles se reconnaîtront.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I : LES GLANDES SURRENALES

- A – Historique
- B – Anatomie
- C – Embryologie
- D – Histologie
- E – Physiologie de la corticosurrénale

CHAPITRE II : LE SYNDROME DE CUSHING

- A – Généralités
- B – Epidémiologie
- C – Symptomatologie
- D – Etiologies
- E – Diagnostic
- F – Traitement
- G – Pronostic

CHAPITRE III : LE MITOTANE

- A – Présentation
- B – Toxicologie
- C – Pharmacologie
- D – Renseignements thérapeutiques

CHAPITRE IV : DOSSIERS CLINIQUES

A – Un corticosurréalome

B – Une maladie de Cushing

CONCLUSION

ANNEXE : METHODE D'ANALYSE DU MITOTANE

A – Essais d'identité

B – Essais de pureté

C – Essais quantitatifs : dosages

D – Essais biologiques

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

En juin 1987, le mitotane ou o,p'-DDD figure parmi les 138 médicaments orphelins inscrits sur la liste de la FDA (Food and Drug Administration).

Un médicament orphelin est défini comme un médicament potentiellement utile, mais non disponible sur le marché (sinon parfois dans les pharmacies des Hôpitaux), car il est dépourvu d'intérêt commercial, et selon l'Orphan Drug Act, comme un médicament destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement de maladies rares (fréquence de 1 cas pour 1000 dans une population) [**Académie Nationale de Pharmacie, 1997**].

Le mitotane est classé dans cette catégorie des médicaments orphelins du fait de la rareté de l'hypercortisolisme endogène (environ 1 pour 100000 nouveaux cas par an) : son mode d'action précis n'a donc pas fait l'objet de recherches approfondies et suivies depuis les années 1950.

Aussi, dans ce travail, après un rappel sur les glandes surrénales, la synthèse des hormones corticosurréaliennes et le syndrome de Cushing dans sa globalité, nous présenterons le mitotane sous sa forme médicament, ses indications et son efficacité par rapport aux autres thérapeutiques des hypercortisolismes. Nous aurons préalablement confronté les différentes hypothèses et controverses que soulèvent les études les plus récentes concernant son mécanisme d'action.

Nous terminerons en présentant son utilisation pratique dans certaines situations pathologiques.

CHAPITRE I

LES GLANDES SURRENALES

A – HISTORIQUE [Chapuis *et al.*, 1994]

Découvertes en 1543, puis décrites en 1555 par **BARTHOLOMAEUS EUSTACHIUS**, les glandes surrénales doivent leur nom *Capsulae supra renales* à **JEAN RIOLAN LE JEUNE** (1629).

En 1845, **EMILE HUSCHKE** utilise les termes de cortex et de médullaire pour les deux constituants des glandes surrénales, individualisés en 1805 par **GEORGES CUVIER**.

La fonction des glandes surrénales demeure longtemps mystérieuse. En 1855, **THOMAS ADDISON** décrit le syndrome d'insuffisance surrénalienne, auquel on a donné son nom. L'interprétation de Thomas Addison est confirmée par les expériences de **BROWN-SEQUARD** en 1856 : la surrénalectomie bilatérale s'avère mortelle chez l'animal. Brown-Sequard conclut alors que les glandes surrénales sont essentielles à la vie.

En 1896, **WILLIAM OSLER** prépare des extraits de glandes surrénales de porc qu'il administre avec succès à des patients atteints de la maladie d'Addison. Il attribue la maladie à un déficit en sécrétion interne.

A la fin du XIX^e siècle et lors des premières années du XX^e siècle, les recherches effectuées pour identifier les substances dont le déficit provoquerait la maladie d'Addison, permettent d'isoler l'adrénaline en 1897 puis de la purifier en 1901 et de la synthétiser en 1904. L'absence d'effets pharmacologiques entraînée par l'administration de ce médiateur chimique aux patients atteints de la maladie d'Addison, amène à considérer que celle-ci est la conséquence d'une pathologie de la zone corticale. En 1929, des extraits de glandes corticosurrénaliennes sont utilisés avec succès pour le traitement de la maladie d'Addison.

En 1937, la désoxycorticostérone (DOC) est la première hormone corticosurrénalienne synthétisée grâce aux travaux d'**EDOUARD KENDALL** et de **TADEUS REICHSTEIN**.

En 1948, la cortisone est obtenue et immédiatement utilisée par **PHILIPPE HELCH** pour le traitement des polyarthrites rhumatoïdes.

En 1952, l'aldostérone est isolée, puis elle est synthétisée en 1955 par JAMES TAIT, SYLVIA SIMPSON et TADEUS REICHSTEIN.

B – ANATOMIE

1 – Description [Junqueira *et al.*, 1987]

Les glandes surrénales sont des organes pairs, entourés de tissu adipeux, situés sur le pôle supérieur de chaque rein. Elles apparaissent aplaties, de forme grossièrement pyramidale. Elles ne sont pas solidaires de la capsule rénale, mais elles sont maintenues en place par leur pédicule vasculo-nerveux [Bouchet *et al.*, 1991].

Dans l'espèce humaine, elles mesurent 4 à 6 cm de longueur, 1 à 2 cm de largeur et 4 à 6 mm d'épaisseur. Elles pèsent chacune 4 à 6 grammes. La glande surrénale droite est un peu plus volumineuse que la glande surrénale gauche. Cependant leur poids et leur taille varient en fonction de l'âge et de l'état physiologique de l'individu [Junqueira *et al.*, 1987].

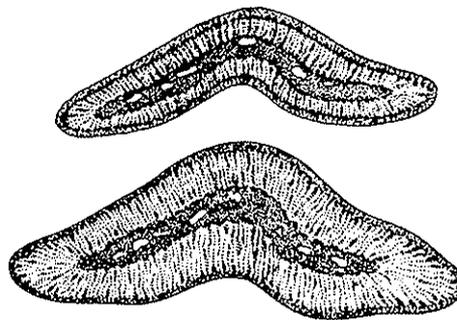


Figure I-B-1 : Effet d'une hypostimulation ou d'une hyperstimulation sur la structure de la glande surrénale [Junqueira *et al.*, 1987].

Chaque glande est entourée d'une capsule de tissu conjonctif fibreux et comporte deux régions : l'une périphérique forme la corticosurrénale, l'autre centrale constitue la médullosurrénale. La corticosurrénale et la médullosurrénale représentent respectivement 80 à 90 % et 10 à 20 % de la masse glandulaire [Berne *et al.*, 1996] et constituent deux parties bien distinctes aussi bien du point de vue embryologique que du point de vue histologique et physiologique.

2 – Vascularisation [Junqueira *et al.*, 1987]

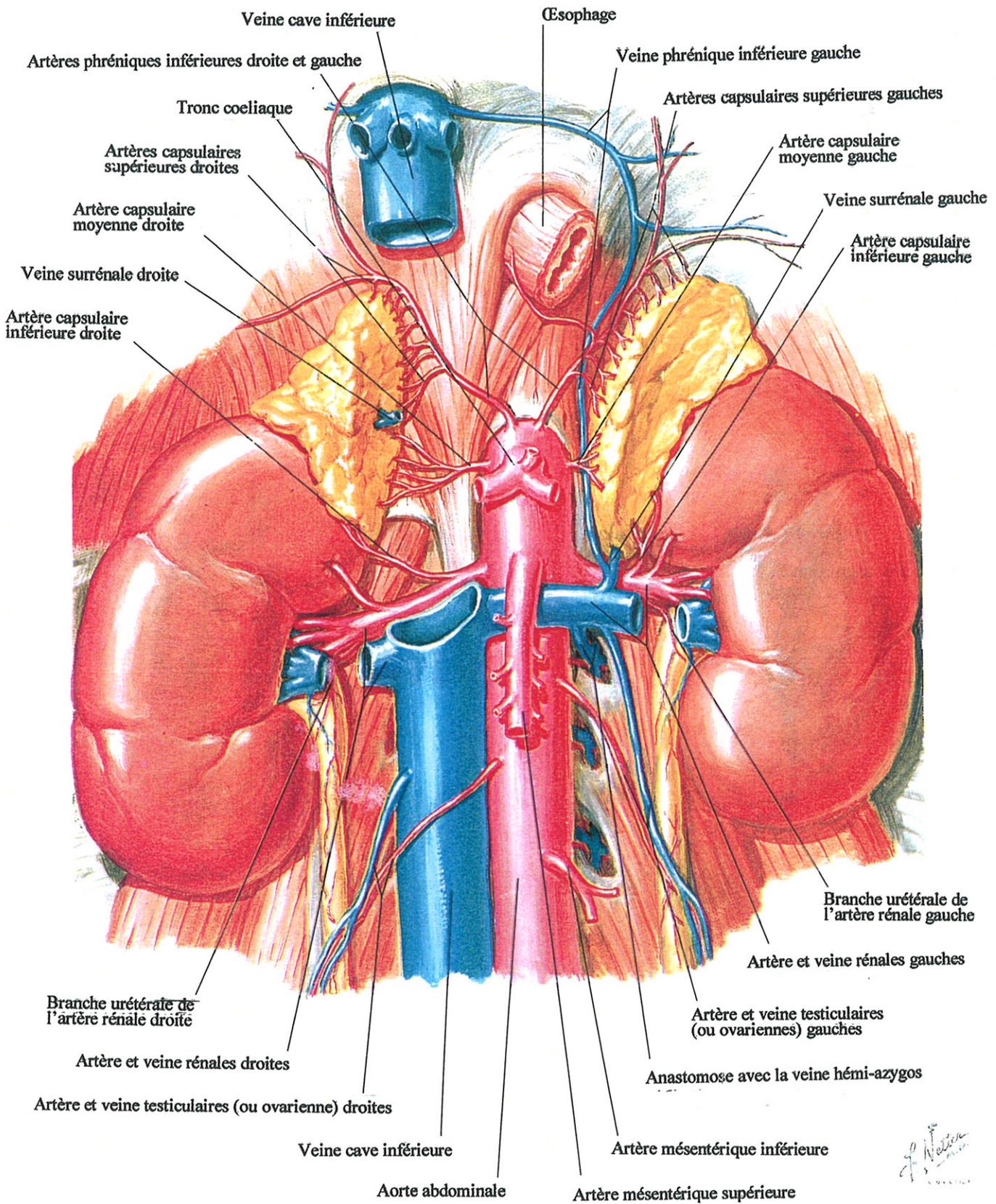


Figure I-B-2a : Vascularisation des glandes surrénales [Netter, 1989].

Trois artères assurent la vascularisation de chaque glande surrénale, en l'abordant par sa périphérie. Il s'agit de l'artère capsulaire supérieure ayant pour origine *l'artère diaphragmatique inférieure*, de l'artère capsulaire moyenne, branche de *l'aorte* et de l'artère capsulaire inférieure issue de *l'artère rénale*.

Ces vaisseaux forment un plexus artériel sous-capsulaire à partir duquel naissent les réseaux capillaires appelés capillaires sinusoides qui cheminent dans le cortex. A la jonction corticomédullaire, les sinusoides se drainent dans les sinus veineux de la médullaie, le cortex étant dépourvu de système veineux.

Certains vaisseaux appelés artères perforantes ou artères médullaires traversent le cortex et s'anastomosent en un riche réseau capillaire qui irrigue la médullaie [Figure I-B-2b]. Ce double système vasculaire apporte à la médullaie du sang artériel (par l'intermédiaire des artères perforantes) et du sang veineux (par l'intermédiaire des artères corticales).

Les réseaux capillaires se rassemblent pour former des veines médullaires dont la réunion constitue la grande veine centrale de la glande surrénale. Celle-ci rejoint ensuite *la veine cave inférieure* à droite, et *la veine rénale* à gauche.

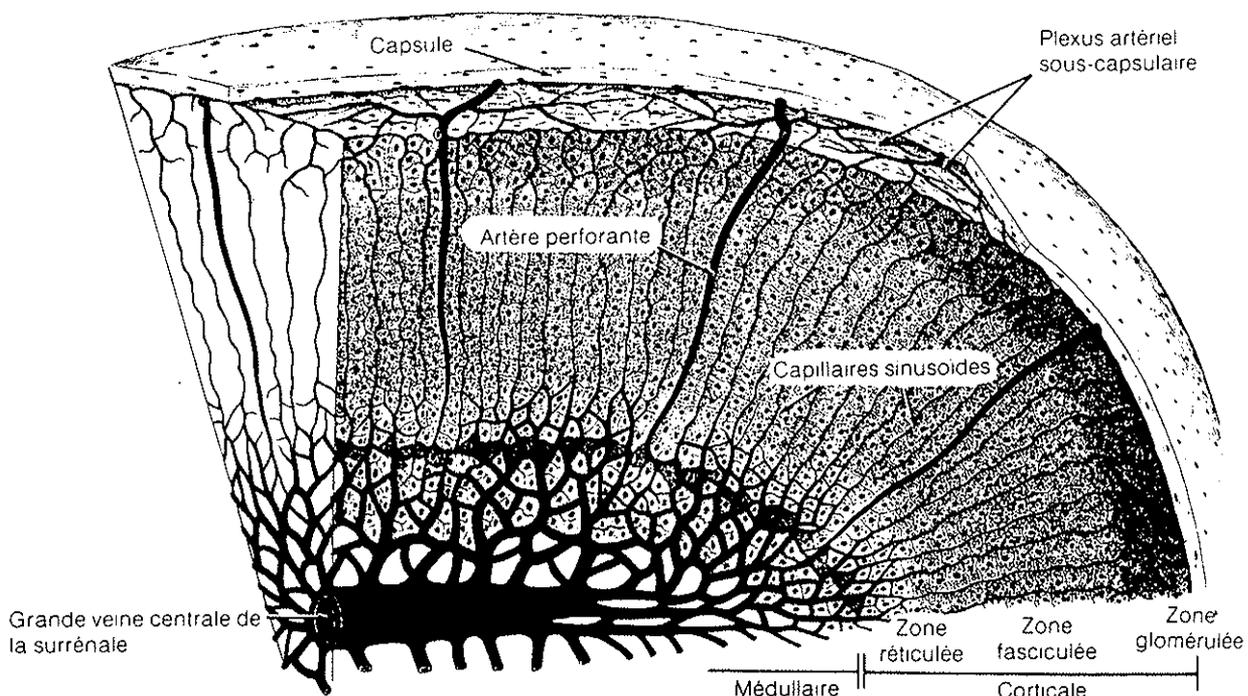


Figure I-B-2b : Schéma de l'architecture générale et de la vascularisation de la surrénale [Junqueira et al., 1987].

Les lymphatiques issus du réseau cortical suivent les artères et ceux du réseau médullaire suivent la veine surrénale principale. Ils se réunissent en deux groupes ganglionnaires, l'un satellite des artères surrénales supérieures, l'autre satellite de la grande veine centrale de la glande surrénale [Bouchet *et al.*, 1991].

3 – Innervation [Bouchet *et al.*, 1991]

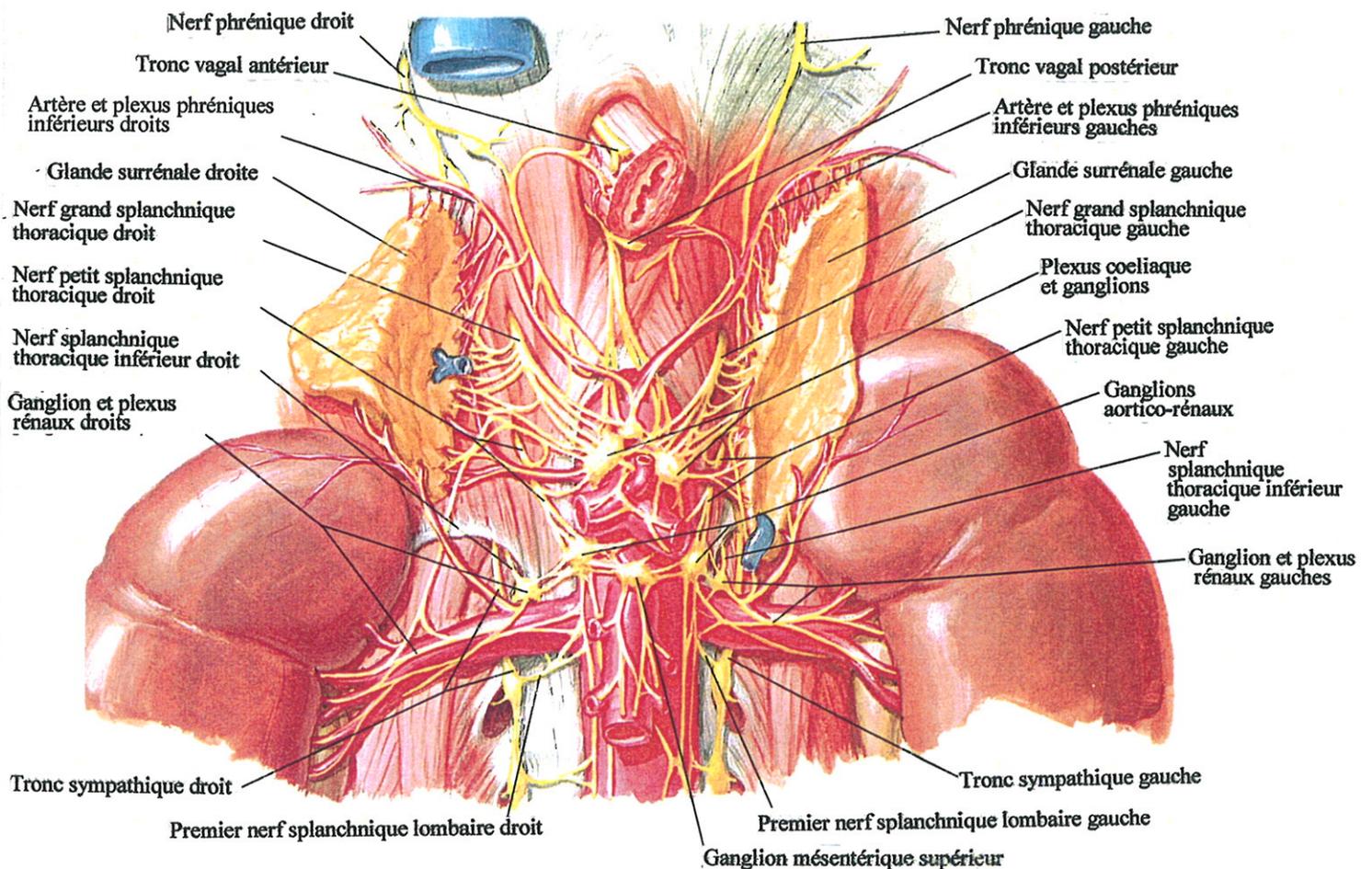
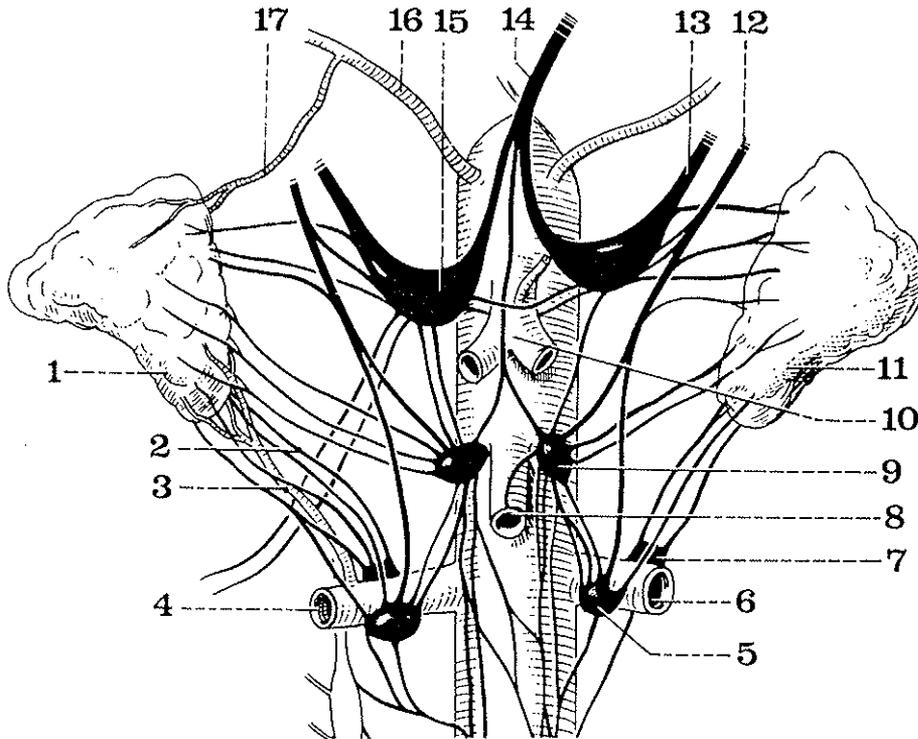


Schéma I-B-3a : Innervation des glandes surrénales [Netter, 1989].

La glande surrénale est innervée par des fibres nerveuses issues **du grand splanchnique, du ganglion semi-lunaire** et accessoirement **du vague**. Ces fibres nerveuses forment trois plexus : un plexus surréno-diaphragmatique, un plexus surréno-rénal et un

plexus surréno-solaire. Les deux premiers accompagnent respectivement l'artère capsulaire supérieure et l'artère capsulaire inférieure. Le plexus surréno-solaire, le plus important est constitué d'un rameau issu du grand splanchnique et d'un rameau provenant du ganglion semi-lunaire [Figure I-B-3b].



- | | |
|--|---|
| 1. Glande surrénale droite. | 10. Tronc cœliaque. |
| 2. Filets surrénaux inférieurs. | 11. Glande surrénale gauche. |
| 3. Artère capsulaire inférieure. | 12. Nerf petit splanchnique gauche. |
| 4. Artère rénale droite. | 13. Nerf grand splanchnique gauche. |
| 5. Ganglion aortico-rénal gauche. | 14. Nerf vague droit. |
| 6. Artère rénale gauche. | 15. Ganglion semi-lunaire droit. |
| 7. Ganglion rénal postérieur (d'Hirschfeld). | 16. Artère diaphragmatique inférieure droite. |
| 8. Artère mésentérique supérieure. | 17. Artère capsulaire supérieure. |
| 9. Ganglion mésentérique supérieur. | |

Figure I-B-3b : Le plexus solaire et l'innervation des surrénales [Bouchet et al., 1991].

De nombreuses fibres pénètrent dans la glande en traversant la capsule conjonctive. Certaines se terminent dans le cortex mais la plupart suivent les trabécules jusqu'à la médullaire, se terminant en fibres pré-ganglionnaires au contact de cellules chromaffines. La libération d'acétylcholine au niveau de ces fibres pré-ganglionnaires stimule la synthèse de catécholamines (Adrénaline et Noradrénaline) dans les cellules chromaffines. Les catécholamines s'accumulent dans ces mêmes cellules sous forme de grains qui sont excrétés en petite quantité dans les conditions physiologiques normales. Cette excrétion augmente en réponse à des réactions émotionnelles intenses [Junqueira *et al.*, 1987].

C – EMBRYOLOGIE

Les deux régions constituant la glande surrénale ont une origine embryologique distincte : le cortex provient du mésoblaste alors que la médullaire est d'origine ectoblastique [Langman *et al.*, 1996].

1 – Développement embryonnaire [Baulieu *et al.*, 1983]

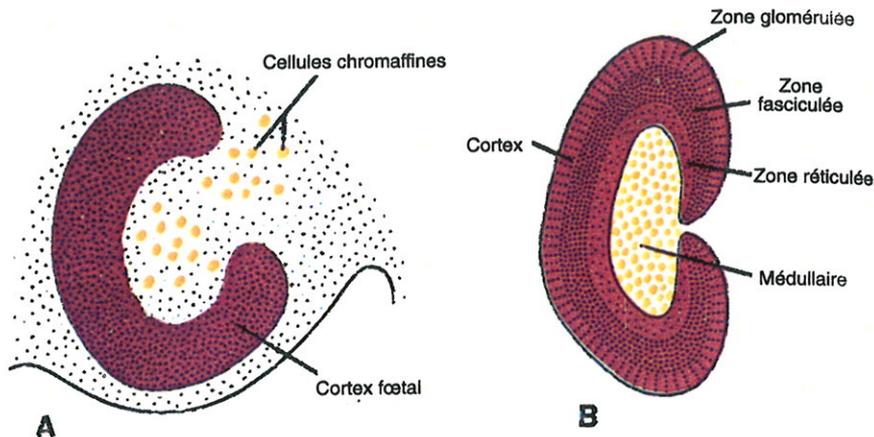
1.1 – La corticosurrénale

Le cortex surrénalien fœtal apparaît au cours de la 5^e semaine du développement embryonnaire. Il se forme près du mésonéphros à partir de la prolifération de cellules qui proviennent de l'épithélium coelomique et qui envahissent le mésenchyme intra-embryonnaire. Une deuxième prolifération de cellules épithéliales enveloppe les cellules corticales primitives et donne naissance au cortex définitif [Langman *et al.*, 1996].

1.2 – La médullosurrénale

Pendant que se forme le cortex fœtal, les sympathogonies (cellules sympathiques primitives) se développent dans les crêtes neurales et se différencient ensuite en deux types cellulaires : les sympathoblastes qui donnent les cellules des ganglions sympathiques et les phéochromoblastes qui donneront naissance aux cellules de la médullosurrénale. La

différenciation des phéochromoblastes en cellules chromaffines débute dès le 3^e mois du développement embryonnaire. Vers le 50^e jour de développement, les deux ébauches surrénaliennes ectodermique et mésoblastique entrent en contact et, à la fin de la 8^e semaine, la glande s'individualise, en se moulant au pôle supérieur du rein [Chapuis *et al.*, 1994].



A) Dessin montrant les cellules chromaffines (sympathiques) qui pénètrent dans le cortex foetal de la glande surrénale. B) À un stade plus avancé, le cortex définitif entoure presque entièrement la médullaire.

Figure I-C-1 [Langman *et al.*, 1996].

2 – Evolution post-natale [Baulieu *et al.*, 1983]

2.1 – La corticosurrénale

A la naissance, le cortex surrénalien foetal représente la majeure partie du poids de la glande, puis il régresse progressivement pendant la 1^{ère} année de vie. Le tissu cortical définitif se développe et se différencie alors en trois régions : la zone glomérulée, la zone fasciculée et la zone réticulée. La différenciation en trois régions ne se termine que vers la 3^e année de vie.

2.2 – La médullosurrénale

A la naissance, les cellules sympathiques primitives prédominent dans la médullosurrénale et se transforment lentement en cellules chromaffines.

3 – Sécrétions foetales

3.1 – La corticosurrénale

Chez le fœtus, l'essentiel de la sécrétion corticosurrénalienne est assuré par le cortex fœtal à partir du cholestérol synthétisé *de novo* et accessoirement à partir du cholestérol et de la prégnénone maternels. La corticosurrénale fœtale produit essentiellement du sulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHEA). Le S-DHEA est converti dans le placenta en estriol qui diffuse dans la circulation maternelle. La mesure de l'estriol maternel est un excellent indice de la vitalité de l'unité adrénofœto-placentaire. Durant la grossesse, la concentration plasmatique fœtale du S-DHEA augmente progressivement et culmine durant le 3^e trimestre avant de s'effondrer après la naissance parallèlement à l'involution du cortex fœtal.

Le cortisol plasmatique du fœtus est synthétisé dans le cortex définitif à partir de la progestérone placentaire sous la dépendance de l'axe hypothalamo-hypophysaire du fœtus et provient également du passage transplacentaire du cortisol maternel. La cortisolémie fœtale augmente régulièrement au cours de la grossesse [Tabarin *et al.*, 1993], son rôle ayant été incriminé dans le développement du surfactant à partir de la 32^e semaine [Meyer, 1983].

La corticosurrénale fœtale synthétise également la corticostérone et l'aldostérone à partir de la progestérone placentaire et maternelle [Meyer, 1983].

3.2 – La médullosurrénale

Le fœtus humain ne sécrète probablement qu'une très faible quantité d'adrénaline. Au cours de la 1^{ère} année de vie, les quantités d'adrénaline produites par la médullosurrénale augmentent considérablement [Meyer, 1983].

D – HISTOLOGIE [Junqueira et al., 1987]

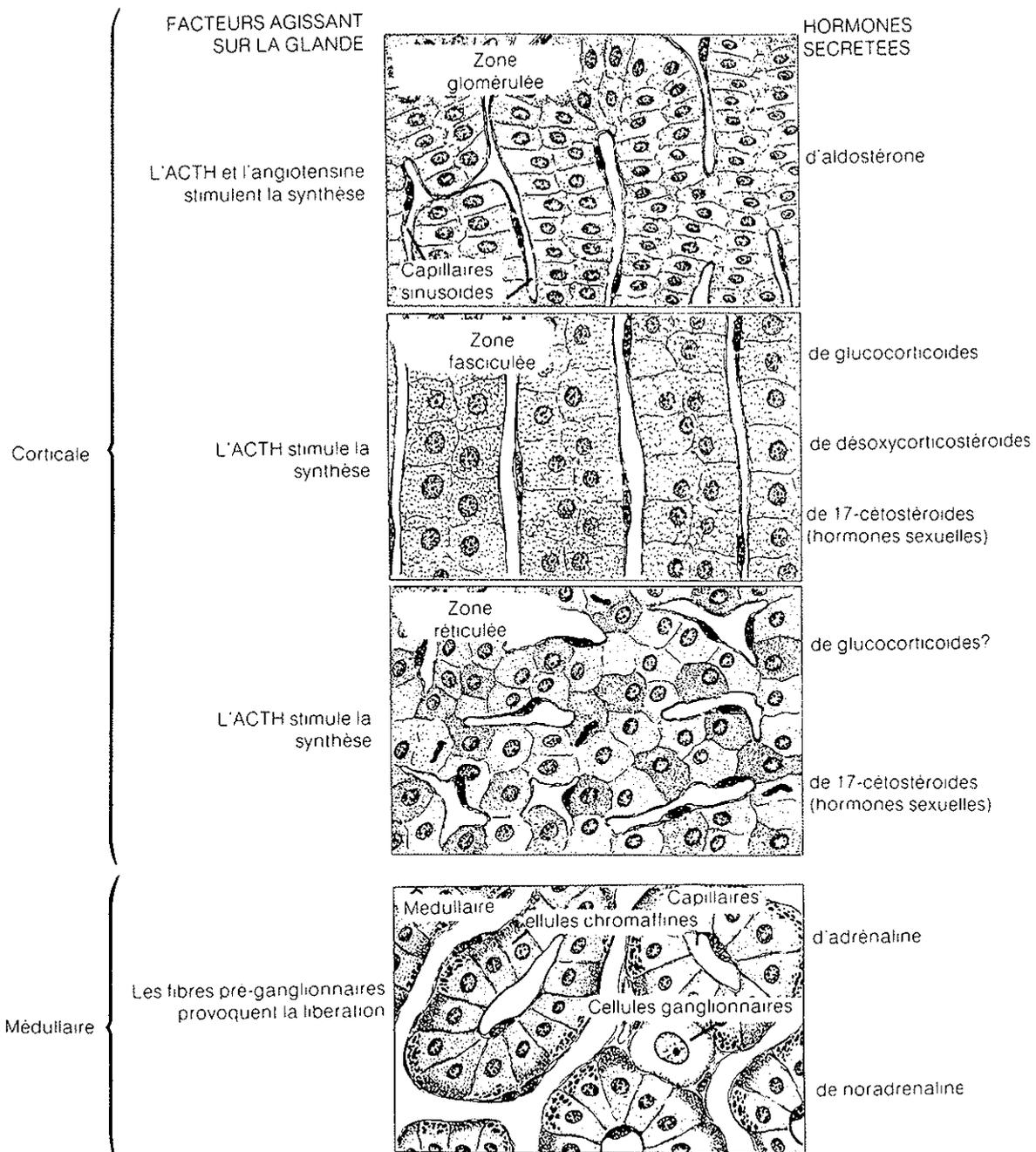


Figure I-D : Structure et histophysiologie de la glande surrénale [Junqueira et al., 1987].

La glande surrénale est une glande endocrine typique au sein de laquelle les cellules du cortex et de la médullaire se groupent en cordons au contact de capillaires sanguins. Chaque glande est constituée d'une mince capsule conjonctive, entourant un parenchyme spongieux jaune chamois. Le parenchyme comprend la corticosurrénale de couleur claire et de

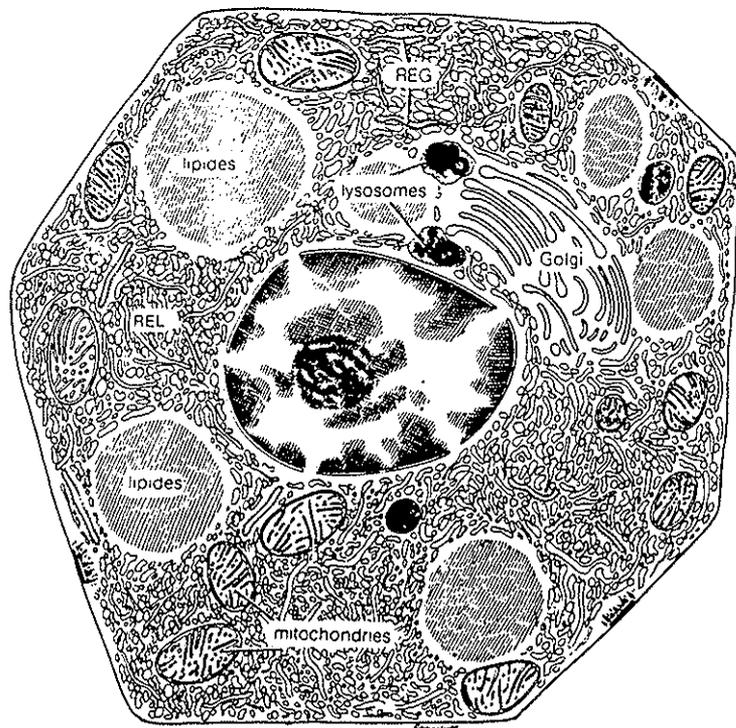
consistance ferme, et la médulosurrénale plus foncée et extrêmement labile, se dégradant très vite après la mort, ce qui a valu à la glande sa dénomination de *capsule* [Bouchet *et al.*, 1991].

1 – La capsule

La capsule entourant la glande surrénale est constituée de fibres conjonctives (fibres de collagène et fibres de réticuline) synthétisées par des fibroblastes.

2 – La corticosurrénale

La corticosurrénale est formée de trois régions dont les limites sont le plus souvent imprécises chez l'homme. Il s'agit des zones glomérulée, fasciculée et réticulée. Toutes trois sont constituées de cellules possédant les caractéristiques de cellules synthétisant des hormones stéroïdes.



REG : Réticulum endoplasmique granulaire

REL : Réticulum endoplasmique lisse

*Figure I-D-2 : Schéma théorique ultrastructural d'une cellule sécrétante stéroïdienne [Junqueira *et al.*, 1987].*

2.1 – La zone glomérulée

Située immédiatement sous la capsule, elle est formée de cellules se groupant en amas plus ou moins arrondis ou en arceaux, entourées de capillaires.

Les cellules cylindriques ou pyramidales possèdent un noyau sphérique, pourvu d'un nucléole bien visible. Le cytoplasme, éosinophile contient quelques gouttelettes lipidiques et des granulations basophiles, mais le trait structural le plus évident est la présence d'un réticulum endoplasmique lisse, très développé, constitué d'un réseau anastomotique de tubes. Les mitochondries sont aussi très nombreuses, pourvues de crêtes tubulaires.

Le contour des cellules est régulier, sauf au niveau de l'espace sous-endothélial où l'on observe des invaginations et des microvillosités.

2.2 – La zone fasciculée

Elle est constituée de cellules s'ordonnant en cordons comportant au maximum une à deux cellules de front. Entre ces cordons orientés perpendiculairement à la surface se trouvent des capillaires.

Ces grosses cellules polyédriques possèdent un noyau central. Le cytoplasme légèrement basophile contient un grand nombre de vacuoles lipidiques ainsi qu'un réticulum endoplasmique lisse encore plus développé que dans les cellules de la zone glomérulée. La basophilie cytoplasmique est liée à la présence d'un réticulum endoplasmique granulaire un peu plus abondant que dans l'ensemble des autres cellules synthétisant des hormones stéroïdes. Les cellules sont pourvues de microvillosités au niveau de l'espace sous-endothélial.

2.3 – La zone réticulée

Elle est formée de cordons cellulaires irréguliers, sans orientation précise, s'anastomosant entre eux.

Les cellules plus petites que celles des zones précédentes possèdent des mitochondries plus allongées ainsi que de nombreux granules de *lipofuscine* (substance marron-brun dont la quantité augmente avec l'âge ("pigment de vieillissement"). On pense que les granulations de lipofuscine dérivent de lysosomes secondaires et représentent des dépôts de substances non digérées [Junqueira *et al.*, 1987]).

Le cytoplasme, éosinophile, comporte de rares gouttelettes lipidiques et parfois du glycogène. Certaines de ces cellules ont une forme irrégulière et sont pourvues d'un noyau pycnotique : il s'agit d'éléments en dégénérescence.

Les zones glomérulée, fasciculée, et réticulée représentent respectivement 15, 50, et 7 % du volume glandulaire total. Le processus de stéroïdogénèse, dont la tâche incombe à ces trois régions est le résultat d'une étroite collaboration entre le réticulum endoplasmique lisse et les mitochondries. Ces deux organites comportent l'équipement enzymatique nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes. Les mitochondries constituent en outre le site principal de la production de l'énergie.

3 – La médullosurrénale

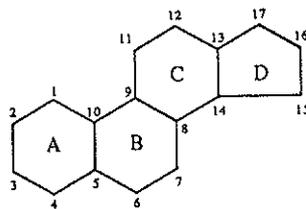
La médullosurrénale est formée de cellules chromaffines polyédriques, groupées en cordons dessinant un réseau entre les mailles duquel se trouvent des capillaires, des veinules et quelques cellules ganglionnaires sympathiques. Les cellules chromaffines sont considérées comme des neurones post-ganglionnaires modifiés. Elles sont colorées en brun par le bichromate de potassium ; cette réaction spécifique témoigne de l'oxydation des catécholamines qu'elles contiennent [Langman *et al.*, 1996].

E – PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE

Le mitotane ayant une action limitée au cortex de la glande surrénale, seule la physiologie de cette région est développée.

1 – Biosynthèse des hormones stéroïdes

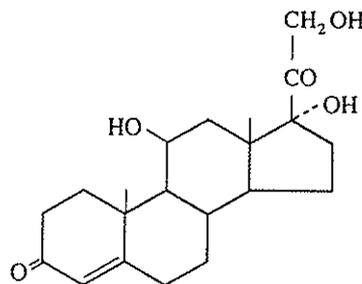
Le rôle de la corticosurrénale est de synthétiser des hormones stéroïdes, lipides contenant dans leur structure le noyau cyclopentano-perhydrophénantrène.



Noyau cyclopentano-perhydrophénantrène

Le cortex surrénalien synthétise trois types d'hormones stéroïdes :

✧ les glucocorticoïdes comprenant le **cortisol** et plus accessoirement la **corticostérone** et le **11 bêta-désoxycortisol**.

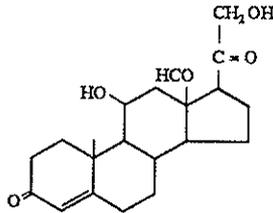


Le cortisol

Leur synthèse se fait dans les cellules de la zone fasciculée et à un moindre degré dans celles de la zone réticulée [Tabarin *et al.*, 1993]. La cortisone n'est pas un produit de

sécrétion surrénalienne (ou en quantité infime), elle provient essentiellement du métabolisme hépatique du cortisol ;

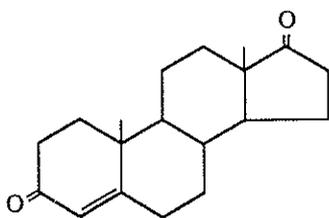
✧ les minéralocorticoïdes représentés par l'**aldostérone** et accessoirement par la **désoxycorticostérone (DOC)**.



