

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## Faculté de Pharmacie

ANNÉE 2014

THÈSE N°

Mémoire du diplôme d'études spécialisées de biologie médicale  
tenant lieu de thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie  
présenté et soutenu publiquement le 15 octobre 2014

par

**Jennifer RUSSELLO**

Née le 19 octobre 1985 à Montpellier

<p><b>EVALUATION DE L'APPORT DU SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DU MITOTANE DANS UNE ETUDE MONOCENTRIQUE RETROSPECTIVE DE PATIENTS SUIVIS AU CHRU DE MONTPELLIER</b></p>
--

Examineurs de la thèse

M. le Professeur Franck Saint-Marcoux.....Président  
M. le Professeur Eric Raynaud de Mauverger ..... Juge  
Mme le Professeur Claude Casellas..... Juge  
M. le Professeur Pierre Petit..... Juge  
Mme le Docteur Isabelle Raingeard ..... Membre invité  
M. le Docteur Olivier Mathieu ..... Directeur de thèse

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**  
1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences  
2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

**PROFESSEURS** :

<b>BENEYTOU</b> Jean-Louis	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>BOTINEAU</b> Michel	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>BROSSARD</b> Claude	PHARMACOTECHNIE
<b>BUXERAUD</b> Jacques	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>CARDOT</b> Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>DELAGE</b> Christiane	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>DESMOULIERE</b> Alexis	PHYSIOLOGIE
<b>DREYFUSS</b> Gilles	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DUROUX</b> Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>MAMBU</b> Lengo	PHARMACOGNOSIE
<b>LOUDART</b> Nicole	PHARMACOLOGIE
<b>ROUSSEAU</b> Annick	BIOSTATISTIQUE
<b>VIANA</b> Marylène	PHARMACOTECHNIE

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES** :

<b>LACHATRE</b> Gérard	TOXICOLOGIE
<b>SAINT-MARCOUX</b> Franck	TOXICOLOGIE
<b>MOESCH</b> Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
<b>ROGEZ</b> Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE

**MAITRES DE CONFERENCES** :

<b>BASLY</b> Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------------------	-----------------------------------

<b>BATTU</b> Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karine	PHARMACOTECHNIE
<b>BILLET</b> Fabrice	PHYSIOLOGIE
<b>CALLISTE</b> Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>CLEDAT</b> Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
<b>COMBY</b> Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>COURTIOUX</b> Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
<b>DELEBASSEE</b> Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>DEMIOT</b> Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
<b>FAGNERE</b> Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>FROISSARD</b> Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>JAMBUT</b> Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>LABROUSSE</b> Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
<b>LEGER</b> David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LIAGRE</b> Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>LOTFI</b> Hayat	TOXICOLOGIE
<b>MARION-THORE</b> Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>MARRE-FOURNIER</b> Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
<b>MILLOT</b> Marion	PHARMACOGNOSIE
<b>MOREAU</b> Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
<b>POUGET</b> Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
<b>SIMON</b> Alain	CHIMIE GENERALE ET MINERALE
<b>TROUILLAS</b> Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
<b>VIGNOLES</b> Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR :**

<b>ROUMIEUX</b> Gwenhaël	ANGLAIS
--------------------------	---------

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

<b>IMBERT</b> Laurent	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
-----------------------	-----------------------------------

## **Remerciements**

### **A Monsieur le Professeur Franck Saint-Marcoux,**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de présider ce jury malgré l'obstacle de la distance. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

### **A Monsieur le Professeur Eric Raynaud de Mauverger,**

En tant qu'ancienne étudiante assidue à vos cours, je vous suis très reconnaissante de me faire l'honneur de composer ce jury et d'avoir accepté de juger ce travail. Croyez en l'expression de mon plus grand respect.

### **A Madame le Professeur Claude Casellas,**

Je vous remercie d'avoir accepté de prendre part à ce jury et de toute l'attention que vous voudrez porter à ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde gratitude.

### **A Monsieur le Professeur Pierre Petit,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail et de participer à ce jury de thèse. Recevez ici mon respect le plus sincère.

### **A Madame le Docteur Isabelle Raingeard,**

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury et d'apporter à ce travail votre expertise d'endocrinologue. Veuillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

**A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Olivier Mathieu,**

Je vous remercie sincèrement de m'avoir permis d'accomplir ce travail dans un délai qui aurait pu vous effrayer. Merci pour le temps que vous m'avez accordé, pour votre aide, vos relectures et vos corrections (pas toujours faciles à déchiffrer !). Merci également de m'avoir accueilli dans votre équipe et de la formation que vous m'avez donné.

**A Laurent,**

Merci pour tes conseils et pour ton expertise statistique.

**A mes parents,**

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir soutenu durant ce long parcours. Merci pour vos conseils et pour votre présence dans les moments décisives de ma vie. Je n'aurai pu en arriver là sans vous. Vous êtes des parents formidables. Je vous aime.

(Et encore bravo de m'avoir supporté dans les moments de stress !!).

**A mon frère,**

Je sais que tu as toujours été fière de ta petite sœur, à moi de te dire que je suis fière que tu aies trouvé ta voie. Je te souhaite beaucoup de bonheur. Je t'aime.

**A Léo,**

Merci de m'avoir écouté et d'avoir su trouvé les mots pour me rassurer dans les moments de doute. Merci pour ta présence au quotidien. Une nouvelle aventure commence maintenant pour nous ...

### **A mes grands-parents,**

C'est aussi un changement dans votre vie aujourd'hui. J'espère que nous nous verrons plus souvent désormais.

### **A mes oncles et tantes,**

Merci à tous d'avoir fait le déplacement. C'est un vrai bonheur pour moi de pouvoir partager cette étape avec vous. Je suis très heureuse d'avoir une famille comme la nôtre.

### **A mes cousins et cousines, petits cousins et petites cousines,**

Chacun a emprunté des chemins de vie différents mais nous restons unis malgré tout. Je pense très souvent à vous. Votre petite cousine a bien grandi et devient docteur aujourd'hui !

### **A mes amis,**

**Elodie**, concours de P1, internat,... même galère ! Merci pour ta présence dans les bons et les moins bons moments. Je ne sais pas si nos longues heures au téléphone auront résolues beaucoup de questions mais elles auront eu le mérite de nous détendre. Une belle année nous attend. Je suis très heureuse que tu accomplisses ton rêve même si tu vas beaucoup me manquer.

**Charlotte**, merci pour ton dynamisme inconditionnel ! Tu as été là dans tous les moments importants de ma vie et je t'en remercie. Je ne suis pas sûre de pouvoir te remercier pour ton soutien à l'UPM... Quoique, les nombreuses pauses auront peut-être contribuées à ma réussite ! Je suis fière de ton courage pour reprendre tes études aujourd'hui.

**Sarah**, mon amie de toujours. Tes conseils sont toujours d'une aide précieuse. Malgré la distance qui nous sépare, je pense souvent à toi. Bravo pour ton parcours et ta réussite.

**Marion**, ma chérinette, même si tu es loin, notre amitié n'a pas failli depuis les années lycée. Je te souhaite de pouvoir revenir parmi nous, le parcours peut être long mais ne perd pas espoir. Je te souhaite d'être heureuse et de redevenir Marion la pétillante !

**Les (ex)-limougeauds alias les idiots-bêtes.** Noirot (merci pour tous tes conseils !!!), Sophinette, Emilien, son pti Oliv' et le pti Léo, Toinette et Jyette (vive les mariés), Tété et Seb, Bastou et Annou la sauvageonne, Guilbal, sa Guilbalette et le pti Octave, Paki et Juju. Vous avez su faire de cette première année, une année de fous rires, de joie mais aussi... de torture. Merci à tous d'être ce que vous êtes.

**Les toulouzinings,** Laure alias ML, Sandrou, Dianou, Cam, Pat, Louis la brocante, Clem, Fannoch, AliFia, Brice, Léloute et Jean-Jeang, Oli,... Merci pour votre folie et merci à cette conversation qui nous permet de garder le lien !

**A mes amis de fac, Julie** ma partenaire de galère, bravo pour ton parcours et cette magnifique petite fille. A **Ange**, je suis contente de t'avoir retrouvé et j'espère ne plus te quitter ! A **Guillaume**, la distance aura eu raison de notre amitié mais je n'oublie pas les bons moments.

Aux **Matellois**, à ma petite Audrey, je te souhaite d'être heureuse, à Sarah, à Blanche et Flo, à Pierre et Estelle, à Charly...

A tous mes **co-internes** et à tous les **internes** que j'ai pu croiser durant ces 4 années. Merci d'avoir adouci certains stages ! Violaine, Jasmine, Vincent, Agathe, Célia, Nael, Mamy, Brice, John, Sandrine (hiiiiii), Sanaa, Jess, Caro, Aurore, Sunniva.....

**Et à tous ceux que j'oublie !**

**Et pour finir**, un grand merci à ma clé USB, ma plus fidèle alliée, qui ne m'a pas lâché tout au long de ce travail ...

## Sommaire

Remerciements .....	4
Sommaire .....	8
Liste des abréviations .....	11
Préambule.....	13
Chapitre I : généralités .....	14
1. Introduction.....	15
2. Le corticosurréalome.....	17
2.1 Epidémiologie.....	17
2.2 Mécanismes de tumorigenèse surrénalienne .....	18
2.2.1 Syndromes génétiques associés aux CCS .....	18
2.2.2 Oncogénèse des formes sporadiques de CCS .....	19
2.3 Circonstances de découvertes .....	21
2.4 Diagnostic .....	23
2.4.1 Exploration hormonale.....	23
2.4.2 Imagerie.....	25
2.5 Stadification.....	26
2.5.1 Extension et pronostic tumoral.....	26
2.5.2 Anatomopathologie et système de Weiss.....	29
2.6 Traitement.....	31
2.6.1 Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.....	31
2.6.2 Radiothérapie adjuvante .....	32
2.6.3 Traitement médicamenteux : le mitotane .....	33
2.6.4 Chimiothérapie anticancéreuse associée .....	42
2.6.5 Thérapeutiques moléculaires ciblées.....	43
3. Stratégie thérapeutique.....	45



3.1	Algorithmes de prise en charge .....	45
3.2	Cible thérapeutique et efficacité .....	46
3.3	Adaptation posologique .....	48
3.4	Suivi biologique.....	50
4.	Synthèse .....	52
Chapitre II : contribution personnelle .....		53
1.	Matériel et méthodes.....	54
1.1	Type d'étude .....	54
1.2	Population étudiée .....	54
1.2.1	Critères d'inclusion .....	54
1.2.2	Critères de non inclusion.....	55
1.3	Méthode de dosage des taux plasmatiques de mitotane .....	55
1.4	Méthodes .....	56
1.4.1	Analyse statistique des résultats.....	56
1.4.2	Données démographiques .....	57
1.4.3	Données pharmacocinétiques.....	59
1.4.4	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité.....	62
1.4.5	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité .....	63
2.	Résultats.....	66
2.1	Données démographiques.....	66
2.1.1	Caractéristiques de la population étudiée.....	66
2.1.2	Fréquence et nombre de dosages de mitotane .....	67
2.1.3	Posologie initiale en mitotane .....	69
2.1.4	Causes de changement de posologie de mitotane .....	70
2.1.5	Causes d'arrêt du traitement par mitotane.....	71
2.1.6	Métastases en fonction du score de Weiss .....	72
2.2	Données pharmacocinétiques .....	73

2.2.1	Variations interindividuelles .....	73
2.2.2	Concentration en fonction du poids .....	76
2.2.3	Concentrations en fonction de la dose.....	77
2.2.4	Concentrations en fonction du temps d'exposition .....	80
2.2.5	Délai d'équilibre.....	81
2.2.6	Délai d'équilibre en fonction du poids et de la dose cumulée en mitotane.....	85
2.3	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité .....	86
2.3.1	Mitotane et métastases .....	86
2.3.2	Délai de la rechute en fonction de la dose totale cumulée .....	91
2.4	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité.....	92
2.4.1	Relation entre causes d'arrêt et concentrations plasmatiques du mitotane .....	92
2.4.2	Relation entre effets indésirables et ratio métabolique .....	93
2.4.3	Troubles lipidiques en fonction des concentrations en DDD, DDA et DDE.....	93
2.4.4	Concentrations en mitotane en fonction des effets indésirables digestifs .....	97
2.4.5	Autres effets indésirables .....	98
3.	Discussion .....	100
3.1	Réserves méthodologiques .....	100
3.2	Population étudiée .....	100
3.3	Efficacité du traitement .....	101
3.4	Effets indésirables.....	102
3.5	Adaptation posologique .....	103
3.6	Modèle pharmacocinétique.....	106
	Conclusion.....	109
	Table des illustrations.....	111
	Table des tableaux .....	114
	Bibliographie.....	115
	Table des matières .....	121

## Liste des abréviations

ACTH : Adrénocorticotrophie hormon

ALAT : Alanine aminotransférase

AMM : Autorisation de mise sur le marché

B/R : rapport Bénéfice/Risque

CCS : Cancer de la corticosurrénale ou corticosurréalome

CLHP : Chromatographie Liquide Haute Performance

CH: Centre Hospitalier

CHRU: Centre Hospitalier Régional Universitaire

CRF : Cortisol Releasing Factor

DHEA : Déshydroxyépiandrostérone

EI: Effets Indésirables

ENSAT: European Network for Study of Adrenal Tumors

ET : Ecart-Type

FDG : Fluoro-désoxyglucose

$\gamma$ GT : gamma-glutamyl-transférase

GC : Grand Champ

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LOH: Loss of Heterozygosity (perte allélique)

NEM1 : Néoplasie Endocrinienne Multiple de type 1

NS: Non Significatif

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

O,p'DDA: 1-(o-chlorophényl)-1-(p'-chlorophényl) acide acétique

O,p'DDD ou DDD: 1,1-dichloro-2(o-chlorophényl)-2-(p'-chlorophényl) éthane

O,p'DDE: 1-(o-chlorophényl)-1-(p'-chlorophényl)-2,2-dichloroéthène

PAL : Phosphatase alcaline

PVC : Polychlorure de vinyle

s-DHEA : sulfate de déshydroxyépiandrostérone

SF-1 : Steroidogenic Factor 1

SRAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

T3 : Triiodotyronine

T3l : Triiodotyronine libre

T4 : Thyroxine

T4l : Thyroxine libre

TAP: Thoraco-Abdomino-Pelvien

TDM: Tomodensitométrie

TEP : Tomodensitométrie à Emission de Positons

TSH : Thyréostimuline

UH: Unité de Hounsfield

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

## **Préambule**

Ce travail de thèse a pour but d'évaluer l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane dans la prise en charge d'une population suivie au CHRU de Montpellier pour corticosurréalome.