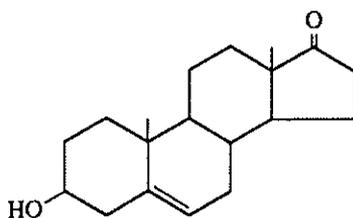
L'aldostérone

Leur synthèse s'effectue au niveau de la zone glomérulée ;

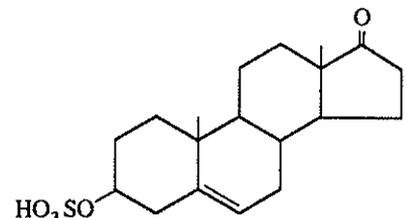
✧ les androgènes surrénaliens formés d'une part par la **delta-4 androstènedione** et son dérivé hydroxylé, la **delta-4 11 bêta-hydroxyandrostènedione**, d'autre part par la **déhydroépiandrostérone (DHEA)** et son dérivé sulfaté, le **sulfate de déhydroépiandrostérone (S-DHEA)**. La delta-4 androstènedione peut se transformer en testostérone ainsi qu'en estrogènes et progestatifs, cependant cette interconversion est essentiellement extrasurrénalienne.



L'androstènedione



La DHEA



Le S-DHEA

Les androgènes surrénaliens sont synthétisés essentiellement dans la zone réticulée, à moindre degré dans la zone fasciculée [Tabarin *et al.*, 1993].

La biosynthèse des hormones stéroïdes s'effectue à partir du cholestérol en partie exogène (apporté par l'absorption intestinale ou la synthèse hépatique) et en partie endogène (synthétisé sur place par le réticulum endoplasmique à partir des acétates) [Idelman, 1990].

En effet, 80 % du cholestérol nécessaire à la synthèse des hormones stéroïdes est fourni par les LDL (Low Density Lipoprotein ou lipoprotéines plasmatiques de basse densité). Après que les LDL se soient liées à un récepteur membranaire reconnaissant l'apoprotéine B, elles sont internalisées par endocytose puis dégradées par des enzymes lysosomiales libérant le cholestérol disponible pour la stéroïdogénèse. Une partie de celui-ci peut également être estérifiée, mise en réserve, et être utilisée ultérieurement pour la synthèse des hormones stéroïdes après avoir été hydrolysée en cholestérol libre. 20 % du cholestérol est synthétisé *de novo* à partir de l'acétyl-coenzyme A.

La concentration intracellulaire optimale en cholestérol pour la stéroïdogénèse est maintenue constante grâce à une régulation métabolique portant sur ces trois sources d'apport. Lorsque cette concentration dépasse un certain seuil, le nombre et/ou l'activité des récepteurs aux LDL diminuent, l'estérification du cholestérol est stimulée et l'activité de l'enzyme HMG-coenzyme A réductase (enzyme clef de la synthèse *de novo*) est inhibée. Des mécanismes inverses sont mis en jeu lorsque les glandes surrénales sont stimulées de manière prolongée [Tabarin *et al.*, 1993].

La première phase de la synthèse des hormones stéroïdes est l'élimination d'une unité à six atomes de carbone de la chaîne latérale du cholestérol pour former la **prégnénolone** [Figure I-E-1]. La chaîne latérale du cholestérol est hydroxylée au niveau du carbone 20 puis au niveau du carbone 22, et la liaison entre ces atomes de carbone est alors clivée par une desmolase. La **progestérone** est synthétisée à partir de la prégnénolone en deux étapes. Le groupe 3-hydroxy de la prégnénolone est oxydé en groupe 3-céto, et la double liaison delta-5 est isomérisée en une double liaison delta-4 [Stryer, 1997].

La progestérone subit ensuite soit deux hydroxylations successives (21 alpha- et 11 bêta-) et devient de la **corticostérone**, soit trois hydroxylations successives (17 alpha-, 21 alpha- et 11 bêta-) pour donner de l'**hydrocortisone** ou **cortisol** [Idelman, 1990]. Le carbone 17 doit être hydroxylé avant le carbone 21, tandis que l'hydroxylation du carbone 11 peut se produire à n'importe quel stade [Stryer, 1997].

La 18-hydroxylation de la corticostérone suivie d'une oxydation de la fonction alcool en aldéhyde induit la synthèse de l'**aldostérone** [Idelman, 1990].

Enfin des transformations plus complexes métabolisent la progestérone en **androgènes surrénaliens**.

La biosynthèse des hormones stéroïdes au niveau du cortex surrénalien fait intervenir des enzymes tantôt mitochondriales (la 20-22- desmolase, les 11 bêta- et 18-hydroxylases), tantôt du réticulum endoplasmique (les 21- et 17 alpha-hydroxylases, la 3 bêta-hydroxystéroïdedéshydrogénase associée à la delta-4,delta-5 isomérase) ce qui implique un va et vient du précurseur entre ces deux organites cellulaires [Idelman, 1990].

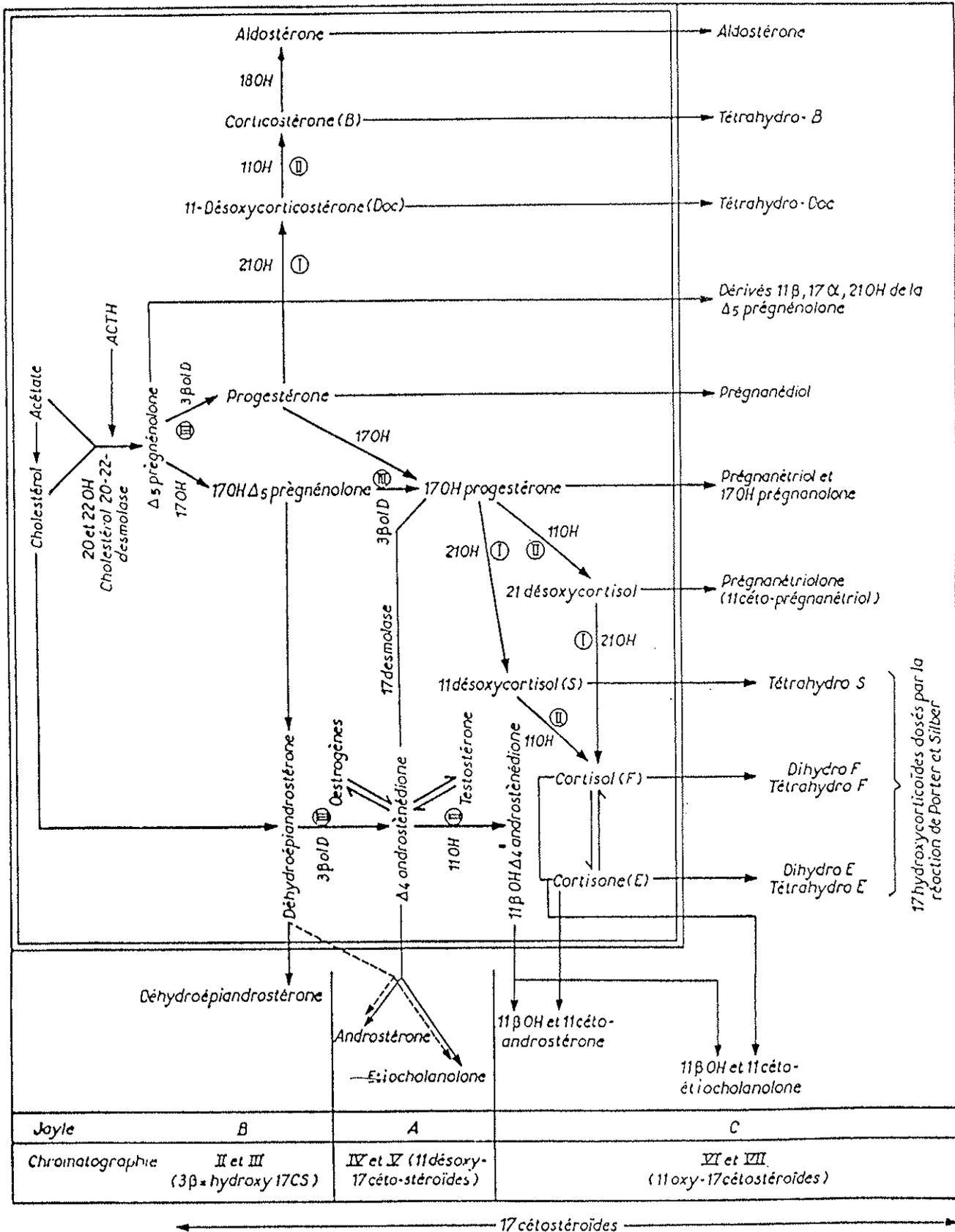


Figure I-E-1 : Synthèse hormonale (dans le cadre) et éliminations urinaires [Perelman, 1970].

Les réactions d'hydroxylation jouent un rôle très important dans la conversion du cholestérol en stéroïdes hormonaux. Toutes ces hydroxylation nécessitent du NADPH et de l' O_2 . L'atome d'oxygène du groupe hydroxyle incorporé vient de l' O_2 . En effet, un atome d'oxygène de la molécule O_2 est incorporé dans le substrat, tandis que l'autre est réduit en eau. Les enzymes qui catalysent ces réactions sont appelées *monoxygénases* ou *oxygénases à fonction mixte*.



L'hydroxylation requiert l'activation de l'oxygène. Dans la synthèse des hormones stéroïdes, l'activation est réalisée par une famille de *cytochromes P450* [Stryer, 1997]. Le mécanisme d'hydroxylation est illustré sur la **figure I-E-2**.

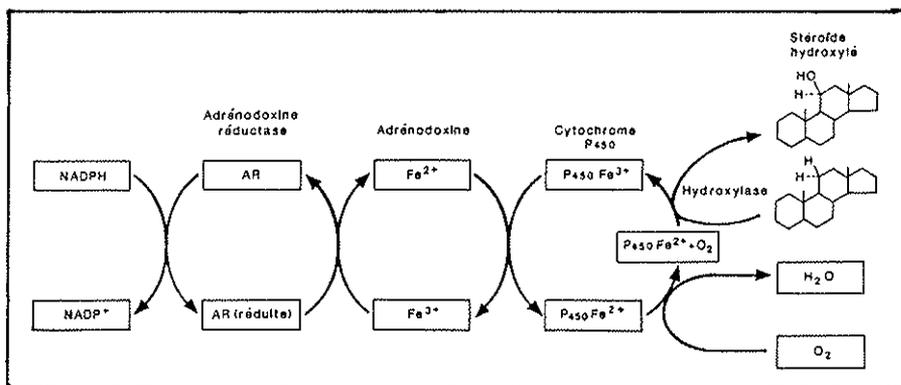


Figure I-E-2 : Illustration du mécanisme des hydroxylation par les complexes enzymatiques surrénaliens à cytochrome P450 dans la synthèse des stéroïdes [Tabarin et al., 1993].

Le système du cytochrome P450 est également important pour la détoxification des substances étrangères (composés xénobiotiques). L'introduction de groupes hydroxyle fournit des sites pour une conjugaison à des unités très polaires, ce qui augmente considérablement la solubilité de la molécule aromatique modifiée [Stryer, 1997].

De nombreuses inconnues persistent toutefois quant à l'existence d'autres voies de synthèse du cortisol, au mécanisme par lequel un système enzymatique catalyse des réactions biochimiques différentes suivant la nature du substrat (cas de la 21- et de la 17-hydroxylase), et aux mécanismes de transfert des précurseurs du cortisol entre les compartiments mitochondriaux et microsomaux [Lieberman *et al.*, 1990].

2 – Transport sanguin des hormones stéroïdes

La majeure partie des hormones stéroïdes synthétisées par la corticosurrénale est véhiculée essentiellement dans le plasma sanguin sous forme liée à des protéines. La fraction libre de ces stéroïdes en équilibre continu avec la fraction liée aux protéines plasmatiques est la seule active, tout au moins pour les régulations les plus importantes [Idelman, 1990].

✧ Les glucocorticoïdes se lient principalement à une protéine dénommée transcortine ou CBG (Corticosteroïd Binding Globulin ou Globuline liant les corticostéroïdes). Environ 90 % du cortisol sont liés à la transcortine, environ 5 % aux érythrocytes [Tabarin *et al.*, 1993], le reste est libre. Il n'y a pratiquement pas de liaison à l'albumine pour des concentrations plasmatiques normales. (Quand le taux de cortisol plasmatique s'élève, la transcortine est rapidement saturée, la fraction libre et la fraction liée à l'albumine augmentent).

✧ Les androgènes surrénaliens se lient à l'albumine. Leur fraction libre est minime.

✧ L'aldostérone, contrairement aux autres stéroïdes, est faiblement liée à la transcortine et à l'albumine. Environ 65 % se trouvent libres dans le plasma.

3 – Catabolisme des hormones stéroïdes

Les hormones stéroïdes sous leur forme libre passent directement dans les urines.

Les hormones stéroïdes sous leur forme liée aux protéines plasmatiques sont catabolisées dans le foie. Cependant le noyau cyclopentano-perhydrophénantrène n'est pas dégradé, il est éliminé après diverses modifications chimiques, en majeure partie dans les urines, une faible quantité passant dans les selles.

Le catabolisme consiste dans une série de réductions et d'hydroxylations inactivant l'hormone stéroïde puis dans la conjugaison avec un acide (acide glucuronique ou acide sulfurique) complétant l'inactivation de l'hormone stéroïde et la rendant plus hydrosoluble, donc l'élimination plus facile.

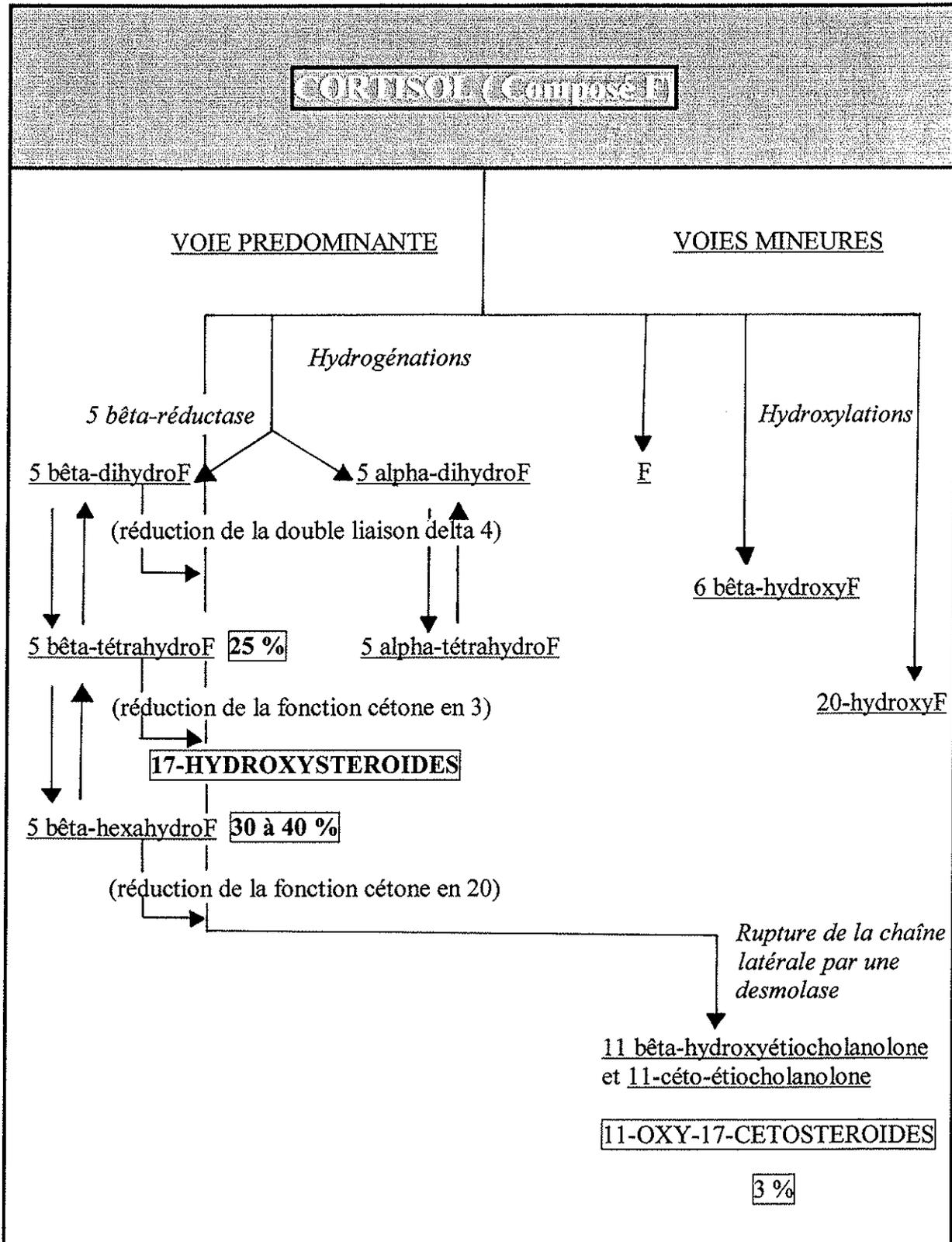
Les catabolites excrétés dans les urines traduisent assez fidèlement l'activité cortico-surrénalienne [Idelman, 1990] [Figure I-E-1].

3.1 – Catabolisme du cortisol

Le tableau I-E-III-I regroupe l'ensemble des voies empruntées par le cortisol au cours de son catabolisme.

Le cortisol est en équilibre réversible avec la cortisone. Chacun des produits du catabolisme du cortisol peut se convertir réversiblement et rapidement en produit similaire du métabolisme de la cortisone.

Tableau I-E-III-1 : Catabolisme du cortisol.



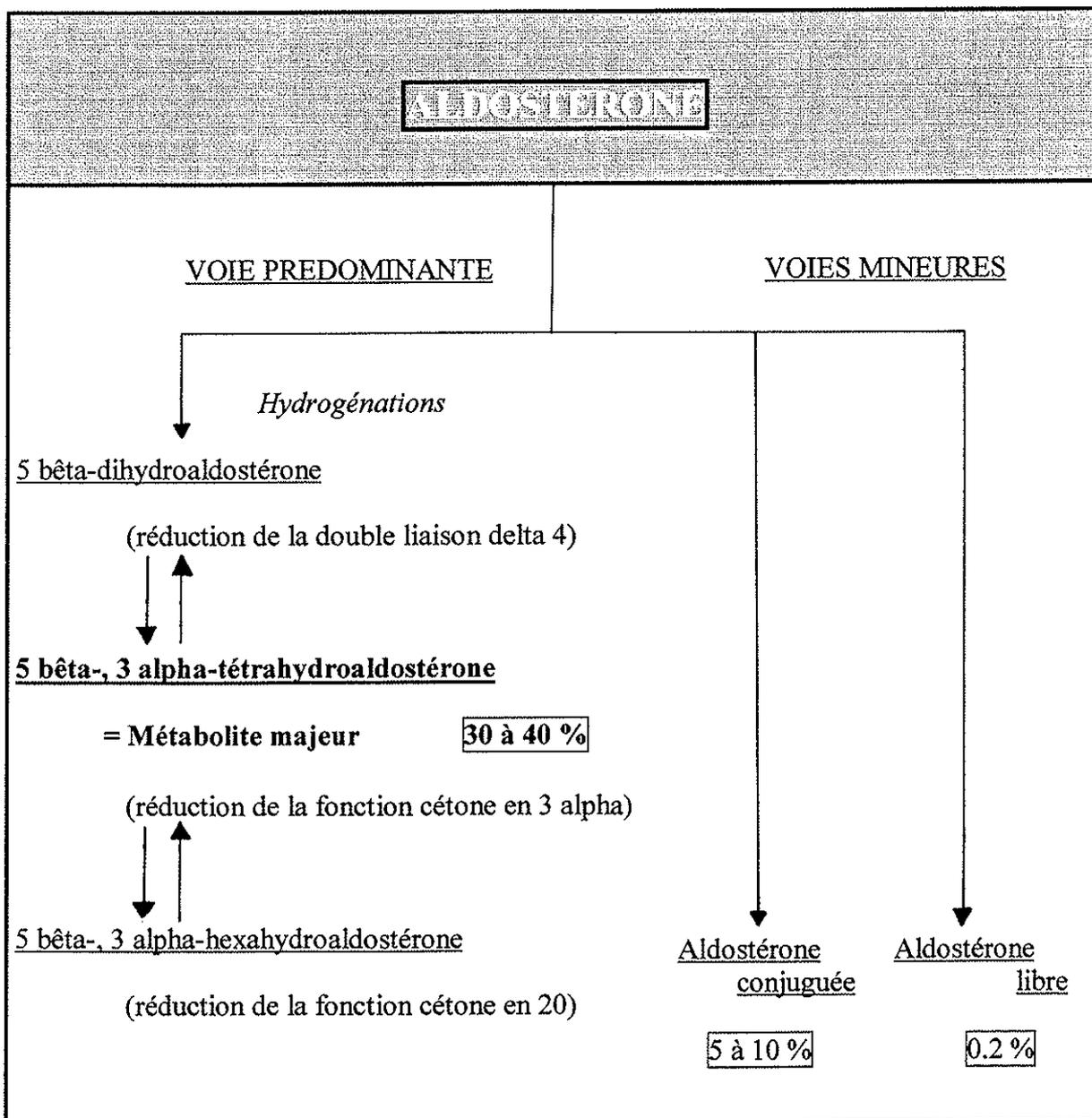
La 6 bêta-hydroxylation très faible dans les conditions normales devient appréciable lors de l'administration du mitotane [Baulieu *et al.*, 1983].

La corticostérone subit les mêmes modifications avec en particulier les dérivés di-, tétra- et hexahydrogénés [Baulieu *et al.*, 1983].

3.2 – Catabolisme de l'aldostérone

L'aldostérone subit également une série de réductions hépatiques.

Tableau I-E-III-II : Catabolisme de l'aldostérone.



3.3 – Catabolisme des androgènes surrénaliens

Le catabolisme des androgènes surrénaliens est rendu particulièrement complexe du fait des nombreuses conversions qui relient les hormones entre elles et leurs homologues d'origine gonadique.

La DHEA est transformée irréversiblement en androstènedione. Le S-DHEA est excrété tel quel dans les urines.

L'androstènedione est catabolisée principalement en androstérone et en étiocholanolone (**11-désoxy-17-cétostéroïdes**) qui peuvent ensuite donner naissance à des androstanediols. Les catabolites de la 11 bêta-hydroxyandrostènedione sont les dérivés hydroxylés et cétoniques de l'androstérone et de l'étiocholanolone (11 bêta-hydroxy- et 11 céto-) : ce sont des **11-oxy-17-cétostéroïdes**.

4 – Mécanisme d'action des hormones stéroïdes [Idelman, 1990]

Les hormones stéroïdes liposolubles sous leur forme naturellement libre ou après dissociation d'avec leur protéine de transport plasmatique diffusent librement à travers la membrane des cellules cibles et se fixent sur une protéine réceptrice spécifique. Le complexe hormone-récepteur se lie alors à la chromatine stimulant la biosynthèse des protéines.

5 – Effets physiologiques des hormones stéroïdes

5.1 – Effets physiologiques des glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes agissent sur les métabolismes glucidique, protidique et lipidique

[Figure I-D-5.1].

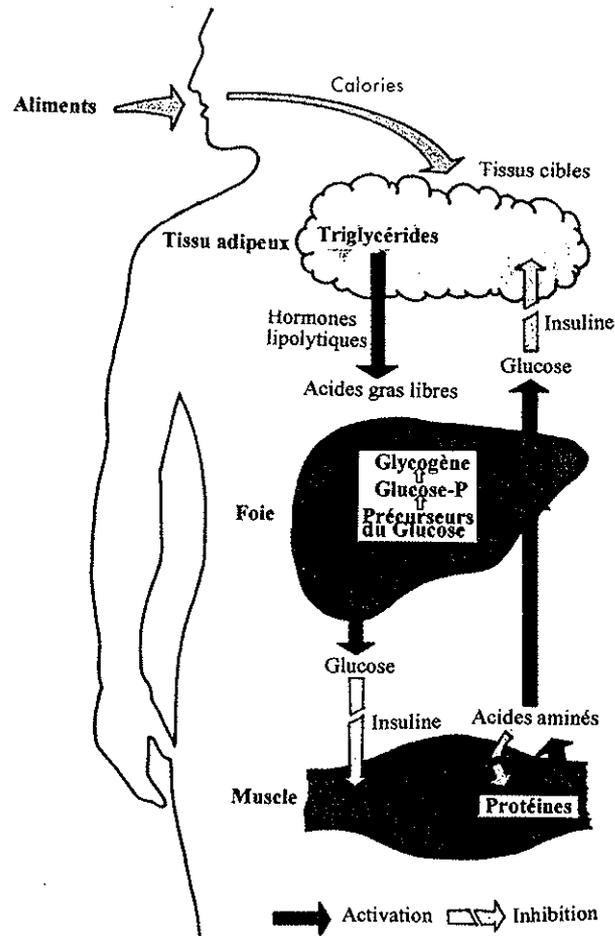


Figure I-D-5.1 : Action du cortisol sur les métabolismes énergétiques [Berne et al., 1996].

Les glucocorticoïdes interfèrent sur :

✧ le métabolisme glucidique

- en favorisant la gluconéogenèse à partir des acides aminés issus du catabolisme protidique extra-hépatique ;
- en augmentant la glycogénolyse extra-hépatique ;

- en diminuant l'utilisation périphérique du glucose qui pénètre moins dans les cellules.

Cependant ce processus d'enrichissement du sang en glucose est compensé par une hypersécrétion réactionnelle d'insuline qui active la glycogénogénèse hépatique et la pénétration intracellulaire du glucose ;

✧ **le métabolisme protidique**

- au niveau des cellules extra-hépatiques en favorisant la protéolyse et en inhibant la pénétration transmembranaire des acides aminés circulants ;

- dans le foie, entraînant à l'inverse un anabolisme protidique ;

✧ **le métabolisme lipidique.**

Le métabolisme lipidique s'équilibre entre une lipolyse qui libère les acides gras à partir des triglycérides et une lipogénèse à partir du glucose issu de l'anabolisme glucidique, sous l'influence de l'insuline qui favorise sa pénétration intracellulaire.

5.2 – Effets physiologiques des minéralocorticoïdes

Les minéralocorticoïdes concourent d'une part à la régulation du volume extracellulaire et d'autre part à la régulation du métabolisme potassique. Leur rôle est essentiel dans la conservation de l'eau et du sodium et dans l'élimination du potassium de l'organisme.

Leur action se situe principalement sur le rein où ils provoquent au niveau du tube contourné distal, la réabsorption d'un ion Na^+ contre un ion K^+ ou un ion H^+ , mais aussi sur la muqueuse intestinale, les glandes salivaires et sudoripares où ils équilibrent le rapport Na^+ sur K^+ dans les fèces, la salive et la sueur [Baulieu *et al.*,1983] [Figure I-D-5.2].

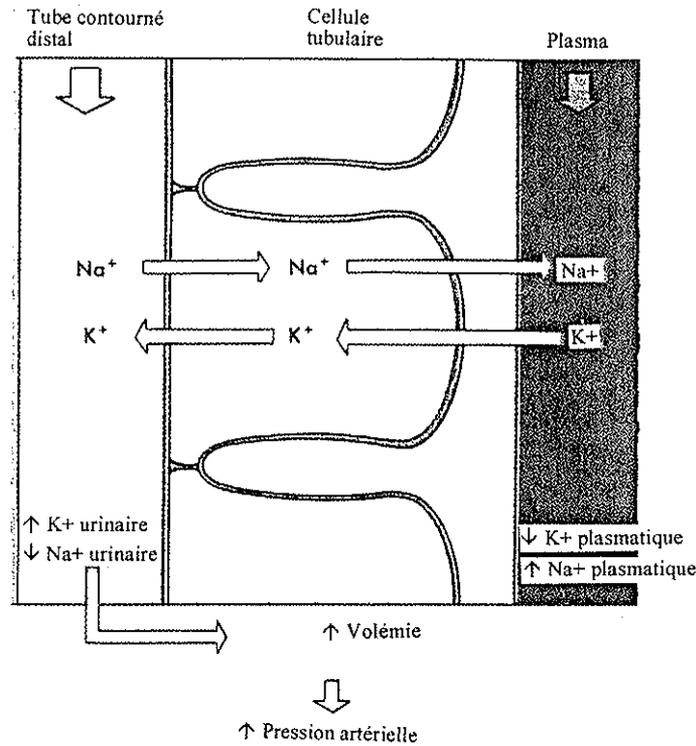


Figure 1-D-5.2 : L'action de l'aldostérone sur le tube rénal [Berne et al., 1996].

5.3 – Effets physiologiques des androgènes surrénaliens.

Bien que le taux de production du S-DHEA soit aussi élevé que celui du cortisol et le plus important de l'organisme humain, son rôle physiologique n'a jamais été démontré depuis sa mise en évidence par Etienne-Emile Baulieu à la fin des années 1950.

Toutefois, les effets des androgènes surrénaliens sont difficilement dissociables de ceux des autres androgènes. Chez l'homme, leur rôle reste minime vis-à-vis de la testostérone gonadique. Chez la femme, ils ont des effets anabolisants et jouent un rôle dans le

développement de la libido. Chez la femme ménopausée, ils constituent une source importante d'estrogènes [Tabarin *et al.*, 1993].

6 – Régulation de la concentration plasmatique des hormones stéroïdes corticosurréaliennes

La concentration plasmatique des hormones dépend de la production de ces hormones et de leur catabolisme. Une relation mathématique lie les trois termes :

$$\boxed{\text{Production de l'hormone} = \text{Concentration sanguine} \times \text{Clairance métabolique}}$$

Le **tableau I-E-VI** nous indique le taux de production, la concentration plasmatique et la clairance métabolique des hormones stéroïdes corticosurréaliennes.

*Tableau I-E-VI : Comparaison des concentrations plasmatiques et du Mcr de différentes hormones [Baulieu *et al.*, 1983].*

	Production µg/j	Concentration plasmatique ng/ml	Mcr l/j
Cortisol	15 000	160 **	200
Aldostérone	100	50 **	1 500
Androstènedione Homme	2 000	0,07	2 300
Femme	4 000	1,2	2 000
Déhydroépiandrostérone	5 000	1,6	1 600
Déhydroépiandrostérone sulfate	15 000	5	1 000
		1 000	15

*** cycle nycthéral*

Mcr = taux de clairance métabolique (il correspond au volume de plasma totalement épuré du composé considéré par unité de temps).

Si la production du cortisol et de l'aldostérone est exclusivement surrénalienne, la DHEA, le S-DHEA et l'androstènedione sont sécrétés secondairement par les testicules et les ovaires.

6.1 – Le contrôle hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes surrénaliens

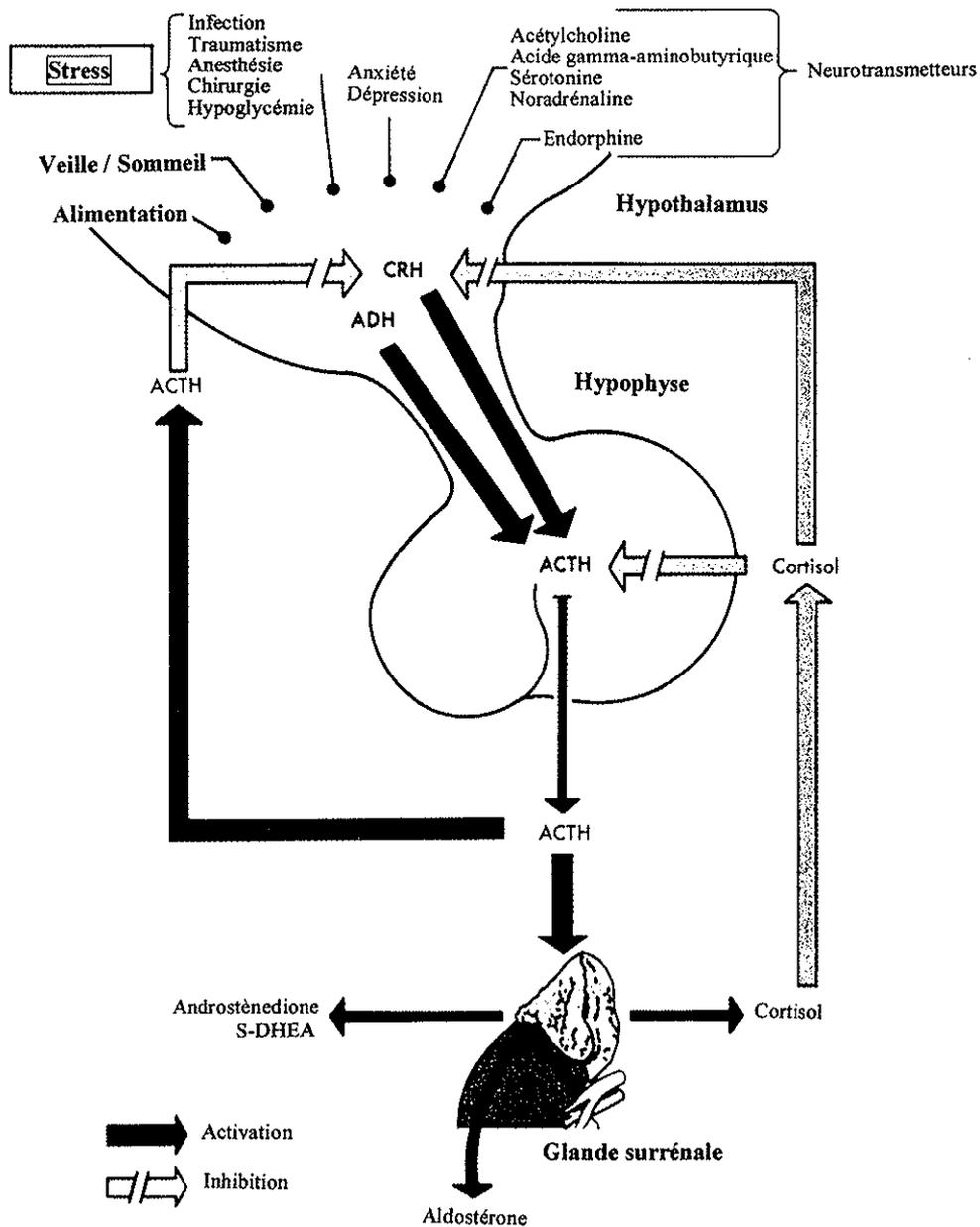


Figure I-E-6.1a : La régulation de la sécrétion de cortisol par l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien [Berne et al., 1996].

Le schéma de la sécrétion **du cortisol** est très complexe.

✧ La sécrétion du cortisol est activée par l'ACTH (AdrénocorticoTropic Hormone ou hormone corticotrope) qui provient de l'hypophyse. L'ACTH a deux types d'effets sur la glande surrénale :

➤ un effet rapide en activant la réaction initiale de la transformation du cholestérol en prégnénolone : l'ACTH favorise alors la synthèse du cortisol et des androgènes ;

➤ un effet plus lent en agissant sur la croissance du tissu corticosurrénalien.

L'activateur direct le plus important de la sécrétion d'ACTH est la CRH (Corticotropin Releasing Hormone ou hormone stimulant la corticotrophine) issue de l'hypothalamus. Il existe un axe hypothalamo- hypophyso- corticosurrénalien.

✧ Le cortisol forme une boucle de rétrocontrôle négatif comprenant :

➤ un rétrocontrôle en moins de quelques minutes sur l'hypophyse, qui empêche la libération d'ACTH en bloquant l'action stimulante de la CRH sur les cellules corticotropes ;

➤ un rétrocontrôle plus long (en moins de quelques heures) qui inhibe la synthèse de l'ACTH en bloquant l'action de la transcription de son gène ;

➤ un rétrocontrôle sur l'hypothalamus qui inhibe la libération et probablement la synthèse de la CRH [Berne *et al.*, 1996].

✧ Il existe aussi une boucle courte de rétrocontrôle négatif de la CRH par le taux circulant d'ACTH.

✧ La CRH est également soumise à une régulation par les centres nerveux supérieurs. Cette régulation comporte une « horloge » réglant un rythme circadien tel que les sécrétions

d'ACTH et de cortisol passent par un maximum à l'heure du réveil et sont au plus bas durant la première partie de la nuit, décroissant en dents de scie au cours de la journée. La figure I-E-6.1b illustre la sécrétion pulsatile du cortisol et de l'ACTH. Les agressions les plus diverses influencent l'hypothalamus corticotrope et provoquent des pics sécrétoires d'ACTH et de cortisol se superposant aux variations circadiennes.

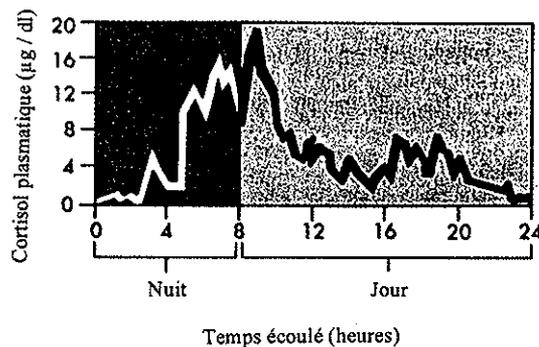


Figure I-E-6.1b : La nature circadienne et pulsatile de la sécrétion de cortisol [Berne et al., 1996].

✧ L'ADH (AntiDiuretic Hormone ou hormone antidiurétique) augmente également la sécrétion d'ACTH et donc la sécrétion de cortisol.

Les **androgènes** sont incapables d'assurer leur propre régulation. Leur sécrétion est dépendante de l'ACTH dont on vient de voir qu'elle est elle même liée au taux circulant de cortisol libre.

6.2 – Contrôle de la sécrétion de l'aldostérone

Si l'ACTH majore à un degré moindre la sécrétion des minéralocorticoïdes stimulant le tronc commun qui alimente la biogénèse des hormones stéroïdes corticosurréaliennes, elle

ne participe pas à leur régulation. Le mécanisme de contrôle passe par la kaliémie, la volémie et le système rénine-angiotensine. Une élévation de la kaliémie, une baisse de la volémie entraînent une augmentation de la sécrétion d'aldostérone par l'intermédiaire du système rénine-angiotensine.

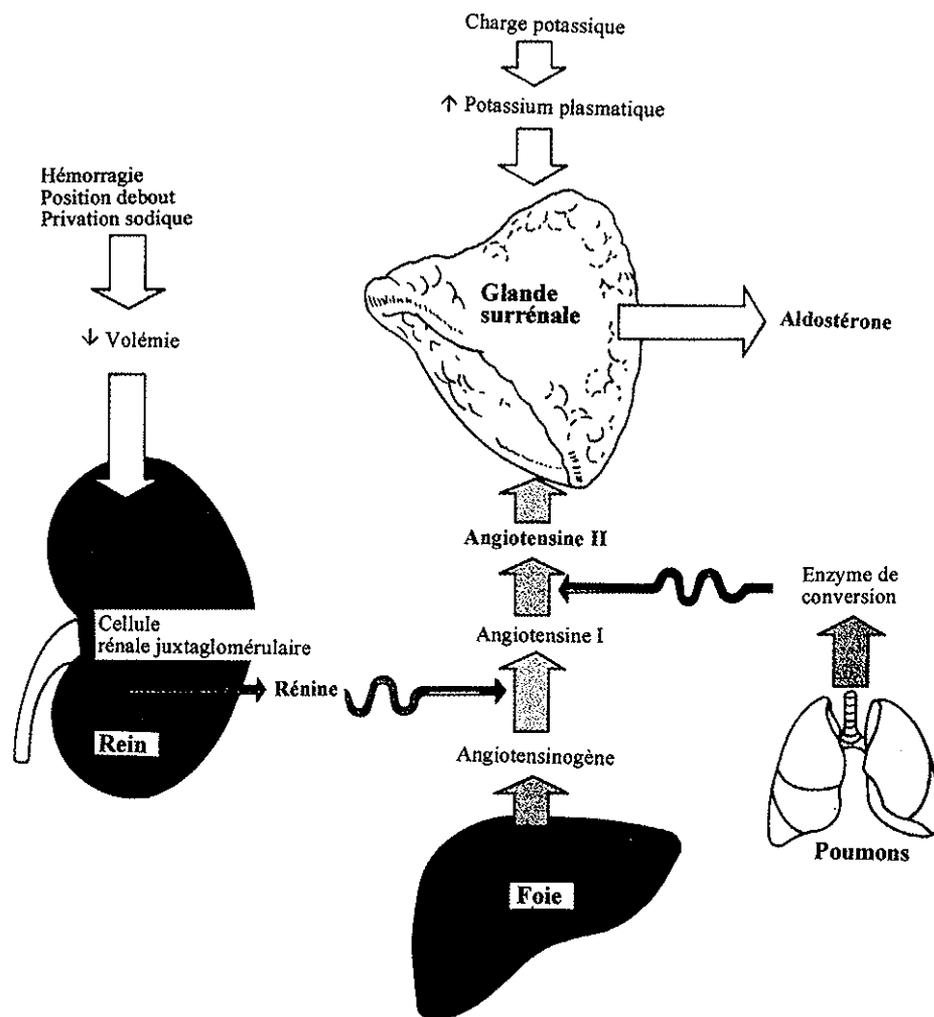


Figure I-E-6.2 : La régulation de la sécrétion d'aldostérone [Berne et al., 1996].

La figure I-E-6.2 précise l'activation du système rénine-angiotensine.

CHAPITRE II

LE SYNDROME DE CUSHING

A – GENERALITES

Le syndrome de Cushing regroupe l'ensemble des manifestations secondaires à une hypersécrétion de glucocorticoïdes qui peut s'associer selon les étiologies à une hypersécrétion d'androgènes surrénaliens et/ou de minéralocorticoïdes.

Le syndrome de Cushing peut être indépendant ou secondaire à une hypersécrétion d'ACTH. Les syndromes de Cushing non dépendants de l'ACTH sont d'origine surrénalienne, essentiellement tumeur bénigne ou maligne, hyperplasie macronodulaire des glandes surrénales, plus rarement dysplasie micronodulaire bilatérale des glandes surrénales. Les syndromes de Cushing par hypersécrétion d'ACTH regroupent la maladie de Cushing où la source d'ACTH est hypophysaire et les tumeurs ectopiques sécrétrices d'ACTH ou exceptionnellement de CRH [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

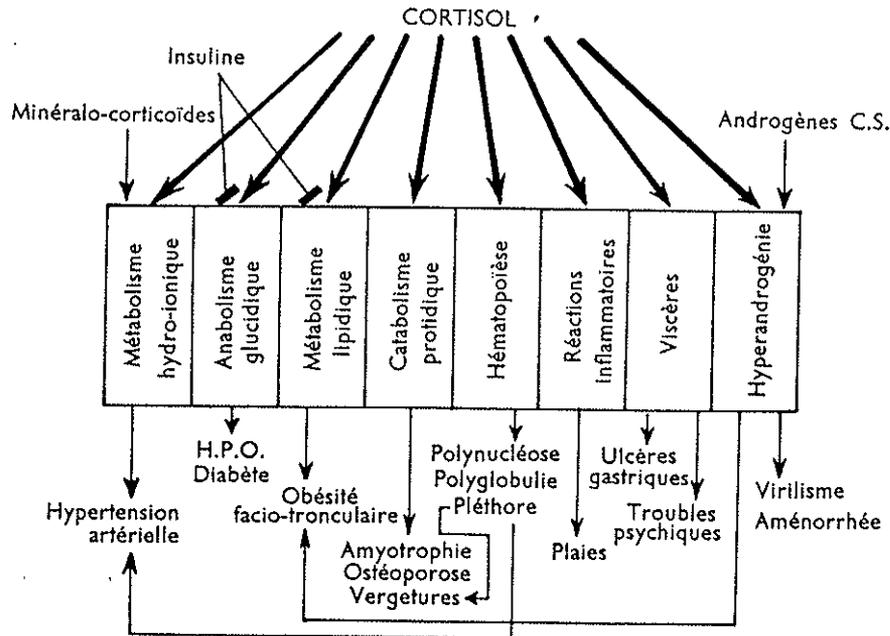
La paternité de l'individualisation de ce dysfonctionnement surrénalien est partagée. En 1910, APERT décrit "des dystrophies en relation avec des lésions des surrénales" [Chapuis *et al.*, 1994]. En 1912, HARVEY CUSHING décrit un premier cas, puis rédige en 1932 un mémoire à partir de 12 observations dans lequel, il expose avec précision les symptômes et l'évolution du syndrome qui porte aujourd'hui son nom. Dans ce même article, il rattache déjà ce tableau à une anomalie hypophysaire et démontre dans 6 observations sur 12 l'existence d'un adénome hypophysaire [Cushing, 1932].

B – EPIDEMIOLOGIE

Le syndrome de Cushing endogène est une pathologie rare : 10 sujets par million d'habitants [Chapuis *et al.*, 1994]. Il affecte plus volontiers la femme (70 à 80 % des cas), entre 20 et 45 ans [Escourolle, 1996].

C – SYMPTOMATOLOGIE

Le tableau clinique et biologique s'explique par une exagération des effets physiologiques du cortisol [Figure II-C].



H.P.O. = Hyperglycémie provoquée par voie orale

Androgènes C.S. = Androgènes corticosurréaliens

Figure II-C : Conséquences d'un excès de cortisol [Linquette, 1975].

La figure II-C rappelle les activités métaboliques du cortisol, en particulier l'effet hyperglycémiant contrôlé par l'insuline, la modification de la répartition des graisses. Quant à l'effet protido-catabolisant, il rend compte de la majorité des symptômes [Perlemuter, 1997].

1 – Signes cliniques [Perlemuter, 1997]

1.1 – Changement progressif de la morphologie

Le syndrome de Cushing se traduit par :

✧ des troubles de la répartition des graisses qui incluent :

- une prise de poids variable, souvent modérée ;
- une surcharge adipeuse facio-tronculaire ;
- un dépôt graisseux à la base de la nuque appelée “bosse de bison” ou

“buffalo neck” ;

- une absence de surcharge adipeuse au niveau des bras, des cuisses, des fesses (fesses plates) ;

La physiopathologie de la redistribution du tissu adipeux reste mal comprise [Mosnier-Pudar *et al.*,1994] ;

✧ une amyotrophie souvent majeure et qui contraste avec l’obésité facio-tronculaire. Elle prédomine au niveau des bras, des mollets et de la paroi abdominale, avec faiblesse musculaire et même impossibilité de se tenir debout (signe du tabouret) ;

✧ une atrophie cutanée :

- la peau est fine, fragile. Elle s’infecte facilement et la cicatrisation est difficile ;

- des vergetures roses ou pourpres, larges, apparaissent sur l’abdomen, les cuisses, les bras, les seins.

L’amyotrophie, la finesse de la peau, l’apparition de vergetures sont directement imputées à l’hypercatabolisme protidique. La diminution des défenses immunitaires accroît le risque d’infection, en particulier cutanéomuqueuse et est responsable des problèmes liés à la cicatrisation.

✧ des signes d’hyperandrogénie qui peuvent se manifester par une acné, une séborrhée du visage et du dos, un hirsutisme. On observe plus rarement un virilisme.

Ces manifestations peuvent être en rapport avec l'action androgénique du cortisol et/ou avec une sécrétion concomitante et exagérée des androgènes surrénaliens ;

✧ une atteinte vasculaire et hématologique qui se manifeste par :

- une érythrose du visage et de l'ensemble du corps (par polyglobulie et vasodilatation) ;
- des ecchymoses (par fragilité capillaire) au moindre traumatisme ou prélèvement veineux.

1.2 – Troubles organiques

Ils se manifestent par :

✧ une hypertension artérielle modérée ou sévère, résistante aux thérapeutiques habituelles. Le mécanisme physiopathologique de cette hypertension artérielle est complexe et multifactoriel [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994] : rétention hydro-sodée, altération des parois vasculaires, athérome, potentialisation probable des catécholamines ;

✧ un catabolisme osseux qui se traduit par :

- des douleurs, surtout rachidiennes ;
- une ostéoporose généralisée (avec tassements vertébraux) ;
- des fractures spontanées ;

✧ des troubles psychiatriques sont retrouvés chez 50 % des patients porteurs d'un syndrome de Cushing [Plotz *et al.*, 1952]. Le plus souvent, il s'agit d'anxiété, d'irritabilité, de labilité émotionnelle, mais on peut voir des dépressions sévères pouvant conduire au suicide [Plotz *et al.*, 1952], des bouffées délirantes ou de véritables psychoses maniaco-dépressives. L'insomnie est un symptôme fréquemment rencontré [Hudson *et al.*, 1987] ;

❖ des troubles sexuels : ils peuvent se manifester chez la femme par une aménorrhée, une baisse de la libido et une dyspareunie ou, par une impuissance chez l'homme.

Les symptômes les plus fréquents, révélateurs du syndrome de Cushing sont regroupés sur la **figure II-C-1a**. Les photos, page suivante montrent l'ampleur effective du tableau clinique [Figures II-C-1b et c].

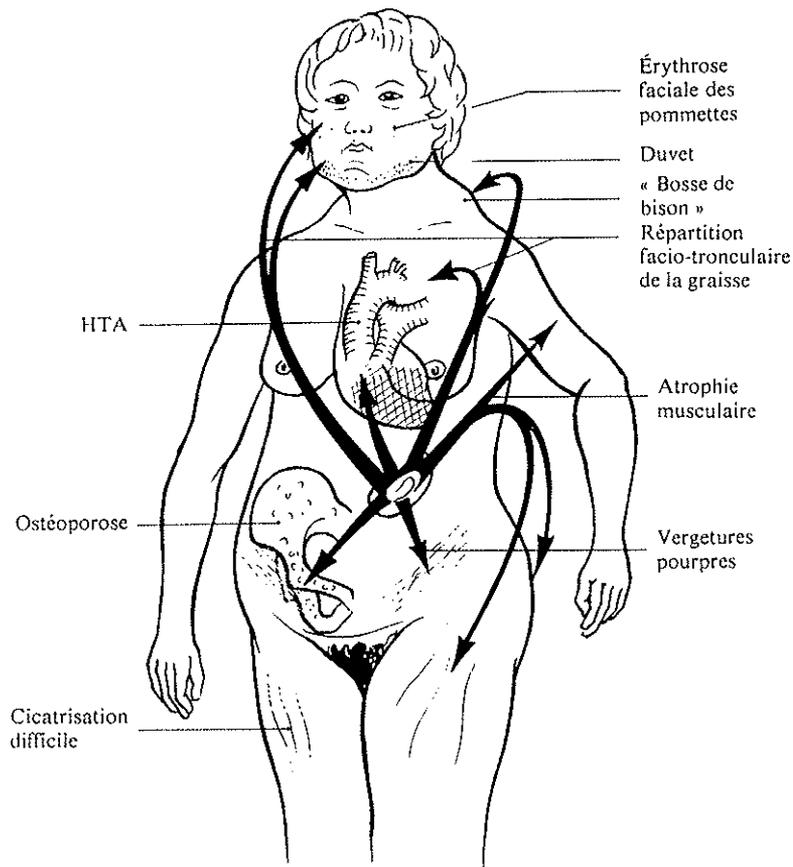
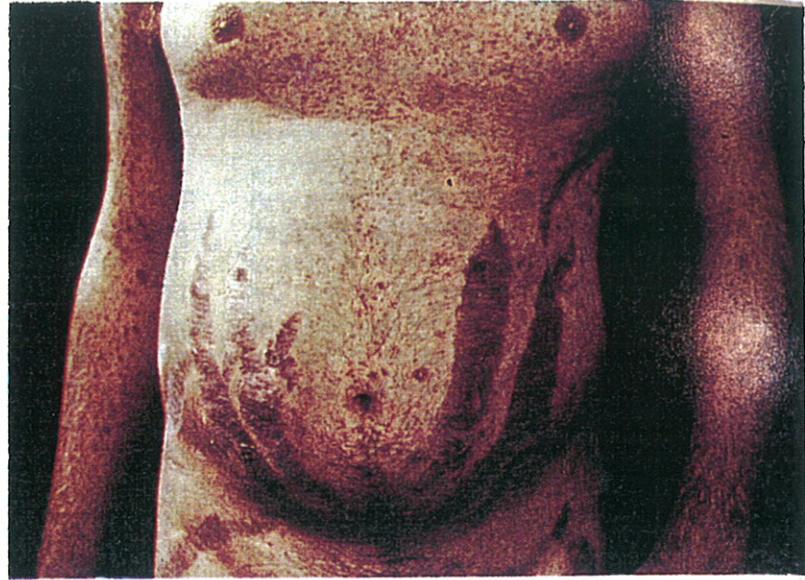


Figure II-C-1a : Principales manifestations du syndrome de Cushing [Hazard et al., 1978].



Figures II-C-1b et c : Individu atteint d'un syndrome de Cushing très évolué [Berne et al., 1996].

2 – Biologie (signes non hormonaux) [Lubetzki, 1994]

✧ Sur la NFS (Numération Formule Sanguine), on retrouve une polyglobulie modérée, une thrombocytose et une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles avec un taux d'éosinophiles diminué et une lymphopénie [Perlemuter, 1997].

✧ L'ionogramme sanguin montre une tendance à l'hypokaliémie et à l'alcalose métabolique [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Fréquentes en cas de sécrétion

ectopique d'ACTH et de corticosurréalome, ces anomalies sont plus rarement observées dans la maladie de Cushing.

Le syndrome de Cushing se caractérise aussi par :

✧ des troubles de la tolérance au glucose révélés par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale, souvent un diabète vrai non insulino-dépendant ;

✧ une élévation souvent modérée du cholestérol et/ou des triglycérides [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994] ;

✧ un bilan azoté négatif avec augmentation de l'élimination urinaire d'urée et de créatinine [Perlemuter, 1997] ;

✧ une hypercalciurie normocalcémique.

Des taux élevés de facteur V, de facteur VIII et de prothrombine ont été décrits [Sjoberg *et al.*, 1976]. Une légère diminution du taux sérique des immunoglobulines G a été observée [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Les tableaux clinique et biologique dépendent du degré et de la durée de l'hypercortisolisme, de l'étiologie et du terrain [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Chez l'enfant, on retrouve les mêmes signes associés à un retard de la croissance [Lubetzki, 1994].

D – ETIOLOGIES

La fréquence de chaque étiologie du syndrome de Cushing a été établie récemment par Lubetzki [Lubetzki, 1994].

1 – Syndromes de Cushing non ACTH dépendants

1.1 – Tumeurs unilatérales de la glande surrénale [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]

Elles représentent environ 20 % des causes de syndrome de Cushing. Elles se distribuent de façon presque équivalente entre les adénomes (tumeurs bénignes) et les corticosurrénales (tumeurs malignes).

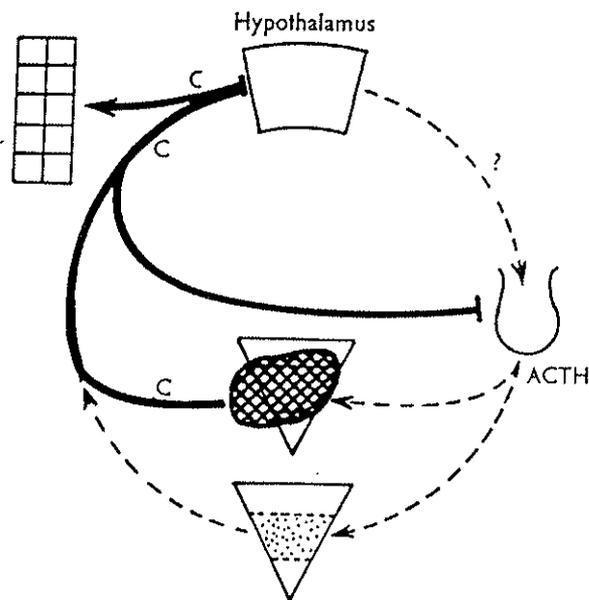
1.1.1 – L'adénome (7 %)

Cliniquement, l'adénome se traduit par un tableau d'hypercortisolisme pur d'installation progressive.

1.1.2 – Le corticosurrénales (11 %)

Le tableau clinique du corticosurrénales est d'installation plus rapide. En général, des signes d'hyperandrogénie s'associent aux signes d'hypercortisolisme et peuvent être au premier plan. On note la fréquence des oedèmes et de l'hypokaliémie, ainsi que l'apparition d'une gynécomastie chez l'homme.

Comme le montre la **figure II-D-1.1**, la tumeur atteint de façon indifférente la glande surrénale droite ou gauche et sécrète d'importantes quantités de cortisol qui mettent au repos l'appareil de stimulation. La mise au repos du système de stimulation entraîne l'atrophie du cortex controlatéral.



C = Cortisol

A = Androgènes

Schéma II-D-1.1 : Physiologie d'un hypercorticisme glucocorticoïde autonome (cas de la tumeur surrénale) [Liquette, 1975].

1.2 – Atteinte bilatérale des glandes surrénales

Les atteintes bilatérales des corticosurrénales non ACTH dépendantes sont des causes rares de syndrome de Cushing.

1.2.1 – Dysplasie micronodulaire bilatérale des corticosurrénales (Syndrome de Meador)

Elle apparaît à titre exceptionnel.

Les patients présentent un syndrome de Cushing sans grande particularité clinique, si ce n'est qu'il survient sur le sujet jeune avant 30 ans, voire 15 ans, parfois chez l'enfant [Meador *et al.*,1967].

La physiopathologie n'est pas connue à ce jour. Certains auteurs ont mis en évidence chez ces sujets, des immunoglobulines circulantes stimulant la stéroïdogénèse [Wulffraat *et al.*, 1988] et la croissance des cellules surrénaliennes.

50 % des patients présentent une forme familiale à transmission autosomique dominante avec atteinte de plusieurs organes. Des myxomes, des lésions cutanées pigmentées et des schwannomes peuvent s'associer à l'hyperplasie surrénalienne [Carney *et al.*, 1985]: l'ensemble de ces atteintes est regroupé sous le nom de *syndrome de Carney*.

1.2.2 – Hyperplasie macronodulaire bilatérale des glandes surrénales

Certains auteurs en font la résultante d'une maladie de Cushing ancienne, aboutissant à une hyperplasie macronodulaire qui s'autonomise et vient, à son tour, freiner la sécrétion hypophysaire d'ACTH [Doppman *et al.*, 1988]. Mais il peut exister des facteurs différents de l'ACTH, capables de stimuler les glandes surrénales : récemment, il a été décrit 2 cas d'hypercortisolisme induit par la prise alimentaire avec hyperplasie macronodulaire secondaire à une sensibilité des glandes surrénales au GIP (Gastric Inhibitory Peptide) circulant [Lacroix *et al.*, 1992]. On a aussi parfois noté la présence de récepteurs à la LH (Luteinizing Hormone ou hormone lutéinisante) et à la vasopressine au niveau des glandes surrénales.

Parfois, une seule glande surrénale est atteinte.

1.2.3 – Syndrome de McCune-Albright

Il regroupe une dysplasie fibreuse osseuse, des taches cutanées café au lait et une atteinte endocrine variable, le plus souvent une puberté précoce. Parfois, on retrouve un hypercortisolisme. Ce syndrome est sporadique et l'origine de cet hypercortisolisme est une hyperplasie bilatérale des surrénales. L'hypothèse d'une mutation somatique survenant pendant l'embryogénèse a été avancée [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Récemment, il a été montré chez 4 patients une élévation de la formation de l'AMP cyclique*, et une mutation du gène codant pour la protéine $G\alpha^*$ au niveau des tissus atteints. Cette mutation est responsable d'une hyperactivité de la protéine $G\alpha$ qui stimule la formation d'AMP cyclique, d'où son augmentation. Ainsi, cette mutation serait responsable des manifestations cliniques chez ces patients [Weinstein *et al.*, 1991].

*L'AMP cyclique constitue un second messenger dans le mode d'action de nombreuses hormones. L'hormone se lie au récepteur. Le récepteur activé stimule une protéine G qui, transfère le signal d'excitation à l'adénylate cyclase. Cette dernière catalyse la transformation de l'ATP en AMP cyclique [Stryer, 1997].

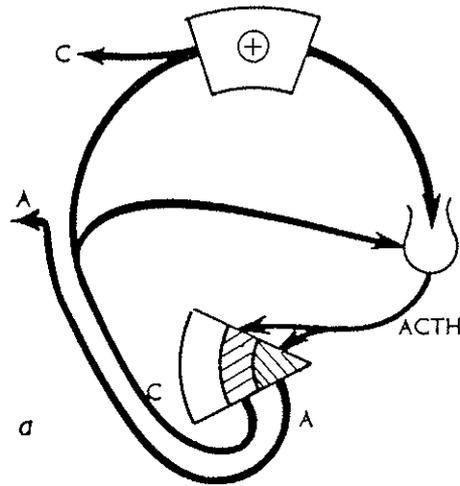
2 – Syndromes de Cushing ACTH dépendants

2.1 – Maladie de Cushing

La maladie de Cushing se définit par une hypersécrétion hypophysaire d'ACTH responsable d'une hyperplasie surrénalienne avec production excessive de cortisol, de DOC (désoxycorticostérone), et d'androgènes d'origine surrénalienne responsable des différentes manifestations cliniques et biologiques [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Elle représente la cause principale (72 %) du syndrome de Cushing.

L'origine hypophysaire ou hypothalamique de la maladie de Cushing est encore discutée [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Dans la majorité des cas (80 à 90 %), un adénome hypophysaire est retrouvé, responsable de l'hypersécrétion d'ACTH. Le plus souvent, il s'agit d'un microadénome [Mampalam *et al.*, 1988]. Il peut s'agir d'un macroadénome avec possibilité d'un envahissement local. Encore plus rare, des carcinomes hypophysaires ont été décrits avec des métastases à distance [Casson *et al.*, 1986].



C = Cortisol

A = Androgènes

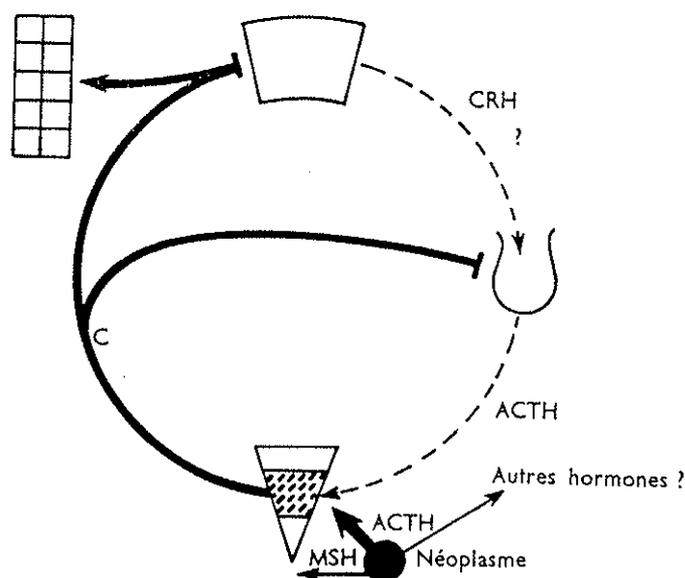
Schéma II-D-2.1 : Physiopathologie de la maladie de Cushing [Linquette, 1975].

L'hyperplasie surrénalienne diffuse est la lésion le plus souvent rencontrée dans la maladie de Cushing [Neville *et al.*, 1985]. L'hyperplasie macronodulaire est retrouvée dans 15 % des cas, surtout chez les enfants [Neville *et al.*, 1985] et chez les sujets âgés avec maladie de Cushing d'évolution plus longue [Smals *et al.*, 1984]. L'évolution vers l'autonomisation d'une telle lésion, voire vers une transformation néoplasique reste controversée, mais décrite par certains [Bricaire *et al.*, 1970].

2.2 – Sécrétion ectopique d'ACTH

Elle représente environ 10 % des causes de syndrome de Cushing. Dans la majorité des cas (40 %), il s'agit de tumeurs bronchopulmonaires ; 20 % des cas sont des tumeurs thymiques, 15 % des tumeurs pancréatiques et plus rarement, il peut s'agir de cancers médullaires de la thyroïde, de cancers digestifs, de cancers ovariens, de phéochromocytomes [Lubetzki, 1994].

Le plus souvent, le tableau clinique est typique : on note la fréquence de l'hypokaliémie et des oedèmes des membres inférieurs. La concentration d'ACTH étant généralement élevée, il existe une mélanodermie. L'installation du tableau est rapide et s'associe souvent à des manifestations propres à la tumeur. L'importance du syndrome de Cushing et l'agressivité de la tumeur entraînent souvent une altération de l'état général [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].



C = Cortisol

Schéma II-D-2.2 : Physiopathologie des hypercorticismes paranéoplasiques [Linquette, 1975].

2.3 – Tumeurs sécrétant de la CRH

Ce n'est que dans les années 1980 que les tumeurs sécrétant de la CRH ont été reconnues comme causes de syndrome de Cushing, par sécrétion d'ACTH hypophysaire [Carey *et al.*, 1984]. Elles en restent néanmoins une cause exceptionnelle.

Les tumeurs responsables de la sécrétion de CRH sont rarement d'origine hypothalamique [Asa *et al.*, 1984], le plus souvent, il s'agit d'une source ectopique : carcinome de la prostate, carcinome pulmonaire à petites cellules, carcinome colique, néphroblastome, cancer médullaire de la thyroïde, carcinoïde bronchique [Carey *et al.*, 1984].

Fréquemment, il existe aussi une sécrétion tumorale d'ACTH [Carey *et al.*, 1984]. Les deux hormones peuvent être sécrétées par la même population cellulaire ou par des populations différentes [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Les hypercorticismes d'origine endogène sont à séparer des hypercorticismes iatrogènes induits par une corticothérapie prolongée.

Chez l'enfant, la répartition des causes de syndrome de Cushing est différente de celle de l'adulte. Les causes surrenaliennes sont les plus fréquentes, d'autant plus que l'enfant est jeune (surtout corticosurréalome) [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

E – DIAGNOSTIC [Lubetzki, 1994]

La symptomatologie du syndrome de Cushing étant parfois peu spécifique et les manifestations multiples et très variées, il est important de réaliser une évaluation hormonale. Celle-ci consiste dans un premier temps à mettre en évidence l'hypersécrétion de cortisol (on parle de diagnostic positif) puis à en rechercher la cause (il s'agit du diagnostic étiologique) [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

1 – Diagnostic positif

Pour affirmer l'existence d'un hypercorticisme, trois tests sont nécessaires, éventuellement complétés par un 4^e test.

1.1 – Tests nécessaires

1.1.1 – Dosages statiques

1.1.1.1 – Dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures

Il reflète la production surrénalienne de cortisol. Il s'agit du seul examen qui permette de doser la fraction libre, donc active, de cortisol circulant. C'est l'indicateur le plus sensible de l'hypercortisolisme endogène. Son interprétation exige cependant un recueil urinaire correct, apprécié par la créatininurie.

La valeur normale est inférieure à 100 µg/24 heures (Les valeurs sont variables selon les laboratoires).

Dans le syndrome de Cushing, les 17-hydroxystéroïdes mesurés dans les urines des 24 heures sont augmentés et les 17-cétostéroïdes sont à la limite supérieure de la normale. Bien que leur dosage manque de spécificité, les 17-hydroxystéroïdes dosés par la réaction de Porter et Silber ont longtemps été l'unique marqueur de la production de cortisol [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Ils sont actuellement remplacés par le dosage du cortisol libre urinaire, mais ils restent intéressants dans l'épreuve à la METOPIRONE®.

1.1.1.2 – Dosage de la cortisolémie et étude de son cycle nyctéméral

Les prélèvements doivent être faits en début de matinée, moment du nyctémère où la cortisolémie est la plus élevée, et le soir, voire pendant la nuit, période pendant laquelle les taux plasmatiques de cortisol sont les plus bas. Le dosage du cortisol plasmatique fait appel à des techniques qui dosent le cortisol total (cortisol libre et cortisol lié à la CBG). Il existe des méthodes permettant le dosage uniquement de la fraction libre de cortisol, mais elles sont complexes et difficilement utilisables en pratique courante.

Une cortisolémie le matin supérieure à 20 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ et le soir supérieure à 10 $\mu\text{g}/100\text{ml}$ est en faveur d'un syndrome de Cushing.

Toutefois, le dosage du cortisol le soir est un élément de diagnostic plus fidèle que celui du matin, car 50% des personnes atteintes d'un syndrome de Cushing ont une cortisolémie du matin dans la limite de la normale [Streeten *et al.*, 1969].

Le cortisol libre plasmatique passe librement dans la salive. Ainsi, le taux de cortisol salivaire est le reflet direct du cortisol libre plasmatique [Umeda *et al.*, 1981]. Il suit les mêmes variations nyctémérales, et en cas de syndrome de Cushing, le cortisol salivaire du soir est augmenté [Luthold *et al.*, 1985]. Son intérêt réside essentiellement dans les cas de diagnostic difficile à établir (sécrétion intermittente ou diagnostic du syndrome de Cushing pendant la grossesse) et dans la surveillance à long terme de l'efficacité d'un traitement ; ceci, du fait de sa simplicité de recueil (qui peut se faire à domicile), et de sa stabilité qui permet sa conservation plusieurs jours à température ambiante. Les dosages de cortisol salivaire sont en fait peu pratiqués, mais ils peuvent rendre service [Perlemuter, 1997].

1.1.2 – Dosages dynamiques : tests à la dexaméthasone

Il s'agit de tests de freinage de la glande surrénale.

La dexaméthasone est un puissant glucocorticoïde, ayant une action 40 fois supérieure à celle du cortisol et n'interférant pas avec le dosage plasmatique ou urinaire de ce dernier. Elle inhibe la sécrétion hypophysaire d'ACTH, ce qui a pour conséquence de supprimer la sécrétion surrénalienne de cortisol. On observe alors un effondrement de la cortisolémie et de la cortisolurie [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

1.1.2.1 – Le freinage minute

Il consiste à administrer entre 23 heures et minuit, 1 mg de dexaméthasone en prise orale unique, et à déterminer la cortisolémie le lendemain matin à 8 heures.

Dans le syndrome de Cushing, la cortisolémie du lendemain matin reste supérieure à 5 µg/100ml.

1.1.2.2 – Le freinage faible

Il n'a pas une valeur supérieure à celle du freinage minute et à la cortisolurie des 24 heures. Il n'est pas obligatoire. Il consiste à administrer 2 mg de dexaméthasone par jour, deux jours de suite en 8 prises de 0.5 mg réparties toutes les 6 heures. La dose doit être adaptée chez l'enfant.

La réponse est jugée le 2^e jour du test principalement sur la cortisolémie, le cortisol libre urinaire et l'ACTH plasmatique.

1.2 – Résultats

Au terme de ces investigations préliminaires, si l'ensemble des 3 ou 4 épreuves est normal, l'hypercorticisme est écarté ; si l'ensemble des 3 ou 4 épreuves est pathologique, l'hypercorticisme est certain et il faut rechercher sa cause. Les épreuves peuvent être discordantes, il faut alors répéter les investigations sauf si le tableau clinique est peu évocateur.

2 – Diagnostic étiologique

2.1 – Imagerie

Les examens d'imagerie sont effectués dès que l'hypercorticisme est prouvé.

La Tomodensitométrie (TDM) surrénalienne préférable à Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) détecte les tumeurs ayant plus de 7 mm de diamètre, qu'il s'agisse

d'adénomes ou de corticosurrénales, les tumeurs malignes étant classiquement volumineuses. L'IRM est l'examen de 2^e intention car elle n'apporte pas de meilleurs résultats que la TDM. Ces deux méthodes sont rarement gênées par des images artéfactuelles. Elles ont supplanté tous les autres examens d'exploration radiologique des glandes surrénales utilisés jusqu'alors (radiographie de l'abdomen sans préparation, échographie surrénalienne...). La scintigraphie surrénalienne à l'iodo-cholestérol est également devenue inutile dans la plupart des cas (bien que montrant une fixation unilatérale du traceur avec extinction controlatérale en cas d'adénome, une fixation bilatérale en cas d'hypersécrétion hypophysaire ou ectopique d'ACTH, et une absence de captation bilatérale dans les corticosurrénales).

Quant à l'imagerie hypothalamo-hypophysaire, l'IRM est l'examen clef, puisque sa sensibilité est estimée à 77 %, contre 47 % pour la TDM [Kaye *et al.*, 1990]. L'IRM détecte les adénomes hypophysaires corticotropes de taille supérieure à 3 mm avec malheureusement un pourcentage non négligeable de faux positifs (hypodensités non tumorales) et de faux négatifs (adénomes trop petits pour être visualisés).

Enfin, la localisation des tumeurs responsables des sécrétions ectopiques d'ACTH et/ou de CRH nécessite la réalisation de TDM cervico-thoraciques et abdominales. La scintigraphie à l'octréotide marqué est probablement une méthode d'avenir. L'octréotide est, en effet, un analogue de la somatostatine qui se fixe sur les récepteurs tumoraux et non tumoraux de la somatostatine. Il a été montré que la quasi-totalité des tumeurs carcinoïdes et la grande majorité des tumeurs endocrines du pancréas ont des récepteurs à la somatostatine [Krenning *et al.*, 1992].

2.2 – Explorations hormonales à visée étiologique

Des investigations hormonales sont nécessaires pour compléter les examens d'imagerie.

2.2.1 – Dosage de l'ACTH plasmatique

Il permet de distinguer les syndromes de Cushing ACTH dépendants des non ACTH dépendants. Le taux d'ACTH plasmatique est en principe effondré ou indétectable dans **les tumeurs surrenaliennes**, normal ou modérément élevé dans **les maladies de Cushing d'origine hypophysaire**, et très élevé dans **les sécrétions ectopiques d'ACTH**. Cependant un taux d'ACTH normal ou modérément élevé peut se rencontrer dans certaines sécrétions ectopiques car malgré une technique rigoureuse, le dosage peut ne pas reconnaître des variantes moléculaires de l'ACTH sécrétées par ces tumeurs ectopiques, d'où l'intérêt du dosage simultané de l'ACTH et de la bêta-LPH.

2.2.2 – Dosage simultané de l'ACTH et de la bêta-LPH

La bêta-LPH ou bêta-lipotropine est une partie de la molécule de POMC (Pro-OpioMélanocortine), précurseur de l'ACTH.

Dans **les sécrétions ectopiques d'ACTH**, il existe des anomalies de maturation de la POMC, ce qui entraîne une dégradation partielle de l'ACTH en CLIP (Corticotropin Like Intermediary lobe Peptide) [Vieau *et al.*, 1989] non détectée par la majorité des méthodes de dosage de l'ACTH. La libération de bêta-LPH n'est pas altérée par ces anomalies de maturation. Par conséquent, le rapport bêta-LPH sur ACTH plasmatique est augmenté dans les tumeurs ectopiques [Kuhn *et al.*, 1989].

2.2.3 – Test de freinage fort

Le protocole de ce test est décrit page suivante.

Technique	Administration de 8 mg/jour de dexaméthasone pendant 2 jours à raison de 2 mg toutes les 6 heures
Recueil des urines	Le jour précédant le début du test Le deuxième jour du test
Prélèvements sanguins	Avant le test A la fin du test
Dosages	17 OH stéroïdes urinaires Cortisol libre urinaire Cortisolémie
Résultats normaux	17 OH < 4 mg/24 heures Cortisolémie < 2 µg/100 ml

Le but de ce test est de séparer les hypercorticismes hypophysaires où la sécrétion d'ACTH n'est pas complètement autonomisée et reste freinable par de fortes concentrations de glucocorticoïdes, **des hypercorticismes surrénaliens et ectopiques**. Dans ces derniers, l'ACTH hypophysaire est déjà complètement inhibée et la dexaméthasone n'a plus aucun pouvoir freinateur quelle que soit la dose utilisée.

Cependant il existe des faux positifs liés à la variabilité de la sécrétion d'ACTH par les tumeurs ectopiques et des faux négatifs rencontrés dans certaines maladies de Cushing hypophysaires qui ne freinent pas.

2.2.4 – Tests à la METOPIRONE®

Il existe un test à la METOPIRONE® long et un test à la METOPIRONE® court qui s'effectuent respectivement sur 4 et 1 jours. Ils explorent les réserves hypophysaires en ACTH. Le test à la METOPIRONE® long constitue le test classique, bien qu'il tende à être substitué par le test court. Les modalités du test long sont indiquées page suivante.

Principe

La métopirone, en inhibant l'enzyme 11-bêta-hydroxylase, bloque la voie de synthèse du cortisol qui s'arrête au composé S (11 déoxycortisol).

L'effondrement de la cortisolémie stimule la sécrétion hypophysaire d'ACTH et élève le composé S. Celui-ci est apprécié directement dans le sang ou par dosage des 17 OH stéroïdes urinaires dont ses métabolites font partie.

Technique

Administration orale de 4,5 g de métopirone à raison de 750 mg toutes les 4 heures pendant 24 heures.

Dosage du composé S plasmatique avant et à la fin du test.

Dosage des 17 OH stéroïdes urinaires la veille et le jour du test.

Résultats normaux

Le composé S s'élève au-dessus de 10 µg/100 ml.

Les 17 OH stéroïdes augmentent de plus de 50 p. 100.

Incidents

Risque d'insuffisance surrénale aiguë chez les addisoniens : à éviter chez eux, ou à ne faire qu'en milieu hospitalier.

Le test court consiste en une administration la nuit de 30 mg/kg de METOPIRONE® per os en une seule prise, et en un dosage plasmatique le lendemain du composé S, du cortisol, de l'ACTH plus ou moins la bêta-LPH.

Comme le test précédent, ces tests à la METOPIRONE® séparent les hypercorticismes hypophysaires où la réponse est explosive des hypercorticismes surrénaux et ectopiques où la réponse est faible ou nulle. Ils comportent également un pourcentage important de faux positifs (50 %) qui sont dus une nouvelle fois à la production inconstante d'ACTH par les tumeurs ectopiques.

2.2.5 – Test à la LPV (Lysine Vasopressine)

Son principe et sa technique sont indiqués page suivante. Cependant, l'interprétation et les limites de ce test sont les mêmes que ceux du test à la METOPIRONE®. Il tend actuellement à être abandonné au profit du test à la CRH.

Principe

La LVP, analogue de l'arginine vasopressine, stimule la sécrétion d'ACTH et donc de cortisol.

Technique

Administration en IM de 10 unités de LVP à 8 heures.
Prélèvements sanguins toutes les 20 minutes pendant 2 heures.
Dosage : cortisol plasmatique.

Résultats normaux

La cortisolémie maximale dépasse de plus de 30 p. 100 sa valeur basale.

¹ Diapid.

2.2.6 – Test à la CRH (Corticotropin Releasing Hormone)

Son principe et ses modalités sont indiqués ci-dessous.

Principe

La CRH est l'hormone hypothalamique stimulant la synthèse d'ACTH.

Technique

Administration à 8 heures en IV de CRH à la dose de 100 µg

Prélèvements : aux temps 0, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes.
Dosages : cortisol plasmatique
ACTH.

Résultats normaux

L'ACTH augmente de plus de 50 p. 100.
Le cortisol augmente de plus de 20 p. 100.

¹ CRH ovine, non commercialisée, distribuée par UCB.

Sa valeur diagnostique semble excellente : il discrimine dans 90 % des cas sécrétions hypophysaires et sécrétions ectopiques. Une augmentation de plus de 100 % de l'ACTH et de plus de 50 % du cortisol élimine une sécrétion ectopique.

2.2.7 – Test associant la dexaméthasone et la CRH

Le protocole de ce test réunit la technique du freinage faible et celle du test à la CRH décrite ci-dessus. Il permet d'allier la mise au repos de l'hypophyse et sa stimulation par la CRH, établissant un axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien sans artéfacts

hypothalamiques. Ce test donne ainsi la possibilité de faire un diagnostic différentiel entre les vrais syndromes de Cushing et ceux induits par certaines circonstances physiologiques ou pathologiques (dépression, alcoolisme, état de stress, anorexie mentale).

2.2.8 – Cathétérisme des sinus pétreux

Cette méthode délicate est réservée aux cas où la différenciation entre une source hypophysaire et une source ectopique d'ACTH par les techniques précédemment décrites s'avère difficile.

Les sinus pétreux inférieurs drainent les sinus caverneux et, donc, l'hypophyse. Chaque moitié de l'hypophyse se draine, habituellement dans le sinus pétreux inférieur ipsilatéral. Ce test consiste alors à comparer les concentrations d'ACTH dans les deux sinus pétreux et en périphérie. Les prélèvements doivent être réalisés simultanément afin de ne pas interpréter à tort une simple variation dans le temps de la sécrétion d'ACTH (sécrétion pulsatile).

Un gradient de concentration dans le sens sinus-périphérie signe l'origine hypophysaire de l'ACTH. La sensibilité du test pourrait être améliorée en utilisant une stimulation par la CRH.

Le tableau II-E-II.II résume les réponses aux différents tests en fonction des principales étiologies.