Cette étude fait suite au travail de thèse d'Emilie Rocca qui a soutenu sa thèse en juin 2012 en vue d'obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie et dont le sujet était « le corticosurréalome et son traitement pharmacologique par le mitotane ; intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane et de ses métabolites, à propos d'un cas ». Son travail consistait en un état des lieux des connaissances sur le corticosurréalome et son traitement par mitotane, suivi de l'étude d'un cas clinique concernant un patient suivi au CHRU de Montpellier pour corticosurréalome et traité par mitotane.

L'étude qui suit traite de tous les patients suivis au CHRU de Montpellier pour corticosurréalome, incluant le cas précédent, afin d'essayer d'apporter une réponse à la question de l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique dans le cas du mitotane.

# **Chapitre I : généralités**

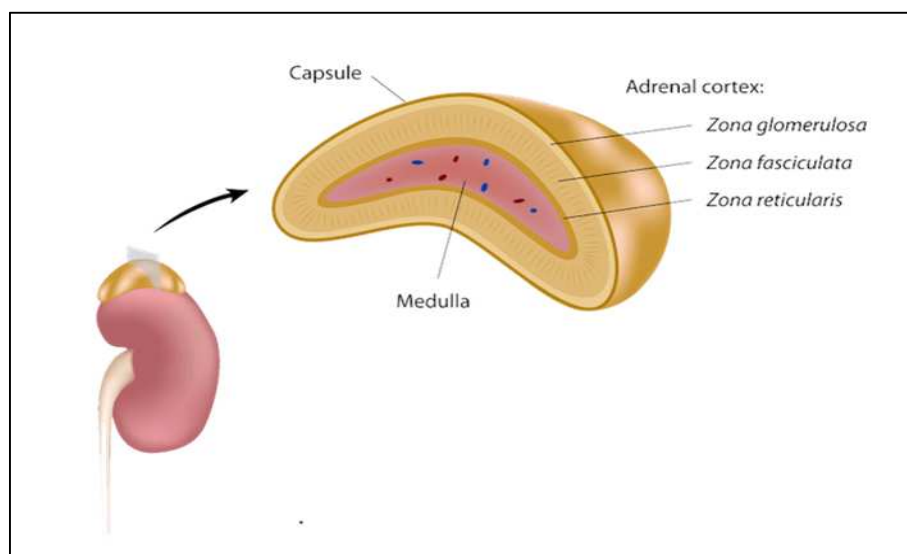
Corticosurréalome et mitotane

## 1. Introduction

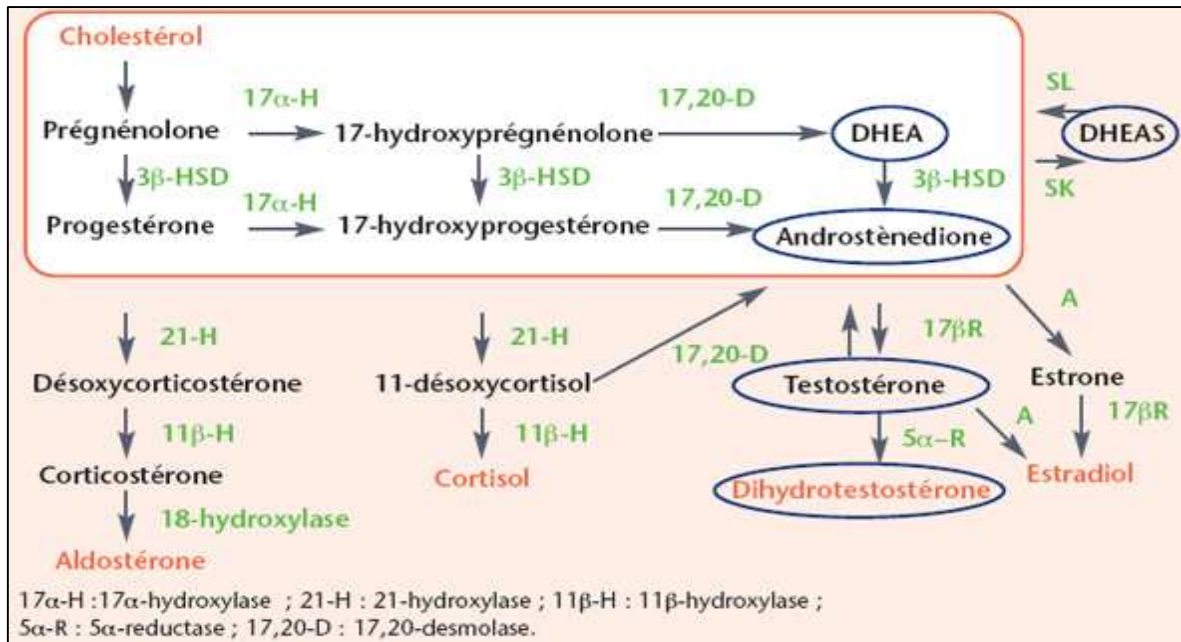
Une glande est constituée d'une cellule ou d'un ensemble de cellules épithéliales spécialisées qui sécrètent activement des substances. On retrouve deux sortes de glandes dans l'organisme : les glandes exocrines qui sécrètent leurs produits dans des canaux excréteurs qui les déversent dans des cavités de l'organisme ou dans la lumière de certains organes ou encore à la surface externe du corps ; et les glandes endocrines qui sécrètent des hormones et les libèrent dans la circulation sanguine ou lymphatique, lesquelles exercent alors leur action sur les organes ou cellules cibles.[1].

Les glandes surrénales sont des glandes endocrines situées au-dessus des reins. Chaque glande, entourée d'une capsule de tissu conjonctif, est composée de deux régions: le cortex surrénalien, en périphérie représentant 85% de la glande et la médullosurrénale, partie plus profonde de la glande [1] (fig. 1). Elles sont impliquées dans la gestion des situations de stress et dans la régulation de l'homéostasie hydro-sodée.

Le cortex surrénalien est divisé en trois zones sécrétant chacune des hormones stéroïdes, aussi appelées corticostéroïdes, à partir d'un précurseur commun, le cholestérol (fig. 2). Ces trois zones sont la zone glomérulée sécrétant les minéralocorticoïdes, la zone fasciculée sécrétant les glucocorticoïdes et la zone réticulée sécrétant les androgènes (fig. 1).



**Figure 1: structure des glandes surrénales [2].**



3 $\beta$ -HSD : 3- $\beta$ -hydroxystéroïde désydogénase ; 17 $\alpha$ -H : 17 $\alpha$ -hydroxylase ; 17,20-D : 17,20-desmolase ; 21-H : 21-hydroxylase ; 11 $\beta$ -H : 11 $\beta$ -hydroxylase ; 5 $\alpha$ -R : 5 $\alpha$ -réductase ; 17 $\beta$ -R : 17 $\beta$ -réductase.

**Figure 2 : synthèse des corticostéroïdes par la corticosurrénale à partir d'un précurseur commun [3].**

La zone glomérulée, synthétise à 95% de l'aldostérone. Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) régule la libération d'aldostérone qui exerce alors un rétrocontrôle négatif sur la sécrétion de rénine. L'aldostérone joue un rôle sur l'homéostasie des ions sodium et potassium et contribue à la régulation du volume sanguin et de la pression artérielle. [1].

La zone fasciculée représente 85% du cortex surrénalien. Elle produit les glucocorticoïdes, à savoir essentiellement du cortisol (ou hydrocortisone), mais aussi la corticostérone et la cortisone [1]. L'hypothalamus synthétise le CRF (Cortisol Releasing Factor) qui stimule la libération d'ACTH (Adrénocorticotrophique Hormon) par l'hypophyse qui à son tour stimule la libération de glucocorticoïdes par les surrénales. Les glucocorticoïdes exercent un rétrocontrôle négatif sur la libération d'ACTH et de CRF. Dans le plasma, seul 10% du cortisol est libre et donc métaboliquement actif, la majorité du cortisol circulant étant liée à des protéines plasmatiques comme l'albumine et la transcortine [4]. Le cortisol est hyperglycémiant par activation de la néoglucogénèse hépatique, augmente le catabolisme protéique (principalement au niveau des muscles, de la peau et des os) et active la lipolyse entraînant une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie [3]. Les glucocorticoïdes



possèdent également des effets anti-inflammatoires et à forte dose, atténuent la réponse immunitaire [3].

La zone réticulée, sous l'action de l'ACTH, synthétise les précurseurs androgéniques surrénaliens à savoir la DHEA, la s-DHEA et l'androstènedione. Ils seront secondairement convertis en androgènes et en œstrogènes [3]. Après la puberté chez l'homme, ce sont les testicules qui assurent la principale production des androgènes, la quantité d'hormones produites par les surrénales est alors négligeable. Chez la femme, les androgènes sont convertis en œstrogènes par le tissu adipeux et le foie. Après la ménopause, les ovaires cessant leur sécrétion d'œstrogènes, ceux-ci proviennent uniquement de la conversion des androgènes produits par la corticosurrénale. Les androgènes ont une action physiologique faible. Ils sont responsable de l'acné à la puberté et entraînent un syndrome de virilisation en cas de tumeurs [1].

Enfin, la médullosurrénale, partie la plus centrale de la glande surrénale, fait partie du système nerveux sympathique. Elle synthétise et sécrète l'adrénaline et la noradrénaline, communément appelé catécholamines [1]. La tyrosine est le précurseur des catécholamines. La phényl-éthanolamine N-méthyl transférase catalyse la conversion de la noradrénaline en adrénaline [5]. Par la liaison aux récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  adrénergiques les catécholamines modulent l'activité et le métabolisme des différents systèmes physiologiques [6].

## **2. Le corticosurréalome**

### **2.1 Epidémiologie**

Le carcinome corticosurrénalien (CCS) ou corticosurréalome est un cancer rare dont l'incidence varie de 0,7 à 2 cas par million d'habitants soit environ 65 cas annuel en France. Un pic d'incidence est observé chez l'enfant et surtout chez l'adulte entre 40 et 50 ans. Au Brésil, il existe une incidence plus élevée chez les enfants de moins de 15 ans (de l'ordre de 4 par million d'habitants) en rapport avec une mutation de l'exon 10 du gène de p53 (gène suppresseur de tumeur). L'incidence chez l'enfant, en dehors de cette région du monde, est de 0,3 par million d'enfants [7,8].

La prévalence est estimée entre 4 et 12 cas par million d'adultes [9].

Le sexe ratio est de 1,5 avec une prédominance féminine [8].

Il s'agit d'un cancer agressif, la survie à 5 ans étant inférieure à 40% [7]. Cette pathologie est responsable de 0,2% des décès dus au cancer [10].

Une atteinte prédominante du côté gauche des glandes surrénales aurait été mis en évidence dans certaines études [11,12]. Ce constat n'est pas toujours fait.

Le rôle du tabac chez l'homme et de la contraception orale chez la femme a été suggéré mais non confirmé [8].

## **2.2 Mécanismes de tumorigenèse surrénalienne**

Les CCS sont généralement d'origine sporadique, c'est-à-dire non familiale, mais ils sont parfois associés à des syndromes génétiques [13].

### **2.2.1 Syndromes génétiques associés aux CCS**

Exceptionnellement, les CCS peuvent survenir dans le cadre de syndromes de prédisposition congénitaux, potentiellement familiaux, et qui apportent alors des renseignements sur les anomalies moléculaires à l'origine de ces tumeurs. Il s'agit alors principalement du syndrome de Weidemann-Beckwith et du syndrome de Li-Fraumeni [7].

Le syndrome de Weidemann-Beckwith est dû à des anomalies chromosomiques de la région 11p15, responsables entre autres de la surexpression d'IGF-II [7]. Ce syndrome est un syndrome de croissance excessive associant une macrosomie, une organomégalie et des anomalies de développement (essentiellement des anomalies de fermeture de paroi). Son incidence est estimée à 1 sur 13 700 naissances vivantes. Il prédispose au développement de tumeurs embryonnaires mais également au développement d'hépatoblastome, de rhabdomyosarcome et de corticosurrénales [13].

Le syndrome de Li-Fraumeni est dû à des mutations germinales du gène TP53 retrouvées chez 50 à 80% des enfants ayant un CCS mais seulement chez 4% des adultes. Cette affection rare prédispose aux cancers, notamment sarcomes, cancers du sein et hémopathies malignes ; liés à des mutations inactivatrices du gène suppresseur de tumeur TP53 [7].

De rares cas de CCS ont également été rapportés dans le cadre du syndrome de polypose familiale colique et de la néoplasie endocrinienne multiple de type 1 (NEM1) [7].

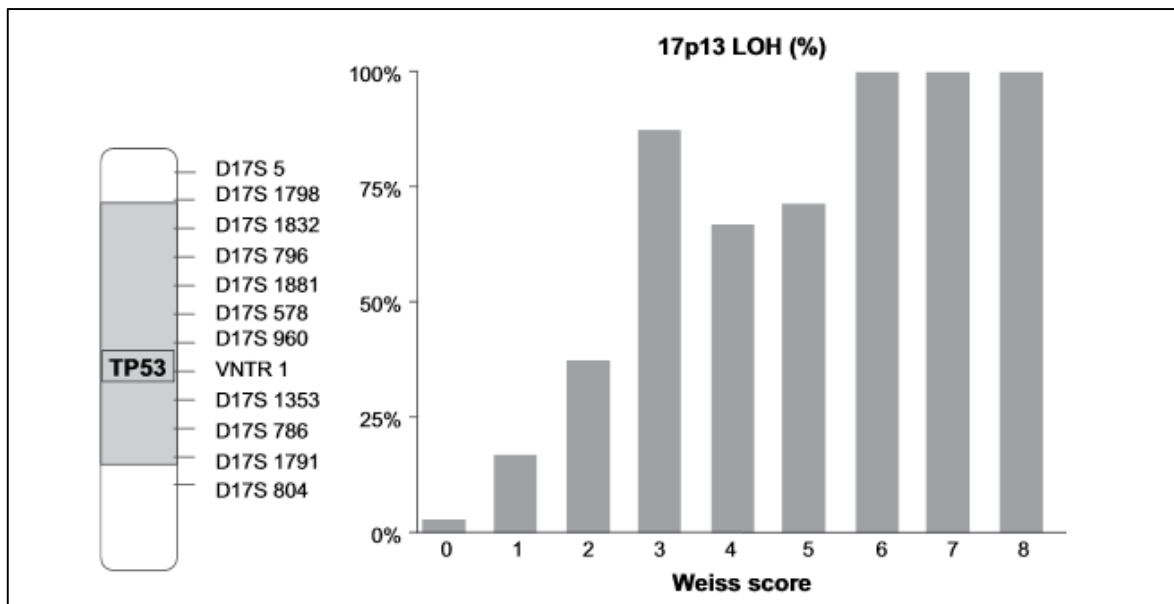
La NEM1 (ou syndrome de Werner) est un syndrome héréditaire caractérisé par la présence de tumeurs, surtout des glandes parathyroïdes, du pancréas endocrine et de l'antéhypophyse. Une mutation germinale inactivant le gène suppresseur de tumeurs MEN 1 est retrouvée dans 90% des familles affectées par la néoplasie endocrinienne multiple de type 1. Des tumeurs de la surrénale et/ou hyperplasie sont alors observées chez 25 à 40% des patients [14].

La polypose adénomateuse familiale est causée par des mutations germinales du gène APC (5q21-q22). On constate alors des altérations de la voie de signalisation Wnt/ $\beta$  caténine. La polypose adénomateuse familiale est caractérisée par le développement de centaines à des milliers de polypes au niveau du colorectal [14].

### 2.2.2 Oncogénèse des formes sporadiques de CCS

Les CCS sont le plus souvent sporadiques. Plusieurs anomalies moléculaires, observées uniquement dans la tumeur, ont été décrites [7].

Des mutations du gène suppresseur de tumeur TP53, présent au niveau du locus 17p13, sont observées dans un tiers des cas de CCS. La survie des patients présentant une mutation du gène TP53 est moins bonne, ce qui suggère que les mutations du gène TP53 sont responsables de tumeurs plus agressives [14]. 85% des CCS présentent une perte allélique (LOH) au locus 17p13. Cette perte allélique augmente progressivement avec le caractère malin de la tumeur (caractérisé par le score pronostic de Weiss que nous exposerons plus loin), elle pourrait alors être utilisée comme marqueur de malignité des CCS. Il a été démontré dans une étude prospective que la perte allélique 17p13 était une variable prédictive de récurrence après une chirurgie d'exérèse complète d'un CCS [14].



La figure montre (à gauche) la région 17p13 et le locus TP53. La zone grise correspond à la région minimale de perte d'hétérozygotie déterminée dans le CCS. La fréquence (exprimée en pourcentage) de la perte allélique 17p13 (17p13 LOH) dans le CCS en fonction score de Weiss est représenté à droite, selon les résultats de l'étude de Gicquel et al [15].

**Figure 3: perte allélique 17p13 dans les tumeurs de la corticosurrénale.**

Le gène IGF-II, localisé sur le locus 11p15, code pour un facteur de croissance important pour le développement fœto-placentaire [13]. Le gène IGF-II est fortement surexprimé dans les tumeurs surrénaliennes. Il se lie à un récepteur à activité tyrosine kinase, IGF1-R, exprimé dans tous les types cellulaires, et active ainsi les cascades de signalisation Ras/Raf/MAPK et PI3K/Akt qui stimulent la différenciation et la prolifération cellulaire. L'IGF-II peut également se lier avec une très forte affinité à l'IGF2-R mais ce récepteur ne traduit aucun signal et permet seulement de limiter le taux d'IGF-II en le ciblant pour la dégradation [13]. Environ 90% des CCS surexpriment l'IGF-II. L'IGF1-R est également très fortement surexprimé dans les CCS. Ces données suggèrent que la surexpression d'IGF-II et/ou IGF1-R est à l'origine d'une cascade d'évènements moléculaires conduisant à la malignité [13]. La surexpression d'IGF1-R dans les CCS pédiatriques apparait comme un facteur prédictif de mauvais pronostic puisqu'elle était associée à un risque accru de métastases [13].

Une perte d'hétérozygotie en 11p15 est associée à un risque plus élevé de récurrence et est corrélée au score de Weiss comme la perte d'hétérozygotie en 17p13. Ainsi, les altérations au niveau de la région 11p15 pourraient être utilisées comme un marqueur biologique pour prédire la malignité après résection chirurgicale de la tumeur. Cependant cette perte

d'hétérozygotie en 11p15 semble avoir une plus faible valeur prédictive positive que celle en 17p13 [14].

La  $\beta$ -caténine joue un rôle essentiel au cours de l'embryogénèse précoce et dans le contrôle de la prolifération des cellules souches des tissus adultes [13]. En l'absence de Wnt, la  $\beta$ -caténine est intégrée dans un complexe pour être phosphorylée par deux kinases et ubiquitinylée avant d'être dégradée par le protéasome [14]. Lorsqu'un ligand extracellulaire Wnt se lie à son récepteur transmembranaire, la  $\beta$ -caténine n'est plus dégradée et va pouvoir coactiver la transcription de gènes cibles impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire, du cycle cellulaire, de l'angiogenèse, de l'invasion, de la migration ou de la survie cellulaire [13]. De par ces nombreuses actions, une dérégulation de la voie Wnt/ $\beta$ -caténine peut induire d'importantes modifications au sein des cellules pouvant favoriser ou initier de nombreux cancers [13]. En 2005, Tissier et al. ont montré une accumulation nucléaire et/ou cytoplasmique de  $\beta$ -caténine dans 77% de carcinomes surrenaliens [16].

Enfin, le gène MEN1, situé sur le locus 11q13, est également un gène suppresseur de tumeur. Des mutations somatiques de ce gène sont très rares dans les CCS, alors que la perte allélique en 11q13 est observée dans plus de 90% des CCS [14].

### **2.3 Circonstances de découvertes**

Trois types de présentation clinique peuvent amener au diagnostic de corticosurréalome. Celles-ci doivent être précisées car elles influencent le niveau de certitude diagnostique et le pronostic.

- **Symptomatologie en rapport avec une sécrétion hormonale d'origine tumorale**

Celle-ci révèle dans 50% des cas la tumeur surrenalienne maligne.

Il s'agit, le plus souvent, d'un syndrome de Cushing, c'est-à-dire un hypercortisolisme endogène dû à une hypersécrétion non freinable de cortisol, associé ou non à une virilisation [8]. Les manifestations cliniques sont une surcharge adipeuse facio-tronculaire, un amaigrissement et une fragilité cutané, une faiblesse musculaire et de l'ostéoporose, avec un

risque de fracture six fois plus important que dans la population générale. L'hypersécrétion de cortisol peut également provoquer un diabète, une hypertension artérielle, des troubles psychiatriques (syndrome dépressif, irritabilité, insomnie et troubles cognitifs mais également dépressions sévères, bouffées délirante, psychoses maniacodépressives) ainsi que des troubles des fonctions gonadiques (oligo-aménorrhée et dysovulation chez la femme, diminution de la libido et impuissance chez l'homme). Le tableau clinique est très évocateur s'il est complet [17].

D'autres stéroïdes peuvent être sécrétés, comme des minéralocorticoïdes ou exceptionnellement des œstrogènes. Ainsi, une augmentation des androgènes surrénaliens est responsable chez la femme de séborrhée, d'acné, d'hirsutisme, d'alopécie et éventuellement de véritables signes de virilisation à savoir une voix grave et une hypertrophie clitoridienne. Chez l'homme, un excès d'androgènes n'est généralement pas associé à des manifestations cliniques. Des signes de féminisation avec gynécomastie et atrophie testiculaire sont rares, mais sont invariablement corrélés à la malignité de la tumeur. Enfin, l'hypersécrétion d'aldostérone, entraînant hypertension et hypokaliémie profonde, est rarement observée dans cette pathologie (2,5% des cas) [17].

Le CCS peut également sécréter des précurseurs stéroïdiens avec ou sans traduction clinique [8]. Quant à la présence de sécrétions mixtes, elle est évocatrice de tumeur maligne [8].

Ce type de présentation révèle les CCS à un stade plus précoce et une prédominance féminine a été suggérée [8].

- **Symptomatologie évocatrice d'un syndrome tumoral**

Il s'agit de tumeurs révélées par la palpation d'une masse abdominale, par l'existence de nausées, de vomissements, d'une sensation de réplétion abdominale ou de douleurs abdominales non spécifiques dans environ 50% des cas ; plus rarement des douleurs des membres inférieurs, une thrombose veineuse, une fièvre, une perte de poids ou une anorexie amènent au diagnostic. Les CCS non sécrétants sont souvent diagnostiqués à un stade plus tardif [8].

- **Incidentalome surrénalien**

Une tumeur surrénalienne de découverte fortuite, aussi appelée incidentalome, est observée chez 0,5 à 5 % des malades réalisant une tomodensitométrie pour une pathologie extra surrénalienne. La conduite à tenir devant un incidentalome surrénalien est de rechercher une tumeur sécrétante ou maligne afin de limiter les indications chirurgicales. L'examen clinique est en général peu contributif [18]. Le risque de transformation maligne d'un incidentalome surrénalien considéré comme bénin au moment du diagnostic est estimé à 1/1000, même si en moyenne 7% des incidentalomes augmentent en taille au cours du temps [19].

Cette modalité de découverte des CCS augmente progressivement en raison de l'amélioration des techniques d'imagerie mais son impact dans la prévention des formes avancées de CCS reste à prouver. Néanmoins la gravité du CCS impose une chirurgie précoce des incidentalomes classés suspects sur la base des données biologiques et morphologiques quelle que soit leur taille. Le compromis sensibilité-spécificité du bilan diagnostique est particulièrement difficile dans cette situation de pathologie différente à faible risque de malignité ( $\leq 5\%$ ) mais à degré élevé d'agressivité en cas de malignité avérée [8].

## **2.4 Diagnostic**

Le diagnostic du CCS est réalisé à partir d'un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie, le tout vérifié par l'anatomopathologie.

### **2.4.1 Exploration hormonale**

En 2005, le European Network for Study of Adrenal Tumors (ENSAT) a proposé un panel d'examens biologiques en préopératoire. Ils permettent de confirmer l'origine de la lésion, de suggérer sa malignité et de documenter un excès de glucocorticoïdes qui, si non réalisé en préopératoire, pourrait conduire à une insuffisance surrénalienne non adéquatement substituée en post-opératoire [7].

Ce panel est décrit ci-après (tableau 1). Une sécrétion hormonale autonome est observée dans environ 80% des cas.

Hormones	Tests biologiques
<b>Glucocorticoïdes (au moins 3 tests sur les 4)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Test de freinage à la dexaméthasone (1 mg en prise unique à 23h)</li> <li>➤ Cortisol libre urinaire (urines des 24h)</li> <li>➤ Cortisol sérique</li> <li>➤ ATCH plasmatique</li> </ul>
<b>Stéroïdes sexuels et précurseurs stéroïdiens</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ DHEA-S (sérum)</li> <li>➤ 17-OH-progesterone (sérum)</li> <li>➤ Androstènedione (sérum)</li> <li>➤ Testostérone (sérum)</li> <li>➤ 17-β-estradiol (sérum, seulement pour les hommes et les femmes ménopausées)</li> </ul>
<b>Minéralocorticoïdes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Ratio aldostérone/rénine (seulement pour les cas d’hypertension artérielle et/ou hypokaliémie)</li> <li>➤ Kaliémie (sérum)</li> </ul>
<b>Recherche de phéochromocytome (tumeur de la médulla surrénale)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Catécholamine ou métanéphrine* (urines des 24h)</li> <li>➤ Méta- et normétanéphrine* plasmatiques</li> </ul>

\*métanéphrine : métabolite de l’adrénaline ; \*normétanéphrine : métabolite de la noradrénaline.

**Tableau 1: exploration hormonales des cas suspectés ou confirmés de CCS, diagnostic proposé par l’ENSAT [7].**

Le diagnostic procède par étapes. Il faut, dans un premier temps, établir le diagnostic positif d’hypercortisolisme, en éliminant les causes fonctionnelles (appelées « pseudo-cushing »). Dans un second temps, il faut faire le diagnostic étiologique [17].