Tableau II-E-II.II : Résumé des réponses habituellement observées dans les principaux tests d'exploration hormonale et les examens de visualisation [Lubetzki, 1994].

	Adénome	Corticosurréna- lome malin	Maladie de Cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH
ACTH plasmatique	↘	↘	N ou ↗	↗ ou ↗↗
Freinage fort (8 mg × 2 j)	—	—	+	—
Test métopirone	—	—	+ + (explosif)	—
Test LVP	—	—	+	—
Test CRH	—	—	+	—
Imagerie surrénalienn	Masse surrénalienn unilatérale		Deux surrénales de taille normale	
Imagerie hypophysaire	Normal		Microadénome ou normal	Normal
Dosage d'ACTH dans les sinus , pétreux	Inutile		Rapport ACTH pétreux/ ACTH périphérique > 2 Rapport ACTH côté du microadénome/ ACTH controlatéral > 4	Rapport ACTH pétreux/ ACTH périphérique < 1,5

F – TRAITEMENT

Des approches thérapeutiques différentes ont été proposées pour traiter le syndrome de Cushing. Les moyens varient en fonction des étiologies et sont utilisés seuls ou en association. Ils peuvent être chirurgicaux, médicamenteux ou radiothérapeutiques, au niveau surrénalien ou hypophysaire.

1 – Traitement chirurgical [Lubetzki, 1994]

Il correspond au traitement étiologique. Il est par conséquent toujours proposé en première intention. Cependant, lorsque l'hypercorticisme est cliniquement important, il doit être médicalement préparé.

- Les adénomes surrénaux relèvent de la surrénalectomie unilatérale, les corticosurrénaux de l'exérèse la plus large possible.

- Le traitement de la dysplasie micronodulaire bilatérale des glandes surrénales et de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des glandes surrénales consiste en une surrénalectomie bilatérale.

- La maladie de Cushing hypophysaire doit être traitée chirurgicalement par l'exérèse de l'adénome.

- Les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH et/ou de la CRH doivent être localisées puis enlevées.

La chirurgie (neurochirurgie ou chirurgie viscérale) joue une place de premier plan dans le traitement des lésions responsables d'hypercortisolisme. Cependant, les conséquences organiques de l'hypercortisolisme doivent être prises en compte lors de l'intervention chirurgicale.

Dans la conduite de l'anesthésie et des préparatifs de l'acte opératoire, l'hypertension artérielle accompagnée de lésions vasculaires, coronaires et cérébrales, les altérations encore mal appréciées du myocarde nécessitent une surveillance hémodynamique rigoureuse. L'ostéoporose nécessite de grandes précautions dans le transport et l'installation de l'opéré.

Pour la conduite de l'intervention, l'obésité rend les gestes difficiles, indépendamment de ses autres inconvénients. Les tissus fragiles saignent et se déchirent facilement. Ces deux symptômes s'associent pour faciliter les complications thrombo-emboliques.

Dans les suites opératoires, la cicatrisation cutanée et pariétale est lente, exposant aux hématomes et aux infections. L'amyotrophie musculaire se répercute sur la fonction respiratoire (les complications pulmonaires sont fréquentes) et elle gêne la mobilisation, ce qui, avec l'obésité et l'hypercoagulabilité sanguine latente, favorise les complications thrombo-emboliques. L'affaiblissement des défenses immunitaires explique la sensibilité aux infections. Enfin les troubles psychiques chez certains opérés rendent quelquefois difficiles les soins post-opératoires [Chapuis *et al.*, 1994].

Après une surrénalectomie unilatérale, il est parfois nécessaire de prescrire un traitement substitutif gluco- et minéralocorticoïde temporaire voire définitif du fait de l'atrophie de la glande surrénale controlatérale.

Après l'exérèse des deux glandes surrénales, ce même traitement substitutif devient indispensable à vie.

En 1958, Nelson décrit le cas d'un patient développant un macroadénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH après surrénalectomie bilatérale totale [Nelson *et al.*, 1958].

La définition *du syndrome de Nelson* reste variable selon les auteurs, d'où son incidence elle aussi variable après surrénalectomie totale (entre 5 et 78 % selon les séries). Cependant, si l'on retient comme définition du syndrome de Nelson l'apparition d'une mélanodermie associée à un élargissement de la selle turcique sur les radiographies standards, l'incidence ne varie plus qu'entre 5 et 38 % [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

La survenue d'un syndrome de Nelson semble être un événement précoce après la chirurgie surrénalienne, dans les 3 ans, mais parfois jusqu'à 16 ans [Cohen *et al.*, 1978]. L'élévation de l'ACTH dans l'année qui suit la surrénalectomie bilatérale est un élément prédictif de survenue du syndrome de Nelson [Barnett *et al.*, 1983].

Les adénomes corticotropes des syndromes de Nelson semblent être parmi les tumeurs hypophysaires les plus agressives. Leur développement est rapide, mais rarement de véritables cancers ont été décrits avec des métastases à distance [Moore *et al.*, 1976].

Le traitement de telles tumeurs est difficile. La chirurgie hypophysaire est toujours incomplète et la radiothérapie est d'efficacité limitée [Howlett *et al.*, 1987]. La radiothérapie hypophysaire a été proposée comme traitement préventif du syndrome de Nelson [Barnett *et al.*, 1983].

Tableau II-E-II.II : Résumé des réponses habituellement observées dans les principaux tests d'exploration hormonale et les examens de visualisation [Lubetzki, 1994].

	Adénome	Corticosurréna- lome malin	Maladie de Cushing	Sécrétion ectopique d'ACTH
ACTH plasmatique	↘	↘	N ou ↗	↗ ou ↗↗
Freinage fort (8 mg × 2 j)	—	—	+	—
Test métopirone	—	—	++ (explosif)	—
Test LVP	—	—	+	—
Test CRH	—	—	+	—
Imagerie surrénalienne	Masse surrénalienne unilatérale	Deux surrénales de taille normale		
Imagerie hypophysaire	Normal	Microadénome ou normal		Normal
Dosage d'ACTH dans les sinus , pèteux	Inutile	Rapport ACTH pèteux/ ACTH périphérique > 2 Rapport ACTH côté du microadénome/ ACTH controlatéral > 4		Rapport ACTH pèteux/ ACTH périphérique < 1,5

F – TRAITEMENT

Des approches thérapeutiques différentes ont été proposées pour traiter le syndrome de Cushing. Les moyens varient en fonction des étiologies et sont utilisés seuls ou en association. Ils peuvent être chirurgicaux, médicamenteux ou radiothérapeutiques, au niveau surrénalien ou hypophysaire.

1 – Traitement chirurgical [Lubetzki, 1994]

Il correspond au traitement étiologique. Il est par conséquent toujours proposé en première intention. Cependant, lorsque l'hypercorticisme est cliniquement important, il doit être médicalement préparé.

- Les adénomes surrénaux relèvent de la surrénalectomie unilatérale, les corticosurrénaux de l'exérèse la plus large possible.

- Le traitement de la dysplasie micronodulaire bilatérale des glandes surrénales et de l'hyperplasie macronodulaire bilatérale des glandes surrénales consiste en une surrénalectomie bilatérale.

- La maladie de Cushing hypophysaire doit être traitée chirurgicalement par l'exérèse de l'adénome.

- Les tumeurs ectopiques sécrétant de l'ACTH et/ou de la CRH doivent être localisées puis enlevées.

La chirurgie (neurochirurgie ou chirurgie viscérale) joue une place de premier plan dans le traitement des lésions responsables d'hypercortisolisme. Cependant, les conséquences organiques de l'hypercorticisme doivent être prises en compte lors de l'intervention chirurgicale.

Dans la conduite de l'anesthésie et des préparatifs de l'acte opératoire, l'hypertension artérielle accompagnée de lésions vasculaires, coronaires et cérébrales, les altérations encore mal appréciées du myocarde nécessitent une surveillance hémodynamique rigoureuse. L'ostéoporose nécessite de grandes précautions dans le transport et l'installation de l'opéré.

Pour la conduite de l'intervention, l'obésité rend les gestes difficiles, indépendamment de ses autres inconvénients. Les tissus fragiles saignent et se déchirent facilement. Ces deux symptômes s'associent pour faciliter les complications thrombo-emboliques.

Dans les suites opératoires, la cicatrisation cutanée et pariétale est lente, exposant aux hématomes et aux infections. L'amyotrophie musculaire se répercute sur la fonction respiratoire (les complications pulmonaires sont fréquentes) et elle gêne la mobilisation, ce qui, avec l'obésité et l'hypercoagulabilité sanguine latente, favorise les complications thrombo-emboliques. L'affaiblissement des défenses immunitaires explique la sensibilité aux infections. Enfin les troubles psychiques chez certains opérés rendent quelquefois difficiles les soins post-opératoires [Chapuis et al., 1994].

Après une surrénalectomie unilatérale, il est parfois nécessaire de prescrire un traitement substitutif gluco- et minéralocorticoïde temporaire voire définitif du fait de l'atrophie de la glande surrénale controlatérale.

Après l'exérèse des deux glandes surrénales, ce même traitement substitutif devient indispensable à vie.

En 1958, Nelson décrit le cas d'un patient développant un macroadénome hypophysaire sécrétant de l'ACTH après surrénalectomie bilatérale totale [Nelson *et al.*, 1958].

La définition *du syndrome de Nelson* reste variable selon les auteurs, d'où son incidence elle aussi variable après surrénalectomie totale (entre 5 et 78 % selon les séries). Cependant, si l'on retient comme définition du syndrome de Nelson l'apparition d'une mélanodermie associée à un élargissement de la selle turcique sur les radiographies standards, l'incidence ne varie plus qu'entre 5 et 38 % [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

La survenue d'un syndrome de Nelson semble être un événement précoce après la chirurgie surrénalienne, dans les 3 ans, mais parfois jusqu'à 16 ans [Cohen *et al.*, 1978]. L'élévation de l'ACTH dans l'année qui suit la surrénalectomie bilatérale est un élément prédictif de survenue du syndrome de Nelson [Barnett *et al.*, 1983].

Les adénomes corticotropes des syndromes de Nelson semblent être parmi les tumeurs hypophysaires les plus agressives. Leur développement est rapide, mais rarement de véritables cancers ont été décrits avec des métastases à distance [Moore *et al.*, 1976].

Le traitement de telles tumeurs est difficile. La chirurgie hypophysaire est toujours incomplète et la radiothérapie est d'efficacité limitée [Howlett *et al.*, 1987]. La radiothérapie hypophysaire a été proposée comme traitement préventif du syndrome de Nelson [Barnett *et al.*, 1983].

2 – Traitement médical

2.1 – Traitement médical à visée surrénalienne

Il vise à bloquer la synthèse des glucocorticoïdes. Il peut être le traitement exclusif en cas d'impossibilité ou d'échec du traitement étiologique. Sinon il précède dans tous les cas le traitement chirurgical.

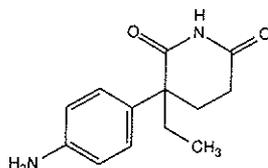
Il comporte différents médicaments :

✧ le mitotane ou o,p'-DDD ;

✧ l'aminoglutéthimide (ORIMETENE®) :

- Dénomination chimique : (amino-4 phényl)-3 éthyl 3 pipéridinedione-2,6 [Martindale, 1993].

- Formule développée :



- Propriétés pharmacologiques : il s'agit d'une molécule anticancéreuse, immunomodulatrice, antihormone, inhibitrice de la synthèse des stéroïdes et inhibitrice de l'aromatase [Vidal, 1998].

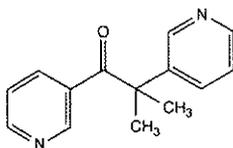
Elle a d'abord été utilisée en temps que médicament anticomitial. Devant la survenue d'insuffisance surrénalienne chez ces patients, elle a été proposée dans le traitement de l'hypercortisolisme [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Elle agit en inhibant l'étape initiale de la synthèse des stéroïdes surrénaliens, en bloquant les hydroxylations [Lubetzki, 1994] nécessaires à la biosynthèse du cortisol, de l'aldostérone et des androgènes surrénaliens ;

◇ la métyrapone (METORIPONE®) :

- Dénomination chimique : 2-méthyl-1,2-di (3-pyridyl) propan-1-one

[Martindale, 1993].

- Formule développée :

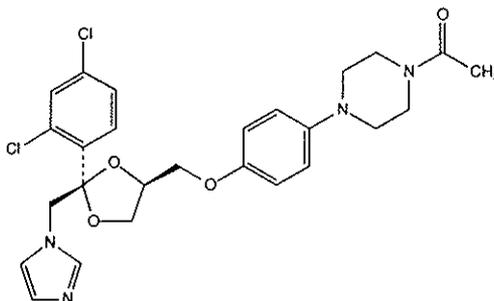


- Propriétés pharmacologiques : la métyrapone bloque la synthèse du cortisol en inhibant la 11 bêta-hydroxylase [Page 64] ;

◇ le kétoconazole (NIZORAL®) :

- Dénomination chimique : (+/-)-cis-1-acétyl-4-(4-(2-(2,4-dichlorophényl)-2-imidazol-1-ylméthyl-1,3-dioxotane-4-ylméthoxy) phényl) pipérazine [Martindale, 1993].

- Formule développée :



- Propriétés pharmacologiques : il s'agit d'une molécule antifongique appartenant à la famille des imidazolés [Vidal, 1998]. Elle inhibe la synthèse des stéroïdes par son action sur la 20-22-desmolase, la 17 alpha-hydroxylase et la C₁₇₋₂₀ lyase. Elle inhibe aussi l'aromatase gonadique et les 11 bêta- et 18-hydroxylases surrénaliennes. Elle a été utilisée avec efficacité dans la Maladie de Cushing et le syndrome ectopique. [Sonino, 1987 –

Miossec *et al.*, 1997]. Elle ne possède cependant pas d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la glande surrénale.

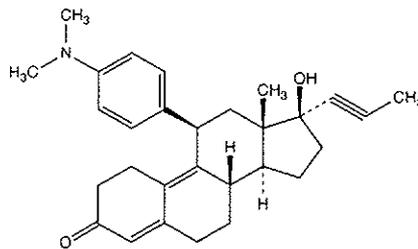
Tous ces traitements, à l'exception du kétoconazole, sont responsables d'une insuffisance surrénalienne qu'il convient de substituer systématiquement selon les dosages de la cortisolémie et de la cortisolurie par un gluco- et un minéralocorticoïde de synthèse en cas d'hypoaldostéronisme associé.

Enfin, le RU 486 est à l'étude :

✧ le RU 486 ou la mifépristone (MIFEGYNE®)

- Dénomination chimique : 11 bêta-hydroxy-17 alfa- prop-1-ynylestra-4,9-dièn-3-one [Martindale, 1993].

- Formule développée :



- Propriétés pharmacologiques : il s'agit d'une molécule antigestationnelle, antiprogestérone, antiglucocorticoïde [Vidal, 1998]. Le RU 486 est un stéroïde de synthèse, présentant une forte affinité pour les récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes. Cet effet antagoniste du cortisol se manifeste au niveau périphérique, mais aussi au niveau hypophysaire, aboutissant à une augmentation de la sécrétion d'ACTH, puis de cortisol [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Le mitotane est actuellement la molécule que les cliniciens semblent le mieux maîtriser. Les autres anticortisoliques précédemment décrits présentent des faiblesses (effets

indésirables importants, phénomènes d'échappement) et/ou des inconnues qui limitent leur utilisation au remplacement du mitotane en cas de contre-indication ou d'intolérance à ce dernier.

2.2 – Traitement médical à visée hypophysaire [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]

En cas de macroadénome inopérable, des médicaments dirigés contre la sécrétion hypophysaire d'ACTH tels que la cyproheptadine (PERIACTINE®) la bromocriptine (PARLODEL®), le valproate de sodium (DEPAKINE®) ont été proposés.

La cyproheptadine, par son action antisérotoninergique permettrait de réduire la sécrétion hypophysaire d'ACTH par un effet hypothalamique [Krieger, 1983]. De plus, des études *in vitro* ont montré un effet direct sur la libération d'ACTH par la cellule corticotrope [Ishibashi *et al.*, 1981].

La bromocriptine est un agent dopaminergique, qui pourrait inhiber en aigu la sécrétion d'ACTH. Quelques cas de rémissions de la maladie de Cushing ont été décrits à long terme avec la bromocriptine [Lamberts *et al.*, 1982]. Une étude récente contrôlée contre placebo n'a pas mis en évidence d'efficacité de la bromocriptine dans la maladie de Cushing [Howlett *et al.*, 1987].

Le valproate de sodium, par son action gabaergique permettrait d'inhiber la sécrétion hypothalamique de CRH [Krieger, 1983]. Son efficacité à court terme dans la maladie de Cushing et dans le syndrome de Nelson n'a pas été confirmée lors d'essais prolongés [Kelly *et al.*, 1988].

3 – Traitement radiothérapique

Une irradiation hypophysaire peut être envisagée en cas d'échec primitif ou de récurrence après adénomectomie dans la maladie de Cushing. Le risque de lésions radio-induites limite son utilisation [Perlemuter, 1997].

4 – Conclusion thérapeutique

La chirurgie est la seule ressource curative du syndrome de Cushing et le mitotane participe activement à la préparation de cette chirurgie hypophysaire ou surrénalienne, pratiquée après contrôle de l'hypercortisolisme pour les raisons vues précédemment.

La figure II-F-3 fait la synthèse de la démarche du clinicien face à un hypercorticisme.

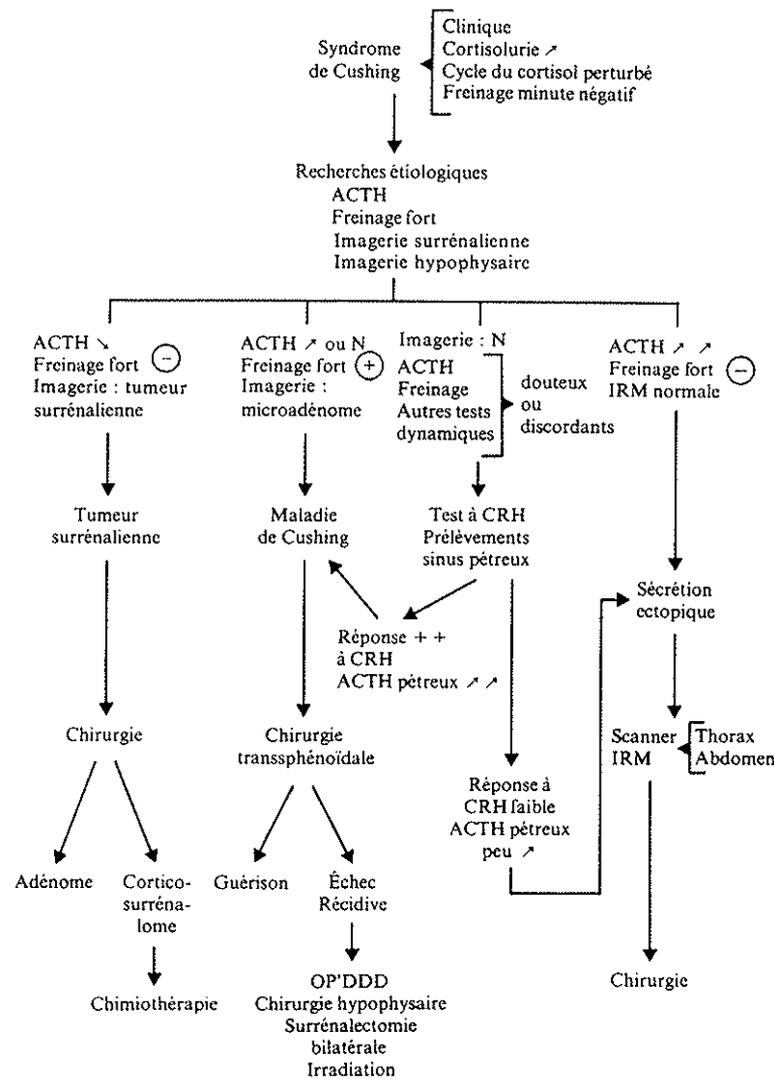


Figure II-F-3 : Schéma diagnostique et thérapeutique devant un hypercorticisme [Lubetzki, 1994].

G – PRONOSTIC

Le syndrome de Cushing est une affection grave. Non traité, il évolue plus ou moins rapidement, en fonction de l'étiologie et de son importance, vers le décès du patient. Pour cette raison, un traitement efficace réduisant l'hypercortisolisme doit être entrepris rapidement. Cependant si l'on arrive pratiquement toujours à normaliser la sécrétion de

cortisol, donc à faire régresser la symptomatologie, la cause n'est pas toujours facile à éradiquer [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Le tableau II-G résume l'évolution après traitement du syndrome de Cushing en fonction de l'étiologie.

Il faut souligner le pronostic particulièrement péjoratif du corticosurréalome [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

TABLEAU II-G : Pronostic après traitement du syndrome de Cushing.

ÉTIOLOGIE	PRONOSTIC
Adénome surrénalien	<u>Excellent</u> : guérison dans 100 % des cas
Corticosurréalome	<u>Mauvais</u> : existence quasi-constante de micrométastases à distance
Dysplasie micronodulaire bilatérale des surrénales	<u>Bon</u> , cependant traitement substitutif par gluco- et minéralocorticoïde à vie
Hyperplasie macronodulaire bilatérale des surrénales	<u>Bon</u> , cependant traitement substitutif par gluco- et minéralocorticoïde à vie
Maladie de Cushing - si microadénome - si macroadénome	<u>Bon</u> : guérison initiale dans 80 % des cas après chirurgie hypophysaire (10 à 30 % de récurrence) <u>Moyen</u> : guérison inférieure à 50 % des cas Risque de récurrences à long terme (50 % tous traitements confondus)
Sécrétion ectopique d'ACTH et/ou de CRH	<u>Lié à la nature de la tumeur primitive et à la qualité de son exérèse</u>

CHAPITRE III

LE MITOTANE

A – PRESENTATION

1 – Historique/Origine

Le mitotane ou o,p'-DDD (ortho, para prime-Dichloro-Diphényl-Dichloro-éthane) est une substance dérivée de l'insecticide chloré, le DDT (Dichloro-Diphényl-Trichloro-éthane).

Le DDT est synthétisé en 1874, par l'autrichien **ZEIDLER**, mais il faut attendre 1939 pour que le chimiste suisse **PAUL HERMANN MÜLLER** découvre ses propriétés neurotoxiques pour les insectes. Le DDT est alors considéré comme un insecticide non toxique pour l'homme et la végétation, peu coûteux et chimiquement stable.

En 1943-1944, l'armée américaine enrayer une épidémie de typhus à Naples en utilisant le DDT contre les poux. Le DDT est ensuite utilisé dans le monde entier pour lutter contre les insectes vecteurs du paludisme, de la fièvre jaune, et d'autres maladies. En Inde, il permet de réduire le nombre de cas de paludisme de 75 millions à moins de 5 millions en 10 ans. A haute dose, il débarrasse l'agriculture des insectes nuisibles. Pour ces différentes recherches, Paul Hermann Müller est récompensé par le prix Nobel de médecine en 1948.

Malheureusement, le DDT se révèle très toxique pour l'environnement dans son ensemble, en particulier à cause de sa très grande stabilité : au lieu de disparaître progressivement, il s'accumule partout où il est répandu, il pénètre la chaîne alimentaire et se concentre à terme dans les animaux supérieurs, générant des troubles importants. Ces divers problèmes incitent de nombreux pays à interdire l'utilisation du DDT. En France, sa vente est interdite en 1971, son utilisation totalement proscrite en 1973. Cependant, il est encore très employé dans les régions tropicales [**Encarta 98**].

Les travaux de Paul Hermann Müller restent néanmoins exploités. L'o,p'-DDD est, en effet, apparenté par sa structure chimique au DDT et plus précisément au DDD (Dichloro-Diphényl-Dichloro-éthane) ou Rhodane qui contient environ 10 % de cet ortho, para prime isomère [**Dorvault, 1995**].

C'est en expérimentant le DDD que NELSON et WOODARD [Touitou *et al.*, 1976] ont mis en évidence les propriétés hormonales inhibitrices et nécrosantes de ce composé sur les glandes surrénales de Chien. Le DDD étant trop toxique pour l'Homme, c'est son isomère, l'o,p'-DDD qui est utilisé [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

L'o,p'-DDD est un inhibiteur de la stéroïdogénèse corticosurrénaliennne, administré par voie orale principalement dans le traitement des carcinomes surrénaux et du syndrome de Cushing [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]. Agent anticortisolique [Académie Nationale de Pharmacie, 1997] et/ou antinéoplasique [Martindale, 1993 – Index nominum, 1995] selon les auteurs, il figure sur la liste des médicaments orphelins [Dorvault, 1995]. Il est absent de la dernière édition des pharmacopées française (Xe) et européenne (IIIe). Il est inscrit à la XXIIe édition de la pharmacopée américaine.

En France, il n'est délivré que par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris, sous l'appellation MITOTANE – PCH Gélule 500 mg. Aux Etats-Unis et au Canada, il est commercialisé sous le nom de spécialité LYSODREN® par les laboratoires Bristol Myers Squibb.

2 – Caractéristiques du principe actif

2.1 – Nomenclature

◇ DCI (Dénomination Commune Internationale) : Mitotane.

Il appartient à la famille des organo-halogénés.

◇ Noms chimiques : ➤ 1-chloro-2-[2,2-dichloro-1-(4-chlorophényl) éthyl] benzène

[Merck Index, 1989 – Dorvault, 1995 – Index nominum, 1995] ;

ou ➤ 1,1-dichloro-2-(2-chlorophényl)-2-(4-chlorophényl) éthane

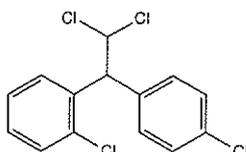
[Merck Index, 1989 – Martindale, 1993].

✧ Numéro CAS (Chemical Abstracts Service) : 53-19-0.

✧ Numéro EINECS : 200-166-6.

✧ Formule brute : C 14 H 10 Cl 4.

✧ Formule développée :



C 52,54% H 3,15% Cl 44,31%.

✧ Mr (Masse relative) : 320,05.

✧ Autres dénominations : ➤ synonyme officiel : Mitotane USAN (United States Adopted Name) ;

➤ autres synonymes : - O-piprine-DDD ;

- o,p'-DDD ;

Ethane) ;

- o,p'-TDE (o,p'-Tétrachloro-Diphényl-

- Chloditan ;

- RU 3145 [Hoechst Marion Roussel,

1998].

✧ Codes d'expérimentation : - CB-313 ;

- NSC-38721 ;

- WR-13045.

Il est inscrit à la pharmacopée américaine (US Pharmacopeia XXII) sous le nom de Mitotane (USAN, rINN : registry International Non-proprietary Name).

2.2 – Propriétés physico-chimiques

Le mitotane se présente sous la forme d'une poudre microcristalline blanche ou légèrement jaune, avec une faible odeur aromatique et un goût amer [Hoechst Marion Roussel, 1998].

Il est pratiquement insoluble dans l'eau. Il est soluble dans l'alcool, l'éther, le tétrachlorure de carbone, les pétroles légers et les huiles figées [Martindale, 1993].

La densité apparente est égale à 0.5 [Hoechst Marion Roussel, 1998].

Le point de fusion se situe entre 75 et 81°C [US Pharmacopeia XXII, 1989].

2.3 – Synthèse [Merck Index, 1989]

Le mitotane est synthétisé à partir du 2,2-dichloro-1-(o-chlorophényl) éthanol avec du chlorobenzène en présence d'acide sulfurique.

2.4 – Méthode d'analyse

Dans l'industrie pharmaceutique, 4 types d'essais sont réalisés, vérifiant respectivement l'identité, la pureté, la composition quantitative et l'activité du mitotane. Les contrôles effectués sont décrits par la pharmacopée américaine (XXII^e édition). Ils ont une durée de validité de 2 ans.

La méthode d'analyse du mitotane est développée en annexe [Page 148].

3 – Caractéristiques du produit fini : MITOTANE – PCH Gélule 500 mg [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]

Le mitotane est une substance lipophile. Son absorption intestinale dépend essentiellement de sa présentation galénique. En France, il se présente sous forme micronisée à l'intérieur de gélules enrobées d'acétylphtalate de cellulose (excipient gastro-résistant qui permet une absorption retardée). Sous cette forme, il est mieux toléré sur le plan digestif

[Mosnier-Pudar *et al.*, 1994], ce qui autorise l'administration de doses plus élevées que dans les pays anglo-saxons, où il est disponible sous forme de comprimés [Luton *et al.*, 1979].

3.1 – Composition

Pour une gélule :

➤ **principe actif** : Mitotane 500 mg sous la forme de microgranules à enrobage gastro-résistant ;

➤ **excipients** : - Acétylphtalate de cellulose (excipient gastro-résistant) ;

- Stéarate de magnésium (excipient lubrifiant) ;

- Talc (excipient lubrifiant).

La tunique de la gélule est constituée de gélatine.

La préparation de MITOTANE – PCH Gélule 500 mg est hospitalière. Le laboratoire Hoechst Marion Roussel fournit la matière première. La Pharmacie Centrale Hospitalière de Nanterre est responsable de la fabrication.

3.2 – Aspect

MITOTANE – PCH se présente sous la forme de gélules blanches sans marquage.

3.3 – Contrôles après fabrication

3.3.1 – Identité

Le contrôle d'identité se fait grâce au spectre ultraviolet. Le mitotane comporte trois maximums d'absorption à 260, 268 et 276 nm.

3.3.2 – Dosage

On compare le spectre ultraviolet témoin et celui d'une solution éthylique au 1/5000 de principe actif, de 250 à 290 nm. Les normes sont de 500 mg +/- 5 %, soit 475 à 525 mg de principe actif par gélule.

3.3.3 – Uniformité de masse

Sur 20 gélules, la masse théorique de la gélule est de 650 mg +/- 10 %, soit 585 à 715 mg.

3.3.4 – Temps de désagrégation

Il doit être inférieur ou égal à 15 minutes, à 37°C dans l'eau distillée.

3.4 – Conditionnement

MITOTANE – PCH Gélule 500 mg est conditionné sous blister thermoformé de 10 gélules.

3.5 – Liste – Etiquetage

Certains auteurs laissent figurer le mitotane sur la liste II des médicaments contenant des substances vénéneuses [Dorvault, 1995], mais il est actuellement inscrit sur la liste I [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

L'étiquetage sur le conditionnement est constitué d'un rectangle blanc entouré d'un liseré rouge et des mentions *Respecter les doses prescrites* et *Ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale*.

3.6 – Durée de péremption validée

A température ambiante, la durée de stabilité du produit fini est de 3 ans à partir de la date de fabrication des microgranules.

3.7 – Conditions de prescription et de délivrance

La prescription et la délivrance sont réservées au secteur hospitalier : le mitotane est dispensé en France par la Pharmacie Centrale des Hôpitaux (AP-HP) aux centres hospitaliers périphériques (la quantité minimum délivrée est de 1 plaquette de 10 gélules).

La délivrance est exclusivement réservée à l'usage humain. Pour l'usage vétérinaire, le mitotane sous forme de matière première est disponible à la Coopération Pharmaceutique Française.

3.8 – Mode d'administration

Du fait de son goût amer et pour conserver une bonne tolérance digestive, il est recommandé de ne pas ouvrir la gélule, ni de mélanger son contenu à l'alimentation [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

Par ailleurs, certains spécialistes estiment que la gélule peut être ouverte, à condition de ne pas croquer, ni écraser les microgranules qu'elle contient [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1994].

4 – Forme commercialisée à l'étranger : LYSODREN® Comprimé 500 mg [PDR Physicians' Desk Reference, 1993]

Aux Etats-Unis et au Canada, une spécialité, LYSODREN® est mise sur le marché pharmaceutique par les laboratoires Bristol Myers Squibb. Le LYSODREN® se présente sous la forme de comprimés.

4.1 – Composition

Pour un comprimé :

- **principe actif** : Mitotane 500mg ;
- **excipients** : - cellulose microcristalline (excipient pour compression directe) ;
 - polyéthylène glycol 3350 (excipient liant) ;
 - dioxyde de silicone (excipient lubrifiant) ;
 - amidon (excipient liant et délitant, éventuellement diluant).

4.2 – Méthodes de dosage

Les anglo-saxons utilisent la Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC) [Musial *et al.*, 1985] et la Spectrophotométrie.

4.3 – Conditions de conservation

La spécialité LYSODREN[®] doit être stockée à l'abri de l'air, de la lumière et à température ambiante.

B – TOXICOLOGIE

1 – Etudes in vitro

Des études in vitro décrivent l'action inhibitrice du mitotane sur le développement des cellules rénales tumorales, des astrocytes et des fibroblastes [Anonyme, 1989].

2 – Etudes sur l'animal

2.1 – Toxicité aiguë [Sax , 1984]

La dose létale 50 est de :

- 4000 mg/kg par voie orale chez le rat [Hoechst Marion Roussel, 1998] ;
- 1200 mg/kg par voie cutanée chez le lapin.

2.2 – Toxicité chronique ou à long terme

L'ingestion est responsable de symptômes chroniques tels que des lésions hépatiques et une atrophie du cortex surrénalien [**Hoechst Marion Roussel, 1998**].

2.3 – Carcinogénèse, Mutagénèse, Embryotoxicité

Le mitotane est classé en catégorie C par la FDA (Food and Drug Administration) : il n'y a pas d'étude sur la reproduction animale [**Facts and Comparison Division, 1988**].

3 – Etudes chez l'homme

3.1 – Toxicité aiguë

En cas de surdosage par le mitotane, il est préconisé de suspendre l'administration du produit et d'instaurer un traitement symptomatique. Il n'existe pas d'antidote connu en cas d'intoxication [**PDR Physicians' Desk Reference, 1993**].

3.2 – Carcinogénèse, mutagénèse, embryotoxicité

L'action carcinogène et mutagène du mitotane n'est pas connue actuellement. Mais du fait de son mécanisme d'action, ce principe actif semble moins carcinogène que les autres cytostatiques [**Facts and Comparison Division, 1988**].

4 – Précautions de manipulation et de stockage du principe actif [Hoechst Marion Roussel, 1998**]**

Les précautions de manipulation de ce principe actif et l'élimination des déchets biologiques suivent les précautions générales recommandées pour les médicaments anticancéreux [**Dorvault, 1995**].

4.1 – Identification des dangers

La poudre est toxique par inhalation, par contact avec la peau et par ingestion.

4.2 – Manipulation et stockage

4.2.1 – Conditions de manipulation

La poudre doit être manipulée dans un local muni d'une ventilation et d'une aspiration pour les poussières.

Le personnel doit travailler en vase clos. Il doit bénéficier d'un équipement de protection individuelle. *A l'atelier*, le manipulateur doit disposer d'une protection respiratoire (cagoule ventilée), d'une protection des mains (gants appropriés), d'une protection de la peau et du corps autre que les mains (bottes) et il est tenu de respecter des mesures d'hygiène spécifique (douche en fin de poste). *Au laboratoire*, il doit posséder une protection respiratoire (manipulation sous sorbonne), une protection des mains (gants appropriés), une protection des yeux (lunettes de protection) et doit également obéir à des mesures d'hygiène spécifique (se laver les mains au savon après toute manipulation).

Le principe actif ne doit pas être manipulé par une femme enceinte ou susceptible de l'être, ni par une personne présentant une pathologie préexistante sans l'avis préalable du médecin du travail. Par ailleurs, tout contact direct avec le produit est à éviter.

4.2.2 – Conditions de stockage

La poudre est sensible à la lumière, elle semble ne pas réagir à l'humidité et à l'oxydation.

Le stockage est cependant recommandé à température ambiante (inférieure ou égale à 30°C), à l'abri de la lumière, dans un récipient bien fermé. Les matériaux d'emballage conseillés sont le verre et le polyéthylène ; le fer est déconseillé.

Le produit est fourni dans un emballage conçu à cet effet : sac de polyéthylène dans une boîte de carton ou de métal. Enfin, il est détenu dans des locaux réservés aux produits toxiques.

4.3 – Premiers secours

Malgré l'ensemble des précautions de manipulation et de stockage, des mesures sont prévues en cas d'exposition accidentelle. Les principaux symptômes observés sont des troubles du système nerveux central (sommolence, apathie) et des réactions cutanées de type allergique (prurit, rash...).

En cas d'inhalation, il est conseillé de faire moucher le sujet. *Le contact avec la peau et les yeux* imposent un rinçage immédiat et abondant à l'eau pendant au moins 15 minutes. *En cas d'ingestion*, il est recommandé de ne pas faire vomir. Il faut ensuite consulter un médecin, voire un ophtalmologiste en cas de projection oculaire.

4.4 – Mesures de lutte contre l'incendie

Tous les moyens d'extinction sont appropriés, seul le jet d'eau bâton est déconseillé. En cas d'incendie, le mitotane est responsable d'émissions de gaz toxiques. Les intervenants doivent porter un appareil respiratoire autonome et éviter le rejet des eaux d'extinction dans l'environnement.

4.5 – Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle

La récupération du produit dispersé consiste à le ramasser soigneusement en sac de polyéthylène, sa neutralisation à rincer à grande eau les zones souillées.

Bien que les données écologiques ne soient pas disponibles, il faut éviter de rejeter le produit tel quel et les eaux de rinçage non diluées dans l'environnement.

4.6 – Elimination des déchets biologiques

Les résidus (produit ou déchets) et les emballages souillés doivent être incinérés en centre agréé.

Les recommandations précédemment décrites sont conformes aux indications prévues par les Directives 91/155 CEE et 92/32 CEE, en accord avec la norme internationale ISO 11014-1.

INFORMATIONS RELATIVES AUX TRANSPORTS**◆ REGLEMENTATIONS INTERNATIONALES**

ASSIMILATION TRANSPORT	: Médicament solide toxique, n.s.a. (op'DDD)
VOIE TERRESTRE RAIL/ROUTE (RID/ADR)	: 6.1, 90°b, 6.1, 3249, 60
VOIE MARITIME (IMDG)	: 6.1, gr II, p 6172-1, 6.1
VOIE AÉRIENNE (IATA)	: 6.1, gr II, 6.1
VOIE AÉRIENNE CARGO	: 615 (5 kg)
VOIE AÉRIENNE PASSAGERS	: 613 (5 kg)
NUMERO ONU	: 3249

◆ DISPOSITIONS REGLEMENTAIRES

VOIE TERRESTRE RAIL / ROUTE FRANCE (RID/ADR)	: 6.1, 90°b, 6.1, 3249, 60
--	----------------------------

INFORMATIONS REGLEMENTAIRES**◆ REGLEMENTATIONS COMMUNAUTAIRES**

ETIQUETAGE CE	: Etiquetage selon les critères de la réglementation CE des substances dangereuses (directive 67/548/CEE)
SYMBOLES DE DANGER	: T
PHRASES	: R23/24/25 S7-15-53-45
PHRASES DE RISQUES	: TOXIQUE PAR INHALATION, PAR CONTACT AVEC LA PEAU ET PAR INGESTION.
CONSEILS DE PRUDENCE	: Conserver le récipient bien fermé. Conserver à l'écart de la chaleur. Eviter l'exposition - se procurer des instructions spéciales avant l'utilisation. En cas d'accident ou de malaise, consulter immédiatement un médecin (si possible lui montrer l'étiquette).
ETIQUETAGE COMPLEMENTAIRE	: Stockage : <= 30° C.

◆ DISPOSITIONS LOCALES FRANCE

SUBSTANCES VENENEUSES	: Non concerné.
MALADIES PROFESSIONNELLES	: Non concerné.
MALADIES A CARACTERE PROFESSIONNEL	: Non concerné.
SURVEILLANCE MEDICALE SPECIALE	: Non concerné.
REJETS DANS L'ENVIRONNEMENT	: Non concerné.
INSTALLATIONS CLASSEES	: Non concerné (e).
TRAVAUX INTERDITS	: Non concerné.

AUTRES INFORMATIONS

AUTRES INFORMATIONS	: La toxicité du mitotane est similaire à celle du DDT (pesticide)
---------------------	--

C – PHARMACOLOGIE

1 – Pharmacodynamie

1.1 – Etudes in vitro et chez l'animal

Des différences d'activités existent selon les espèces animales. Le mitotane, actif chez le Chat [Schwedes, 1997], le Chien, l'Homme, n'a pas d'effet anticortisolique chez la Souris, le Rat, le Cobaye [Mikosha, 1985], le Lapin, le Singe, même après un traitement prolongé [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

Les premières études pharmacologiques faites chez le Chien ont mis en évidence une atrophie sélective du cortex surrénalien provoquée par le DDD [Touitou, 1980]. Plusieurs études ont montré que l'inhibition de l'activité surrénalienne était due à l'isomère o, p' du DDD ou mitotane [Collectif : Mitotane, 1993].