Le premier test à réaliser est le test de freinage à la dexaméthasone. La dexaméthasone, puissante hormone glucocorticoïde de synthèse, permet de freiner la sécrétion de cortisol. Cependant, en cas de syndrome de Cushing, il y a une absence de freinage, le cortisol sérique reste alors élevé. Le dosage du cortisol sérique se fait à 8 heures du matin, le lendemain de l'administration de dexaméthasone [20]. Ce test est complété par la mesure de la cortisolurie des 24 heures (forme libre) et de la cortisolémie (forme libre et liée) [21].

Dans un deuxième temps, le dosage de l'ACTH plasmatique permet d'établir la cause de l'hypercorticisme en identifiant les causes ACTH-dépendantes (maladie de Cushing, sécrétion ectopique d'ACTH) des causes non ACTH-dépendantes (adénome bénin de la corticosurrénale, corticosurréalome) [17].

La recherche d'une hypersécrétion d'aldostérone ne sera proposée que chez les sujets présentant une hypertension et/ou une hypokaliémie. Il est alors suggéré d'effectuer en première intention un dosage sanguin d'aldostérone et rénine (ou activité rénine) en vérifiant les traitements médicamenteux pouvant interférer avec l'activité du système rénine angiotensine. Le dosage des androgènes ou précurseurs ne sera pas systématique mais pourra être réalisé en fonction des données cliniques ou radiologiques [22].

#### 2.4.2 Imagerie

Les trois principaux rôles de l'imagerie sont de caractériser la masse surrénalienne, de rechercher des manifestations évocatrices de malignité et de contribuer au bilan d'extension (staging) de la tumeur [7].

La plupart des CCS sont de nature hétérogène, présentant des foyers de nécrose, des calcifications, ainsi que des contours irréguliers. Les CCS affichent généralement une grande taille (supérieure à 5-6 cm, et souvent de 10 cm et plus), pesant plus de 100 grammes et déplacent les reins vers le bas [23].

La tomodensitométrie (TDM), ou scanner, thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) est l'examen de référence. La densité spontanée de la tumeur, c'est-à-dire avant injection de produit de contraste, constitue l'information principale : toute tumeur de densité inférieure à 10 UH (Unité de Hounsfield) peut être considérée comme bénigne. Cet examen permet aussi d'évaluer la présence d'une invasion locorégionale (tissu adipeux, ganglions abdominaux-médiastinaux-pelviens, veine cave, veine rénale, organes adjacents) ou des métastases à

distance (foie, poumon, os, péritoine, le plus souvent). Enfin, la TDM-TAP est essentielle pour le suivi des patients en post-opératoire, la surveillance rapprochée et prolongée étant en général recommandée [7].

L'IRM abdominale est un examen de deuxième intention. Devant une tumeur atypique au scanner (densité > 10 UH), une chute de signal en opposition de phase permet d'affirmer le caractère bénin de la tumeur. L'IRM peut également compléter les données du scanner abdominal pour affiner le bilan d'extension locorégionale, métastatique, vasculaire ou ganglionnaire. Les données de la littérature concernant cet examen sont encore peu nombreuses [7].

Chez les patients pour lesquels la TDM et l'IRM ne permettent pas d'établir le caractère bénin ou malin de la tumeur, la tomодensitométrie à émission de positons (TEP) au 18 fluoro-désoxyglucose (FDG) permet d'apporter des éléments diagnostiques supplémentaires. L'hyperfixation du FDG est un argument de malignité [23]. La TEP-FDG participe aussi à la recherche de métastases à distance qui sont parfois silencieuses et uniquement révélées par cet examen. Cet examen peut être utilisé pour le suivi des patients traités [7].

Enfin, l'origine corticosurrénalienne d'une masse peut être mise en évidence avec un nouveau traceur, le métomidate, qui se lie spécifiquement aux enzymes de la stéroïdogénèse (CYP11B1) [23]. La spécificité est élevée, mais la sensibilité est moindre dans le contexte du CCS en comparaison aux adénomes [7].

Rappelons que 0,5 à 5 % des examens d'imagerie abdominale font le diagnostic d'une lésion surrénalienne non connue [18].

## **2.5 Stadification**

### **2.5.1 Extension et pronostic tumoral**

Différents systèmes de stadification des CCS ont été proposés afin d'évaluer le pronostic et de proposer une stratégie de traitement : la stadification de Mac Farlane (en 1958) modifiée par Sullivan (en 1978) puis reprise par l'Union Internationale Contre le Cancer (UICC) et par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 2004. Depuis 4 ans, le stade ENSAT, qui

apporte une meilleure discrimination pronostique, a remplacé la classification Mac Farlane dont le pouvoir pronostic était limité [7] :

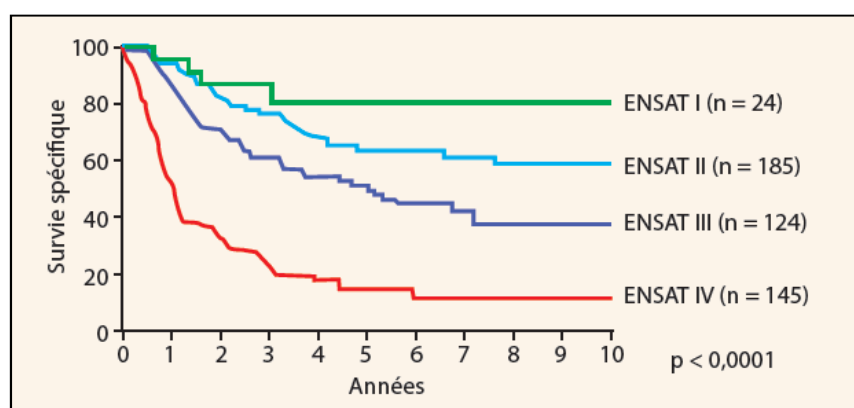
- Stade I : tumeur localisée de moins de 5 cm ;
- Stade II : tumeur localisée de plus de 5 cm ;
- Stade III : quelle que soit la taille de la tumeur, présence de ganglions métastatiques et/ou d'une infiltration atteignant les organes de voisinage (tissu adipeux, veine cave, veine rénale) ;
- Stade IV : quelle que soit la taille de la tumeur, présence de métastases à distance.

Stade	ENSAT
I	T1,N0,M0
II	T2,N0,M0
III	T3-4, N0, M0 T1-4, N1, M0
IV	M1

T1 : tumeur < 5 cm ; T2 : tumeur > 5 cm ; T3 : invasion tumorale des tissus adjacents ; T4: invasion tumorale des organes adjacents ; N0 : pas de ganglions lymphatiques dit « positifs » ; N1 : ganglions lymphatiques positifs ; M0 : pas de métastase ; M1 : présence de métastases.

**Tableau 2: classification TNM proposée par l'ENSAT [24].**

Cette simple classification porte une valeur pronostique très importante [7].



La survie spécifique de la maladie a été définie comme le temps écoulé entre le diagnostic et le décès. Les patients vivants ou décédés d'une autre cause ont été exclus. Quatre cent seize patients ont été analysés (stade I: n = 23 patients, 4 décès, 19 exclus; stade II: n = 164 patients, 48 décès, 116 exclus; stade III: n = 107 patients, 52 décès, 55 exclus; étape IV: n = 122 patients, 89 décès, 33 exclus).

**Figure 4 : survie spécifique en fonction du stade tumoral selon la classification ENSAT [25].**

Le pronostic du CCS est, d'une manière générale, très défavorable car le plus souvent diagnostiqué à un stade avancé (stade IV). Les incidentalomes ont un meilleur pronostic car diagnostiqués à un stade plus précoce. La survie à 5 ans est de 82% pour le stade I, 58% pour le stade II, 55% pour le stade III et 18% pour le stade IV [26]. 17 à 53% des patients présentent des métastases au moment du diagnostic, et la survie à cinq ans de ces patients est estimée entre 0 et 17%, avec une survie médiane de moins de 5,5 mois [27].

De nombreux paramètres pronostics ont été étudiés. Un critère semble émerger : le grade de la tumeur évalué par le comptage des mitoses dans la tumeur et/ou par l'immunohistochimie dirigée contre le Ki-67 qui quantifie la proportion de cellules en mitose. Les tumeurs de haut grade semblent associées à un pronostic péjoratif [7]. Les données de l'IGR (Institut Gustave Roussy) couplées à celles de l'hôpital Cochin montrent qu'au stade métastatique, le nombre de mitoses (seuil de 20/50 GC (Grand Champ)) mais aussi le nombre d'organes métastatiques jouent un rôle pronostique [8,27].

Berruti et al. [28] identifie plusieurs autres marqueurs pronostiques de survie comme le délai entre le diagnostic initial et la rechute (seuil à 2 ans), le profil sécrétoire (meilleur pronostic des sécrétions androgènes) et le nombre d'organes métastatiques.

Ainsi, même au stade métastatique, l'identification d'une hétérogénéité pronostique permet de moduler l'approche thérapeutique. Un délai sans rechute supérieur à deux ans, des mitoses inférieures à 20/50 GC ou moins de deux organes métastatiques constituent des facteurs pronostiques plus favorables [8].

La résection chirurgicale totale, seule thérapie prolongeant significativement la survie, est ainsi considérée comme un facteur pronostic majeur. Aussi la survie à cinq ans des patients avec une tumeur non opérable est proche de zéro [28].

D'autres facteurs semblent associés à un pronostic plus sévère. C'est le cas d'un âge avancé ou d'une sécrétion de cortisol comme nous l'avons déjà vu [7]. La grande taille d'une tumeur est également un facteur de mauvais pronostic [10]. Ainsi, au-delà de 6 cm la proportion de tumeurs malignes est de 25%, alors qu'elle est de 6% pour les masses de 4 à 6 cm, et de moins de 2% pour les masses de moins de 4 cm [22].

Enfin, plusieurs marqueurs moléculaires semblent également associés à un mauvais pronostic. Ils sont mesurés en immunohistochimie (accumulation nucléaire de p53, forte intensité de marquage de *steroidogenic factor 1* (SF-1), accumulation nucléaire de bêta-caténine), ou par

des techniques de biologie moléculaire (profil d'expression des gènes en faveur d'une tumeur de mauvais pronostic, niveau de méthylation élevée de la région promotrice des gènes, combinaison particulière de pertes et gains chromosomiques). La place précise de ces anomalies en routine clinique, notamment leur intérêt par rapport aux évaluations non moléculaires de pronostic des CCS, reste à établir. L'émergence d'un large réseau européen (ENSAT) devrait permettre prochainement, malgré la rareté du CCS, d'atteindre les effectifs de patients suffisants pour pouvoir répondre à cette question [7].

### 2.5.2 Anatomopathologie et système de Weiss

L'analyse anatomopathologique reste la pierre angulaire du diagnostic de tumeurs de la surrénale et en particulier du CCS. Sur le plan histologique, un CCS est caractérisé par de larges travées composées de cordons de cellules séparés par un fin réseau de sinusoides. Il s'y associe habituellement des foyers de nécrose ainsi que de larges bandes fibreuses. Les cellules sont compactes, pauvres en lipides, et au cytoplasme éosinophile. Des mitoses sont fréquemment observées mais leur taux peut être très varié. Elles peuvent par ailleurs être anormales [29].

Cependant, cette analyse reste un véritable défi, y compris pour les anatomopathologistes les plus expérimentés pour deux raisons essentiellement. La première difficulté est d'établir avec certitude l'origine corticosurrénalienne de la lésion. Pour cela, l'immunomarquage du SF-1 apparaît comme le marqueur le plus sensible et le plus spécifique [7]. La deuxième difficulté est de discriminer la bénignité et la malignité de la lésion. Le score le plus utilisé est celui de Weiss [7].

En 1984, Weiss propose un système d'évaluation reposant sur neuf critères microscopiques suite à l'analyse histologique de 43 tumeurs corticosurrénales (24 adénomes et 19 carcinomes). Sur ces neuf critères, trois sont liés à la structure (architecture, nécrose, description du cytoplasme), trois à la cytologie (figures de mitoses, grade nucléaire de Führman, index mitotique) et trois à l'invasion tumorale (veines, sinusoides, capsule) [30]. Chaque critère vaut alors 1 lorsqu'il est présent et 0 lorsqu'il est absent. [7]. Le score final est alors compris entre 0 et 9. Pour un score inférieur à 3 le CCS est considéré comme bénin alors

qu'il est malin pour un score supérieur à 3 ; 3 étant le score pour lequel le pronostic est indéterminé [30].

Cinq ans après cette étude, Weiss validait ce système sur une série de 87 tumeurs corticosurréaliennes (45 adénomes et 42 carcinomes), dont un carcinome ayant récidivé localement avec un score de 3. Weiss modifia alors l'échelle de score, considérant le score de 3 comme malin [31].

Le système de Weiss est le plus utilisé dans la littérature en raison de sa simplicité et de sa fiabilité. Il ne nécessite pas la prise en compte de paramètres clinico-biologiques qui peuvent parfois être des critères subjectifs (comme l'évaluation d'une perte de poids) ou difficilement accessibles aux pathologistes [30,31].

Peu de travaux ont tenté de réévaluer la fiabilité du système de Weiss. Ainsi, en 2002, Aubert et al. ont réalisés une étude d'évaluation de ce système sur une série rétrospective de 50 tumeurs corticosurréaliennes, 25 ACS et 25 CCS, appariées selon le type de sécrétion. Le diagnostic de malignité reposait sur la présence de métastase, d'un envahissement locorégional au moment du diagnostic ou d'une récidive locale ou métastatique lors de l'évolution. Ce système simplifié éliminait donc les critères les plus subjectifs ou difficiles à interpréter. Quatre critères ont alors été écartés : l'architecture diffuse, le grade nucléaire selon Fürhman, l'invasion des veines et des sinusoides [31].

<b>Système de Weiss (1984)</b>	<b>Système de Weiss simplifié (2002)</b>
Architecture diffuse	-
Nécrose tumorale	Nécrose tumorale
Cytoplasme clair	Cytoplasme clair
Mitose atypique	Mitose atypique
Grade nucléaire de Fürhman	-
Index mitotique	Index mitotique
Invasion veine	-
Invasion sinusoides	-
Invasion capsule	Invasion capsule

**Tableau 3: système de Weiss original (1984) et simplifié (2002).**

Comme pour le score de Weiss original, la valeur de 0 ou 1 est attribuée en l'absence ou la présence de chaque critère. La présence de chaque critère est pondérée d'un indice. Ce système de Weiss modifié s'établit ainsi :  $[2 \times \text{compte mitotique} + 2 \times \text{cytoplasme} + \text{mitoses anormales} + \text{nécrose} + \text{invasion capsulaire}]$ . Chaque tumeur est donc gradée de 0 à 7 en fonction de la présence ou de l'absence de ces 5 critères. Le seuil pour la malignité reste un score total égal ou supérieur à 3. Ce système présentait une excellente corrélation avec le système de Weiss non modifié ( $r = 0,98$ ) [30,31].

## **2.6 Traitement**

### **2.6.1 Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive**

La chirurgie est l'élément clé puisque la seule chance de guérison d'un patient ayant un CCS est la résection chirurgicale complète (R0), sans rupture capsulaire ni dissémination de la tumeur. Elle concerne essentiellement les stades I à III. Elle devra être effectuée par un chirurgien expérimenté, intégré à une équipe médicale multidisciplinaire dans un centre de référence (définis par un nombre de surrenalectomies supérieur à 10 par an) [7].

En 2009, environ 1500 surrenalectomies ont été réalisées en France, représentant le troisième geste de chirurgie endocrinienne, après la thyroïdectomie et la parathyroïdectomie. La majorité de ces surrenalectomies (63%) ont été réalisées par voie laparoscopique et environ un tiers par laparotomie [19].

Pendant ces cinq dernières années, il y a eu un débat sur la meilleure approche chirurgicale [7].

La laparoscopie permet d'accéder à la cavité abdominale sans ouvrir la paroi abdominale, contrairement à la laparotomie. La laparoscopie reste l'approche standard. Les contre-indications actuelles de la laparoscopie sont des situations pouvant occasionner une effraction capsulaire de la tumeur ou une exérèse tumorale incomplète. Le diamètre tumoral maximal résécable par voie laparoscopique varie avec l'expérience des équipes (8 à 15 cm mais un seuil de 8 cm paraît prudent et raisonnable) et avec le type d'abord (antérieur versus postérieur) [19].

Pour les tumeurs les plus volumineuses, la chirurgie est pratiquée par laparotomie ouverte classique avec comme objectif une résection en bloc de la tumeur surrénalienne incluant un curage ganglionnaire péri-aortique et rétropéritonéal. Cette approche peut amener à sacrifier le rein voire même du parenchyme hépatique [8].

Toutefois, l'approche chirurgicale laparoscopique reste discutée en raison de la publication par deux équipes distinctes d'une fréquence plus élevée des rechutes péritonéales suggérant un risque de dissémination préopératoire plus élevée par cette voie d'abord. De plus, une troisième étude montre que le risque d'exérèse macroscopiquement incomplète est plus élevé par laparoscopie quelle que soit la taille de la tumeur. Cependant, des résultats rassurant concernant la chirurgie du CCS par approche laparoscopique ont également été publiés [8].

La lymphadénectomie locorégionale améliore la stadification tumorale et pourrait être liée à un meilleur pronostic. L'exérèse élargie aux organes de voisinage (rein, veine cave, rate, foie, pancréas et/ou estomac) peut s'avérer nécessaire pour obtenir une résection complète, de type R0 sans effraction capsulaire [7].

En cas de rechute (locale et/ou métastatique), une reprise chirurgicale peut être discutée à nouveau lorsque la résection de la rechute peut être complète, lorsque le délai de la dernière chirurgie est au moins supérieure à 6 mois et donc, lorsque les facteurs pronostiques sont favorables. Trois études rétrospectives rapportent un bénéfice de la survie supérieure à 50% à 5 ans et/ou une médiane de survie de 28 mois lorsque la résection complète de la rechute est obtenue [8].

### **2.6.2 Radiothérapie adjuvante**

L'intérêt de la radiothérapie adjuvante après chirurgie est discuté. Des études rétrospectives sur des séries modestes laissent penser que la radiothérapie conventionnelle, administrée en adjuvant sur le lit opératoire des formes localisées, peut allonger le délai sans récurrence [32]. Cependant, dans une récente étude américaine, Habra et al. ne semblent pas confirmer ces données. A cinq ans, le taux sans récurrence locale était de 53% dans le groupe recevant une radiothérapie adjuvante contre 67% dans le groupe sans radiothérapie adjuvante ( $p=0,53$ ) [33].



Il est donc recommandé une radiothérapie adjuvante seulement dans des cas particuliers, à haut risque de rechute (en particulier grade élevé), comme les CCS après résection incomplète (R1).

### 2.6.3 Traitement médicamenteux : le mitotane

Le mitotane (1,1-dichloro-2(o-chlorophenyl)-2-(p'-chlorophenyl)éthane) ou o,p'DDD est un composé organochloré dérivé de l'insecticide o,p'DDT (dichlorodiphényltrichloroéthane) [34].



**Figure 5: formules chimiques développées de l'insecticide o,p'DDT et de son dérivé o,p' DDD.**

En 1949, Nelson et Woodard étudient la toxicité des insecticides et observent qu'une administration *per os* à un chien d'une quantité importante d'insecticide DDD entraînerait une nécrose et une atrophie des glandes surrénales [35]. Par la suite, Cueto et Brown, démontrent que l'isomère o,p'DDD est moins toxique et vingt fois plus actif que le DDD brut.

En 1960, Bergenstal et al. rapportent que l'administration de o,p'DDD aux patients atteints de CCS entraîne une régression des lésions métastatiques et une diminution des sécrétions urinaires de stéroïdes. L'institut national du cancer sponsorise alors la production et la distribution d'o,p'DDD pour le traitement du CCS [36].

Aujourd'hui, le mitotane est considéré comme un médicament de référence dans la prise en charge du CCS. La spécialité actuellement disponible sur le marché est le Lysodren® (laboratoire HRA Pharma), comprimés à 500 mg de mitotane, qui a obtenu son autorisation de

mise sur la marché Européenne en avril 2004. C'est un médicament à prescription hospitalière, inscrit sur liste I [37]. Il existait sous une autre forme jusqu'en octobre 2004 : Mitotane® (fabriqué en France par l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris AP-HP). Il était utilisé aux Etats-Unis depuis 1970 et avait obtenu une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en France [38].

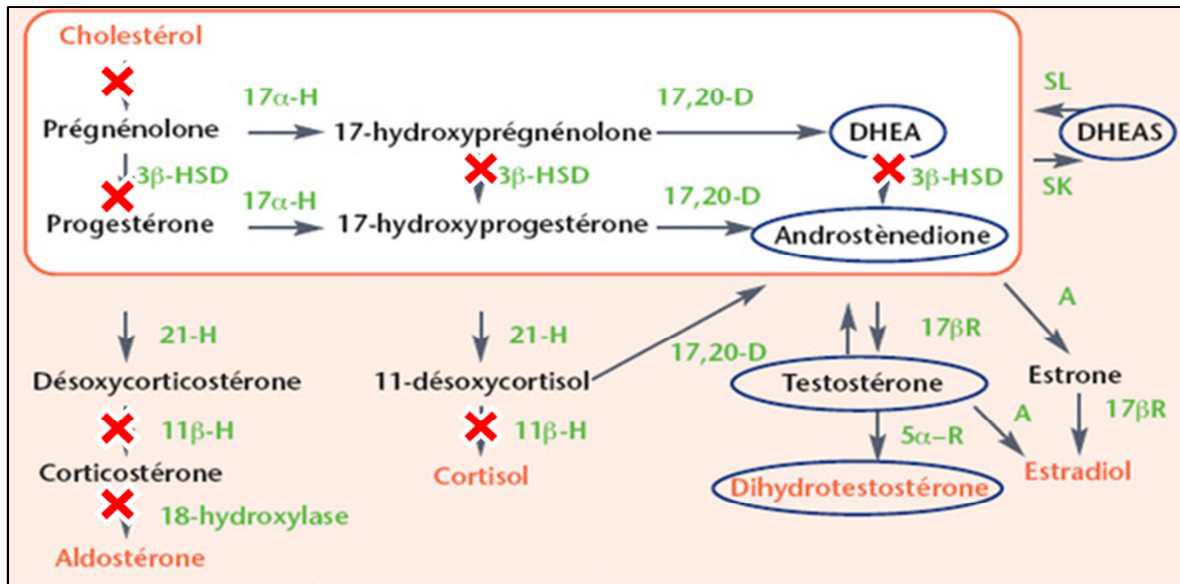
Le mitotane est indiqué dans le traitement symptomatique du carcinome corticosurrénalien évolué (non opérable, métastatique ou récidivant). L'efficacité du Lysodren® sur le carcinome corticosurrénalien non fonctionnel n'est pas établie. Sa prescription est réservée aux spécialistes en endocrinologie, en cancérologie, en pédiatrie et en médecine interne [37].

Ce médicament appartient à la famille des agents antinéoplasiques. C'est un agent cytotoxique surrénalien, bien qu'il puisse apparemment également inhiber la surrénale sans destruction cellulaire apparente. Son mécanisme d'action biochimique reste inconnu.

Le mitotane est capable d'induire une dégénérescence mitochondriale à l'aide d'un composé acylchlorure synthétisé au cours du métabolisme du mitotane (fig. 7), cette dégénérescence aboutit à l'atrophie et la nécrose de la corticosurrénale [34].

Les données disponibles suggèrent également que le mitotane modifie le métabolisme périphérique des stéroïdes en bloquant directement la sécrétion au niveaux cortex surrénalien [37]. Il agit à différents niveaux de la biosynthèse des hormones stéroïdiennes et inhibe l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A1), la 3- $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 $\beta$ -HSD), la 11- $\beta$ -hydroxylase (11 $\beta$ -H) (CYP11B1), et l'aldostérone synthase (ou 18-hydroxylase) (CYP11B2) (fig. 6) [34].

Dans l'ordre, la zone réticulée de la corticosurrénale est la région la plus sensible à l'action du mitotane, suivie de la zone fasciculée, et enfin de la zone glomérulée qui n'est que très peu touchée [39].



\*Les croix rouges représentent les sites d'actions du mitotane.

Figure 6: sites d'action d'inhibiteurs de la biosynthèse des hormones stéroïdes.

D'autres actions du mitotane ont également été décrites. La génération de dommages oxydatifs pourrait ainsi participer à l'action cytotoxique du mitotane [34]. De plus, grâce à un effet inducteur des enzymes hépatiques microsomiales P450, le mitotane interfère avec le métabolisme périphérique du cortisol en inhibant la 5 $\beta$ -réductase hépatique, favorisant ainsi une 6 $\beta$ -hydroxylation au lieu d'une 5 $\beta$ -réduction. Le 6 $\beta$ -hydroxycortisol ainsi augmenté, est le métabolite inactif du cortisol [34].

Enfin, il a été démontré le rôle potentialisateur de l'o,p'DDD avec certains agents de chimiothérapie par action sur la glycoprotéine P qui est le produit du gène MDR-1 et qui diminue l'efflux des drogues dans le milieu extracellulaire. Aucune potentialisation n'a été observée avec le cisplatine [37].

Après administration par voie orale d'o,p'DDD, environ 35 à 40 % du produit est résorbé au niveau intestinal. L'absorption semble meilleure quand il est mélangé avec de la poudre de lait, du chocolat ou des émulsions lipidiques [38].

Le mitotane est retrouvé dans la plupart des tissus de l'organisme, même si de par la lipophilie de la molécule, le tissu adipeux est le site principal d'accumulation [37].

Deux voies métaboliques majeures ont été identifiées. Les enzymes responsables du métabolisme ne sont pas connues.

Le métabolite majeur mis en évidence est un dérivé de l'acide acétique, l'o,p'DDA (1-(o-chlorophényl)-1-(p'-chlorophényl) acide acétique). Ce dérivé est produit par  $\beta$ -hydroxylation suivie d'une déshydrochloration entraînant la formation d'un dérivé acylchlorure. En présence d'eau, l'acylchlorure est transformé en dérivé acétique, o,p'DDA, principal métabolite urinaire. Chez les patients traités par mitotane, la concentration plasmatique de ce métabolite peut être dix fois supérieure à celle de son composé mère.

Un autre métabolite, o,p'DDE (1-(o-chlorophényl)-1-(p'-chlorophényl)-2,2-dichloroéthène) a également été retrouvé en plus faible quantité. Cette voie métabolique induit une  $\alpha$ -hydroxylation de l'o,p'DDD suivie d'une déshydratation entraînant la formation d'o,p'DDE, métabolite inactif [34,37,40].