L'administration du mitotane par voie orale chez le Chien provoque une dégénérescence mitochondriale dans les 12 heures suivantes [Collectif : Mitotane 1993]. Cet effet serait dû à la formation de liaisons covalentes entre les métabolites du mitotane et les protéines mitochondriales [ASPH, 1991]. Les lésions atrophiques sont prédominantes dans les zones fasciculée et réticulée du cortex surrénalien. L'étude de Vilar *et al.* en 1959 a mis en évidence une diminution de la sécrétion de cortisol après 2 jours de traitement avec le mitotane chez le Chien.

La zone glomérulée est moins endommagée.

Un traitement prolongé entraîne, en effet, une destruction importante des cellules des zones fasciculée et réticulée. En 1990, il a été décrit par Breslow *et al.* une diminution de 80 % de la masse corticosurrénalienne canine après 5 à 6 semaines de traitement. L'examen histologique a montré que seuls, quelques rares îlots cellulaires demeuraient dans la zone glomérulée. D'autre part, il a été observé en 1988 que l'administration de mitotane aux doses thérapeutiques provoquait une réduction de la concentration plasmatique d'aldostérone de

base, ceci même après stimulation par l'ACTH chez les Chiens atteints d'un hypercorticisme ACTH dépendant [Golden *et al.*, 1988].

En 1997, des études à partir d'homogénats de glandes surrénales canines, bovines et humaines ont permis de montrer qu'il était possible d'étudier le mécanisme d'action du mitotane et de ses analogues à partir des glandes surrénales animales [Cai *et al.*, 1997].

1.2 – Chez l'homme

Chez l'homme, le mitotane provoque également une atrophie corticosurrénaliennne [Hutter *et al.*, 1966]. A forte dose (supérieure ou égale à 80 mg/kg/jour), la nécrose apparaît après 6 jours de traitement [Klotz *et al.*, 1968].

2 – Mécanisme d'action

Actuellement, le mécanisme d'action du mitotane est imparfaitement connu, toujours remis en question.

Pendant de nombreuses années, le mitotane a été considéré comme un agent uniquement antinéoplasique. En 1959, il était décrit comme responsable d'une cytolysse du cortex surrénalien, principal mécanisme à l'origine d'une réduction de la production du cortisol [Bergental *et al.*, 1959]. Actuellement, il est admis que le mitotane se comporte comme un agent cytotoxique provoquant une inhibition surrénaliennne directe, mais non associée à une lyse cellulaire [Pharmacie centrale des Hôpitaux, 1997].

Ainsi, le mitotane est un puissant anticortisolique : il agit en inhibant la stéroïdogénèse corticosurrénaliennne. Cependant, même si de nombreux auteurs ont décrit l'effet inhibiteur du mitotane sur la biosynthèse des stéroïdes corticosurrénaux, les sites d'action précis sont peu documentés.

2.1 – Inhibition de la stéroïdogénèse corticosurrénalienn [Figure III-C-

2.1]

En 1975, Linquette décrit le mitotane “comme un poison cellulaire et un inhibiteur de la 11 bêta-hydroxylase”.

En 1979, le mécanisme d'action enzymatique du mitotane est élargi à la 18-hydroxylase et à la 20-22-desmolase [Luton *et al.*, 1979]. En 1985, aucune modification concernant le mécanisme d'action du mitotane n'est apportée par Touitou *et al.*.

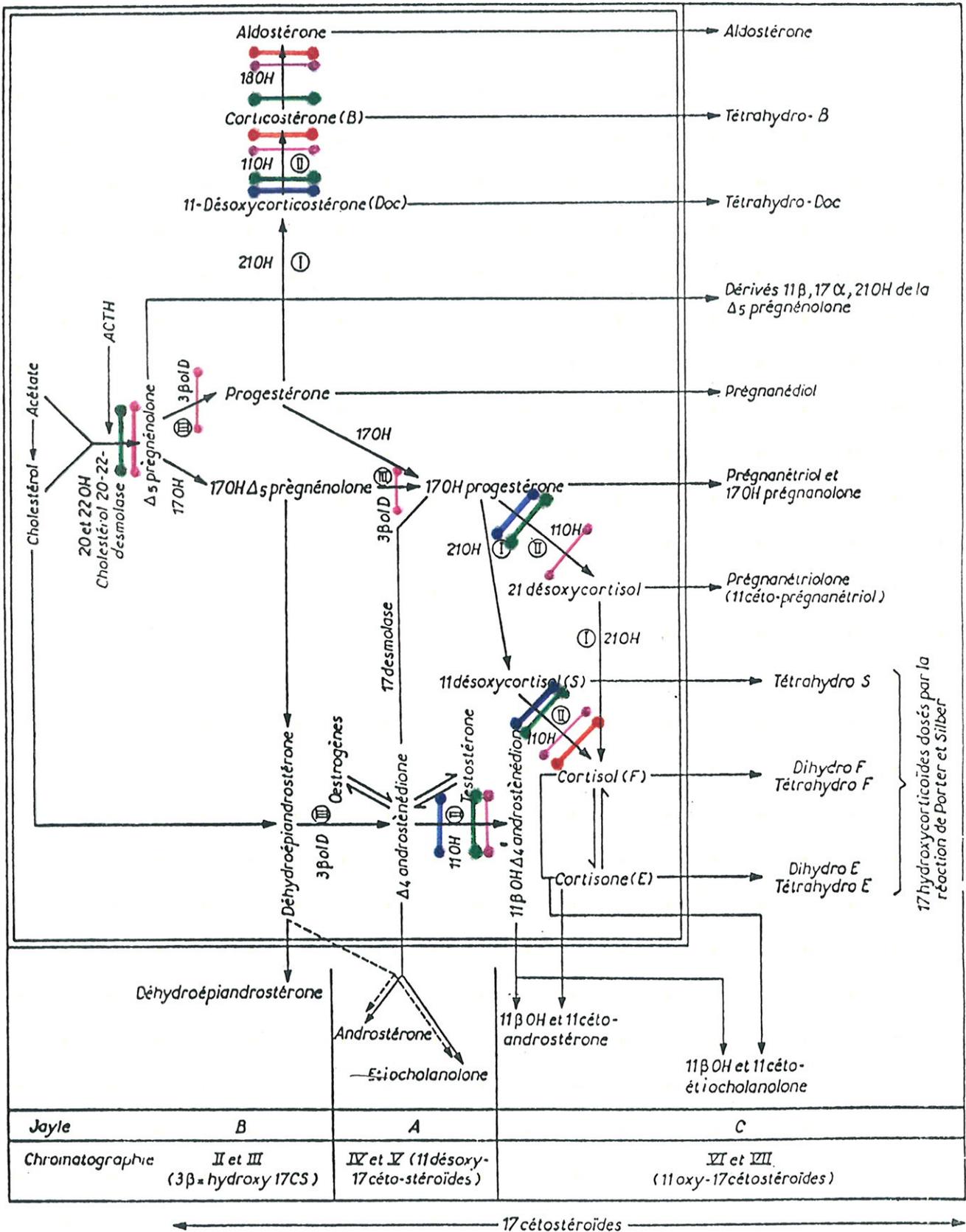
Par ailleurs, Ojima *et al.* en 1984 montrent qu'il inhibe certes la 20-22-desmolase mais ils évoquent également l'inhibition de la 3 bêta-hydroxystéroïdédéshydrogénase (3 β -HSD) associée à la delta-4, delta-5 isomérase. En 1985, l'inhibition des 11 bêta- et 18-hydroxylases décrite antérieurement reste prouvée, mais surtout, l'action inhibitrice du mitotane sur la 3 β -HSD est démontrée [Ojima *et al.*, 1985].

Actuellement, on sait que le mitotane inhibe la stéroïdogénèse surrénalienn *in vivo* mais qu'il n'a, par contre, pas ou peu d'efficacité *in vitro*, quand il est ajouté aux milieux d'incubation de glandes surrénales humaines ou animales. Plusieurs études ont pu cependant montrer que ce principe actif agit directement sur le cortex surrénalienn en inhibant :

- **P**hydroxylation du 11 bêta-désoxycortisol (Composé S) et de la 11 bêta-désoxycorticostérone (DOC), d'où une inhibition de la synthèse du cortisol et de la corticostérone ;

- **P**hydroxylation de la corticostérone en 18 bêta-hydroxycorticostérone, précurseur de l'aldostérone et provoque donc l'inhibition de la production de ce dernier composé [Collectif : Mitotane, 1993].

Il n'est plus fait mention actuellement de l'inhibition de la 20-22-desmolase et de la 3 β -HSD.



- Linquette, 1975 ;
- Luton et al., 1979 – Touitou et al., 1985 ;
- Ojima et al., 1984-1985 ;
- Collectif : Mitotane, 1993.

Figure III-C-2.1 : Inhibition de la synthèse hormonale induite par le mitotane.

Le mitotane induit ainsi une insuffisance surrénalienne qui s'accompagne d'une élévation de l'ACTH plasmatique [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

En 1987, Sparagana suggère après avoir notifié un cas d'hypogonadisme masculin chez un patient traité par le mitotane, que la cytotoxicité de ce produit puisse atteindre le testicule. Le propos est controversé en 1988 par Ojima *et al.*, expliquant que le mitotane perturbe certes le métabolisme des androgènes, mais qu'il respecte la stéroïdogénèse ovarienne et testiculaire, donc le développement pubertaire chez l'enfant et la réapparition de la fonction sexuelle normale chez l'adulte.

2.2 – Modification des activités enzymatiques hépatiques

Le mitotane est un inducteur enzymatique puissant. Il augmente l'activité des enzymes microsomiales hépatiques et favorise ainsi la transformation du cortisol en 6 bêta-hydroxycortisol inactif [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]. Cependant, il inhibe la 5 bêta-réductase hépatique, entraînant une diminution de la conversion du cortisol en di- et tétracortisol [Ojima *et al.*, 1985].

On observe alors une perturbation du métabolisme périphérique du cortisol se révélant par une diminution de l'excrétion urinaire des 17-hydroxystéroïdes par rapport au cortisol libre urinaire, et une augmentation de l'élimination urinaire du 6 bêta-hydroxycortisol [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

2.3 – Mécanisme d'action biochimique

Le mécanisme d'action biochimique du mitotane fait l'objet de nombreuses hypothèses : rôle du glutathion, rôle des chaînes de transport des électrons, rôle du cytochrome P450. Mais, avant d'agir au niveau biochimique, le mitotane se fixe sur les cellules.

L'efficacité anticortisolique du mitotane est due à son action corticosurrénalienne. Le mitotane n'a pas d'effet freinateur sur les cellules hypophysaires sécrétant de l'ACTH [Nelson *et al.*, 1985].

Le mitotane se lie au cortex surrénalien par l'intermédiaire d'une liaison covalente irréversible.

En 1995, des études conduites sur des homogénats de glandes surrénales canines entières montrent que le mitotane se lie majoritairement aux protéines de ces dernières et plus faiblement (un sixième) à une petite fraction phospholipidique. Il n'est noté aucune liaison à l'ADN. Un chlorure d'acide de Dichloro-Diphényl-Dichloro-éthane, réactif intermédiaire formé à partir du groupement dichlorométhyl du mitotane est responsable de la liaison de ce produit à la corticosurrénale [Cai *et al.*, 1995].

En 1990, chez le Lapin, il a été montré que le mitotane se fixe par l'intermédiaire d'une liaison covalente aux cellules pulmonaires isolées (notamment les cellules bronchiolaires non ciliées et à un degré moindre les cellules alvéolaires de type II) après son activation médiée par le cytochrome P450. On pourrait donc conclure que la liaison du mitotane observée *in vivo* peut être due à la capacité de certains types cellulaires à activer ce produit [Lund *et al.*, 1990]. Il a été observé chez la Souris une accumulation sélective du mitotane dans la région alvéolaire du poumon ainsi qu'une liaison 20 à 30 fois plus faible dans le tissu hépatique. Cette liaison serait due à la formation dans ces tissus de métabolites réactifs catalysés par le cytochrome P450.

En 1994, une étude sur la bioactivation *in vitro* du mitotane par les glandes surrénales humaines montre aussi l'implication du cytochrome P450 dans la liaison covalente de cette substance, et que le GSH (glutathion réduit) n'affecte que très légèrement cette liaison [Jonsson *et al.*, 1994].

2.3.1 – Interaction entre le mitotane et le glutathion

Le glutathion joue un rôle clef dans la détoxification. Il constitue le système essentiel intervenant dans le métabolisme des composés xénobiotiques.

L'effet du mitotane sur le taux de GSH et sur l'activité respective de la glutathion-S-transférase et de la glutathion réductase (enzymes maintenant le taux de glutathion réduit), a été analysé par Zorich *et al.* en 1994 dans les tissus surrénalien et hépatique du Rat (espèce résistante à l'action adrénolytique du mitotane). Il a aussi été montré que l'administration d'une solution huileuse de mitotane à ces animaux entraîne au niveau des surrénales une diminution de l'activité de la glutathion-S-transférase, une diminution du taux de glutathion oxydé (GSSH), une élévation simultanée du taux de glutathion réduit (GSH), et au niveau du foie une augmentation des activités de la glutathion-S-transférase et de la glutathion réductase associées à une diminution du taux de GSH. Ces modifications peuvent expliquer la sensibilité des espèces animales au mitotane.

Par ailleurs, le mitotane n'influence pas l'activité *in vitro* de la glutathion réductase purifiée provenant du cortex surrénalien de l'Homme et du Chien (espèces sensibles au mitotane) [Komissarenko *et al.*, 1982]. En effet chez le Chien, le mitotane stimulait l'activité de la glutathion réductase surrénalienne, alors qu'il n'influçait pas les activités de la réductase hépatique et rénale dans les mêmes conditions.

Dés 1975, l'influence du mitotane sur l'activité de la glutathion réductase avait été étudiée et sa spécificité d'action (glande surrénale contre foie et rein) pouvait être reliée aux modifications de cette activité enzymatique dans ces tissus [Komissarenko *et al.*, 1975 – Komissarenko *et al.*, 1978].

2.3.2 – Interaction entre le mitotane et les chaînes de transport des électrons

Dés 1981, l'éventualité que le mitotane puisse agir sur le système de transport des électrons est évoquée par Komissarenko *et al.*. En effet, il a été observé une diminution des

vésicules membranaires internes et de la densité de la matrice des mitochondries de carcinomes corticosurréaliens de Rats traités par le mitotane. Ces organites cellulaires présentaient des formes irrégulières, élonguées et possédaient des anneaux internes ainsi que de larges gouttelettes lipidiques [Moore *et al.*, 1980].

En 1985, il a été noté que le mitotane inhibait fortement la 11 bêta- et de la 18-hydroxylase mais aussi la 3 bêta-hydroxystéroïdedéshydrogénase. Cette inhibition est diminuée par l'addition des cofacteurs NADPH ou NAD. Ces résultats indiquent que le mitotane peut réduire l'utilisation du NADPH ou du NAD, entraînant ainsi une inhibition de la stéroïdogénèse [Ojima *et al.*, 1985].

Des auteurs se sont intéressés à des enzymes intervenant dans le cycle de l'acide citrique comme donneur potentiel de NADH dans les réactions d'hydroxylation stéroïdiennes et comme cible éventuelle de l'action du mitotane. En effet, la séquence des réactions du cycle de l'acide citrique a lieu dans la matrice mitochondriale.

L'administration de mitotane à des Chiens conduit à une augmentation de l'activité de l'isocitrate déshydrogénase dans l'homogénat de la corticosurrénale, mais n'affecte pas son activité dans le cytosol et les mitochondries. Il est alors improbable que la NADPH isocitrate déshydrogénase serve de donneur de NADPH dans les réactions d'hydroxylation stéroïdiennes [Mikosha *et al.*, 1981].

L'activité des enzymes malate des glandes surrénales de Chien est inhibée après l'administration de mitotane. Le taux de réduction du NADP est également diminué lorsque le mitotane est ajouté dans les préparations de glandes surrénales canines (homogénats ou coupes *in vitro*). En même temps, le mitotane n'influence pas les enzymes malate cytosoliques chez le Cobaye (les Cobayes sont hautement résistants à l'action adrénolytique du mitotane), l'activité des enzymes malate dans les glandes surrénales de Cobaye n'est pas altérée lors de l'administration de ce médicament [Mikosha *et al.*, 1985].

2.3.3 – Interaction entre le mitotane et le cytochrome P450

Les effets du mitotane ont été étudiés sur les réactions catalysées par le cytochrome P450, particulièrement sur les systèmes de monooxygénase stéroïdiens constitués par l'adrénodoxine, sa réductase et le P450 purifié. *In vitro*, il a été montré que le mitotane n'inhibait pas l'activité de la 11 bêta- et de la 18 hydroxylase du système P450 reconstitué, ni l'activité de la 20-22-desmolase qui permet la conversion du cholestérol en prégnénone [Nagai *et al.*, 1986]. Mais, il est noté une diminution du cytochrome P450, de l'adrénodoxine et des radicaux libres dans le cortex surrénalien de chiens traités par le mitotane, attestant d'une inhibition possible du complexe d'hydroxylase de la corticosurrénale induite par le mitotane [Mikosha *et al.*, 1983].

2.3.4 – Autre hypothèse

En 1989, Hornsby reconsidère le mécanisme possible de la lésion du cortex surrénalien par le mitotane. Il pense que la libération d'oxydants lors de l'interaction des stéroïdes avec le cytochrome P450 peut être responsable de la perte de l'activité enzymatique observée. L'activité enzymatique pouvant être protégée par des antioxydants et une concentration réduite en O₂, il conclut que la nécrose du cortex surrénalien due à l'action de produits chimiques adrénolytiques tels que le mitotane pourrait résulter des modifications apportées par les radicaux libres oxygénés issus de l'action des cytochrome P450s.

3 – Pharmacocinétique

Le passage systémique du mitotane dépend essentiellement de son mode d'administration.

Le passage systémique a été étudié par Watson *et al* en 1987, chez des Chiens sains, à jeun ou nourris, et chez des Chiens présentant un hypercorticisme ACTH dépendant. Celui-ci est très faible lorsque le mitotane est administré sous forme de comprimés entiers à jeun.

L'absorption est améliorée lorsque le principe actif pur est dissous dans de l'huile de maïs et administré à l'aide d'une sonde gastrique. L'absorption la meilleure est obtenue avec des comprimés pulvérisés, mélangés dans l'huile et la nourriture du Chien. L'efficacité du traitement par le mitotane devrait être considérablement améliorée en administrant le médicament avec les aliments. Il a été également remarqué que le passage systémique du mitotane était, pour des raisons inconnues, meilleur chez les Chiens présentant un hypercorticisme ACTH dépendant.

Chez l'Homme, en utilisant le MITOTANE – PCH (Gélule 500 mg), il a été observé des taux sériques plus bas que lors de l'administration avec un autre véhicule (comprimé, émulsion) [Touitou *et al.*, 1977].

L'étude de Moolenaar *et al.* en 1981 a montré que les taux plasmatiques de mitotane mesurés 5 à 10 heures après l'administration d'une dose orale unique, étaient les plus élevés lorsque celui-ci avait été pris avec un chocolat, une émulsion huileuse ou du lait. Dans les traitements à long terme, les meilleurs taux plasmatiques étaient obtenus avec un mélange de poudre de lait.

Les taux sériques maximum chez l'Homme ne sont atteints qu'après 6 à 8 semaines de traitement. Les concentrations moyennes à l'état d'équilibre atteignent une fourchette de 9 à 28 mg/l [Collectif : Mitotane, 1990]. Le délai d'action du mitotane varie selon les auteurs : Lubetzki (1994) écrit que le mitotane ne manifeste son action qu'après plusieurs semaines ; un délai d'action de 15 jours à 2 mois semble nécessaire pour Mosnier-Pudar *et al.* (1994). Dans tous les cas, ce médicament a une action lente.

Les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes sont celles du LYSODREN®. Cette remarque s'applique principalement aux phases d'absorption et d'élimination du principe actif sous forme inchangée.

3.1 – Absorption

Bien que des variations interindividuelles soient constatées, environ 35 à 40 % de la dose de mitotane administrée par voie orale sont absorbés au niveau intestinal [ASPH, 1991].

3.2 – Distribution [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]

Le mitotane et ses métabolites extrêmement lipophiles, sont distribués et stockés préférentiellement dans les tissus à forte teneur lipidique [ASPH, 1991]. Ils ont un tropisme particulier pour le cortex surrénalien et le tissu adipeux où ils restent accumulés plusieurs mois après l'arrêt du traitement [Luton *et al.*, 1979].

Après l'administration d'une dose unique de mitotane, le pic plasmatique est atteint en 3 à 5 heures. La distribution du principe actif entre le plasma et les tissus est complète après 12 heures.

Il faut cependant souligner l'importante dispersion des taux plasmatiques selon les patients pour une même dose administrée. Chez des patients présentant un carcinome surrénalien et recevant une dose journalière de 5 à 15 g de mitotane per os, pendant des durées comprises entre 14 et 210 jours selon les malades, les concentrations plasmatiques du principe actif et de son métabolite étaient respectivement 7 et 90 µg/ml et 29 et 59 µg/ml au moment où les résultats thérapeutiques étaient apparents [Reynolds, 1989].

D'autre part, il est difficile d'établir une corrélation entre la dose administrée et la concentration plasmatique ainsi qu'entre la dose administrée et la concentration tissulaire du produit [Touitou *et al.*, 1985].

Seules de petites quantités de mitotane sous forme métabolisée ont pu être détectées dans le liquide céphalo-rachidien [ASPH, 1991].

Aucune étude parue dans la littérature n'a porté sur le passage du mitotane ou de ses métabolites à travers la barrière placentaire ou dans le lait maternel.

3.3 – Métabolisation [Tableau III-C-III-III]

Le mitotane est métabolisé principalement au niveau hépatique par oxydation et hydroxylation [Reif *et al.*, 1974]. Il est également métabolisé au niveau rénal. La transformation majeure du mitotane consiste en une oxydation de la chaîne aliphatique en dérivé acétique, tandis que l'hydroxylation en alpha du carbone benzylique qui conduit à la formation d'un dérivé éthylénique constitue une voie mineure [Cai *et al.*, 1995]. Les métabolites formés sont hydrosolubles.

Les principaux métabolites répertoriés par Sinsheimer *et al.* en 1972 sont :

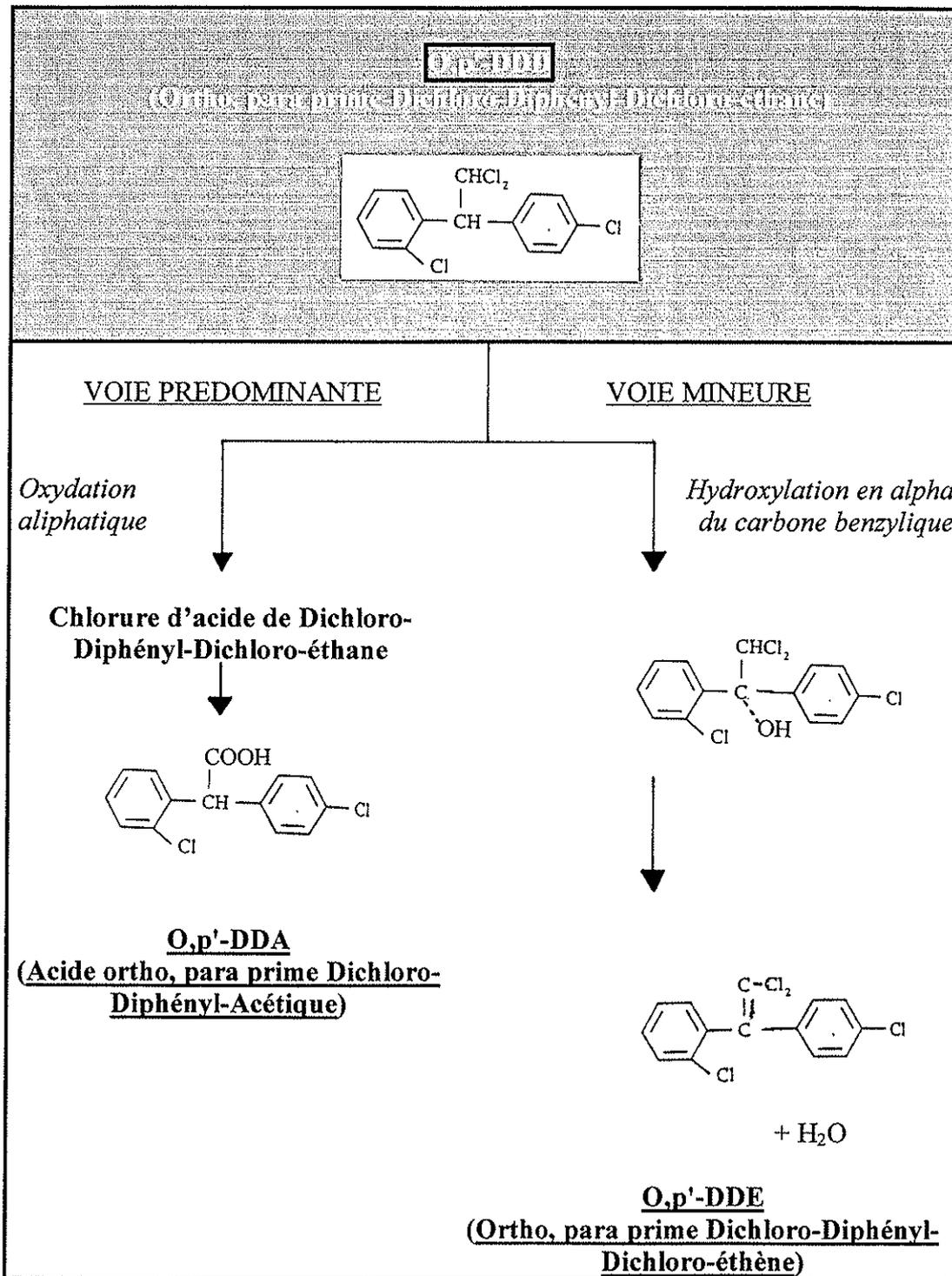
- les dérivés « acétate » dont l'o,p'-DDA (Acide ortho, para prime-Dichloro-Diphényl Acétique) éliminé dans les urines ;

- l'o,p'-DDE (ortho, para prime-Dichloro-Diphényl-Dichloro-éthène).

Aucune information ne permet de connaître l'activité de ces métabolites.

Un réactif intermédiaire (un chlorure d'acide), formé à partir de la fraction dichlorométhyl du mitotane, semble être à l'origine de la formation du métabolite o,p'-DDA et de la liaison du mitotane aux glandes surrénales [Cai *et al.*, 1995].

Tableau III-C-III-III : Catabolisme du mitotane (o,p'-DDD).



3.4 – Elimination

Après administration par voie orale :

- 10 à 25 % de la dose administrée sont excrétés dans les urines sous forme de métabolites hydrosolubles [ASPH, 1991] ;
- 15 % sont éliminés par la voie biliaire sous forme de métabolites ;
- 60 % sont éliminés sous forme inchangée dans les fèces, en 24 h [Facts and Comparison Division, 1988].

La demi-vie d'élimination plasmatique du mitotane est de l'ordre de 18 à 159 jours d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique menée chez 7 patients [Collectif : Mitotane, 1993]. Compte tenu des variations interindividuelles de la clairance métabolique du mitotane, aucune valeur moyenne de ce paramètre n'est rapportée dans la littérature.

A l'arrêt du traitement et pour la plupart des patients, les concentrations plasmatiques du mitotane ou de ses métabolites diminuent progressivement et ne sont plus détectables qu'à partir de la 10^e semaine après l'arrêt du traitement [PDR Physician'Desk reference, 1993]. Cette observation est liée au stockage du mitotane dans le tissu adipeux.

En 1978, il a été décrit par Hogan *et al.* le cas de 4 patients atteints d'un corticosurréalome et traités par des doses usuelles de mitotane chez lesquels, les taux plasmatiques de mitotane restaient mesurables jusqu'à 8 mois après l'interruption du traitement. Des traces de métabolites du mitotane étaient mesurables 18 mois après son arrêt.

En 1989, il a été estimé que le mitotane pouvait être détecté dans le plasma des patients 20 mois après la suspension du traitement [Leiba *et al.*, 1989].

3.5 – Relation taux sériques / efficacité et toxicité

Des données contradictoires ont été publiées sur la relation entre le taux plasmatique du mitotane et ses effets cliniques et biologiques [Touitou *et al.*, 1985]. Le dosage sanguin du

mitotane permettrait de prévoir la réponse tumorale au mitotane, celle-ci ne survenant qu'au-delà d'un certain seuil qu'il conviendrait de doser [Van Slooten *et al.*, 1984 – Haak *et al.*, 1994].

Certains auteurs avancent le seuil sérique de 14 mg/litre pour une efficacité thérapeutique [Collectif : Mitotane, 1990]. En effet, certaines études suggèrent que la régression de la tumeur chez les patients atteints d'un carcinome surrénalien semble associée à une concentration plasmatique du mitotane de l'ordre de 14 µg/ml [Figures III-C-3.5a et b], et que les effets indésirables au niveau du système nerveux central apparaîtraient à des concentrations sériques de l'ordre de 20 µg/ml [ASPH, 1991].

	< 14 mg l ⁻¹	≥ 14 mg l ⁻¹
Response	0	6
No response	15	8

Figure III-C-3.5a : Relation entre la réponse* de la tumeur initiale au traitement par le mitotane et les taux sériques de mitotane (n=29) [Haak *et al.*, 1994].

	< 14 mg l ⁻¹	≥ 14 mg l ⁻¹
Response	0	9
No response	10	4

Figure III-C-3.5b : Relation entre la réponse* de la tumeur récidivante au traitement par le mitotane et les taux sériques de mitotane (n=23) [Haak *et al.*, 1994].

* : Réponses incluant les rémissions complètes et les réponses partielles.

D'autres estiment que des taux plasmatiques de l'ordre de 25 µg/ml sur une période prolongée peuvent constituer un traitement curatif [Van Slooten *et al.*, 1984].

Cependant, une évaluation régulière du cortisol plasmatique et du cortisol libre urinaire ne révèle aucune corrélation avec les taux sériques du produit, laissant suggérer que

les concentrations plasmatiques du mitotane ne peuvent pas être utilisées comme un indicateur fiable de l'effet thérapeutique [Leiba *et al.*, 1989].

3.6 – Autre voie d'administration suggérée

Andersen propose en 1995 l'administration du mitotane par la voie rectale. Pour cela, il se base sur les données recueillies auprès d'une adolescente atteinte d'un carcinome corticosurrénalien métastaté. L'absorption du mitotane par cette voie semble suffisante et la toxicité diminuée.

4 – Modifications des constantes biologiques – Perturbation des examens de laboratoire

4.1 – Perturbations biochimiques liées à l'induction enzymatique

Le mitotane est responsable de toute une série de perturbations biochimiques en raison de la puissance de son effet inducteur enzymatique hépatique. Ces modifications ne constituent pas un motif de l'arrêt du traitement : elles sont constantes et réversibles à l'arrêt de celui-ci [Hague *et al.*, 1989].

4.1.1 – Acide urique

Une hypouricémie a été rapportée suite à l'utilisation du mitotane chez l'ensemble des patients d'une étude. L'un d'eux, recevant 1 à 3 g de mitotane pendant 28 jours, a présenté une diminution du taux plasmatique d'acide urique de 4,1 mg/100 ml à 1,7 – 2,5 mg/100 ml durant son traitement. Conjointement, la clairance rénale d'acide urique a augmenté de 12,5 ml/minute à 22,5 et 34,5 ml/minute. Le maximum de cet effet est apparu entre le 5^e et 10^e jour de traitement [Zumoff, 1979].

D'autres cas ont été notifiés [Reach *et al.*, 1978 – Schteingart *et al.*, 1980].

Selon Luton *et al.* (1979), l'hypouricémie est très fréquente.

4.1.2 – Phosphatases alcalines

Une augmentation des phosphatases alcalines a été décrite chez 2 des 36 patients qui ont reçu du mitotane pour le traitement d'un syndrome de Cushing [Scheingart *et al.*, 1980].

L'induction enzymatique peut également aboutir à une élévation importante du taux plasmatique de la gamma-GT [Hague *et al.*, 1989].

4.1.3 – Lipides et cholestérol

Une hyperlipoprotéïnémie a été observée chez 20 des 36 patients recevant du mitotane pendant une durée supérieure à 3 mois. Cette hyperlipoprotéïnémie s'est traduite par une élévation du cholestérol [Luton *et al.*, 1973] et des triglycérides sériques, des bêta ou des pré-bêta lipoprotéines [Scheingart *et al.*, 1980].

Le mitotane pourrait augmenter la synthèse du cholestérol endogène par une stimulation dose-dépendante de l'activité de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-Coenzyme A réductase hépatique. L'hypercholestérolémie ne semble pas être associée à la toxicité corticosurrénalienne ou à des modifications des concentrations plasmatiques de corticostérone [Stacpoole *et al.* 1982].

L'hypercholestérolémie peut être majeure [Luton *et al.*, 1979], l'hypertriglycéridémie pourrait freiner la pénétration du mitotane dans les glandes surrénales [Gebhardt *et al.*, 1992]. En cas d'hypertriglycéridémie sévère, il est recommandé pour la surveillance thérapeutique des taux plasmatiques de mitotane, que la fraction des chylomicrons et des VLDL soit éliminée du sérum par ultracentrifugation [Gebhardt *et al.*, 1992].

4.2 – Thyroxine et tests d'exploration de la fonction thyroïdienne

Le mitotane inhibe la liaison des hormones thyroïdiennes aux globulines et peut ainsi interférer avec les tests d'exploration de la fonction thyroïdienne. Les résultats du test par

capture sur résine de la triiodothyronine ne semblent pas affectés par le traitement [ASPH, 1991].

Le mitotane se lie de façon compétitive à la TBP (Thyroxine Binding Protein ou Protéine liant la thyroxine) et diminue la fraction d'iode liée aux protéines sériques [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]. On peut alors assister à une diminution de la thyroxine libre et totale [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

4.3 – Cortisol [ASPH, 1991]

Le mitotane diminue la sécrétion de cortisol, la cortisolémie, l'excrétion urinaire de cortisol libre, des 17-hydroxycorticostéroïdes, des 17 cétostéroïdes et de leurs dérivés.

Cependant, bien que les concentrations urinaires de 17-hydroxycorticoïdes diminuent dans les premières semaines suivant l'instauration du traitement, cette réduction n'est pas nécessairement le reflet d'une diminution de la cortisolémie.

4.4 – Test à l'ACTH [Takamatsu *et al.*, 1981]

Le mitotane diminue également la réponse surrénalienne à la suite d'une stimulation par l'ACTH. L'insuffisance surrénalienne induite par le mitotane s'accompagne logiquement d'une élévation de l'ACTH plasmatique.

Cependant l'absence de cette réaction ou une diminution de la concentration plasmatique d'ACTH a été observée chez quelques patients. Ceci suggère, à l'encontre des études conduites à ce sujet que le mitotane pourrait avoir un effet supprimeur partiel de la sécrétion hypophysaire d'ACTH.

4.5 – Aldostérone

Le mitotane respecterait la zone glomérulée du cortex surrénalien.

Une étude portant sur 4 cas n'a pas montré de modification de l'aldostérone, qui reste à un taux normal ou légèrement élevé [Temple *et al.*, 1969]. Cette étude est discutée par Luton *et al.* en 1979, montrant que la synthèse des minéralocorticoïdes est altérée aux doses de mitotane utilisées.

D – RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES

1 – Indications et usages thérapeutiques

L'indication majeure du mitotane regroupe l'ensemble des hypercorticismes : carcinome surrénalien, syndrome de Cushing, préparation à la surrénalectomie [Dorvault, 1995].

L'indication approuvée par la FDA pour le LYSODREN® est le traitement de carcinomes surrénaux inopérables de type fonctionnel ou non [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

Quel que soit le cas, l'action recherchée est la baisse de la cortisolémie. Celle-ci est obtenue au risque de voir apparaître une insuffisance surrénalienne.

1.1 – Carcinome surrénalien inopérable (indication FDA)

Le carcinome surrénalien ou corticosurrénaux est une tumeur maligne de fréquence rare dont l'incidence est de 2 pour 1 million. Dans 20 à 30 % des cas rapportés, le temps de survie est de l'ordre de 5 ans. Le traitement relève de la résection chirurgicale [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]. En effet, le corticosurrénaux est une tumeur radiorésistante [Percapio *et al.*, 1976]. La radiothérapie sous toutes ses formes a donc été rapidement abandonnée sauf sur les métastases osseuses (pour son action antalgique). Cette tumeur est également chimiorésistante, probablement parce que la cellule tumorale contient des facteurs de résistance, les p-glycoprotéines [Flynn *et al.*, 1992] qui augmentent l'efflux cellulaire des agents chimiothérapeutiques [Bates *et al.*, 1991].

La seule drogue utilisée en complément du traitement chirurgical est le mitotane à des doses élevées que tolèrent durablement environ 50 % des opérés [Icard *et al.*, 1992]. L'utilité du mitotane en tant que traitement adjuvant n'a cependant pas été prouvée après chirurgie complète [Vassilopoulou-Sellin *et al.*, 1993]. En conséquence dans la plupart des études rétrospectives, le mitotane est utilisé chez des patients pour lesquels la chirurgie n'a pu être tentée. Ainsi parmi 115 patients traités avec du mitotane, les premiers traitements entrepris ont permis d'observer après 8 semaines une régression de la tumeur chez 36 patients et une réponse chimique dans 54 % des cas. La posologie initiale du mitotane de 1 à 6 g/jour était augmentée progressivement jusqu'à 10 g voire 20 g/jour. Le temps de survie moyen était de 10 mois [Lubitz *et al.*, 1973].

Dans l'étude de Hutter *et al.* en 1966, le mitotane a été utilisé chez 138 patients inclus dans un protocole du National Cancer Institute. Le taux de régression de la tumeur était de 34 % chez 59 patients dont la taille de la tumeur a pu être mesurée. La durée moyenne de réponse a été de 7 mois. Il a été rapporté en 1972 une durée de réponse de 3 à 14 mois chez 4 patients sur 19 [Hoffman *et al.*, 1972].

Cependant, des études postérieures ont minimisé ces premiers résultats en concluant à un temps de survie moyen peu différent de celui obtenu chez des patients ne recevant aucun traitement ou n'ayant subi aucune chirurgie [Hajjar *et al.*, 1975].

Ces résultats discordants ont suggéré l'existence de facteurs prédisposants influant sur la réponse de chaque patient au traitement par le mitotane : l'âge, la race, le sexe, la présence de métastases, la localisation de la tumeur et des métastases [Hutter *et al.*, 1966].

Dans une étude de l'AFCE (Association Française de Chirurgie Endocrinienne) portant sur 156 patients opérés de janvier 1978 à mars 1991 en provenance de 26 centres, le mitotane n'a eu d'influence que chez les patients porteurs de métastases et qui ont reçu ce

traitement après l'intervention ; le bénéfice étant cependant modeste, la médiane de survie passant de 3 mois à 8 mois [Figure III-D-1.1]. Par contre, il faut signaler que quatre patients porteurs de métastases ont présenté une régression indiscutable de celles-ci, pulmonaires dans deux cas, hépatiques dans deux cas. L'un de ces patients a également présenté une diminution nette de sa récurrence locale. La durée de réponse au mitotane a été évaluée respectivement à 12, 24, 25 et 30 mois [Icard *et al.*, 1992].