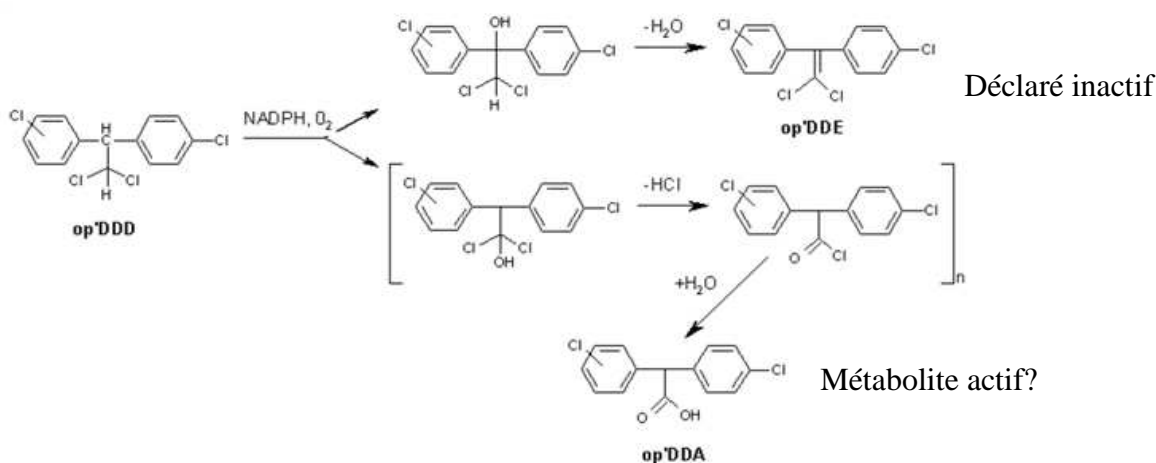


Figure 7: les étapes métaboliques du mitotane [41].

Une étude de la distribution du mitotane et de ses métabolites dans les différentes fractions lipoprotéiques a démontré que l'o,p'DDA se répartit quasi-exclusivement dans les HDL (99%), alors que l'o,p'DDD et l'o,p'DDE se répartissent majoritairement dans les HDL (> 70%), partiellement dans les LDL (12 à 25%) et faiblement dans les VLDL (< 5%) [41].

Il n'a pas été retrouvé de mitotane sous forme inchangée dans la bile ou les urines, dans celles-ci prédominent l'o,p'DDA ainsi que plusieurs dérivés hydroxylés.

Après une administration par voie intra-veineuse, 25% de la dose administrée est excrétée sous forme de métabolites dans les 24 heures. Après administration orale, 60% est excrété inchangé dans les fécès.

A l'arrêt du traitement, le mitotane est largement relargué à partir des sites de stockage graisseux expliquant une demi-vie terminale très variable de 18 à 159 jours [37,38]. Une étude a permis d'établir une relation semi-logarithmique entre les concentrations de mitotane dans le plasma et dans le tissu adipeux (mesurée à partir de biopsie de tissu adipeux sous-cutanée), caractérisée par l'équation  $[Y = 18,2 \log X - 47,5]$  ( $Y =$  concentration plasmatique en o,p'DDD et  $X$  concentration en o,p'DDD dans le tissu adipeux ;  $r=0,9544$  et  $p < 0,01$ ) [42].

Enfin, des recherches ont indiqué que la variabilité pharmacogénétique du CYP2B6 peut prédire les concentrations plasmatiques en mitotane après trois mois de traitement, contrairement au polymorphisme du gène ABCB1 qui n'influence pas les concentrations plasmatiques en mitotane [43].

Plusieurs interactions médicamenteuses sont mises en évidence. Le métabolisme du mitotane est inhibé par le kétoconazole et, dans une moindre mesure, par la métyrapone. Le mitotane accélère le métabolisme de la warfarine par induction enzymatique microsomiale hépatique, nécessitant une augmentation des doses de warfarine. En conséquence, un suivi étroit des patients est nécessaire pour adapter les doses d'anticoagulants coumariniques lors de l'administration simultanée de mitotane. Les concentrations plasmatiques de toutes substances métabolisées via le cytochrome P450 peuvent être modifiées. En l'absence d'information sur les isoenzymes du cytochrome P450 spécifiquement impliquées, la prudence est recommandée lorsqu'on prescrit de façon simultanée des substances métabolisées par cette voie, telles que, entre autres, les anticonvulsivants, la rifabutine, la rifampicine, la griséofulvine et le Millepertuis [37].

Les seules contre-indications à l'utilisation de ce traitement sont une hypersensibilité et l'allaitement. Une administration concomitante de spironolactone est également contre-indiquée par mesure de précaution. A partir d'un cas rapporté, il a été conclu que la spironolactone peut diminuer les effets du mitotane ou supprimer son efficacité. Le mécanisme reste inconnu [37].

Les effets indésirables du mitotane sont nombreux et au moins un effet indésirable a été rapporté chez plus de 80 % des patients traités par mitotane. Les effets indésirables listés ci-

dessous, selon le Vidal®, sont classés par système/organe et par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  et  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  et  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  et  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité [37].

Classification par systèmes/organes	Effets indésirables (fréquence)		
	Très fréquent	Fréquent	Indéterminée
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	Leucopénie Allongement du temps de saignement	Anémie Thrombopénie	
<b>Affections du système nerveux</b>	Ataxie Paresthésie Vertiges Somnolence	Altération mentale Polynévrite Troubles de la motricité Sensations vertigineuses Céphalées	Troubles de l'équilibre
<b>Affections oculaires</b>			Maculopathie Toxicité rétinienne Diplopie Opacité du cristallin Altération de la vue Vision floue
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Irritation des muqueuses Nausées, vomissements, diarrhées, Inconfort épigastrique		Hypersialorrhée Dysgueusie Dyspepsie

<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>			Cystite hémorragique Hématurie Protéinurie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Éruption cutanée		
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Myasthénie		
<b>Affections endocriniennes</b>	Insuffisance surrénale		Dysthyroïdie
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	Anorexie Hypercholestérolémie Hypertriglycéridémie		Hypouricémie
<b>Infections</b>			Mycoses opportunistes
<b>Affections vasculaires</b>			Hypertension Hypotension orthostatique Bouffées de chaleur Fièvre
<b>Troubles généraux</b>	Asthénie		Douleurs diffuses
<b>Affections hépatobiliaires</b>		Hépatite auto-immune	Lésions hépatiques (hépatocellulaire / cholestatique / mixte)
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	Gynécomastie		
<b>Affections psychiatriques</b>	Confusion		

Tableau 4 : effets indésirables du mitotane et fréquence [37].

Les anomalies gastro-intestinales (nausées, vomissements, anorexie, diarrhées) sont les plus fréquemment rapportées (10 à 100% des patients) et sont réversibles avec la diminution de la dose. Certains effets, comme l'anorexie, peuvent traduire une atteinte neurologique centrale débutante.

Les effets secondaires les plus préoccupants se rapportent au système nerveux central (SNC) avec des manifestations type ataxie, fatigue, vertige ou confusion ou bien plus sévère comme des troubles de la mémoire, une agressivité, un syndrome vestibulaire central, une dysarthrie, un syndrome de Parkinson. Les effets indésirables neurologiques surviennent chez environ 40% des patients. Ils semblent liés à la dose cumulée de mitotane et risquent d'apparaître pour des concentrations plasmatiques en mitotane supérieures à 20 mg/L. La lipophilie de l'o,p'DDD entraîne une affinité particulière pour le SNC, ce qui explique sa neurotoxicité [37,38].

Des éruptions cutanées ont été rapportées chez 5 à 25% des patients et ne semblent pas liées à la dose.

Une leucopénie a été rapportée chez 8 à 12% des patients. Une surveillance de la numération sanguine devra être réalisée tous les 3 à 4 mois.

Il est fréquent (90% des cas) d'observer un allongement du temps de saignement : bien que le mécanisme soit inconnu et que la relation avec le mitotane ou la maladie sous-jacente soit incertaine, il faut en tenir compte lorsqu'un acte chirurgical est prévu [37].

Les enzymes hépatiques sont fréquemment augmentées (gamma-glutamyl-transférase :  $\gamma$ -GT, aminotransférases, phosphatases alcalines : PAL). Peu de publications analysent ce phénomène. Neuman et al. [44], étudient la fonction hépatique (observation des valeurs de  $\gamma$ -GT et transaminases ALAT) de dix patients traités par mitotane. Tous les patients ont présenté une élévation de l'une des deux enzymes hépatiques étudiées et 9 patients sur 10 avaient une élévation d'ALAT seule (l'augmentation maximum étant de 6 fois la normale). La seule variable prédictive de l'augmentation était l'indice de masse corporelle. Par ailleurs, ni la sévérité de la maladie, ni la prise d'alcool, ni les autres variables biologiques mesurées n'étaient corrélées à l'augmentation des transaminases. L'équipe a conclu que l'augmentation des transaminases est un phénomène fréquent chez les patients traités par le Mitotane®. La valeur seuil justifiant l'interruption du traitement reste à déterminer. L'augmentation de  $\gamma$ -GT est si fréquente que son absence doit amener le clinicien à s'interroger sur l'observance



thérapeutique. Une surveillance des paramètres hépatiques est requise toutes les 3 à 4 semaines de traitement en début de traitement, puis toutes les 8 semaines après 6 mois de traitement.

Du fait de son mécanisme d'action, le mitotane peut induire une insuffisance surrénalienne conduisant à une augmentation d'ACTH. Une surveillance de la concentration en ACTH est donc conseillée. En cas de supplémentation en hydrocortisone, un taux normal ou légèrement augmenté d'ACTH est attendu.

Le mitotane est également à l'origine d'une augmentation de la clairance métabolique des glucocorticoïdes et de la concentration en transcortine. Aussi une supplémentation en glucocorticoïdes est nécessaire. Les signes cliniques typiques d'une insuffisance en glucocorticoïdes sont l'hypoglycémie, l'anorexie, la perte de poids, la fatigue, la myalgie, l'arthralgie.

La sécrétion de minéralocorticoïdes est moins perturbée, la zone glomérulée étant peu sensible à l'action du mitotane. L'activité rénine sera surveillée tous les 6 mois. Une augmentation de la concentration en rénine suggère une insuffisance surrénalienne. Une supplémentation en fludrocortisone est alors nécessaire [40].

Chez un certain nombre de patients, une perturbation des paramètres thyroïdiens est également constatée (diminution des taux de triiodothyronine ou T3, et de thyroxine ou T4, en présence d'un taux légèrement faible à faible de thyroïdostimuline ou TSH). La raison de cette perturbation n'est pas encore élucidée à l'heure actuelle. Une surveillance des hormones thyroïdiennes est alors nécessaire tous les 3 à 4 mois. Seuls les patients présentant des signes cliniques d'hypothyroïdie seront pris en charge.

De par son mécanisme d'action, le mitotane entraîne une hypertriglycéridémie et une hypercholestérolémie. Le p'DDD s'accumule dans les LDL, VLDL et chylomicrons, active l'enzyme 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG CoA réductase) et induit une hypercholestérolémie [38]. Un suivi du cholestérol et des triglycérides est requise tous les 3 à 4 mois.

## 2.6.4 Chimiothérapie anticancéreuse associée

Les données publiées concernant les drogues administrées en monochimiothérapie restent peu nombreuses. La doxorubicine, la streptozotocine ou l'irinotécan donnent 19%, 0% et 0% de réponses objectives respectivement [8,45,46]. En association avec l'étoposide, le cisplatine donne 11% de réponses objectives associé à une médiane de survie de 10 mois [47].

Durant les quinze dernières années, seules onze études prospectives (un seul bras), rassemblant au total 239 patients, ont testé des traitements systémiques en association ou non avec le mitotane dans le CCS. Le taux de réponse varie entre 7 et 54% avec une grande variabilité dans les critères de réponse [1,44].

La première étude de phase III dans le domaine du CCS métastatique a été publiée en 2012 (essai FIRM-ACT). Cette étude randomise les chimiothérapies dont les taux de réponses sont les plus élevés dans la littérature : mitotane-streptozotocine (M-Sz) (36% de réponse objective) contre mitotane-etoposide-doxorubicine-cisplatine (M-EDP) (55% de réponse objective). Elle montre un avantage sur la survie et un bénéfice statistiquement significatif sur le temps de progression (5 vs 2,1 mois) et la réponse objective (23,2% vs 9,2%) de l'association M-EDP par rapport à M-Sz (fig. 8) [48,49]. Depuis cette étude, malgré l'absence de différence en termes de survie globale entre les deux associations, l'M-EDP est considéré comme le *gold standard* en première ligne de chimiothérapie.

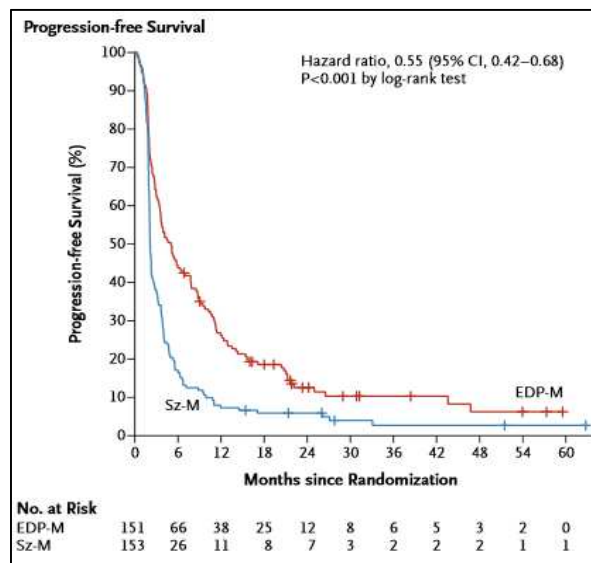


Figure 8: essai FIRM-ACT montrant la supériorité du bras M-EDP sur le bras M-Sz dans le premier essai contrôlé, randomisé, multicentrique dans le corticosurrénalome métastatique [48].

En cas de progression, les options thérapeutiques ne sont pas très nombreuses. En deuxième ligne, Sperone et al. [50] ont proposé l'association gemcitabine et capécitabine. Après une étude menée entre 1998 et 2008 sur 28 patients avec un CCS métastatique progressant après mitotane plus une ou deux lignes de chimiothérapie, ils retrouvent 44% de survie sans progression à six mois. Une réponse complète a été observée chez un patient, un patient a obtenu une régression partielle, onze patients ont obtenus une stabilisation de la maladie et quinze patients ont vu une progression de la maladie.

Au total, le cisplatine puis la doxorubicine et enfin la gemcitabine sont donc des chimiothérapies utilisables dans cette indication. Les taxanes, inhibiteurs de topoisomérases de type 1 n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. La chimiothérapie est proposée au stade métastatique et tout comme le mitotane son impact sur la survie reste discuté. Ses résultats doivent donc être précisément évalués tous les deux mois par des bilans complets incluant l'ensemble des cibles connues. En cas de réponse objective, le bénéfice thérapeutique en termes de survie est probable. Dans ce cas, l'intérêt d'une reprise chirurgicale sera rediscuté une fois la réponse maximale obtenue. En cas de progression, le traitement est immédiatement interrompu afin de minimiser les toxicités et favoriser de nouvelles options thérapeutiques [8].

La recherche de facteurs prédictifs de réponse à la chimiothérapie reste un objectif majeur. ERCC1 (excision repair cross complementing group 1) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN après exposition de la cellule tumorale au cisplatine. Un article rapporte que la sous-expression de cette enzyme constitue le facteur pronostique de survie le plus puissant lors de l'initiation du traitement par cisplatine [51]. Cependant, ces données n'ont pas été confirmées dans une autre étude. Des études plus puissantes et ciblant d'autres prédicteurs de réponses sont en attente.

### **2.6.5 Thérapeutiques moléculaires ciblées**

L'échec des différents types de traitement a poussé les investigateurs à tester diverses thérapies ciblées, déjà utilisées avec succès dans d'autres types de cancers. Dans une revue récente de la littérature sont résumées les différentes thérapies testées et le type de réponse. Malheureusement les résultats restent décevants [49,52]. Les résultats sont résumés dans le tableau 5.

<b>Molécules</b>	<b>Cibles</b>	<b>Phase de l'étude/n</b>	<b>Avantages clinique</b>
<b>Sunitinib</b>	VEGF	II/n=35	5 patients avec stabilisation tumorale
<b>Sorafenib+Paclitaxel</b>	VEGF+chimiothérapie cytotoxique	II/n=9	Aucune activité
<b>Bevacizumab+Capecitabine</b>	VEGF+chimiothérapie cytotoxique	II/n=10	Aucune activité
<b>Erlotinib+Gemcitabine</b>	EGFR	II/n=10	1 patient avec stabilisation tumorale
<b>Gefitinib</b>	EGFR	II/n=19	Aucune activité
<b>Everolimus</b>	mTOR	II/n=4	Aucune activité
<b>Imatinib</b>	C-ABL, PDGFR, C-kit tyrosine kinase inhibitor	II/n=4	Aucune activité
<b>Cixutumumab (IMC-A12)</b>	IGF-IR	II/n=10	1 patient avec stabilisation tumorale
<b>Figitumumab</b>	IGF-IR	I/n=14	8 patients avec stabilisation tumorale
<b>Cixutumumab+Temsirrolimus</b>	IGF-IR+ mTOR	I/n=10	4 patients avec stabilisation tumorale

VEGF: vascular endothelial growth factor; EGFR: epidermal growth factor receptor; mTOR: mammalian target of rapamycin; IGF-IR: insulin growth factor 1 receptor; PDGFR: platelet-derived growth factor receptor.

**Tableau 5: les thérapies ciblées dans le cancer corticosurrénalien.**

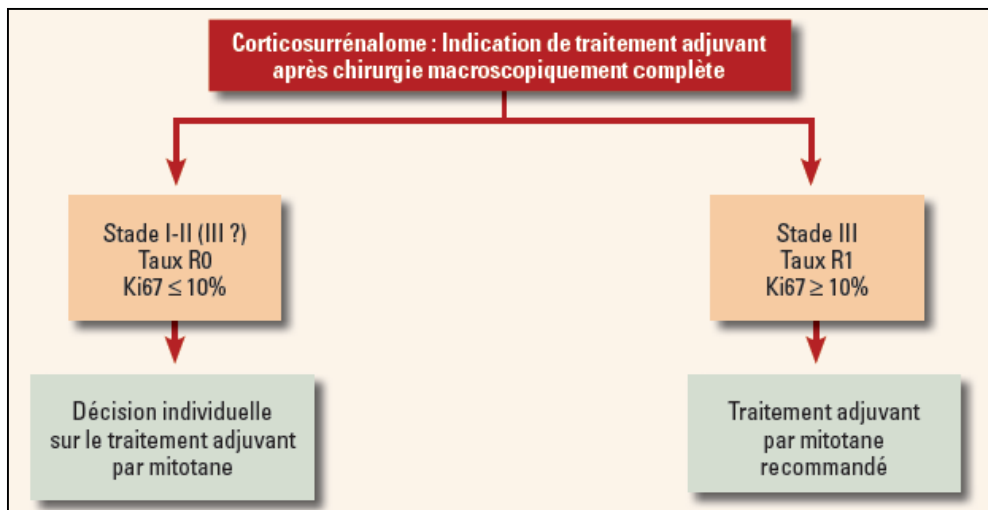
Une étude de phase III, contrôlée, prospective, multicentrique, utilisant l'inhibiteur de tyrosine kinase OSI-906-301 contre placebo, est en cours, les résultats sont attendus cette année [7].

Les autres pistes suivies concernent la modulation du phénomène type MDR hyper exprimé dans ces tumeurs, le rétablissement de l'apoptose et l'inhibition de la voie Wnt- $\beta$ -caténine [8].

### 3. Stratégie thérapeutique

#### 3.1 Algorithmes de prise en charge

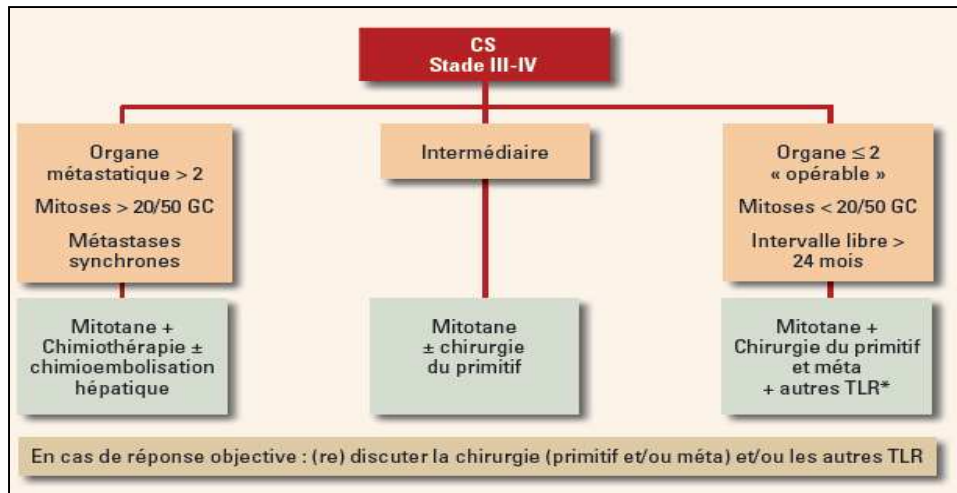
Berruti et al. proposent un algorithme pour la prise en charge du CCS [53] (fig. 9).



R0 : résection complète ; R1 : résection microscopiquement incomplète.

**Figure 9 : algorithme pour le traitement adjuvant du CCS.**

En parallèle et en l'absence de protocole, l'institut Gustave Roussy propose un modèle de prise en charge pour les CCS à un stade avancé (stade III et IV) [8,27] (fig. 10).



\*TLR : traitements locorégionaux ; GC : Grand Champ.

**Figure 10 : algorithme IGR pour la prise en charge du CCS avancé en l'absence de protocoles.**

### 3.2 Cible thérapeutique et efficacité

L'ajustement posologique du mitotane a pour but d'atteindre un index thérapeutique qui assure une utilisation optimale avec une sécurité d'emploi acceptable. A l'heure actuelle, la mitotanémie cible est comprise entre 14 et 20 mg/L [30,31].

Van Slooten et al. [54] publient une étude en 1984 qui a permis d'établir cette fourchette thérapeutique. La cible thérapeutique établie dans cette étude ancienne n'a pas été réévaluée depuis. Trente-quatre patients atteints de CCS ont reçu du mitotane comme seul traitement. Trente-deux patients ont préalablement subi une intervention chirurgicale et vingt-six d'entre eux ont présenté des métastases à l'initiation du traitement. Un groupe contrôle de huit patients a été constitué. Les critères de réponse définis pour cette étude étaient la régression de la tumeur et le temps de survie. Une régression tumorale a été constatée chez 8 des 34 patients soit un taux de réponse de 29%. Une mitotanémie supérieure à 14 mg/L a été maintenue pendant plus de six mois chez 7 d'entre eux. Chez le huitième patient, la mitotanémie n'a pas franchi le seuil de 10 mg/L. Pour les patients avec des rémissions durables, des concentrations sériques supérieures à 25 mg/L ont été mesurées à long terme, avec des pics supérieurs à 30 mg/L. Aucune réponse au traitement n'a été observée pour les 26 autres patients de l'étude. Six sujets ont développés des métastases durant la période d'administration. Une rupture de la tumeur durant l'opération entraînant la diffusion des

cellules cancéreuses pourrait expliquer cette évolution. De ces 6 patients, 4 ont atteint une mitotanémie supérieure à 14 mg/L sur plus de six mois. Sur les 20 patients restants, 19 ont affichés une mitotanémie inférieure à 10 mg/L.

Le tableau 6, extrait de la thèse d'Emilie Rocca, résume les données de l'étude.

Patients	Chirurgie	Taux de réponse	Mitotanémie
n=34	32 dont 26= métastases	29% soit 8 patients	<u>Réponse +</u> : 7 : [C]> 14 mg/L 1 : [C] < 10 mg/L <u>Réponse -</u> : 4 : [C] > 14 mg/L 19 : [C] < 10 mg/L

Tableau 6 : détermination de la mitotanémie cible par Van Slooten et al.

Cette étude conclut ainsi qu'une mitotanémie supérieure à 14 mg/L sur une longue période est nécessaire pour obtenir une réponse de la tumeur. Par ailleurs, cette concentration doit être augmentée autant que possible selon la tolérance du patient. Au-delà de 20 mg/L, une toxicité neuromusculaire croissante est attendue. Enfin, aucune réponse de la tumeur ne peut être attendue à une concentration inférieure à 10 mg/L [54].

Il est aussi admis que les concentrations plasmatiques de mitotane doivent être régulièrement contrôlées pour ajuster la posologie de Lysodren® et éviter d'atteindre les niveaux toxiques [37].

En termes d'effet anti-tumoral, une réponse objective sous mitotane a été démontrée chez 13 à 33% des patients [45,47,55]. En cas de concentrations plasmatiques en mitotane égales ou supérieures à 14 mg/L, une réponse objective a été démontrée dans 55 à 66% des cas pour des doses de mitotane comprises entre 4 et 12 grammes/jour [45,46].

### 3.3 Adaptation posologique

Deux protocoles de traitement par mitotane sont proposés. Il s'agit d'un minutieux équilibre de la balance bénéfique/risque. Plusieurs études ont été menées dans ce domaine.

Une première méthode vise à débiter le traitement par une faible dose de mitotane et à ajuster progressivement cette posologie jusqu'à atteindre une concentration efficace. En 2000, Terzolo et al. [56] ont mené une étude sur huit patients atteints de CCS et traités par mitotane. Le score de Weiss des patients n'a pas été précisé dans l'étude. La posologie initiale était de 2 à 3 g/j durant 3 à 4 mois. Les concentrations plasmatiques étaient mesurées régulièrement. Il a été observé une corrélation hautement significative entre la concentration plasmatique de mitotane et la dose totale de mitotane. Le seuil thérapeutique a été atteint en 3 à 5 mois avec une dose totale cumulative de mitotane comprise entre 283 et 387 g. Le seuil de 20 mg/l était atteint pour des quantités cumulées de mitotane d'environ 500 g. Cette stratégie permet d'atteindre progressivement la concentration cible et ainsi de limiter les effets secondaires. En effet, excepté deux cas de confusion, les effets indésirables décrits dans cette étude étaient modérés (nausées, anorexie, asthénie).

Une autre méthode consiste à administrer d'emblée une forte dose de mitotane. En 2006, Faggiano et al. [57] ont testés cette approche sur quatre patients atteints de CCS (3 des 4 patients avaient un score de Weiss supérieur à 3) et deux patients atteints d'un syndrome de Cushing. La dose initiale était de 3g/j avec une augmentation rapide des doses de mitotane, en deux semaines, comprises entre 6 et 9 g/j. Le seuil thérapeutique fut atteint en quatre semaines pour quatre patients. Le seuil toxique (> 20 mg/L) a été dépassé pour trois patients après 6 semaines de traitement. Des toxicités de grade 1 à 3 (toxicité digestive chez 3 patients, toxicité neurologique chez 2 patients) ont alors été observées et une baisse de posologie ou un arrêt de traitement a permis la régression de ces effets indésirables. Une corrélation hautement significative a également été trouvée entre la dose totale de mitotane et la concentration plasmatique.

Une récente étude à plus grande échelle menée en 2012 sur 22 patients par Mauclère-Denost et al. [58] étudie le rapport bénéfique/risque de l'utilisation d'une forte dose de mitotane (au moins 4g/j en deux semaines). Le score de Weiss des patients n'a pas été précisé. En un mois, 27% des patients ont atteint la concentration cible (14 mg/L) et 32% l'atteignent en trois mois.