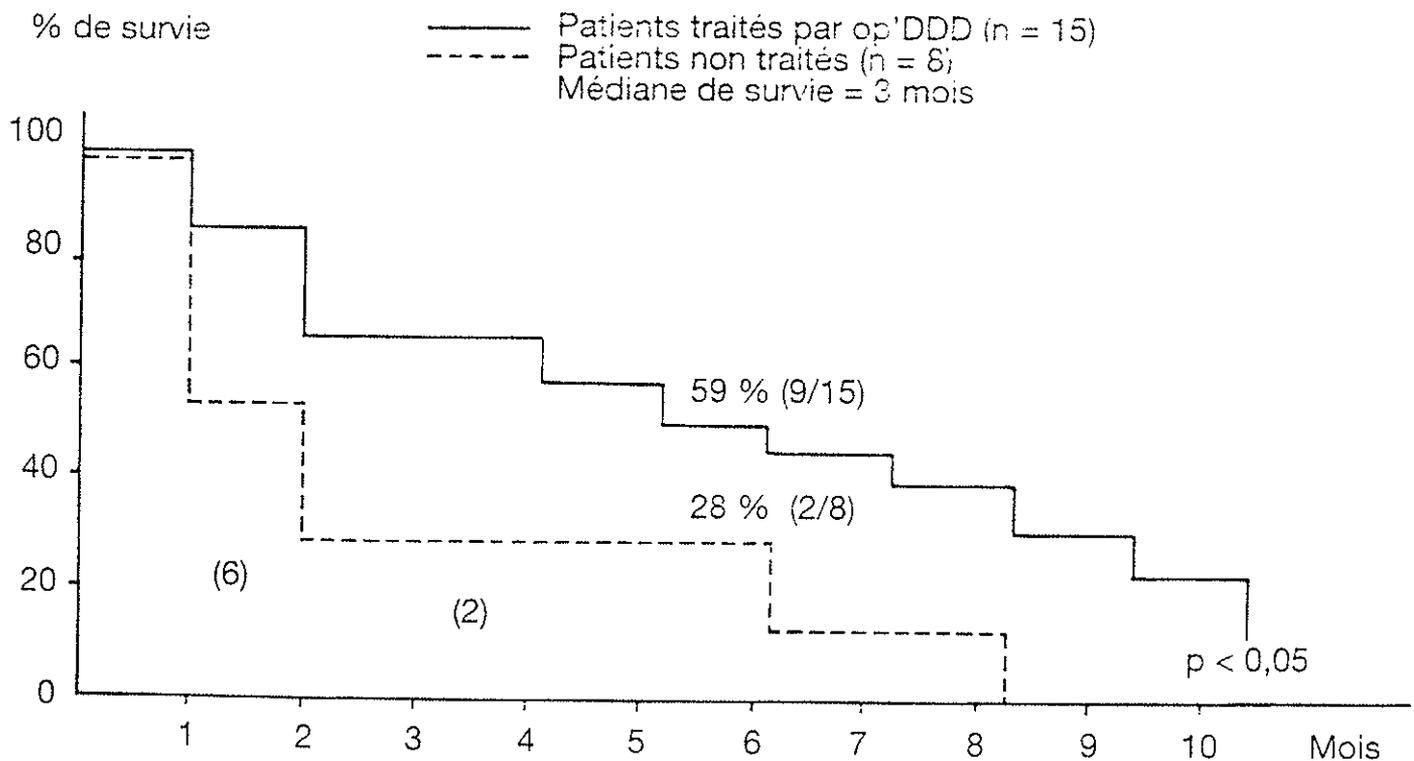


Figure III-D-1.1 : Influence du mitotane (o,p'-DDD) sur la survie des patients porteurs de métastases (stade IV).

[Enquête AFCE 1992 publiée par Chapuis *et al.*, 1994]

Du fait des durées brèves habituelles de réponse au mitotane (de 7 à 12 mois) chez les patients répondeurs et du fait de l'incidence modérée de ces réponses dans toutes les études (de 20 à 24 %), le bénéfice du mitotane est très controversé [Tang *et al.*, 1975 – Pommier *et*

al., 1992]. En 1990, il est estimé que le mitotane peut offrir un bénéfice transitoire en contrôlant les symptômes dus à l'hypersécrétion endocrine, mais qu'il n'a pas d'effet significatif sur la survie [Luton *et al.*, 1990].

Cependant des réponses plus prolongées, de plus d'un an (quatre dans la série de l'AFCE) et de longues survies sont parfois rapportées, soit dans des observations anecdotiques et isolées (il a été décrit en 1992 un cas de corticosurrénalome malin métastasé au niveau hépatique et pulmonaire traité uniquement par le mitotane à 15 g/jour puis en entretien à 3g/jour pendant 9 ans avec une rémission complète à 15 ans [Remond *et al.*, 1992]), soit dans de plus grosses séries [Jarabak *et al.*, 1981 – Boven *et al.*, 1984 – Lack *et al.*, 1990]. Parmi les 59 patients de la série de Luton *et al.* en 1990 ayant reçu du mitotane, 8 d'entre eux ont montré une réduction impressionnante de leurs métastases avec des survies allant jusqu'à 96 mois. Venkatesh *et al.* en 1989 rapportaient également une réponse importante chez 9 de leurs 72 patients.

1.2 – Syndrome de Cushing

Dans cette indication, le mitotane est associé ou non à une irradiation de la zone hypothalamo-hypophysaire [Scheingart *et al.*, 1980].

Dans l'étude de Bricaire *et al.* en 1976, sur les 46 patients inclus, 25 ont été traités par l'association mitotane (8 à 12 g/jour pendant 6 à 8 mois) et une cobalthérapie hypothalamo-hypophysaire. 21 sujets ont reçu uniquement du mitotane à posologie et durée identique. 40 patients sur 46 ont présenté une réponse favorable à ces deux traitements. Selon la réponse observée, ils ont été classés en 3 groupes. Dans un premier groupe, 21 sujets traités ont présenté une insuffisance globale en cortisol. Dans un deuxième groupe (7 cas), l'insuffisance surrénalienne était partielle. Dans un troisième groupe, les taux de base des glucocorticoïdes observés étaient normaux.

Une étude comparative menée par Luton *et al.* en 1979 a porté sur l'efficacité du mitotane utilisé seul (46 patients) et du mitotane associé à une cobaltothérapie hypophysaire (16 patients) chez 62 patients. La posologie du mitotane utilisée dans les deux cas a été de 12 g/jour pendant 3 mois puis 8 g/jour. 38 patients sur les 46 traités par le mitotane seul et les 16 patients ayant reçu le traitement associé ont présenté une rémission. 66 % de ces patients ont fait une rechute. Des cures successives de mitotane et d'irradiation ont pallié cet effet.

Dans une seconde étude, l'efficacité du mitotane et de l'irradiation au niveau hypophysaire a été évaluée chez 36 patients présentant un hypercorticisme surrénalien ACTH dépendant. 29 patients sur 36 ont présenté une rémission appréciée par les signes cliniques et biologiques. 17 d'entre eux ont répondu au traitement dans les 4 premiers mois. Chez 2 patients une réponse partielle au traitement a été observée après 16 mois. 4 patients n'ont présenté aucune réponse au traitement associé entrepris [Schteingart *et al.*, 1980].

Ces résultats s'appliquent au traitement de la maladie de Cushing sans tumeur hypophysaire. Parmi les études publiées, un schéma thérapeutique en deux phases peut être proposé :

- La première phase permet d'obtenir un état d'eucorticisme. Il est souhaitable qu'elle soit effectuée en milieu hospitalier. Dans ce cas, le mitotane est utilisé à forte dose (10 à 12 g/jour). La surveillance quotidienne du traitement se fait par le suivi des signes d'apparition d'une insuffisance surrénalienne. Après 15 jours de traitement, la prise de mitotane est associée à 20 à 30 mg/jour d'hydrocortisone et à 50 µg/jour de 9 alpha-fludrocortisone si la tension artérielle est normale.

- La seconde période de traitement peut être faite en milieu ambulatoire pendant 5 à 6 mois. La posologie du mitotane utilisée est inférieure à la dose de charge. Les glucocorticoïdes y sont associés de la même façon.

Les résultats de ce protocole sont déterminés après 6 mois de traitement par une exploration des fonctions gluco- et minéralocorticoïdes ainsi que par un examen radiologique des glandes surrénales [**Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997**].

Il est cependant souhaitable de limiter la durée de ce traitement à 6 mois afin d'éviter l'apparition d'une hypercholestérolémie importante [**Luton *et al.*, 1979**].

Malgré son effet adrénolytique, le mitotane est rarement utilisé comme traitement unique d'une maladie de Cushing, à cause de ses effets secondaires, de la nécessité d'une surveillance clinique et biologique rapprochée, de la nécessité d'y associer un traitement substitutif, et surtout du pourcentage de rechute après son arrêt (60 %), même si le contrôle de l'hypercortisolisme peut persister plusieurs années. Sa meilleure indication semble être le contrôle de l'hypercortisolisme en attendant l'effet d'une radiothérapie hypophysaire ou la préparation à une chirurgie hypophysaire ou surrénalienne [**Mosnier-Pudar *et al.*, 1994**]. Cependant, dans le traitement à long terme de la maladie de Cushing hypophysaire, le mitotane à des doses faibles se révèle être efficace lorsque l'intervention chirurgicale est impossible ou a échoué [**Knappe *et al.*, 1997**].

1.3 – Autres indications [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997**]**

Le mitotane a fait l'objet d'études cliniques, sur un petit nombre de sujets, dans l'amélioration des états diabétiques, le carcinome à cellules de Leydig et l'adénome hypophysaire.

1.3.1 – Amélioration des états diabétiques [Klotz *et al.*, 1968**]**

Une étude ancienne non confirmée rapporte que le mitotane à dose faible a été utilisé chez 8 sujets diabétiques pour freiner l'activité surrénalienne de ces patients, provoquer une amélioration des troubles de la glycorégulation et donc une diminution des doses d'insuline

nécessaire. Les faibles posologies de mitotane utilisées (1 g/jour) étaient suffisantes pour réduire l'activité de la glande surrénale sans entraîner de nécrose. Ce traitement a été appliqué pendant 1 à 2 ans à 4 diabétiques présentant une hypertrichose et à 4 sujets atteints d'un diabète difficile à équilibrer avec l'insulinothérapie seule. Quel que soit le cas, le mitotane associé au traitement hypoglycémiant a permis la normalisation de la glycémie pendant la durée du traitement.

1.3.2 – Carcinome à cellules de Leydig [Azer *et al.*, 1981]

Un cas traité a montré l'efficacité du mitotane chez un patient de 63 ans atteint d'un carcinome à cellules de Leydig. Le traitement entrepris a permis une rémission de la maladie et la disparition des métastases pulmonaires présentes.

1.3.3 – Adénome hypophysaire [Takamatsu *et al.*, 1981]

Le mitotane a été utilisé avec succès dans un cas de carcinome hypophysaire associé à une hypersécrétion d'ACTH chez une femme de 71 ans. La posologie de mitotane dans ce cas était de 1 à 4 g/jour en dose fractionnée.

1.4 – Intérêt du mitotane par rapport aux autres antinéoplasiques [Anonyme, 1989]

1.4.1 – Mitotane / Aminoglutéthimide

Le mitotane paraît être le médicament de choix pour le traitement de l'hyperplasie simple des glandes surrénales, du fait de sa meilleure tolérance et de sa plus grande maniabilité par rapport à l'aminoglutéthimide.

L'aminoglutéthimide, dont nous avons vu le mécanisme d'action, conserve des indications limitées aux carcinomes surrénaux et aux syndromes de Cushing paranéoplasiques en raison de sa rapidité d'action. Cependant, l'insuffisance surrénalienne

induite par l'aminoglutéthimide est très précoce et nécessite la mise en place d'un traitement substitutif dès la 24^e heure. D'autre part, il a été rendu responsable de cas de nécrose surrénalienne.

1.4.2 – Mitotane / Antinéoplasiques

En cas d'échec du mitotane dans le traitement du corticosurréalome, d'autres chimiothérapies peuvent être tentées, avec des taux de réponse analogues ayant été rapportés avec le cisplatine [Schteingart *et al.*, 1982], la suramine [Allolio *et al.*, 1989 – Dorfinger *et al.*, 1991] ou l'association de 5-fluorouracile, doxorubicine et cisplatine [Schlumberger *et al.*, 1991]. Leur efficacité pourrait être renforcée par l'administration conjointe de mitotane qui, *in vitro* limite l'apparition des protéines de résistance à ces chimiothérapies [Decker *et al.*, 1991]. Le mitotane entraînerait ainsi une augmentation de l'accumulation des agents chimiothérapeutiques dans les cellules tumorales et permettrait une amélioration de leur cytotoxicité [Bates *et al.*, 1991]. Reste à s'interroger sur le bénéfice d'une association aux antimétabolites de "chimio-modulateurs" tels que le mitotane, voie thérapeutique qui paraît la seule, à l'heure actuelle, de nature à permettre l'amélioration du pronostic des carcinomes surrénaux [Chapuis *et al.*, 1994].

Des réponses partielles ont également été observées lors d'un traitement par la doxorubicine seule, par le Peptichemio[®] (mélange d'oligopeptides [US]) et par l'association cyclophosphamide, vincristine, sémostine et bléomycine (analogue de la carmustine) [Collectif : Mitotane, 1993].

2 – Posologie et schéma thérapeutique [Collectif : Mitotane, 1993]

La posologie est adaptée en fonction du rapport bénéfice / risque.

2.1 – Posologie chez l'adulte

2.1.1 – Carcinome surrénalien

➤ Traitement d'attaque

Pour le traitement d'un corticosurréalome, la posologie initiale recommandée est de 3 à 6 g/24 heures le premier jour, fractionnée en 3 à 4 prises. Elle peut être augmentée très rapidement jusqu'à 8 à 12 g/24 heures. Une adaptation posologique tiendra compte de la réponse clinique et de l'importance des effets indésirables.

➤ Traitement d'entretien

Si une amélioration est obtenue, la dose administrée peut être diminuée jusqu'à un état d'équilibre satisfaisant correspondant à des doses de l'ordre de 3 à 5 g/24 heures.

La dose maximum tolérée varie de 2 à 16 g/24 heures.

La plus forte dose prescrite a été de 18 à 19 g/24 heures.

2.1.2 – Syndrome de Cushing

➤ Traitement d'attaque

La posologie initiale recommandée pour le traitement d'un syndrome de Cushing est de 3 à 6 g/24 heures fractionnée en 3 ou 4 prises. Elle peut être graduellement augmentée par paliers successifs d'une dizaine de jours jusqu'à 12 g/24 heures.

➤ Traitement d'entretien

La dose d'entretien est comprise entre 500 mg 2 fois par semaine et 2 g/24 heures [USPDI, 1984].

2.2 – Posologie chez l'enfant (Carcinome surrénalien)

La posologie du mitotane recommandée chez l'enfant est de 0,1 à 0,5 mg/kg/24 heures ou de 1 à 2 g/24 heures en doses fractionnées. Cette dernière posologie peut être augmentée progressivement jusqu'à 5 à 7 g/24 heures [USPDI, 1984].

2.3 – Posologie dans le cas d'une insuffisance hépatique

Bien qu'il n'existe aucun schéma thérapeutique précis, dans la plupart des études rapportées il est recommandé de diminuer la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique. En effet, le métabolisme hépatique du mitotane risque d'être perturbé et de provoquer une accumulation hépatique du principe actif [Collectif : Mitotane, 1993].

Dans tous les cas, il est recommandé d'instaurer le traitement en milieu hospitalier jusqu'à obtenir un état d'équilibre satisfaisant et, de poursuivre le traitement aux doses tolérées jusqu'à l'amélioration clinique du patient, généralement observée dans les trois premiers mois.

Il semble inutile de poursuivre le traitement, si aucune amélioration clinique n'est observée après 3 mois de traitement par le mitotane aux doses tolérées, bien que 10 % des patients aient présenté une réponse au traitement après 3 mois.

Un diagnostic et un traitement précoces augmentent la probabilité d'obtenir une réponse clinique [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

Toutefois, dans le traitement de la maladie de Cushing, il était habituel d'administrer le mitotane par cures de 6 mois à un an compte tenu de sa rémanence dans le cortex surrénalien [Luton *et al.*, 1979].

3 – Effets indésirables [Collectif : Mitotane, 1993]

Un très large pourcentage de patients traités avec du mitotane présentent au moins un type d'effets indésirables. Ces effets sont tous réversibles à l'arrêt du traitement ou après une réduction de posologie.

Les effets secondaires les plus fréquents sont d'ordre digestif, neurologique et cutané [Luton *et al.*, 1979].

3.1 – Effets endocriniens

Une insuffisance surrénalienne peut apparaître au cours du traitement par le mitotane. Il existe un risque d'insuffisance surrénalienne aiguë à partir du 15^e jour de traitement [Perlemuter, 1997]. Par conséquent, une hormonothérapie substitutive en gluco- et minéralocorticoïdes devra toujours être associée au traitement par le mitotane. 20mg par jour d'hydrocortisone doivent être administrés au patient pour prévenir les effets d'une inhibition totale de la sécrétion de corticoïdes.

En 1987, Robinson *et al.* publient un article dans lequel ils expliquent que les doses adéquates de glucocorticoïdes pourraient être évaluées par la surveillance des taux d'ACTH.

3.2 – Effets gastro-intestinaux

➤ **Nausées, vomissements et diarrhées** sont très fréquents avec le LYSODREN® : 80 % des patients souffrent de troubles digestifs. Cependant, cette mauvaise tolérance digestive n'est pas retrouvée lorsque le mitotane est présenté sous la forme gélule avec enrobage gastrorésistant d'acétylphthalate de cellulose, et ceci pour des doses allant souvent jusqu'à 14 g/24 heures [Luton *et al.*, 1973]. Cet excipient permet de limiter l'effet irritant du mitotane sur la muqueuse gastro-intestinale.

30 % des patients traités avec cette forme gélule ont présenté une anorexie et une tendance nauséuse [Bricaire *et al.*, 1976].

➤ **Hypersialorrhée** chez 1 patient sur 3. Cet effet est réversible une semaine après l'arrêt du traitement [Bricaire *et al.*,1975].

3.3 – Effets neurologiques

Les effets indésirables sont observés chez 40 % des sujets traités. Ces effets sont dose-dépendants.

Une étude sur 12 cas menée par Du Rostu en 1987 montre :

➤ **des effets mineurs** chez l'ensemble des patients :

- troubles thymiques incluant irritabilité, fatigue, troubles de la mémoire ou syndrome dépressif et se traduisant par une léthargie et une somnolence ;

- neuropathie périphérique ;

- syndrome vestibulaire central isolé ;

➤ **des effets majeurs** dans 50 % des cas, nécessitant l'arrêt du traitement. Il s'agit d'ataxie, de syndrome parkinsonien, de troubles de la vigilance, de confusion. Ces troubles neurologiques graves apparaissent dans la littérature à titre exceptionnel. D'autres effets ont été rapportés par certains auteurs décrivant des vertiges, des céphalées, des tremblements, des difficultés à s'exprimer, des myélopathies, des hallucinations, des psychoses, des encéphalopathies.

3.4 – Effets cutanés

Ces effets indésirables sont observés chez environ 15 % des patients traités. Ils ne semblent pas être dose-dépendants.

Un rash maculopapuleux transitoire a été décrit à plusieurs reprises. Dans quelques cas, cet effet peut persister chez des patients pendant toute la durée du traitement et justifier alors la prise d'antihistaminiques [Luton *et al.*, 1979].

3.5 – Autres effets décrits

Les troubles cités ci-dessous sont moins fréquents.

➤ **Effets cardiovasculaires** : - hypotension orthostatique ;

- hypertension ;

- flush [Martindale, 1993].

➤ **Effets oculaires [Reynolds, 1989]** : - altération visuelle ;

- diplopie ;

- opacité du cristallin ;

- rétinopathie ;

- hémorragie rétinienne (rare).

➤ **Effets génitaux** : - une gynécomastie associée à une augmentation de l'excrétion d'estriol a été rapportée par Schteingart *et al.* en 1980, chez 6 patients sur 36. Cet effet d'origine hypophysaire est provoqué par une hypersécrétion de la prolactine.

En 1979, il a été suggéré que le mitotane ou l'un de ses métabolites puisse avoir un effet « estrogène like » pouvant expliquer la survenue de gynécomastie chez 50 % des hommes traités. Cet effet pourrait également expliquer l'élévation du taux des protéines porteuses [Luton *et al.*, 1979] ;

- impuissance due à une défaillance testiculaire primaire (1 cas décrit par Sparagana en 1987) ;

- oligoménorrhée suivie d'aménorrhée (1 cas notifié par Naruse *et al.* en 1984).

➤ **Effets rénaux** : - néphrotoxicité se traduisant par quelques cas de cystites hémorragiques et quelques cas d'altération rénale pouvant se manifester par une albuminurie [Schteingart *et al.*, 1980].

➤ **Effets hépatiques** : à l'exception du risque de survenue de cholestase [Perlemuter, 1997], le mitotane est bien toléré, il n'altère pas les fonctions hépatiques. Cependant lors d'un

carcinome, la présence de métastases au niveau hépatique peut engendrer une accumulation du principe actif à ce niveau.

➤ **Effets hématologiques** : - leucopénie observée chez 3 patients sur 36 traités à long terme avec du mitotane [Schteingart *et al.*, 1980] ;

- augmentation du temps de saignement (1 cas rapporté en 1992 par van Aalderen *et al.*).

➤ **Autres manifestations observées** : - hyperthermie ;

- douleurs (myalgies) [Martindale, 1993] ;

- hypothyroïdie [Danowski *et al.*, 1964 – Schteingart *et al.*, 1980] ;

- hypertension intracrânienne (1 cas notifié par Marchaud *et al.* en 1987).

En 1975, on a rapporté le cas d'un patient souffrant d'un carcinome corticosurrénalien métastasé qui a développé **une maladie d'Addison** accompagnée d'une rémission clinique, après un traitement comportant du mitotane et du 5-fluorouracile [Ostuni *et al.*, 1975].

En 1990, l'apparition d'un **syndrome de Nelson** a été décrit chez un patient atteint d'un corticosurréalome, et répondant de façon spectaculaire au traitement par le mitotane. Cependant, la posologie administrée était faible comparée à celles utilisées antérieurement chez des patients pour lesquels une rémission totale avait été obtenue [Lim *et al.*, 1990]. Récemment, on a suggéré qu'une forte élévation de l'ACTH sous mitotane pouvait être un élément prédictif de la survenue d'un syndrome de Nelson [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994].

Généralement, la fréquence d'apparition de ces autres effets indésirables n'est pas précisée dans la littérature.

Certains auteurs ont rapporté des cas où le mitotane n'a pas pu être toléré et où le traitement a dû être suspendu à cause de l'apparition d'effets indésirables sévères.

En effet, en 1995, Andersen *et al.* ont déploré par la survenue de manifestations secondaires sérieuses gênant l'utilisation du mitotane, mais ils restaient convaincus qu'il était possible de maîtriser ces troubles par une adaptation posologique individuelle et une surveillance assidue du traitement.

Enfin, une partie des effets indésirables répertoriés a été attribuée à l'insuffisance surrénalienne secondaire à la prise du mitotane, et elle pourrait être contrôlée par une augmentation de la suppléance en glucocorticoïdes [Robinson *et al.*, 1987].

4 – Contre-indication

L'unique contre-indication absolue au mitotane est l'hypersensibilité à ce produit.

5 – Mises en garde et précautions d'emploi

5.1 – Insuffisance surrénalienne [Collectif : Mitotane, 1993]

Lors d'un stress ou d'un traumatisme sévère, le mitotane doit être temporairement arrêté et un traitement par glucocorticoïdes institué.

Compte tenu de l'action du mitotane, les doses du traitement substitutif peuvent être supérieures aux doses habituellement requises. En effet, le mitotane est responsable d'une accélération de la dégradation des glucocorticoïdes exogènes par induction des enzymes hépatiques [Hague *et al.*, 1989].

Enfin, il semble nécessaire d'augmenter les doses de glucocorticoïdes exogènes au cours du traitement par le mitotane. En 1991, on a tenté d'associer ce phénomène à une stimulation importante de la production de la CBG observée chez trois patients bénéficiant d'un traitement à long terme par le mitotane. L'augmentation de la CBG semblait être associée à une élévation de la liaison du cortisol plasmatique [Van Seters *et al.*, 1991].

5.2 – Grossesse

Au cours de la grossesse, l'innocuité du mitotane n'est pas établie. Il n'y a pas eu d'étude de tératogénicité du mitotane, ce qui contre-indique sa prescription au cours de la grossesse [Lubetzki, 1994], la grossesse au décours du traitement et dans les 2 ans qui suivent son arrêt, en raison de l'accumulation du mitotane dans le tissu adipeux [Luton *et al.*, 1979].

En 1978, une grossesse normale est décrite chez une femme souffrant d'une maladie de Cushing depuis l'âge de 17 ans. Cette patiente traitée successivement par une irradiation hypophysaire, une surrénalectomie bilatérale partielle et par mitotane, présente à 32 ans le tableau typique d'un syndrome de Nelson. Sous traitement substitutif par corticoïdes, elle commence à 38 ans une première grossesse dont le déroulement est harmonieux, et donne naissance par césarienne à un enfant normal [Leiba *et al.*, 1978].

En 1989, un cas de tératogénicité est rapporté. Une femme également atteinte de la maladie de Cushing commence une grossesse alors qu'elle est traitée par mitotane. Elle subit une interruption thérapeutique de grossesse. L'examen histopathologique de l'embryon de 42 jours révèle une ébauche corticale dysmorphique caractérisée par des sympathoblastes pycnotiques. On suggère alors que le mitotane puisse affecter la viabilité des sympathoblastes migrants [Leiba *et al.*, 1989].

En conclusion, une contraception efficace doit être prescrite à la femme traitée par mitotane. Les pilules microdosées ne sont pas conseillées à cause de l'induction enzymatique. On préfère généralement une contraception mécanique, car les estroprogestatifs macrodosés sont à éviter sur ce terrain [Luton *et al.*, 1979].

Chez la femme enceinte, il ne faut débiter un traitement par mitotane qu'après avoir évalué les avantages thérapeutiques pour la mère et les conséquences pour l'enfant [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997].

5.3 – Allaitement

L'excrétion du mitotane dans le lait maternel n'est pas démontrée. Cependant, pour éviter l'apparition d'effets indésirables majeurs chez l'enfant, il est recommandé d'arrêter le traitement pendant l'allaitement ou, d'interrompre l'allaitement lorsqu'un traitement par mitotane doit être entrepris chez la mère [Collectif : Mitotane, 1993].

5.4 – Autres précautions d'emploi [Collectif : Mitotane, 1993]

Les patients traités avec le mitotane devront être mis en garde contre l'apparition de vertige, de somnolence, de léthargie et des autres effets indésirables au niveau du système nerveux central, afin d'éviter une altération du métabolisme du principe actif et un risque d'accumulation. De plus, la diminution de la vigilance attachée à l'emploi de ce produit peut rendre dangereuse la conduite automobile ou l'utilisation de machines.

6 – Interactions médicamenteuses

L'effet inducteur enzymatique du mitotane peut nécessiter l'ajustement des doses de médicaments co-prescrits à métabolisme hépatique (estroprogestatifs, surtout microdosés, antivitamines K) [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Un autre mécanisme pharmacologique proscrit l'utilisation simultanée du mitotane et de la spironolactone.

6.1 – Mitotane / Spironolactone

La spironolactone entraîne une inhibition des effets pharmacologiques du mitotane

Une femme de 65 ans présentant un syndrome de Cushing a reçu pendant 5 mois 3g/jour de mitotane, 50 mg de spironolactone 4 fois par jour ainsi que du chlorpropamide, de la digoxine et du furosémide. Durant ce traitement, la cortisolémie est restée élevée et la stimulation par l'ACTH sans effet. D'autre part, la patiente ne présentait aucun des effets

indésirables du mitotane. Ceux-ci apparaissent dès la suppression du traitement par la spironolactone [Wortsman *et al.*, 1977].

6.2 – Mitotane / Warfarine

En 1976, Touitou estimait qu'en raison des risques de nécrose hémorragique surrénalienne, tout traitement anticoagulant associé au mitotane devait être évité.

Actuellement, l'attention est portée sur l'interaction pharmacodynamique. Une administration concomitante de mitotane et de warfarine provoque une diminution de l'effet anticoagulant de la warfarine. Une augmentation de la dose de warfarine est nécessaire pour maintenir le taux de prothrombine à une valeur thérapeutique [Cuddy *et al.*, 1986].

La surveillance du traitement associé porte sur la détermination régulière du taux de prothrombine.

7 – Surveillance du traitement [Pharmacie Centrale des Hôpitaux, 1997]

Pour surveiller l'efficacité du traitement, en plus des critères cliniques et radiologiques qui permettent d'apprécier réciproquement l'amélioration des signes trophiques et de l'état général, la diminution de la taille de la tumeur, les paramètres biologiques les plus performants sont le cortisol salivaire et le cortisol libre urinaire. Le cortisol plasmatique et les 17-hydroxystéroïdes urinaires sont de mauvais marqueurs : le premier est augmenté par l'élévation de la CBG, les seconds sont abaissés en raison de la modification du catabolisme du cortisol par le mitotane [Mosnier-Pudar *et al.*, 1994]. Cependant, pour le suivi thérapeutique d'un traitement par le mitotane, la plupart des cliniciens recommandent la détermination :

- de la cortisolémie à 8 heures du matin ;
- de la concentration urinaire de cortisol libre ;

➤ de la concentration urinaire des 17-hydroxystéroïdes sur les urines de 24 heures.

Un examen neurologique est préconisé chez les patients traités pendant une période supérieure à deux ans, du fait des effets indésirables au niveau du système nerveux central.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, il est recommandé d'effectuer une surveillance régulière des paramètres de la fonction hépatique.

Enfin, et en dépit des réserves émises sur la corrélation entre les taux sériques du mitotane et son efficacité, le dosage plasmatique du mitotane est couramment pratiqué dans le cadre de la surveillance du traitement ; certains auteurs estiment même que la surveillance des taux sériques du mitotane durant le traitement est impérative [Van Slooten *et al.*, 1984], d'autres que le mitotane est efficace uniquement lorsque des taux sériques élevés peuvent être obtenus [Haak *et al.*, 1994]. Plusieurs techniques sont utilisées pour doser le mitotane :

- la Chromatographie en Phase Gazeuse associée à la détection par capture d'électrons [Benecke *et al.*, 1987] ;

- la Chromatographie en Phase Gazeuse associée à la spectrophotométrie de masse [Inouye *et al.*, 1987] ;

- la Spectrophotométrie UV [US Pharmacopeia XXII, 1989] ;

- la Chromatographie Liquide Haute Performance [Andersen *et al.*, 1995].

CHAPITRE IV

DOSSIERS CLINIQUES

Pour terminer ce travail, les dossiers cliniques de deux sujets traités par le mitotane dans le Service d'Endocrinologie du CHRU de Limoges sont rapportés. L'intérêt est naturellement porté sur la prise du mitotane, le bénéfice constaté, les effets indésirables relatés. Le 1^{er} patient est atteint d'un corticosurréalome, le second souffre d'une maladie de Cushing.

A – UN CORTICOSURRENALOME

1 – Présentation du patient

Madame DUL. Marie-France, née en 1956, infirmière, est hospitalisée en 1990 pour un corticosurréalome. Ses antécédents familiaux ne sont pas précisés. On note *dans ses antécédents personnels médicaux* des allergies alimentaire (fraises) et médicamenteuse (GLIFANAN[®]), un goître simple découvert en 1975, et traité par L-THYROXINE[®] pendant 2 ans, et *dans ses antécédents personnels chirurgicaux* une appendicectomie en 1974.

2 – Histoire de la maladie

Septembre - Octobre 1990 : la patiente a 34 ans.

✧ *Symptomatologie*

Elle présente depuis le début de l'année, une symptomatologie clinique évoquant un syndrome de Cushing avec hyperandrogénie.

Elle arbore, en plus d'une asthénie importante :

- *des troubles morphologiques* tels qu'un faciès lunaire, une érythrose faciale, un début de "bosse de bison", une discrète amyotrophie des membres inférieurs, une acné du visage, une hyperpilosité au niveau du visage, du thorax, de l'abdomen et de la face interne des cuisses. On note cependant l'absence de vergetures pourpres ;

- *des troubles organiques* tels qu'une tension artérielle très élevée, entre 19-20 de maxima et 11 de minima, s'accompagnant de céphalées intenses, des troubles des règles aggravées récemment avec spanioménorrhée.

✧ *Biologie*

La NFS retrouve une polyglobulie majeure à $6,13.10^6$ hématies/ μ l (*valeur normale comprise entre 4,2 et $5,5.10^6$ Hématies/ μ l*) avec macrocytose : l'hémoglobine est à 20,7 g/100ml (*valeur normale comprise entre 12 et 16 g/100ml*), l'hématocrite à 61,7 % (*valeur normale comprise entre 38 et 47 %*), le VGM à $100,6 \mu\text{m}^3$ (*valeur normale comprise entre 85 et $95 \mu\text{m}^3$*).

L'ionogramme sanguin et la glycémie sont normaux.

✧ *Diagnostic positif*

L'aspect clinique étant très évocateur d'un syndrome de Cushing, il est réalisé un bilan surrénalien :

➤ *le cortisol libre urinaire des 24 heures* est très élevé : **500 μ g/24 heures** (*valeur normale comprise entre 30 et 130 μ g/24 heures*) ;

➤ *le cortisol plasmatique à 8 heures* est élevé : **23 μ g/100ml** (*valeur normale inférieure comprise entre 10 et 25 μ g/100ml*), *son cycle nyctéméral* est rompu :

cortisolémie à 4 heures : 23 μ g/100ml ;

cortisolémie à 8 heures : 25 μ g/100ml ;

cortisolémie à 16 heures : 23 μ g/100ml.

Le dosage des androgènes plasmatiques révèle des taux de **S-DHEA à 9224 ng/ml** (*valeur normale comprise entre 1000 et 3000 ng/ml*), de **delta 4-androstènedione supérieur à 810 ng/100ml** (*valeur normale comprise entre 60 et 250 ng/100ml*) et **testostérone libre à 23 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 0,8 et 3 pg/ml*).

L'ARP (Activité Rénine Plasmatique) à **25 ng/l** (*valeur normale comprise entre 7 et 20 ng/l*) et l'aldostérone à **162 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 0 et 200 pg/ml*) sont normales, et normalement stimulables par l'effort : ARP à **42 ng/l** (*valeur normale comprise entre 7 et 41 ng/l*), aldostérone à **397 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 200 et 400 pg/ml*).

✧ *Diagnostic étiologique*

➤ *Imagerie*

L'échographie retrouve une tumeur surrénalienne droite de 14 cm sur 8.5 cm de diamètre. La TDM des aires surrénaliennes, sans et avec injection, confirme un volumineux processus tumoral de la glande surrénale droite.

➤ *Explorations hormonales à visée étiologique*

Le dosage de l'ACTH plasmatique [**inférieur à 1,6 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 0 et 100 pg/ml*)], le test de freinage fort, le test à la METOPIRONE[®], le test à la CRH sont en faveur d'un hypercorticisme non ACTH- dépendant.

Test de freinage fort : il montre une hypersécrétion non freinable.

- ACTH plasmatique : **15 pg/ml** ;
- cortisolémie : **20µg/100ml** ;
- cortisol libre urinaire : **359 µg/24 heures** ;
- Delta-4 androstènedione plasmatique : **supérieur à 800 ng/100ml** ;
- S-DHEA plasmatique : **10985 ng/ml** .

Test à la METOPIRONE®: il montre l'absence d'élévation des dérivés urinaires, et l'absence d'élévation de l'ACTH.

- Composé S plasmatique : **80 ng/ml** ;
- ACTH plasmatique : **inférieur à 80 pg/ml** ;
- Cortisolémie : **3,5 µg/100ml**.

Test à la CRH : il montre une réponse suffisante de l'ACTH et du cortisol.

	Cortisolémie	ACTH plasmatique
A 8 heures 30	21 µg/100ml	6 pg/ml
A 9 heures 30	17 µg/100ml	11 pg/ml
A 10 heures	21 µg/100ml	23 pg/ml

➤ *Résultats*

L'hormonologie statique et dynamique confirme l'hypercorticisme. L'hypersécrétion d'androgènes et les examens d'imagerie font suspecter **un corticosurrénaome**.

Avant l'intervention chirurgicale, la patiente est préparée médicalement dans le Service d'Endocrinologie par l'administration de NIZORAL® à la dose de 600 mg/jour (répartie en 3 prises de 200 mg) pendant 15 jours. Ce médicament à visée freinatrice surrénalienne est arrêté la veille de l'intervention : le cortisol libre urinaire est à **388 µg/24 heures**.

Des saignées sont réalisées pour lutter contre la polyglobulie.

A la fin du mois d'octobre, la patiente subit une surrénalectomie droite. La tumeur pèse 484,2 g. L'examen anatomo-pathologique montre d'indiscutables caractères de malignité. Le diagnostic est alors certain, cependant le bilan d'extension est rassurant. Un traitement substitutif à base d'hydrocortisone (40 mg/jour) est mis en place.

3 – Evolution : utilisation du mitotane

Novembre 1990

Les céphalées liées au départ à la polyglobulie ont disparu, la tension artérielle se normalise [14/7]. L'asthénie et les troubles trophiques liés à l'hypercortisolisme persistent normalement. L'hyperandrogénie semble s'améliorer.

Décembre 1990

Un mois et demi après l'intervention, l'évolution est satisfaisante : les signes cliniques et biologiques de l'hypercorticisme se sont, pour la plupart, améliorés.

- Cortisolémie à 8 heures : **10 µg/100ml** ;
- Cortisolémie à 12 heures : **7,3 µg/100ml** ;
- Cortisolémie à 16 heures : **3,5 µg/100ml** ;
- Cortisolémie à 20 heures : **2,7 µg/100ml** ;
- Cortisolémie à 24 heures : **1 µg/100ml** ;
- Cortisol libre urinaire : **50 µg/24heures** ;
- 17-cétostéroïdes urinaires : **4,2 mg/24 heures** ;
- 17-hydroxystéroïdes urinaires : **3,6 mg/24heures** ;
- Delta-4 androstènedione plasmatique : **147 ng/100ml** ;
- S-DHEA : **inférieur à 100 ng/ml** ;
- Composé S : **3,90 ng/ml** (*valeur normale inférieure à 80 g/ml*).

Le pronostic à long terme reste cependant péjoratif, et l'éventualité d'un traitement par le mitotane est alors discutée.

Février 1991

Pour essayer d'améliorer le pronostic, un traitement par le mitotane est mis en route à la posologie de 7,5 g/jour (15 gélules par jour réparties en 3 prises au moment des repas). La patiente reçoit toujours une substitution quotidienne par 20-30 mg d'hydrocortisone. Il est instauré une substitution minéralocorticoïde avec du FLORINEF® (1/2 comprimé le matin). Une surveillance régulière neurologique et hépatique est prévue.

Avril 1991

La patiente présente une cytolyse hépatique avec des TGO et des TGP multipliées respectivement par 3,5 et 8 fois la normale (*valeur normale inférieure à 30 UI/l*). La posologie du mitotane est réduite à 4,5 g/jour (9 gélules par jour). La diminution des TGO à 96 UI/l et TGP à 179 UI/l lors de l'adaptation posologique du mitotane confortent les cliniciens dans l'idée que la cytolysé hépatique est liée à la prise de mitotane.

La patiente présente une triglycéridémie élevée à 2 mmol/l (*valeur normale comprise entre 0,46 et 1,48 mmol/l*) et une cholestérolémie élevée à 7,87 mmol/l (*valeur normale inférieure à 5,16 mmol/l*).

Juin 1991

Des dosages sériques du mitotane (o,p'-DDD) et de son métabolite sont réalisés le matin à jeun, avant la prise du produit. Les résultats sont respectivement pour l'o,p'-DDD et l'o,p'-DDE de 14,47 et de 0,81 µg/ml. Cependant, aucune interprétation ne les accompagne : les cliniciens jugent inutile de faire un nouveau dosage du mitotane.

La réduction de posologie a permis une amélioration des paramètres hépatiques qui sont, à cette date très modérément perturbés.

Septembre 1991

La posologie du mitotane est réaugmentée à 5 g/jour (10 gélules par jour) car une enquête dans le cadre de la Médecine du Travail montre qu'il est possible que les perturbations hépatiques notées au mois d'avril aient été liées à un problème viral (sérologie en faveur d'un antécédent d'hépatite B).

Octobre 1991

La posologie du mitotane est augmentée à 6 g/jour (12 gélules par jour).

Décembre 1991 - Janvier 1992

Les cliniciens notent une altération de l'état général (asthénie, diminution de l'appétit, perte pondérale, diminution de la force musculaire, dysarthrie) s'accompagnant de troubles de l'élocution et de l'équilibre.

Le bilan pratiqué ne retrouve aucun élément pouvant faire craindre une récurrence ou une métastase de la pathologie surrénalienne. Le bilan neurologique n'avance aucun argument en faveur d'une affection démyélinisante ou d'une hérédodégénérescence. L'hypothèse de diagnostic reste axée sur une possible toxicité médicamenteuse. Les doses de mitotane sont réduites à 3 g/jour (6 gélules par jour).

Octobre 1993

Une hypothyroïdie fruste périphérique est découverte. Elle est substituée par la prise de LEVOTHYROX 25[®].

4 – Conclusion

En juin 1997 (8 ans après l'opération), le bilan néoplasique est rassurant : il n'existe pas de reprise clinique, biologique ou radiologique de la maladie. La posologie du mitotane

est maintenue à 6 g/jour et la substitution gluco- et minéralocorticoïde. Les troubles neurologiques ont disparu. La patiente ne présente plus aucun signe Cushingoïde, ni hirsutisme. Elle alterne les phases où son état général est excellent, lui permettant une reprise de son travail à temps plein et les périodes d'asthénie marquée, de tendance nauséuse et anorexique, de symptômes digestifs de type sub-occlusifs marquant de discrètes poussées d'insuffisance surrénalienne et imposant une reconsidération régulière de la substitution minéralo- et glucocorticoïde fluctuant respectivement entre 20 et 40 mg/jour et 25 à 50 µg/jour.

Le traitement par le mitotane est dans ce cas relativement bien toléré : les effets indésirables endocriniens, gastro-intestinaux, neurologiques et hépatiques ont été rapidement maîtrisés par une adaptation posologique adéquate. Le rapport bénéfice / risque paraît bon.

B – UNE MALADIE DE CUSHING

1 – Présentation du patient

Monsieur CHA. Jean-Marie, né en 1943, représentant, souffre d'une maladie de Cushing découverte en 1980. Père de deux enfants, il présente une hypertension artérielle traitée par CATAPRESSAN®. Il n'a pas d'antécédents familiaux particuliers. On note *dans ses antécédents personnels* une cryptorchidie bilatérale opérée à l'âge de 11 ans.

2 – Histoire de la maladie

Août - Septembre 1980 : le patient a 37 ans.

✧ *Symptomatologie*

A cette date, il présente un tableau clinique sévère, les premiers symptômes étant apparus en décembre 1979. Il affiche :

- *des troubles morphologiques* importants tels qu'une prise pondérale de répartition facio-tronculaire, une érythrose du visage, une fragilité cutanée, une ébauche de

“bosse de bison”, une amyotrophie diffuse prédominante à la ceinture pelvienne, de discrets oedèmes des membres inférieurs et une acné de la face, du thorax et du dos. On remarque l'absence de vergetures caractéristiques et l'absence de gynécomastie ;

- *des troubles organiques* tels qu'une hypertension artérielle à 15/9, une insomnie, une diminution de la libido, une impuissance.

Une asthénie se surajoute à la symptomatologie déjà conséquente.

✧ *Biologie*

La NFS révèle une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à 10600 leucocytes/ μ l (*valeur normale comprise entre 4000 et 10000 leucocytes/ μ l*) dont 85 % de neutrophiles (*valeur normale comprise entre 45 et 70 %*), le bilan lipidique une hypercholestérolémie à 2,90 g/l (*valeur normale inférieure à 2 g/l*).

L'ionogramme sanguin, la glycémie, la fonction rénale sont normaux.

✧ *Diagnostic positif*

Le dosage des hormones surrénaliennes prouvent l'hypercorticisme.

➤ *Le cortisol plasmatique à 8 heures* est très élevé : 26,6 μ g/100ml (*valeur normale inférieure à 20 μ g/100ml*), *son cycle nyctéméral* est cassé :

- cortisolémie à 8 heures : 26,6 μ g/100ml ;
- cortisolémie à 12 heures : 29,1 μ g/100ml ;
- cortisolémie à 18 heures : 28,2 μ g/100ml ;
- cortisolémie à 24 heures : 28,6 μ g/100ml.

➤ *Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes urinaires* sont dosés respectivement à 28,4 mg/24 heures (*valeur normale comprise entre 12 et 20 mg/24 heures*) et 53 mg/24 heures (*valeur normale comprise entre 3 et 9 mg/24 heures*).

➤ L'hormonémie complémentaire révèle des taux plasmatiques de :

- Composé S à **2,4 ng/ml** (*valeur normale inférieure à 80 ng/ml*) ;
- DHEA à **2,3 ng/ml** (*valeur normale comprise entre 4 et 6 ng/ml*) ;
- Testostérone à **1,1 ng/ml** (*valeur normale comprise entre 4 et 10 ng/ml*).

L'ARP à **0,47 ng/ml/heure** (*valeur normale comprise entre 0,2 et 3 ng/ml/heure*) et l'aldostérone à **72 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 0 et 200 pg/ml*) sont normales et normalement stimulables par l'effort : ARP à **0,93 ng/ml/heure**, aldostérone à **93 pg/ml**.

✧ *Diagnostic étiologique*

➤ *Imagerie*

L'urographie intraveineuse avec néphrotomographie précoce met en évidence une augmentation modérée bilatérale des loges surrénaliennes. L'échographie surrénalienne est normale. La scintigraphie surrénalienne à l'iodo-cholestérol montre une fixation bilatérale et symétrique du traceur.

La TDM cérébrale ne révèle aucune anomalie. La radiographie de la selle turcique exhibe cependant une légère ballonnisation de cette dernière.

➤ *Explorations hormonales à visée étiologique*

Le dosage de l'ACTH plasmatique et l'étude de son cycle nyctéméral, le test de freinage fort, le test à la METOPIRONE[®], le test à la LVP écartent un hypercorticisme d'origine surrénalienne.

Dosage de l'ACTH plasmatique et étude de son cycle nyctéméral

- ACTH à 8 heures : **55 pg/ml** (*valeur normale comprise entre 0 et 100*) ;

- ACTH à 12 heures : **65 pg/ml** ;

- ACTH à 18 heures : **105 pg/ml** ;

- ACTH à 24 heures : **120 pg/ml**.

Test de freinage fort

- 17-cétostéroïdes urinaires : **13,03 mg/24 heures** ;

- 17-hydroxystéroïdes urinaires : **6,52 mg/24 heures** ;

- Delta-4 androstènedione plasmatique : **51 ng/100 ml** ;

- DHA plasmatique : **0,70 ng/ml**.

Test à la METOPIRONE®

- Composé S plasmatique : **il passe à 125 ng/ml** ;

- ACTH plasmatique : **il passe de 80 à 385 pg/ml** ;

- 17-cétostéroïdes urinaires : **34,52 mg/24 heures (le 1^{er} jour)** ;

50,06 mg/24 heures (le 2^e jour) ;

- 17-hydroxystéroïdes urinaires : **56,7 mg/24 heures (le 1^{er} jour)** ;

92,28 mg/24 heures (le 2^e jour).

Test à la LVP

	Cortisolémie	ACTH plasmatique
- A T ₀	28,6 µg/100ml	110 pg/ml
- A 30 minutes	35 µg/100ml	155 pg/ml
- A 60 minutes	42 µg/100ml	220 pg/ml
- A 120 minutes	45,2 µg/100ml	135 pg/ml

➤ Résultats

Les examens d'imagerie en accord avec la batterie de tests statiques et dynamiques sont en faveur d'une maladie de Cushing hypophysaire. L'approche thérapeutique choisie est un traitement médical avec le mitotane.

3 – Evolution : utilisation du mitotane**Octobre 1980**

La thérapeutique par le mitotane est mise en route à la dose de 10 g/jour (20 gélules par jour réparties en 4 prises de 5 gélules à 5, 12, 17 et 22 heures).

Au 15^e jour du traitement, il est noté des signes tels qu'une asthénie plus importante et une diarrhée, laissant présumer une éventuelle insuffisance surrénalienne. Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes urinaires effectués à cette date sont à **17,8 et 31,1 mg/24 heures**. 30 mg d'hydrocortisone sont donc associés au mitotane .

Les troubles digestifs ne cèdent pas, ils sont soulagés par la prise d'un antiacide, protecteur de la muqueuse oesogastroduodénale (MAALOX[®] à raison de 3 cuillères à soupe par jour). L'anorexie constatée s'accompagne d'une perte du goût des aliments.

Janvier 1981

Les signes cliniques de l'hypercorticisme persistent. Le patient présente en plus à cette date des tassements vertébraux lombaires imposant l'institution d'un traitement par PROFENID[®] injectable, FLUORURE DE SODIUM[®] et DEDROGYL[®].

D'autre part, les phosphatases alcalines sont à **212 UI/l** (*valeur normale inférieure à 115 UI/l*) et le cholestérol total est à **8,5 mmol/l** (*valeur normale inférieure à 5.16mmol/l*).

Parallèlement, un bilan hormonal rapide montre une diminution des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes urinaires à **9,1 et 6,5 mg/24 heures**.

Février 1981

Une régression des troubles morphologiques est appréciée, tandis que l'hypertension artérielle persiste à **20/10** : la posologie du CATAPRESSAN[®] est augmentée. Les phosphatases alcalines sont toujours élevées (**178 UI/l**). De plus, il apparaît un eczéma prurigineux au niveau du visage, du dos, des bras, persistant malgré un traitement corticoïde local.

Une nouvelle TDM hypophysaire ne montre pas d'adénome visible, ni de néoformation suprasellaire. Par contre, une petite calcification latéro-postérieure droite à la selle turcique est notée.

Les 17-cétostéroïdes et les 17-hydroxystéroïdes urinaires sont à **7 et 5 mg/24 heures**. L'ACTH plasmatique réalisé à 8 et 20 heures est **supérieur à 730 pg/ml**, la cortisolémie à 20 heures est à **27,9 µg/ml** (ce dosage est effectué sous 20mg d'hydrocortisone).

Mars 1981

Le prurit généralisé, l'asthénie, l'anorexie persistent. Par ailleurs, une mélanodermie discrète est remarquée, siégeant au niveau de la commissure des lèvres, des gencives, du cou, des mamelons.

Les lombalgies ont complètement disparu.

Avril 1981

Le patient présente une poussée d'insuffisance surrénalienne aiguë, alors qu'il est sous 10 g de mitotane et 25 mg d'hydrocortisone par jour. Les circonstances déclenchantes semblent être une activité physique plus importante et l'élévation de la température atmosphérique.

Après 6 mois complets de traitement par le mitotane, les signes d'insuffisance surrénalienne associent une asthénie très importante, une diarrhée, des nausées et une mélanodermie. Un traitement classique d'insuffisance surrénalienne est alors institué, et l'arrêt du mitotane est décidé.

A l'arrêt du mitotane : ➤ des dosages hormonaux montrent une cortisolémie :

- à 6,3 µg/100ml à 8 heures ;
- à 7,5 µg/100ml à 12 heures ;
- à 7 µg/100ml à 16 heures ;
- à 6,8 µg/100ml à 20 heures ;
- à 6,3 µg/100ml à 24 heures,

un ACTH plasmatique à 8 heures **supérieur à 800 pg/ml**, des 17-cétostéroïdes et des 17-hydroxystéroïdes urinaires à **2,58 et 4,87 mg/24 heures**.

➤ de nouveaux tests à la METOPIRONE® et à la LVP sont réalisés :

Test à la METOPIRONE®

- 17-cétostéroïdes urinaires : **3,47 mg/24 heures** (le 1^{er} jour) ;
2,19 mg/24 heures (le 2^e jour) ;
- 17-hydroxystéroïdes urinaires : **3,94 mg/24 heures** (le 1^{er} jour) ;
1,96 mg/24 heures (le 2^e jour).

Test à la LVP

	Cortisolémie	ACTH plasmatique
A T ₀	6,8 µg/100ml	supérieur à 800 pg/ml
A 30 minutes	6,3 µg/100ml	supérieur à 800 pg/ml
A 60 minutes	6,1 µg/100ml	supérieur à 800 pg/ml

5 jours après l'arrêt du mitotane, l'eczéma disparaît.

4 – Conclusion

Ce sujet atteint d'une maladie de Cushing, a été traité pendant 6 mois par le mitotane à des doses assez fortes, mais relativement bien supportées. Une nette amélioration de l'état général s'accompagnant d'une disparition complète de la symptomatologie Cushingienne et d'une régression progressive de la mélanodermie est observée.

Cependant, devant la crainte du clinicien face à une éventuelle rechute, crainte justifiée par la période assez longue qui a été observée pour obtenir une efficacité du mitotane, et devant la persistance du taux d'ACTH à des valeurs élevées, le patient subit une intervention hypophysaire en novembre 1981 qui permet l'exérèse d'un adénome hypophysaire corticotrope. Elle est complétée par une radiothérapie hypophysaire de mars à avril 1982 en raison du taux important d'ACTH.

Ces différentes approches thérapeutiques stabilisent la maladie de Cushing, le taux d'ACTH permettant d'en apprécier l'évolutivité.. En 1984, le patient reprend son travail à temps plein.

Depuis, une baisse progressive du taux d'ACTH est observée (**taux stable à 78 pg/ml**), associée à une persistance de l'insuffisance surrénalienne sans atteinte des autres axes hypophysaires. Le patient reçoit toujours une substitution glucocorticoïde à base

d'hydrocortisone à la dose de 20 mg par jour Par ailleurs, l'hypertension artérielle traitée par une bithérapie (LOXEN[®] et CATAPRESSAN[®]) est bien contrôlée (15/9).

Le dernier bilan datant de 1996 est satisfaisant.

CONCLUSION

Le mitotane peut être utilisé pour ses effets anticortisolique et cytostatique dans le traitement du corticosurréalome, son emploi dans la maladie de Cushing est plus discutable, compte-tenu de l'essor des techniques neurochirurgicales hypophysaires. Son action anti-glucocorticoïde le rend utile dans toutes les formes de syndrome de Cushing, le plus souvent brièvement en préparation à la chirurgie, mais parfois au long cours.

Bien que des molécules récentes telles que le kétoconazole révèlent pour les mêmes indications une efficacité intéressante et de rares effets secondaires, le mitotane fait toujours l'objet d'études cliniques et biochimiques.

Certains auteurs n'hésitent pas à le considérer comme "un médicament de choix pour les patients présentant un corticosurréalome inopérable, récidivant et métastasé" [Haak *et al.*, 1994], "un agent adrénolytique de valeur dans le traitement du carcinome surrénalien et du syndrome de Cushing" [Cai *et al.*, 1995].

D'autres étudient encore son mécanisme d'action et les bases de sa toxicité, en vue de développer des analogues du mitotane dont l'efficacité serait plus constante et les effets indésirables mieux contrôlés.

Toutefois, il faut encore rester réservé car le pronostic du corticosurréalome est sombre, même si dans de rares cas, la durée de survie peut être significative chez les patients recevant du mitotane.

Par ailleurs, le mitotane trouve aussi toute son importance dans l'usage vétérinaire: il représente le médicament le plus couramment utilisé pour traiter les Chiens atteints d'un hypercorticisme hypophysaire, et l'issue est favorable dans la plupart des cas [Peterson *et al.*, 1997].

ANNEXE

METHODE D'ANALYSE DU MITOTANE
[Hoechst Marion Roussel, 1998]

A – ESSAIS D'IDENTITE

1 – Caractères physiques

1.1 – Caractères organoleptiques

L'aspect, la couleur, l'odeur et la saveur du produit obtenu sont confrontés à ceux décrits pour le produit de référence.

1.2 – Constantes physiques [III-A-2.2 – Propriétés physico-chimiques]

1.2.1 – Densité

1.2.2 – Solubilité

On dissout 0.100 g de la substance à examiner dans une quantité suffisante d'alcool pour donner 10 ml. La solution obtenue doit être limpide et incolore.

1.2.3 – Point de fusion

Ce test doit être effectué sur la substance à examiner, pulvérisée et séchée 24 heures en dessiccateur sous vide sur gel de silice, dans les conditions suivantes : on introduit la poudre ainsi traitée dans un tube capillaire que l'on place dans un bain-marie d'huile dont la température est contrôlée électroniquement.

- La hauteur de la substance à examiner, tassée dans le capillaire est de 3 mm.
- La température d'introduction s'élève à 65°C.
- La montée de température est réglée à 3°C par minute jusqu'à 70°C. A partir de 70°C, elle n'est plus que de 1°C par minute. On note la température de la fusion finale.

1.2.4 – Spectrométrie

✧ Spectre ultraviolet (UV)

Dans une fiole jaugée de 100 ml, on introduit 0.050 g de substance à examiner, soit m grammes. On dissout dans de l'alcool et on complète au volume avec le même solvant. On prélève 20 ml de cette solution et on dilue à 50 ml avec le même solvant. Soit la solution A.

➤ On trace le spectre de cette solution sur spectrophotomètre, en cuve de 1 cm, de 220 à 300 nm. La solution présente un maximum entre:

259 et 262 nm, soit E1;

265 et 268 nm, soit E2;

273 et 276 nm, soit E3.

Les limites suivantes doivent être respectées pour les rapports suivants: E1/E2 doit être compris entre 0.84 et 0.89, et E3/E2 entre 0.66 et 0.71.

➤ On prélève 5 ml de solution A et on dilue à 100 ml avec de l'alcool. Cette solution présente un maximum d'absorption entre 228 et 231 nm. Soit A l'absorbance lue. L'absorbance spécifique est voisine de 530.

$\frac{1\%}{A} = \frac{A \times 100 \times 100 \times 50}{m \times 20 \times 5 \times 100} \quad \text{soit} \quad \frac{A \times 50}{m}$

✧ Spectre infrarouge (IR)

En dispersion dans l'huile de vaseline pure pour IR, le spectre du produit doit être comparable à celui obtenu avec le produit de référence.

2 – Caractères chimiques

✧ Mise en évidence du chlore contenu dans la molécule de mitotane

On effectue une combustion dans l'oxygène sur 0.005 g de substance à examiner. On recueille les produits de la combustion dans 0.2 ml d'hydroxyde de sodium 0.01 N et 10 ml d'eau purifiée. On acidifie la solution obtenue par de l'acide nitrique environ 2 M. On ajoute

quelques gouttes de solution de nitrate d'argent 0.1 N. Le précipité blanc obtenu est soluble dans l'ammoniaque diluée.

B – ESSAIS DE PURETE

On recherche et, éventuellement on dose les impuretés contenues dans la poudre à étudier. Il n'est pas indispensable d'avoir une pureté totale : certaines impuretés sont banales ; on en tolère la présence si elles ne dépassent pas une certaine limite.

1 – Impuretés minérales

1.1 – Chlorures

Le taux doit être inférieur ou égal à 0.025 g pour 100 g de substance à examiner.

On agite 1.4 g de substance à examiner avec 40 ml d'eau purifiée pendant 10 minutes. On filtre en utilisant un filtre orange Durieux N°122 rincé à l'eau purifiée. A 20 ml de filtrat, on ajoute 6 ml d'acide nitrique dilué environ 2 M, puis on complète à 40 ml avec de l'eau purifiée. On ajoute 1 ml de nitrate d'argent 0.1 N et on mélange.

Après 5 minutes de contact à l'abri de la lumière, si une opalescence apparaît, elle ne devra pas être plus intense que celle d'une solution témoin obtenue en traitant dans les mêmes conditions 0.5 ml d'acide chlorhydrique 0.01 N additionné de 8 ml d'acide nitrique environ 2 M et complété à 40 ml avec de l'eau purifiée.

1.2 – Sulfates

Le taux doit être inférieur ou égal à 0.025 g pour 100 g de substance à examiner.

On agite 2 g de substance à examiner avec 40 ml d'eau distillée pendant 30 minutes. On filtre. A 20 ml de filtrat, on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique dilué 2 N, puis on complète à 40 ml avec de l'eau distillée. On ajoute 2 ml de solution de chlorure de baryum à 12 g pour 100 ml. On mélange.

Après 10 minutes de contact, si une opalescence apparaît, elle ne devra pas être plus intense que celle d'une solution témoin obtenue en traitant dans les mêmes conditions 0.5 ml d'acide sulfurique 0.01 N additionné de 1 ml d'acide chlorhydrique dilué et complété à 10 ml avec de l'eau distillée.

1.3 – Arsenic

Le taux doit être inférieur ou égal à 0.0001 g pour 100 g de substance à examiner.

Dans un creuset de silice, on introduit 1 g de substance à examiner et 0.250 g d'oxyde de magnésium léger. On mélange intimement, puis on calcine à 600°C jusqu'à obtention d'une masse blanc grisâtre homogène.

Si après 30 minutes de calcination, le mélange reste coloré, on laisse refroidir. On mélange et calcine à nouveau à 800°C en maintenant cette température pendant 1 heure. On reprend le résidu par 5 ml d'acide chlorhydrique et on complète à 25 ml avec de l'eau purifiée.

On prépare le témoin en ajoutant 1 ml de la solution d'arsenic à 1 µg par ml à 0.25 g d'oxyde de magnésium léger, puis on termine comme pour l'essai.

1.4 – Métaux lourds

Le taux doit être inférieur ou égal à 0.001 g pour 100 g de substance à examiner.

On effectue la recherche sur 2 g de substance à examiner. On filtre en utilisant un filtre Millipore si nécessaire. On lave le filtre puis on complète à 20 ml avec de l'eau purifiée. On opère sur les 20 ml de filtrat.

➤ Pour améliorer la calcination, on peut reprendre par environ 2 fois 2 ml d'eau purifiée et calciner à nouveau.

➤ Si on observe une coloration parasite avant l'addition du réactif au thioacétamide, il faut l'évaluer par rapport à une gamme de plomb et en tenir compte dans l'évaluation des résultats.

Après 2 minutes de repos, la coloration brune éventuelle de la solution à examiner n'est pas plus intense que celle d'un témoin obtenu de la façon suivante : à 0.500 g d'oxyde de magnésium, on ajoute 2 ml de solution de plomb à 10 µg par ml. On sèche en étuve à 100-105°C. On procède à la calcination et à la suite des opérations dans les mêmes conditions que pour l'essai.

1.5 – Cendres sulfuriques

Le taux doit être inférieur ou égal à 0.1 g pour 100 g de substance à examiner.

Le test s'effectue sur 2 g de substance à examiner.

2 – Impuretés provenant des produits secondaires lors de la réaction de synthèse

✧ **p,p'-DDD (para, para prime-Dichloro-Diphényl-Dichloro-éthane) et o,p'-DDT (ortho, para prime-Dichloro-Diphényl-Trichloro-éthane)**

Leur recherche se fait par chromatographie liquide.

Le taux de p,p'-DDD doit être inférieur ou égal à 1 g pour 100 g de substance à examiner, celui d'o,p'-DDT inférieur ou égal à 0.5 g pour 100 g de substance à examiner.

➤ Préparation des solutions

- Solution essai (solution a) : on pèse 100 mg, soit M mg de la substance à examiner dans une fiole jaugée de 100 ml. On dissout avec de la phase mobile, on complète au volume avec le même solvant. On homogénéise.

- Solution témoin (solution b) : on pèse 10 mg, soit m1 mg de p,p'-DDD dans une fiole jaugée de 100 ml. On dissout dans la phase mobile et on complète au volume avec le même solvant. On introduit 2 ml de cette solution en fiole jaugée de 20 ml et on complète au volume avec la phase mobile. On homogénéise.

- Solution témoin (solution c) : on pèse 10 mg, soit m2 mg d'o,p'-DDT dans une fiole jaugée de 100 ml. On dissout dans la phase mobile et on complète au volume avec le même solvant. On introduit 2 ml de cette solution en fiole jaugée de 20 ml et on complète au volume avec la phase mobile. On homogénéise.

➤ Conditions opératoires

Le pouvoir séparateur étant susceptible de variations d'une colonne à l'autre, de faibles modifications peuvent être apportées aux données concernant le débit du solvant et sa concentration en phase organique afin que soit conservée la qualité de la séparation.

<u>COLONNE</u> - <u>NATURE</u> - <u>PHASE STATIONNAIRE</u> - <u>LONGUEUR</u> - <u>DIAMETRE INTERIEUR</u>	INOX UNISIL QC 18, 5 μ M* 15 CM 0.41 CM
<u>TEMPERATURE</u>	Ambiante
<u>PHASE MOBILE</u> <u>DEBIT</u> <u>VOLUME INJECTE</u> <u>DETECTION UV</u>	Acétonitrile 80 volumes Solution de phosphate monopotassique 0.01M 20 volumes** 1 ml/minute 20 μ l 230 nm

On injecte la solution essai et les solutions témoin après filtration sur membrane.

* : il est apparu équivalent d'utiliser comme phase stationnaire *hypersil ODS 5 μ g* :
 longueur..... 15 cm
 diamètre intérieur..... 0.46 cm.

** : en pratique, on utilise :
 acétonitrile..... 75 volumes
 phosphate monopotassique 0.01M 25 volumes.

➤ Résultats

On utilise les surfaces ou les hauteurs des pics d'impuretés.

La teneur en p,p'-DDD de la substance à examiner est égale, en g pour 100 g, à :

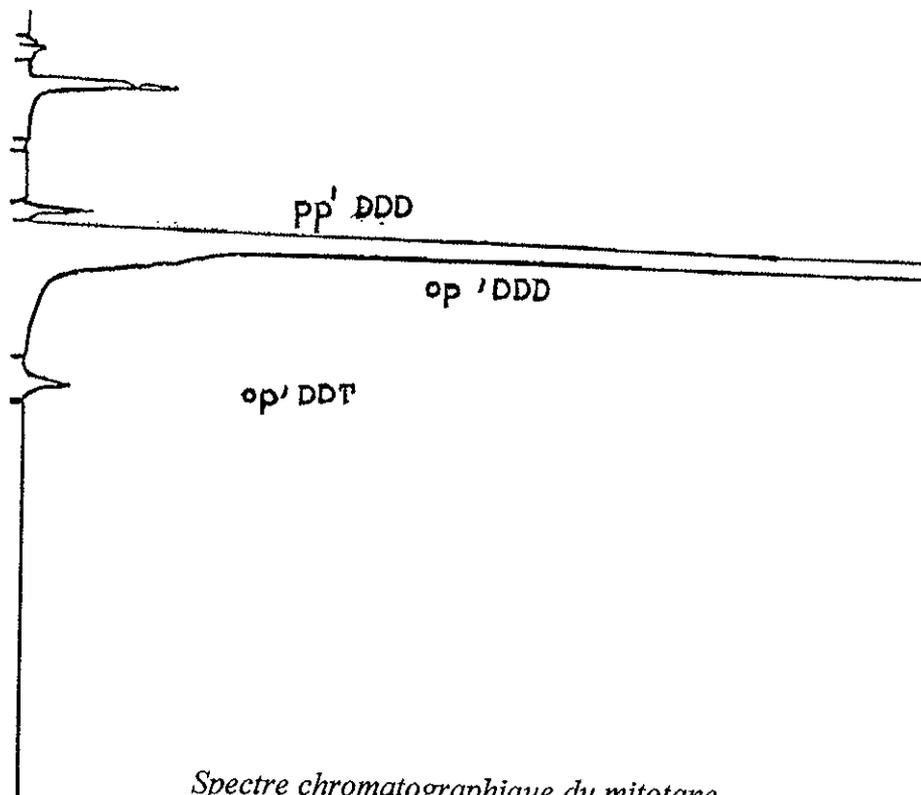
$$\frac{m_1 \times 2 \times 100 \times 100 \times R_1}{100 \times 20 \times M} = \frac{m_1 \times R_1 \times 10}{M}$$

où $R_1 = \frac{\text{Surface ou hauteur du pic de p,p'-DDD de la solution essai a}}{\text{Surface ou hauteur du pic de p,p'-DDD de la solution témoin b}}$

La teneur en o,p'-DDT de la substance à examiner est égale, en g pour 100 g à :

$$\frac{m_2 \times 2 \times 100 \times 100 \times R_2}{100 \times 20 \times M} = \frac{m_2 \times R_2 \times 10}{M}$$

où $R_2 = \frac{\text{Surface ou hauteur du pic d'o,p'-DDT de la solution essai a}}{\text{Surface ou hauteur du pic d'o,p'-DDT de la solution témoin c}}$



Spectre chromatographique du mitotane.

C – ESSAIS QUANTITATIFS : DOSAGES

1 – Dosage de l'eau : perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation doit être inférieure ou égale à 0.5 g pour 100 g de substance à examiner (soit h).

Elle est effectuée sur 1 g de substance à examiner, portée à 60°C sous vide de 25 à 30 mm de mercure pendant 3 heures.

2 – Dosage du produit lui-même

La masse doit être comprise entre 98 et 101.5 g pour 100 g de substance à examiner desséchée.

On pèse 0.040 g de substance à examiner, soit m (g) et on effectue une combustion dans l'oxygène. On recueille les produits de la combustion dans 20 ml de solution d'hydroxyde de sodium N. Après dissolution et rinçage par 10 ml d'eau purifiée, on ajoute 5 ml d'acide nitrique dilué au demi, 10 ml de nitrate d'argent 0.1 N et 5 ml de solution de sulfate ferrique et d'ammonium à 10 g pour 100 ml et, pour améliorer le virage en fin de dosage, 5 ml de dibutylphtalate. On titre par le thiocyanate d'ammonium 0.05 N jusqu'à coloration orangée de la solution. Soit n le nombre de ml versés.

On effectue parallèlement un essai témoin. Soit N le nombre de ml versés.

Titre en g pour 100 g :

$\frac{(N-n) \times 0.05 \times 320 \times 100 \times 100}{4000 \times m \times (100-h)}$	soit	$\frac{(N-n) \times 40}{x (100-h)}$
---	------	-------------------------------------

D – ESSAIS BIOLOGIQUES

Ils permettent d'évaluer la toxicité du produit [III-B – TOXICOLOGIE] et son activité [III-C – PHARMACOLOGIE].

BIBLIOGRAPHIE

ACADEMIE NATIONALE DE PHARMACIE : Dictionnaire des Sciences pharmaceutiques et biologiques.

Paris, Editions Louis Pariente, 1997 . Vol. II : 572 p.

ALLOLIO B., REINCKE M., ARLT W., DEUSS U., WINKELMANN W., SIEKMAMM L.

“Suramin for treatment of adrenocortical carcinoma”

Lancet, 1989 . 277.

ANDERSEN A., WARREN D.-J., NOME O., VESTERHUS L., SLORDAL L.

“A high-pressure liquid chromatographic method for measuring mitotane”

Ther drug Monit, 1995 . 17(5) : 526-531.

ANONYME

“Cancer chemotherapy”

Med Lett Drugs Ther, 1989 . 31 : 49-56.

ASA S.-L., KOVACS K., TINDALL G.-T., BARROW D.-L., HOWATH E., VERSEI P.

“Cushing’s disease associated with an intrasellar gangliocytoma producing corticotropin releasing factor”

Ann Intern med, 1984 . 101 : 789-793.

ASHP

Drug Information, 1991 . Bethesda : AHSP, 1991.

AZER P.-C., BRAUNSTEIN G.-D.

“Malignant Leydig cell tumor : objective tumor response to o,p'-DDD”

Cancer, 1981 . 1251-1255.

BARNETT A.-H., LIVESEY J.-H., FRIDAY K., DONALD R.-A., ESPINER E.-A.

“Comparison of preoperative and postoperative ACTH concentrations after bilateral adrenalectomy in Cushing’s disease”

Clin endocrinol, 1983 . 18 : 301-305.

BATES S.-E., SHIEH C.-Y., MICKLEY L.-A., DICHEK H.-L., GAZDAR A., LORIAUX D.-L., FOJO A.-T.

“Mitotane enhances cytotoxicity of chemotherapy in cell lines expressing a multidrug resistance gene (mdr-1/P-glycoprotein) which is also expressed by adrenocortical carcinomas”

J Clin Endocrinol Metab, 1991 . 73(1) : 18-29.

BAULIEU E.-E.

“Contribution à l’analyse et à l’étude du métabolisme des 17-oxostéroïdes”

Thèse Unité de recherches sur le métabolisme moléculaire et la physiopathologie des stéroïdes . Service de Chimie biologique.

Faculté de Médecine, Rue des St Pères, Paris 6è . 1963 . 342 p.

BAULIEU E.-E., CORVOL P., DESBUQUOIS B., FREYCHET P., HANOUNE J., JARD S., LABRIE F., LISSITZKY S., MENARD J., MILGROM E. et ROYER P.

“Hormones”

2è éd. Paris, Hermann, 1983 . 550 p.

BENECKE R., VETTER B., DE ZEEWN R.

“Rapid micro method for the analysis of mitotane and its metabolites in plasma by gas chromatography with electron capture detection”

J Chromatogr Biomed Appl, 1987 . 61 : 287-294.

BERGENSTAL D.-M., LIPSETT M.-B., MOY R.-H., HERTZ R.

“Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by O,p'-DDD”

Trans Assoc Am Physicians, 1959 . 341-350.

BERNE R., LEVY M.

“Principles of physiology”

2è éd. St Louis, Mosby-Year Book, 1996 . 795 p.

BOUCHET A., CUILLERET J.

“Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle : l’abdomen, la région rétropéritonéale, le petit bassin, le périnée” (4)

2è éd. Paris, Simep, 1991 . 2423 p.

BOVEN E., VERMORKEN J.-B., SLOOTEN H.-V., PINEDO H.-M.

“Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'-DDD. Case report and literature review”

Cancer, 1984 . 53 : 26-29.

BRESLOW M.-J., TOBIN J.-R., MANDRELL T.-D., RACUSEN L.-C., RAFF H., TRAYSTMAN R.-J.

“Changes in adrenal oxygen consumption during catecholamine secretion in anesthetized dogs”

Am J Physiol, 1990 . 259 (3 Pt2) : H681-H688.

BRICAIRE H., LUTON J.-P., GHOZLAND M., FOREST M.

“La polymicroadénomatoze de la corticosurrénale dans le syndrome de Cushing. A propos de 15 observations”

Ann Med Interne, 1970 . 121 : 755-777.

BRICAIRE H., LUTON J.-P.

“Hypersialorrhea during drug treatment with a synthetic anticortisolic (o,p'-DDD)”
Nouv Presse Med, 1975. 4 :2040.

BRICAIRE H., LUTON J.-P.

“Douze ans de traitement médical de syndrome de Cushing. Usage prolongé de l'o,p'-DDD dans quarante six cas”
Nouv Presse Med, 1976 . 5 : 325-329.

CAI W., BENITZ R., COUNSELL R.-E., DJANEGARA T., SCHTEINGART D.-E., SINSHEIMER J.-E., WOTRING L.-L.

“Bovine adrenal cortex transformations of mitotane [1-(2-chlorophenyl)-1-(4-chlorophenyl)-2,2-dichloroethane : o,p'-DDD] and its p,p'- and m,p'- isomers”
Biochem Pharmacol, 1995 . 49(10) : 1483-1489.

CAI W., COUNSELL R.-E., DJANEGARA T., SCHTEINGART D.-E., SINSHEIMER J.-E., WOTRING L.-L.

“Metabolic activation and binding of mitotane in adrenal cortex homogenates”
J Pharm SCI, 1995 . 84(2) : 134-138.

CAI W., COUNSEL R.-E., SCHTEINGART D.-E., SINSHEIMER J.-E., VAZ A.-D., WOTRING L.-L.

“Adrenal proteins bound by a reactive intermediate of mitotane”
Cancer Chemother Pharmacol, 1997 . 39(6) : 537-540.

CAREY R., VARMA S., DRAKE C. et al.

“Ectopic secretion of corticotropin releasing factor as a cause of Cushing's syndrome”
N Engl J Med, 1984 . 311 : 13-20.

CARNEY J.-A., GORDON H., CARPENTER P.-C.

“The complex of myxomas, spotty pigmentation, and endocrine overactivity”
Medicine, 1985 . 64 : 270-283.

CASSON I.-F., WALKER B.-A., HIPKIN L., DAVIS J.-C., BUXTON P.-H., JEFFREYS R.-V.

“An intrasellar pituitary tumour producing metastases in liver, bone and lymph gland and demonstration of ACTH in the metastatic deposits”
Acta Endocrinol, 1986 . 111 : 300-304.

CHAPUIS Y., PEIX J.-L.

“Chirurgie des glandes surrénales” (Rapport présenté au 96è congrès français de chirurgie) Paris, Arnette, 1994 . 148 p.

COHEN K.-L., NOTH R.-H., PECHINSKI T.
 "Incidence of pituitary tumors following adrenalectomy"
Arch Intern Med, 1978 . 138 : 575-579.

COLLECTIF : MITOTANE
 "Therapy of adrenocortical carcinoma"
N Engl J Med, 1990 . 323 : 758.

COLLECTIF : MITOTANE
 Micromedex, Drugdex monography, 1993.

CUDDY P.-G., LOFTUS L.-S.
 "Influence of mitotane on the hypoprothrombinemie effect of warfarin"
South Med J, 1986 . 79 : 387-388.

CUSHING H.
 "The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism)"
Bull Johns Hopkins Hosp, 1932 . 50 : 137.

DANOWSKI T.-S., SARVER M.-E., MOSES C. et al.
 "O,p'-DDD therapy in Cushing's syndrome and in obesity with cushingoid changes"
Am J Med, 1964 . 37 : 235-250.

**DECKER R.-A., ELSON P., HOGAN T.-F., CITRIN D.-L., WESTRING D.-W.,
 BANERJEE T.-K., GILCHRIST K.-W., HORTON J.**
 "Eastern cooperative oncology group study 1879 : mitotane and adriamycin in patients with
 advanced adrenocortical carcinoma"
Surgery, 1991 . 110 : 1006-1013.

DICTIONNAIRE ENCYCLOPEDIQUE UNIVERSEL
 3è éd. Hachette-Spadem-adagp, 1997 . 1384 p.

DICTIONNAIRE DE MEDECINE FLAMMARION
 3è éd. France, Flammarion Médecine-Sciences, 1994 . 1010 p.

DOPPMAN J.-L., MILLER D.-L., DWYER A.-J. et al.
 "Macronodular adrenal hyperplasia in Cushing disease"
Radiology, 1988 . 166 : 347-352.

DORFINGER K., NIEDERLE B., VIERHAPPER H., ASTRID W., CZERNIN S., NOWOTNY P., WALDHAUSL W., GRUBECK-LOEBENSTEIN B.

“Suramin and the human adrenocortex : results of experimental and clinical studies”
Surgery, 1991 . 110 : 1100-1105.

DORVAULT

“L’officine”

23è éd. Paris, Editions Vigot, 1995 . 2089 p.

DU ROSTU H., KREMPF M., MUSSONI J.-M., MURAT A., GUILLON J., CHARBONNEL B.

“Neurotoxicité du traitement par le mitotane des corticosurrénales (5 cas) et des syndromes de Cushing (7 cas)”

Presse Med, 1987 . 16 : 951-954.

ENCYCLOPEDIA MICROSOFT ENCARTA 98

Corporation, 1993-1997 . Microsoft.

ESCOUROLLE H.

“Hypercortisolisme”

Paris, Impact Internat Endocrinologie, 1996 . 384 p.

FACTS AND COMPARISON DIVISION

“Drug Fact and Comparison updated monthly”

Saint Louis, Facts and Comparison Division, 1988.

FLYNN S.-D., MURREN J.-R., KIRBY W.-M., HONIG J., KAN L., KINDER B.-K.

“P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma”

Surgery, 1992 . 112 : 981-986.

GEBHARDT D.-O., MOOLENAAR A.-J., VAN SETERS A.-P., VAN DER VELDE E.-A., GEVERS LEUVEN J.-A.

“The distribution of o,p'-DDD (mitotane) among serum lipoproteins in normo and hypertriglyceridemia”

Cancer Chemother Pharmacol, 1992 . 29(4) : 331-334.

GOLDEN D.-L., LOTHROP C.-D. Jr.

“A retrospective study of aldosterone secretion in normal and adrenergic dogs”

J Vet Intern Med, 1988 . 2(3) : 121-125.

HAAK H.-R., HERMANS J., VAN DE VELDE C.-J., LENTJES E.-G., GOSLINGS B.-M., FLEUREN G.-J., KRANS H.-M.

“Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane : results in a consecutive series of 96 patients”

Br J Cancer, 1994 . 69(5) : 947-951.

HAGUE R.-V., MAY W., CULLEN D.-R.

“Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to O,p'-DDD therapy for metastatic adrenocortical carcinoma”

Clin Endocrinol, 1989 . 31 : 51-57.

HAJIAR R.-A., HICKEY R.-C., SAMAAAN N.-A. et al

“Adrenal cortical carcinoma : a study of 32 patients”

Cancer, 1975 . 35 : 549-554.

HAZARD J., PERLEMUTER L.

“Abrégé d'endocrinologie”

Paris, Masson, 1978 . 490 p.

HOECHST MARION ROUSSEL

Fiche de données de sécurité (Date de création: 1990, Date de modification: 1998)

Méthode d'analyse du mitotane (1998).

HOFFMAN D.-C., MATTOX V.-R.

“Treatment of adrenal cortical carcinoma with o,p'-DDD”

Med Clin North Am, 1972 . 56 : 999.

HOGAN T.-F., CITRIN D.-L., JOHNSON B.-M., NAKAMURA S., DAVIS T.-E., BORDEN E.-C.

“O,p'-DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma : observations on drug dosage, toxicity and steroid replacement”

Cancer, 1978 . 42(5) : 2177-2181.

HORNSBY P.-J.

“Steroid and xenobiotic effects on the adrenal cortex : mediation by oxidative and other mechanisms”

Free Radic Biol Med, 1989 . 6(1) : 103-115.

HOWLETT T.-A., WASS J.-A., REES L.-H., BESSER G.-M.

“Plasma cortisol response to dopamine agonists in Cushing's disease : the importance of background variability”

J Endocrinol Invest, 1987 . 10 : 53.

HUDSON J.-I., HUDSON M.-S., GRIFFING G.-T.

“Phenomenology and family history of affective disorder in Cushing’s disease”
Am J Psychiatry, 1987 . 216 : 171-175.

HUTTER A.-M., KAYHOE D.-E.

“Adrenal cortical carcinoma : results of treatment with o,p'-DDD in 138 patients”
Am J. Med., 1966 . 41 : 581-592.

ICARD P., CHAPUIS Y., ANDREASSIAN B., BERNARDA., PROYE C.

“Adrenocortical carcinoma in surgically treated patients : a retrospective study on 156 cases by the French Association of Endocrine Surgery”
Surgery, 1992 . 112 : 972-979.

IDELMAN S.

“Endocrinologie : fondements physiologiques”
Grenoble, Presses universitaires de Grenoble, 1990 . 318 p.

INDEX NOMINUM : Répertoire International des substances médicamenteuses et spécialités pharmaceutiques.

16è éd. Stuttgart, Société Suisse de Pharmacie, 1995 . 1415 p.

INOUYE M., MIO T., SUMINO K.

“Use of GS-MS-SIM [Selected ion monitoring] for rapid determination of plasma levels of o,p'-DDD [mitotane], o,p'-DDE and o,p'-DDA [2-(2-chlorophenyl)-2-(4-chlorophenyl)-acetic acid]”
Clin Chim Acta, 1987 . 170 (2-3) : 305-314.

ISHIBASHI M., YAMAHI T.

“Direct effects of thyrotropin releasing hormone, cyproheptadine, and dopamine on adrenocorticotropin secretion from human corticotroph adenoma cells in vitro”
J Clin invest, 1981 . 68 : 1018-1027.

JARABAK J., RICE K.

“Metastatic adrenal cortical carcinoma. Prolonged regression with mitotane therapy”
Jama, 1981 . 246 : 1706-1707.

JONSSON C.-J., LUND B.-O.

“In vitro bioactivation of the environmental pollutant 3-methylsulphonyl - 2,2 bis (4-chlorophenyl - 1,1-dichloroethene in the human adrenal gland”
Toxicol Lett, 1994 . 71(2) : 169-175.

JUNQUEIRA L.-C., CARNEIRO J.

“Histologie” (traduit de l’américain par le Professeur M. Maillet et les Docteurs D. Chiarasini et S. Labbe)
3è éd. Italie, Piccin, 1987 . 533 p.

KAYE T.-B., CRAPO L.

“The Cushing’s syndrome : an update on diagnostic tests”
Ann Intern Med, 1990 . 112 : 434-444.

KELLY W., ADAMS J.-E., LAING I., LONGSON D., DAVIES D.

“Long-term treatment of Nelson’s syndrome with sodium valproate”
Clin Endocrinol, 1988 . 28 : 195-204.

KLOTZ A., CHIMENES B., LEGRAND J.

“Intérêt d’un antisurrénalien dans le traitement de certains diabètes”
Diabète, 1968 . 16 : 220.

KNAPPE G., GERL H., VENTZ M., ROHDE W.

“The long term therapy of hypothalamic-hypophyseal Cushing’s syndrome with mitotane”
Dtsch med Wochenschr, 1997 . 122(28-29) : 882-886.

KOMISSARENKO V.-P., MESTECHKINA A.-Y., MIKOSHA A.-S.

“Effect of o,p’ – dichlorodiphenyldichloroethane on glutathione reductase activity and content of SH groups in the dog adrenals”
Bull Exp Biol Med, 1975 . 77(7) : 761-763.

KOMISSARENKO V.-P., CHELNAKOVA I.-S., MIKOSHA A.-S.

“Effect of O,N’ = dichlorodiphenyldichloroethane and pertan in vitro on glutathione reductase activity in the adrenals of dogs and guinea pigs”
Bull Exp Biol Med, 1978 . 85(2) : 159-161.

KOMISSARENKO V.-P., MIKOSHA A.-S., CHELNAKOVA I.-S.

“Changes in mitochondrial and microsomal electron transport as affected by o,p’-dichlorodiphenyldichloroethane”
Ukr Biokhim Zh, 1981 . 53(6) : 74-77.

KOMISSARENKO V.-P., CHELNAKOVA I.-S., MIKOSHA A.-S.

“Insensitivity of purified glutathione reductase from adrenal cortex to o,p’-dichlorodiphenyldichloroethane”
Ukr Biokhim Zh, 1982 . 54(4) : 400-404.

KRENNING E.-P., KWEKKEBOOM D.-J., VAN HAGEN P.-M., VAN EIJCK C.-H., OEI H.-I., LAMBERTS S.-W.

“In-Octreotide scintigraphy in oncology”
Metabolism, 1992 . 41 : 83-86.

KRIEGER D.-T.

“Physiopathology of Cushing’s disease”
Endocr Rev, 1983 . 4 : 22-43.

KRUH J.

“Biochimie : Etudes médicales et biologiques” (II – Métabolismes)
7è éd. Paris, Hermann, 1989 . 282 p.

KUHN J.-M., PROESCHEL M.-F., SEURIN D., BERTAGNA X., LUTON J.-P., GIRARD F.

“Comparative assessment of ACTH and lipotropin plasma levels in the diagnosis and follow up of patients with Cushing’s syndrome : a study of 210 cases”
Am J Med, 1989 . 86 : 678-684.

LACK E.-E., TRAVIS W.-D., OERTEL J.-E.

“Adrenal cortical neoplasms. In Pathology of the Adrenal Glands”
Churchill Livingstone, Lack EE (ed) 1990 . 115.

LACROIX A., BOLTE E., TREMBLAY J. et al.

“Gastric inhibitor polypeptide-dependent cortisol hypersecretion. A new cause of Cushing’s syndrome”
N Engl J Med, 1992 . 327 : 974-980.

LAMBERTS S.-W., DE LANGE S.-A., STEFANKO S.-Z.

“Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing’ disease : differences in the regulation of hormone secretion”
J Clin Endocrinol Metab, 1982 . 54 : 286-291.

LANGMAN J., SADLER T.-W.

“Embryologie médicale”
6è éd. Paris, Editions Pradel, 1996 . 490 p.

LEIBA S., KAUFMAN H., WINKELSBERG G., BAHARY C.-M.

“Pregnancy in a case of Nelson’s syndrome”
Acta Obstet Gyneco Scand, 1978 . 57(4) : 373-375.

LEIBA S., WEINSTEIN R., SHINDEL B., LAPIDOT M., STERN E., LEVAVI H., RUSECKI Y., ABRAMOVICI A.

“The protracted effect of o,p'-DDD in Cushing's disease and its impact on adrenal morphogenesis of young human embryo”

Ann Endocrinol (Paris), 1989 . 50(1) : 49-53.

LIEBERMAN S., PRASAD V.-V.

“Heterodox notions on pathways of steroidogenesis”

Endocr Rev, 1990 . 11 : 469-493.

LIM M.-C., TAN Y.-O., CHONG P.-Y., CHEAH J.-S.

“Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane : outcome and complications”

Ann Acad Med Singapore, 1990 . 19(4) : 540-544.

LINQUETTE M.

“Endocrinologie, sémiologie physiopathologique”

Paris, Editions J.-B. Baillière, 1975 . 352 p.

LUBETZKI J.

“Le livre de l'interne : endocrinologie et maladies métaboliques”

Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1994 . 565 p.

LUBITZ J.-A., FREEMAN L., OKUN R.

“Mitotane use in inoperable adrenal cortical carcinoma”

Jama, 1973 . 223 : 1109-1112.

LUND B.-O., BECHER R., LAG M., DAHL J.-E.

“Covalent binding of o,p'-DDD in rabbit lung and isolated rabbit lung cells”

Toxicol Lett, 1990 . 53(3) : 297-306.

LUTHOLD W.-W., MARCONDES J.-A., WAJCHENBERG B.-L.

“Salivary cortisol for the evaluation of Cushing's syndrome”

Clin Chim Acta, 1985 . 151 : 33-39.

LUTON J.-P., REMY J.-M., VALCKE J.-C. et al.

“Guérison ou rémission de la maladie de Cushing par usage thérapeutique prolongé d'o,p'-DDD”

Ann Endocrinol, 1973 . 34 : 351-376.

LUTON J.-P., MAHOUDEAU J.-A., BOUCHARD P. et al.

“Treatment of Cushing's disease by o,p'-DDD”

N Engl J Med, 1979 . 300 : 459-464.

LUTON J.-P., CERDAS S., BILLAUD L., THOMAS G., GUILHAUME B., BERTAGNA X. et al.

“Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors and the effect of mitotane therapy”

N Engl J Med, 1990 . 322 : 1195-1201.

MAMPALAM T.-J., TYRRELL J.-B., WILSON C.-B.

“Transsphenoidal microsurgery for Cushing’s disease : a report of 216 cases”

Ann Intern Med, 1988 . 109 : 487-493.

MARCHAUD R., BOISSONNOT M., HOLDERER FIEUZAL S. et al.

“Hypertension intracrânienne idiopathique lors du traitement d’une maladie de Cushing par le mitotane”

Presse Médicale, 1987 . 16 : 2131.

MARTINDALE : The Extra Pharmacopoeia.

30è éd. London, The Pharmaceutical Press, 1993 . 2363 p.

MEADOR C.-K., BOWDOIN B., OWEN W.-C., FARMER T.-A.

“Primary adrenocortical nodular dysplasia : a rare cause of Cushing’s syndrome”

J Clin Endocrinol, 1967 . 27 : 1255-1263.

MERCK - The Merck Index : an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals.

2è éd. 1 led Rahway : Merck and Co, 1989 . 1606 p.

MEYER P.

“Physiologie humaine”

2è éd. Paris, Flammarion, 1983 . 1407 p.

MIKOSHA A.-S., MONISSARENKO V.-P., BYCHKOVSKAIA L.-A.

“Properties of adrenocortical isocitrate dehydrogenase”

Vopr Med Khim, 1981 . 27(6) : 736-739.

MIKOSHA A.-S., BEREZOVSKAIA N.-N.

“Decrease in the intensity of the EPR cytochrome P-450, adrenodoxine and free radical signals in the adrenal cortex of dogs under the effect of o,p-dichlorodiphenyldichloroethane”

Probl Endocrinol (Mosk), 1983 . 29(5) : 62-65.

MIKOSHA A.-S.

“The effect of o,p’ dichlorodiphenyldichloroethane on malic enzyme activity of the adrenal glands”

Vopr Med Khim, 1985 . 31(1) : 61-64.

MIOSSEC P., ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX F., TEISSIER M.-P.

“Inhibition de la stéroïdogénèse par le kétoconazole. Applications thérapeutiques”
Annales d'Endocrinologie (Paris), 1997 . 58 : 494-502.

MOOLENAAR A.-J., VAN SLOOTEN H., VAN SETERS A.-P., SMEENK D.

“Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment”
Cancer Chemother Pharmacol, 1981 . 7(1) : 51-54.

MOORE R.-N., PENNEY D.-P., AVERILL K.-T.

“Fine structural and biochemical effects of aminoglutethimide and o,p'-DDD on rat adrenocortical carcinoma 494 and adrenals”
Anat Rec, 1980 . 198(1) : 113-124.

MOORE T.-J., DLURY R.-G., WILLIAMS G.-H., CAIN J.-P.

“Nelson's syndrome : frequency, prognosis, and effect of prior pituitary irradiation”
Ann Intern Med, 1976 . 85 : 731-734.

MOSNIER-PUDAR H., GUILHAUME B., BILLAUD L., THOMOPOULOS P., BERTAGNA X., LUTON J.-P.

“Syndrome de Cushing”
Editions Techniques – Encycl Méd Chir (Paris-France), Endocrinologie-Nutrition 10-015-B – 10, 1994 . 18p.

MUSIAL S., FREEMAN C., SINSHEIMER J.

“Mitotane (o,p'-DDD) emulsion and tablet analysis by high performance liquid chromatography”
J Chromatogr, 1985 . 319 (3) : 467-470.

NAGAI K., MIYAMORI I., IKEDA M., KOSHIDA H., TAKEDA R., SUHARA K., KATAGIRI M.

“Effect of ketoconazole (an imidazole antimycotic agent) and other inhibitors of steroidogenesis on cytochrome P450-catalyzed reactions”
J Steroid Biochem, 1986 . 24(1) : 321-323.

NARUSE T., KOIKE A., KATO K., ISHII T., SUZUMURA K., MATSUMOTO K.

“Adrenocortical carcinoma responded to treatment with o,p'-DDD – a case report”
Endocrinol Jpn, 1984 . 31(4) : 417-426.

NELSON D.-H., MEAKIN J.-W., DEALY J.-B., MATSON D.-D., EMERSON K., THORN G.-W.

“ACTH-producing tumor of the pituitary gland”
N Engl J Med, 1958 . 259 : 161-164.

NELSON R.-W., FELDMAN E.-C., SHINSAKO J.

“Effect of o,p'-DDD therapy on endogenous ACTH concentrations in dogs with hypophysis-dependent hyperadrenocorticism”

Am J Vet Res, 1985 . 46(7) : 1534-1537.

NETTER F.-H.

“Atlas of human anatomy”

Ardley USA, CIBA – GEIGY Corporation, 1989 . Plate 514.

NEVILLE A.-M., O'HARE M.-J.

“Histopathology of the human adrenal cortex”

Clin endocrinol Metab, 1985 . 14 : 791-820.

OJIMA M., SAITOH M., FUKUCHI S.

“The effects of o,p'-DDD on human adrenal steroid synthesis”

Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1984 . 60(7) : 852-871.

OJIMA M., SAITOH M., ITOH N., KUSANO Y., FUKUCHI S., NAGANUMA H.

“The effects of o,p'-DDD on adrenal steroidogenesis and hepatic steroid metabolism”

Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1985 . 61(3) : 168-178.

OJIMA M., HASHIMOTO S., ITOH N. *et al.*

“Effects of Op'-DDD on pituitary-gonadal function in patients with Cushing's disease”

Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi, 1988 . 64 : 451-462.

OSTUNI J.-A., ROGINSKI M.-S.

“Metastatic adrenal cortical carcinoma. Documented cure with combined chemotherapy”

Arch Intern Med, 1975 . 135(9) : 1257-1258.

PDR PHYSICIANS'DESK REFERENCE

4è éd. Medical economics company inc, Mahway 1993.

PERCAPIO B., KNOWLTON A.-H.

“Radiation therapy of adrenal cortical carcinoma”

Acta Radiotherapy Physics Biol, 1976 . 15 : 288-292.

PERELMAN R.

“Conférences de pathologie médicale”

Paris 6è, Maloine, 1970 . 104 p.

PERLEMUTER G.

“Endocrinologie, Diabétologie, Nutrition”

2è éd. Editions Estem et Med-line, 1997 . 370 p.

PETERSON M.-E., KINTZER P.-P.

“Medical treatment of pituitary-dependent hyperadrenocorticism. Mitotane.”

Vet Clin North Am Small Anim Pract, 1997 . 27(2) : 255-272.

PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX (AP-HP)

“Mitotane-PCH : Carcinome surrénalien, Syndrome de Cushing : Résumé des caractéristiques du Produit”

1994 . 2 p.

PHARMACIE CENTRALE DES HOPITAUX (AP-HP)

“Mitotane-PCH : Indications dans le Carcinome surrénalien et le Syndrome de Cushing”

1997 . 27 p.

PLOTZ C.-M., KNOWLTON A.-L., RAGAN C.

“The natural history of Cushing’s syndrome”

Am J Med, 1952 . 13 : 597-614.

POMMIER R.-F., BRENNAN M.-F.

“An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma”

Surgery, 1992 . 112 : 963-971.

REACH G., ELKIK F., PARRY C. *et al.*

“Increased urate excretion after o,p'-DDD”

Lancet, 1978 . 1 : 1269.

REIF V.-D., SINSHEIMER J.-E., WARD J.-C. *et al.*

“Aromatic hydroxylation and alkyl oxidation in metabolism of mitotane (o,p'-DDD) in humans”

J Pharm Sci, 1974 . 63 : 1730.

REMOND S., BARDET S., CHARBONNEL B.

“Rémission complète et durable d’un corticosurrénalome malin métastaté par l’o,p'-DDD seul”

Presse Med, 1992 . 21 : 885.

REYNOLDS JEF (Ed) MARTINDALE : The Extra Pharmacopoeia.

29th ed. The Pharmaceutical Press, London, UK, 1989.

ROBINSON B.-G., HALES I.-B., HENNIKER A.-J., HO K., LUTTRELL B.-M., SMEE I.-R., STIEL J.-N.

“The effect of o,p'-DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements”
Clin Endocrinol (Oxf), 1987 . 27(4) : 437-444.

SAX I.-H.

“Dangerous properties of industrial materials”
6è éd. New York, Van Nostrand Reinhold company, 1984.

SCHLUMBERGER M., BRUGIERES L., GICQUEL C., TRAVAGLI J.-P., DROZ J.-P., PARMENTIER C.

“5 fluorouracil, doxorubicin and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma”
Cancer, 1991 . 67 : 2997-3000.

SCHTEINGART D.-E., TSAO H.-S., TAYLOR C.-I.

“Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation”
Ann Intern Med, 1980 . 92 : 613-619.

SCHTEINGART D.-E., MOTAZEDI A., NOOMAN R.-A., THOMPSON N.-W.

“Treatment of adrenal carcinoma”
Arch Surg, 1982 . 117 : 1142-1146.

SCHWEDES C.-S.

“Mitotane (o,p'-DDD) treatment in a cat with hyperadrenocorticism”
J Small Anim pract, 1997 . 38 (11) : 520-524.

SINSHEIMER J.-E., GUILFORD J., BOBRIN L.-J. et al.

“Identification of o,p'-dichlorodiphenyl acetic acid as an urinary metabolite of 1-(o-chlorophenyl)-1-(p-chlorophenyl)-2,2 dichloroethane”
J Pharm Sci, 1972 . 61 : 314-316.

SJOBORG H.-E., BLOMBACK M., GRANBERG P.-O.

“Thromboembolic complications, heparin treatment and increase in coagulation factors in Cushing's syndrome”
Acta Med Scand, 1976 . 199 : 95-98.

SMALS A.-G., PIETERS G.-F., VAN HAELST U.-J., KLOPPENBORG P.-W.

“Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease”
J Clin Endocrinol Metab, 1984 . 58 : 25-31.

SONINO N.

“The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production”
N Engl J Med, 1987 . 317 : 812-818.

SPARAGANA M.

“Primary hypogonadism associated with o,p'-DDD (mitotane) therapy”
J Toxicol clin Toxicol, 1987 . 25(6) : 463-472.

STACPOOLE P.-W., VARNADO C.-E., ISLAND D.-P.

“Stimulation of rat liver 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by o,p'-DDD”
Biochem Pharmacol, 1982 . 31(5) : 857-860.

STREETEN D.-H., STEVENSON C.-T., DALAKOS T.-G., NICHOLAS J.-J., DENNICK L.-G., FELLERMAN H.

“The diagnosis of hypercortisolism. Biochemical criteria differentiating patients from lean and obese normal subjects and from females on oral contraceptives”
J Clin Endocrinol Metab, 1969 . 29 : 1191-1211.

STRYER L.

“La biochimie”
 4è éd. Paris, Flammarion Médecine-Sciences, 1997 . 1065 p.

TABARIN A., CORCUFF J.-B., ROGER P.

“Physiologie et exploration des sécrétions de cortisol et d'androgènes par la glande corticosurrénale”
 Editions Techniques – Encycl. Méd. Chir. (Paris – France), Endocrinologie – Nutrition, 10-014-B - 10, 1993 . 9 p.

TAKAMATSU J., KITAZAWA A., NAKATA K. et al.

“Does mitotane reduce endogenous ACTH secretion ?”
N Engl J Med, 1981 . 305 : 957.

TANG C.-H., GRAY G.-F.

“Adrenocortical neoplasms : prognosis and morphology”
Urol, 1975 . 5 : 691-695.

TEMPLE T.-E., JONES D.-J., LIDDLE G.-W. et al.

“Treatment of Cushing's disease : correction of hypercortisolism by o,p'-DDD without induction of aldosterone deficiency”
N Engl J Med, 1969 . 281 : 801-805.

TOUITOU Y., PERLEMUTER L.

“Dictionnaire pratique de pharmacologie clinique”
 Paris 6è, Masson, 1976 . 1196 p.

TOUITOU Y., BOGDAN A., LEGRAND J.-C. et al.

“Métabolisme de l'o,p'-DDD (mitotane) chez l'homme et l'animal”

Ann Endocrinol, 1977 . 38 : 13-25.

TOUITOU Y.

“Effets de l'o,p'-DDD sur l'hormonosynthèse corticosurrénaliennne : intérêt thérapeutique”

Gaz Méd de France, 1980 . 87 : 3657-3664.

TOUITOU Y., MOOLENAAR A.-J., BOGDAN A., AUZEBY A., LUTON J.-P.

“O,p'-DDD (mitotane) treatment for Cushing's syndrome : adrenal drug concentration and inhibition in vitro of steroid synthesis”

Eur J Clin Pharmacol, 1985 . 29 : 483-487.

UMEDA T., HIRAMATSU R., IWAOKA T., SHIMADDA T., MIURA F., SATO T.

“Use of saliva for monitoring unbound free cortisol levels in serum”

Clin Chim Acta, 1981 . 110 : 245-253.

USPDI

“Drug information for the Health Care Provider”

Rockville, US Pharmacopeial Convention, 1984.

US PHARMACOPEIA XXII : The united States Pharmacopeial Convention.

Twinbrook Parkway, 1989.

VAN AALDEREN W., VAN SETERS A.-P., BACKER E.-T.

“A case of recurrent adrenocortical carcinoma, with observations on long term o,p'-DDD therapy and complications”

Neth J Med, 1992 . 41(3-4) : 161-170.

VAN SETERS A.-P., MOOLENAAR A.-J.

“Mitotane increases the blood levels of hormone binding proteins”

Acta Endocrinol (Copenh), 1991 . 124(5) : 526-533.

VAN SLOOTEN H., MOOLENAAR A.-J., VAN SETERS A.-P., SMEENK D.

“The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD : prognostic simplifications of serum level monitoring”

Eur J Cancer Clin Oncol, 1984 . 20 : 47-53.

VASSILOPOULOU-SELLIN R., GUINEE V.-F., KLEIN M.-J., TAYLOR S.-H., HESS K.-R., SCHULTZ P.-N. et al.

“Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer”

Cancer, 1993 . 71 : 3119-3123.

VENKATESH S., HICKEY R.-C., SELLIN R.-V., FERNANDEZ J.-F., SAMAAAN N.-A.
 "Adrenal cortical carcinoma"
Cancer, 1989 . 64 : 765-769.

VIDAL : Le dictionnaire.
 74è éd. Paris, Editions du Vidal, 1998 . 2080 p.

VIEAU D., MASSIAS J.-F., GIRARD F., LUTON J.-P., BERTAGNA X.
 "Corticotrophin-like intermediary lobe peptide as a marker of alternate pro-opiomelanocortin processing in ACTH-producing non-pituitary tumours"
Clin Endocrinol, 1989 . 31 : 691-700.

VILAR O., TULLNER W.-W.
 "Effects of o,p'-DDD on histology and 17-hydroxycorticosteroid output of the dog adrenal cortex"
Endocrinology, 1959 . 65 : 80-86.

WATSON A.-D., RIJNBERK A., MOOLENAAR A.-J.
 "Systemic availability of o,p'-DDD in normal dogs, fasted and fed, and in dogs with hyperadrenocorticism"
Res Vet Sci, 1987 . 43(2) : 160-165.

WEINSTEIN L.-S., SHENKER A., GEJMAN P.-V., MERINO M.-J., FRIEDMAN E., SPIEGEL A.-M.
 "Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune Albright syndrome"
N Engl Med, 1991 . 325 : 1688-1695.

WORTSMAN J., SOLER N.-G.
 "Mitotane : spironolactone antagonism in Cushing's syndrome"
Jama, 1977 . 238 : 2527.

WULFFRAAT N.-M., DREXHAGE H.-A., WIERSINGA W.-M., VAN DER GAAG R.-D., JEUCKEN P., MOL J.-A.
 "Immunoglobulins of patients with Cushing's syndrome due to pigmented adrenocortical micronodular dysplasia stimulate in vitro steroidogenesis"
J Clin Endocrinol Metab, 1988 . 66 : 301-307.

ZORICH P.-A., TRONKO N.-D., MIKOSIHA A.-S.
 "Effect of chlodian on the changes of activity of glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione content in the adrenal glands and liver in rats"
Fiziol Zh, 1994 . 40(1) : 86-90.

ZUMOFF B.

“The hypouricemic effect of o,p'-DDD”

Am J Med Sci, 1979 . 278 : 145-147.

TABLE DES MATIERES

	Page
INTRODUCTION	7
CHAPITRE I : LES GLANDES SURRENALES	9
A – HISTORIQUE	10
B – ANATOMIE	11
1 – Description	11
2 – Vascularisation	13
3 – Innervation	15
C – EMBRYOLOGIE	17
1 – Développement embryonnaire	17
1.1 – La corticosurrénale	17
1.2 – La médullosurrénale	17
2 – Evolution post-natale	18
2.1 – La corticosurrénale	18
2.2 – La médullosurrénale	19
3 – Sécrétions fœtales	19
3.1 – La corticosurrénale	19
3.2 – La médullosurrénale	19
D – HISTOLOGIE	20
1 – La capsule	21
2 – La corticosurrénale	21
2.1 – La zone glomérulée	22
2.2 – La zone fasciculée	22
2.3 – la zone réticulée	22
3 – La médullosurrénale	23

E – PHYSIOLOGIE DE LA CORTICOSURRENALE	24
1 – Biosynthèse des hormones stéroïdes	24
2 – Transport sanguin des hormones stéroïdes	30
3 – Catabolisme des hormones stéroïdes	31
3.1 – Catabolisme du cortisol	31
3.2 – Catabolisme de l'aldostérone	33
3.3 – Catabolisme des androgènes surrénaliens	34
4 – Mécanisme d'action des hormones stéroïdes	34
5 – Effets physiologiques des hormones stéroïdes	35
5.1 – Effets physiologiques des glucocorticoïdes	35
5.2 – Effets physiologiques des minéralocorticoïdes	36
5.3 – Effets physiologiques des androgènes surrénaliens	37
6 – Régulation de la concentration plasmatique des hormones stéroïdes	38
6.1 – Contrôle hypothalamo-hypophysaire de la sécrétion des glucocorticoïdes et des androgènes surrénaliens	39
6.2 – Contrôle de la sécrétion d'aldostérone	41
 CHAPITRE II : LE SYNDROME DE CUSHING	 43
A – GENERALITES	44
B – EPIDEMIOLOGIE	44
C – SYMPTOMATOLOGIE	45
1 – Signes cliniques	46
1.1 – Changement progressif de la morphologie	46
1.2 – Troubles organiques	47
2 – Biologie (signes non hormonaux)	49

D – ETIOLOGIES	50
1 – Syndromes de Cushing non ACTH dépendants	51
1.1 – Tumeurs unilatérales de la glande surrénale	51
1.1.1 – Adénome	51
1.1.2 – Corticosurréalome	51
1.2 – Atteintes bilatérales des glandes surrénales	52
1.2.1 – Dysplasie micronodulaire bilatérale des corticosurrénales (Syndrome de Meador)	52
1.2.2 – Hyperplasie macronodulaire bilatérale des glandes surrénales	53
1.2.3 – Syndrome de McCune-Albright	53
2 – Syndromes de Cushing ACTH dépendants	54
2.1 – Maladie de Cushing	54
2.2 – Sécrétion ectopique d’ACTH	56
2.3 – Tumeurs sécrétant de la CRH	57
E – DIAGNOSTIC	57
1 – Diagnostic positif	58
1.1 – Tests nécessaires	58
1.1.1 – Dosages statiques	58
1.1.1.1 – Dosage du cortisol libre urinaire des 24 heures	58
1.1.1.2 – Dosage de la cortisolémie et étude de son cycle nycthéral	58
1.1.2 – Dosages dynamiques : tests à la dexaméthasone.....	59
1.1.2.1 – Le freinage minute	60
1.1.2.2 – Le freinage faible	60
1.2 – Résultats	60
2 – Diagnostic étiologique	60
2.1 – Imagerie	60

2.2 – Explorations hormonales à visée étiologique	61
2.2.1 – Dosage de l'ACTH plasmatique	62
2.2.2 – Dosage simultané de l'ACTH et de la bêta-LPH	62
2.2.3 – Test de freinage fort	62
2.2.4 – Tests à la METOPIRONE®	63
2.2.5 – Test à la LPV (Lysine Vasopressine)	64
2.2.6 – Test à la CRH (Corticotrophin Releasing Hormone)....	65
2.2.7 – Test associant la dexaméthasone et la CRH	65
2.2.8 – Cathétérisme des sinus pétreux	66
F – TRAITEMENT	67
1 – Traitement chirurgical	67
2 – Traitement médical	70
2.1 – Traitement médical à visée surrénalienne	70
2.2 – Traitement médical à visée hypophysaire	73
3 – Traitement radiothérapique	74
4 – Conclusion thérapeutique	74
G – PRONOSTIC	75
 CHAPITRE III : LE MITOTANE	
A – PRESENTATION	79
1 – Historique/Origine	79
2 – Caractéristiques du principe actif	80
2.1 – Nomenclature	80
2.2 – Propriétés physico-chimiques	82
2.3 – Synthèse	82
2.4 – Méthode d'analyse [ANNEXE]	82

3 – Caractéristiques du produit fini : MITOTANE - PCH Gélule 500 mg	82
3.1 – Composition	83
3.2 – Aspect	83
3.3 – Contrôles après fabrication	83
3.3.1 – Identité	83
3.3.2 – Dosage	84
3.3.3 – Uniformité de masse	84
3.3.4 – Temps de désagrégation	84
3.4 – Conditionnement	84
3.5 – Liste – Etiquetage	84
3.6 – Durée de péremption validée	85
3.7 – Conditions de prescription et de délivrance	85
3.8 – Mode d'administration	85
4 – Forme commercialisée à l'étranger : LYSODREN® Comprimé 500 mg	85
4.1 – Composition	86
4.2 – Méthodes de dosage	86
4.3 – Conditions de conservation	86
B – TOXICOLOGIE	86
1 – Etudes <i>in vitro</i>	86
2 – Etudes sur l'Animal	86
2.1 – Toxicité aiguë	86
2.2 – Toxicité chronique ou à long terme	87
2.3 – Carcinogénèse, mutagénèse, embryotoxicité	87
3 – Etudes chez l'Homme	87
3.1 – Toxicité aiguë	87
3.2 – Carcinogénèse, mutagénèse, embryotoxicité	87

4 – Précautions de manipulation et de stockage du principe actif	87
4.1 – Identification des dangers	88
4.2 – Manipulation et stockage	88
4.2.1 – Conditions de manipulation	88
4.2.2 – Conditions de stockage	88
4.3 – Premiers secours	89
4.4 – Mesures de lutte contre l'incendie	89
4.5 – Mesures à prendre en cas de dispersion accidentelle	89
4.6 – Elimination des déchets biologiques	90
C – PHARMACOLOGIE	92
1 – Pharmacodynamie	92
1.1 – Etudes <i>in vitro</i> et chez l'Animal	92
1.2 – Chez l'Homme	93
2 – Mécanisme d'action	93
2.1 – Inhibition de la stéroïdogénèse corticosurrénalienne	94
2.2 – Modification des activités enzymatiques hépatiques	96
2.3 – Mécanisme d'action biochimique	96
2.3.1 – interaction entre le mitotane et le glutathion	98
2.3.2 – interaction entre le mitotane et les chaînes de transport d'électrons	98
2.3.3 – interaction entre le mitotane et le cytochrome P450	100
2.3.4 – autre hypothèse	100
3 – Pharmacocinétique	100
3.1 – Absorption	102
3.2 – Distribution	102
3.3 – Métabolisation	103
3.4 – Elimination	105

3.5 – Relation taux sériques / efficacité et toxicité	105
3.6 – Autre voie d'administration suggérée	107
4 – Modifications des constantes biologiques – Perturbation des examens de laboratoire	107
4.1 – Perturbations biochimiques liées à l'induction enzymatique	107
4.1.1 – Acide urique	107
4.1.2 – Phosphatases alcalines	108
4.1.3 – Lipides et cholestérol	108
4.2 – Thyroxine et tests d'exploration de la fonction thyroïdienne	108
4.3 – Cortisol	109
4.4 – Test à l'ACTH	109
4.5 – Aldostérone	109
D – RENSEIGNEMENTS THERAPEUTIQUES	110
1 – Indications et usages thérapeutiques	110
1.1 – Carcinome surrenalien inopérable	110
1.2 – Syndrome de Cushing	113
1.3 – Autres indications	115
1.3.1 – Amélioration des états diabétiques	115
1.3.2 – Carcinome à cellules de Leydig	116
1.3.3 – Adénome hypophysaire	116
1.4 – Intérêt du mitotane par rapport aux autres antinéoplasiques	116
1.4.1 – Mitotane / Aminoglutéthimide	116
1.4.2 – Mitotane / Antinéoplasiques	116
2 – Posologie et schéma thérapeutique	117
2.1 – Posologie chez l'adulte	117
2.1.1 – Carcinome surrenalien	118
2.1.2 – Syndrome de Cushing	118

2.2 – Posologie chez l'enfant (carcinome surrénalien)	119
2.3 – Posologie dans le cas d'une insuffisance hépatique	119
3 – Effets indésirables	120
3.1 – Effets endocriniens	120
3.2 – Effets gastro-intestinaux	120
3.3 – Effets neurologiques	121
3.4 – Effets cutanés	121
3.5 – Autres effets décrits	122
4 – Contre-indication	124
5 – Mises en garde et précautions d'emploi	124
5.1 – Insuffisance surrénalienne	124
5.2 – Grossesse	125
5.3 – Allaitement	126
5.4 – Autres précautions d'emploi	126
6 – Interactions médicamenteuses	126
6.1 – Mitotane / Spironolactone	126
6.2 – Mitotane / Warfarine	127
7 – Surveillance du traitement	127
CHAPITRE IV : DOSSIERS CLINIQUES	129
A – UN CORTICOSURRENALOME	130
1 – Présentation du patient	130
2 – Histoire de la maladie	130
3 – Evolution : utilisation du mitotane	134
4 – Conclusion	136

B – UNE MALADIE DE CUSHING	137
1 – Présentation du patient	137
2 – Histoire de la maladie	137
3 – Evolution : utilisation du mitotane	141
4 – Conclusion	144
CONCLUSION	146
ANNEXE : METHODE D'ANALYSE DU MITOTANE	148
A – ESSAIS D'IDENTITE	149
1 – Caractères physiques	149
1.1 – Caractères organoleptiques	149
1.2 – Constantes physiques	149
1.2.1 – Densité	149
1.2.2 – Solubilité	149
1.2.3 – Point de fusion	149
1.2.4 – Spectrométrie (spectres ultraviolet et infrarouge)	149
2 – Caractères chimiques	150
B – ESSAIS DE PURETE	151
1 – Impuretés minérales	151
1.1 – Chlorures	151
1.2 – Sulfates	151
1.3 – Arsenic	151
1.4 – Métaux lourds	152
1.5 – Cendres sulfuriques	153
2 – Impuretés provenant des produits secondaires lors de la réaction de synthèse	153

C – ESSAIS QUANTITATIFS : DOSAGES	156
1 – Dosage de l'eau : perte à la dessiccation	156
2 – Dosage du produit lui-même	156
D – ESSAIS BIOLOGIQUES	156
BIBLIOGRAPHIE	157
TABLE DES MATIERES	177
ABREVIATIONS INTERNATIONALES DES UNITES DE MESURE	188

ABREVIATIONS INTERNATIONALES DES UNITES DE MESURE

cm	centimètre
°C	degré Celsius
j	jour
kg	kilogramme
g	gramme
l	litre
M	molaire
mg	microgramme
mol	mole
ml	millilitre
mm	millimètre
N	normale
ng	nanogramme
nm	nanomètre
pg	picogramme
%	pourcentage
µg	microgramme
UI	Unité Internationale
µl	microlitre
µm	micromètre

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;

- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 4

LE PRESIDENT DE LA THESE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITÉ

BONNET (Karine). — Le Mitotane. — 189 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

Le mitotane ou o.p'-DDD est un inhibiteur enzymatique de la stéroïdogenèse corticosurrénaliennne, principalement utilisé dans le traitement des carcinomes surrenaliens et du syndrome de Cushing, ainsi que dans la préparation à une chirurgie hypophysaire ou surrenalienne.

Le mitotane agit directement sur la corticosurrénale, spécifiquement sur les zones fasciculée et réticulée. Cependant, son mécanisme d'action précis est encore très peu documenté et reste controversé : ce travail tente d'en faire la synthèse à partir des études les plus récentes.

Ce travail présente également l'utilisation du mitotane en thérapeutique, aussi bien à travers la littérature que dans des exemples précis en milieu hospitalier à Limoges. Bien qu'il neutralise les symptômes de l'hypercortisolisme dans la plupart des cas, le mitotane n'aurait pas d'effet significatif sur la survie de patients présentant un corticosurréalome. Pourtant, l'observation isolée de longues survies, de la régression de la tumeur et des métastases, fait que l'emploi du mitotane reste d'actualité.

MOTS CLES :

- Mitotane.
 - O,p'-DDD.
 - Glandes surrenales.
 - Syndrome de Cushing.
 - Corticosurréalome.
 - Antinéoplasiques.
-

JURY : Président : M. G. HABRIOUX, Professeur.
Juges : M^{me} F. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX, Professeur.
M. P. CARDI, Maître de Conférences.
M. P. MONDOLLOT, Médecin.

BONNET (Karine). — Le Mitotane. — 189 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Pharm. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

Le mitotane ou o.p'-DDD est un inhibiteur enzymatique de la stéroïdogenèse corticosurrénaliennne, principalement utilisé dans le traitement des carcinomes surrénaliens et du syndrome de Cushing, ainsi que dans la préparation à une chirurgie hypophysaire ou surrénaliennne.

Le mitotane agit directement sur la corticosurrénale, spécifiquement sur les zones fasciculée et réticulée. Cependant, son mécanisme d'action précis est encore très peu documenté et reste controversé : ce travail tente d'en faire la synthèse à partir des études les plus récentes.

Ce travail présente également l'utilisation du mitotane en thérapeutique, aussi bien à travers la littérature que dans des exemples précis en milieu hospitalier à Limoges. Bien qu'il neutralise les symptômes de l'hypercortisolisme dans la plupart des cas, le mitotane n'aurait pas d'effet significatif sur la survie de patients présentant un corticosurrénalome. Pourtant, l'observation isolée de longues survies, de la régression de la tumeur et des métastases, fait que l'emploi du mitotane reste d'actualité.

MOTS CLES :

- Mitotane.
 - O,p'-DDD.
 - Glandes surrénales.
 - Syndrome de Cushing.
 - Corticosurrénalome.
 - Antinéoplasiques.
-

JURY : Président : M. G. HABRIOUX, Professeur.
Juges : M^{me} F. ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX, Professeur.
M. P. CARDI, Maître de Conférences.
M. P. MONDOLLOT, Médecin.