Des effets indésirables neurologiques et hématologiques de grade 3 ou 4 sont observés chez trois patients (13,6%). Si cette stratégie est adoptée, l'étude suggère de réajuster les doses de mitotane en fonction des concentrations plasmatiques à un et/ou deux mois et de la tolérance clinique.

Enfin, en 2013, une étude est publiée, comparant les deux stratégies : faible dose versus forte dose, durant les douze premières semaines de traitement par mitotane chez 40 patients (pour lesquels le score de Weiss n'est pas donné dans l'étude). La dose médiane cumulée était de 242 g dans le premier groupe (faible dose) et de 495 g dans le second groupe (forte dose), soit un facteur 2. Quatorze des trente-deux patients (44%) qui ont terminé l'étude ont atteint la zone thérapeutique: dix sur vingt dans le groupe forte dose (50%) et quatre sur douze dans le groupe faible dose (33%). Ces résultats montrent une tendance plus efficace à l'utilisation de forte dose initiale de mitotane pour atteindre des concentrations plasmatiques plus élevées. Elle met aussi en évidence une extrême variabilité interindividuelle en termes des concentrations plasmatiques [59].

En 2005, une équipe réalise une étude de l'efficacité du mitotane et de la relation existant entre ses taux plasmatiques et ceux de ses métabolites. Cette étude inclue 18 patients dont 15 ont un CCS métastaté et 3 ont une maladie localisée (score de Weiss non connu). La stratégie thérapeutique consistait à débuter, dans les cinq à vingt jours suivants l'intervention chirurgicale, un traitement par mitotane avec augmentation rapide des doses, avec une posologie initiale comprise entre 1,5 et 2 g/j. Concernant l'efficacité du mitotane, les auteurs ont conclu qu'il prolongeait la survie (56% de survivants), à la condition d'être administré très tôt et à forte dose après l'intervention. Une réponse tumorale est observée chez 19% des patients et ces derniers présentent une concentration médiane en o,p'DDD supérieure au non-répondeurs avec, pour la plupart des répondeurs, des concentrations plasmatiques égales ou supérieures à 14 mg/L [60].

Le second objectif de cette étude était d'établir une relation entre les concentrations plasmatiques de mitotane, o,p'DDD, et de ses métabolites : o,p'DDA et o,p'DDE. Pour tous les patients, il a été retrouvé des concentrations plasmatiques en o,p'DDA supérieures à celles en o,p'DDD et le ratio o,p'DDA/o,p'DDD était compris entre 2,2 et 23,2. Chez les patients ne présentant aucun signe de rechute, ce ratio était compris entre 2,2 et 12,8. L'o,p'DDE avaient des concentrations plasmatiques plus faibles avec les taux les plus bas retrouvés les trois premiers mois de traitement suivi par une augmentation progressive les mois suivants. Les

ratios o,p'DDE/o,p'DDD les plus élevés, c'est-à-dire entre 0,11 et 0,33 ont été relevés à partir de la seconde année de traitement. Des concentrations élevées en o,p'DDE et des ratios élevés o,p'DDE/o,p'DDD ont été observés chez les patients présentant une rémission ou une amélioration clinique. Cette observation soulève des questions d'autant que le o,p'DDE est considéré comme le métabolite inactif. La dose administrée et la durée du traitement influenceraient ses concentrations. L'o,p'DDE pourrait alors être un marqueur d'accumulation et d'imprégnation thérapeutique. Ainsi, selon les auteurs, la valeur du ratio o,p'DDE/o,p'DDD pourrait être considérée comme un facteur de bon pronostic au cours d'une administration prolongée en mitotane [60]. Cependant, dans une autre étude, cette corrélation entre le o,p'DDE et la réponse au traitement n'est pas retrouvée. Les auteurs concluent cette fois à une corrélation entre le taux de o,p'DDA et la réponse tumorale chez les patients traités par mitotane seul [61].

### **3.4 Suivi biologique**

Il est recommandé d'effectuer des dosages plasmatiques de mitotane après chaque ajustement posologique et à intervalles rapprochés (par exemple tous les 15 jours) jusqu'à ce que la dose d'entretien optimale soit établie [37]. Il est aussi conseillé d'effectuer une surveillance plus fréquente (par exemple chaque semaine) lorsque la dose initiale était élevée. Lors des ajustements posologiques, il est nécessaire de tenir compte du fait que les modifications de dose n'entraînent pas de changement immédiat des concentrations plasmatiques de mitotane. En outre, compte tenu de l'accumulation tissulaire, il est recommandé de surveiller régulièrement les concentrations plasmatiques de mitotane (par exemple une fois par mois) lorsque la dose d'entretien a été atteinte. Cet examen a pour but de s'assurer que le patient se trouve dans la fenêtre thérapeutique, et également de prévenir les effets secondaires.

Une surveillance régulière des concentrations plasmatiques de mitotane est également nécessaire en cas d'interruption du traitement pour surdosage. Celui-ci peut être repris lorsque les concentrations plasmatiques de mitotane sont comprises entre 14 et 20 mg/l. Compte tenu de la demi-vie prolongée du mitotane, des concentrations plasmatiques significatives peuvent persister plusieurs semaines après l'interruption du traitement.

En cas d'effet indésirable grave, en particulier neurologique, on peut être amené à interrompre temporairement le traitement par mitotane. Si l'effet indésirable est de moindre intensité, la dose doit être réduite de façon à atteindre la dose maximale tolérée.

Le traitement par Lysodren® doit être poursuivi aussi longtemps qu'il apporte un bénéfice clinique. En l'absence de bénéfice clinique au bout de 3 mois à la dose optimale, le traitement doit être définitivement interrompu [37].

Enfin, le tableau 7 résume les paramètres biologiques à surveiller et la fréquence.

<b>Paramètres biologiques</b>	<b>Fréquence de suivi</b>
<b>Mitotanémie</b>	Toutes les 2 à 3 semaines, puis toutes les 4 à 6 semaines après le 3 <sup>ème</sup> mois
<b>ACTH</b>	Si insuffisance surrénalienne suspectée
<b>TSH, T3I, T4I</b>	Tous les 3 à 4 mois
<b>Rénine</b>	Tous les 6 mois
<b>Transaminases, <math>\gamma</math>GT, bilirubine</b>	Toutes les 4 semaines, puis toutes les 8 semaines après le 6 <sup>ème</sup> mois
<b>Cholestérol (total, HDL, LDL), triglycérides</b>	Tous les 3 à 4 mois
<b>Numération formule sanguine</b>	Tous les 3 à 4 mois

**Tableau 7 : suivi biologique du traitement par mitotane.**

## 4. Synthèse

Le mitotane est considéré comme le traitement de référence du CCS, la concentration thérapeutique cible est comprise entre 14 et 20 mg/L. Au-delà de cette zone, il existe un risque accru d'effets indésirables. Par contre, en dessous de cette fourchette, le risque de rechute est plus grand. L'équilibre est donc important à atteindre. Pour cela, deux stratégies thérapeutiques s'opposent : forte dose versus faible dose. Il n'existe cependant que peu de données sur le délai de changement de posologie et le temps d'atteinte de l'équilibre, en termes de posologies, de concentrations plasmatiques et de ratios métaboliques.

Le mitotane est métabolisé en deux produits : principalement l'o,p'DDA qui serait le métabolite actif en étant corrélé à la réponse tumorale et en plus faible quantité, l'o,p'DDE qui serait le métabolite inactif mais un marqueur de bon pronostic et d'imprégnation thérapeutique. Ces données sont à vérifier.

# **Chapitre II : contribution** **personnelle**

Evaluation de l'apport du suivi  
thérapeutique pharmacologique du  
mitotane et ses métabolites.

Conséquences en termes de marqueurs  
d'intérêt et d'adaptation de posologie.

# **1. Matériel et méthodes**

## **1.1 Type d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur la base de dossiers médicaux de patients hospitalisés ou consultant au CHRU Lapeyronie de Montpellier pour le suivi d'un corticosurréalome traité par Lysodren®.

La période d'observation correspond à l'intervalle de temps au cours duquel l'unité de pharmacologie et toxicologie du CHRU de Montpellier a été sollicité pour la réalisation des dosages des taux plasmatiques de mitotane pour chacun des patients concernés.

Les données recueillies ont été anonymisées et tiennent compte de toutes informations médicales disponibles sur le serveur informatique de laboratoire DxLab® et logiciel médical DxCare®:

- Comptes rendus médicaux (comptes rendus de consultation et d'hospitalisation, comptes rendus opératoire),
- Résultats d'examens de biologie et d'imagerie,
- Prescriptions de médicaments,
- Observations médicales.

## **1.2 Population étudiée**

### **1.2.1 Critères d'inclusion**

L'inclusion dans cette étude a concerné tous les patients suivis au CHRU Lapeyronie de Montpellier pour un CCS traité par Lysodren®, et pour lesquels l'unité de pharmacologie et toxicologie du CHRU de Montpellier a été sollicitée afin de réaliser les dosages plasmatiques de cette molécule.

Nous avons également inclus dans cette étude les patients pour lesquels le suivi médical n'a pas été réalisé au CHRU du Montpellier mais dont le dosage été effectué au laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHRU de Montpellier. Seules les données disponibles ont alors été exploitées.

### **1.2.2 Critères de non inclusion**

Nous avons exclus de cette étude les patients pour lesquels le suivi médical d'un corticosurréalome a été réalisé au CHRU du Montpellier mais dont les dosages plasmatiques de mitotane n'ont pas été effectués au laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHRU de Montpellier.

De même, lorsque que le Lysodren® a été utilisé hors AMM.

## **1.3 Méthode de dosage des taux plasmatiques de mitotane**

Le dosage est réalisé à partir d'un échantillon de sang prélevé sur tube sec, hépariné ou EDTA. Ces prélèvements sont centrifugés et le surnageant est conservé dans un tube à hémolyse en verre à une température de -20 °C (la stabilité de l'échantillon dans un tube en verre est au minimum de 6 mois alors qu'elle est inférieure à 3 semaines dans un tube en PVC). Cette analyse n'est pas réalisée en urgence, les échantillons sont groupés pour être dosés au moins une fois par mois.

Le plasma, ou sérum, est purifié par précipitation avec du méthanol.

L'analyse chromatographique (CLHP) utilise une colonne LiChrospher 100® C8 de 5 µm de diamètre et thermostatée à 40 °C, avec une phase mobile isocratique, composée d'un mélange acétonitrile et tampon acétique pH 3,2 (75:25). Le débit est de 1,2 mL/min.

Le mitotane (o,p'DDD) et ses métabolites (o,p'DDA et o,p'DDE) sont détectés à une longueur d'onde de 234 nm. Les temps de rétention permettant d'identifier les molécules d'intérêt sont les suivants :

- Tr o,p'DDD= 6,0 min
- Tr o,p'DDA= 2,9 min
- Tr o,p'DDE= 7,5 min

La durée d'analyse est de 9 minutes par échantillon.

## **1.4 Méthodes**

### **1.4.1 Analyse statistique des résultats**

#### ***1.4.1.1 Statistiques descriptives***

La description des variables qualitatives est présentée en nombre de patients, fréquence et pourcentage.

Les données quantitatives sont exprimées en moyenne, écart-type, accompagnées des valeurs extrêmes et parfois en médiane.

#### ***1.4.1.2 Analyses comparatives***

Le risque d'erreur de première espèce alpha consenti est de 5%.

Pour comparer les variables catégorielles, un test de Khi-deux a été réalisé lorsque les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à 5.

La liaison d'une variable quantitative avec un critère de jugement binaire a été déterminée à l'aide d'un test paramétrique de Welch lorsque la normalité de la distribution était vérifiée et les effectifs suffisants pour tester statistiquement l'hypothèse d'égalité de deux moyennes avec deux échantillons de variances inégales.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels BiostaTGV® et R®.

Enfin, nous avons utilisé l'utilitaire d'analyse du logiciel Excel® pour faire un modèle de régression linéaire.



## 1.4.2 Données démographiques

### *1.4.2.1 Caractéristiques de la population étudiée*

Nous avons étudié les dossiers de patients qui ont reçu un traitement par mitotane depuis le mois de janvier 2000 et pour lesquels un suivi thérapeutique pharmacologique a été réalisé au laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHRU Lapeyronie de Montpellier. 26 patients ont ainsi été recensés, parmi eux 23 étaient suivis au CHRU Lapeyronie de Montpellier pour corticosurréalome, 2 étaient suivis au CH de Libourne (Gironde) mais leur dossier médical n'a pu être obtenu, et un patient était suivi au CHRU de Montpellier mais le mitotane a été mis en place dans l'attente d'une surrénalectomie pour un hypercorticisme ACTH-dépendant d'origine hypophysaire.

Selon nos critères d'inclusion précédemment définis, ce dernier patient n'a pas été inclus.

Pour les deux patients extérieurs au CHRU de Montpellier, nous avons seulement pu utiliser les résultats de dosages plasmatiques avec pour seuls renseignements la date de prélèvement et la posologie. Nous n'avons donc pas toujours eu la possibilité d'exploiter ces résultats au cours de notre étude.

Les patients qui rechutent sont des patients qui vont présenter au moins une métastase.

Les patients perdus de vue sont des patients pour lesquels un traitement par mitotane a été débuté mais dont nous ne connaissons pas l'évolution ni l'issue (arrêt ou poursuite du traitement, décès ou survie, effets indésirables, etc.).

### *1.4.2.2 Fréquence et nombre de dosages de mitotane*

La fréquence et le nombre de dosages ont été analysés pour nos 25 patients.

La fréquence des dosages en mitotane est le délai (en mois) qui sépare deux dosages plasmatiques de mitotane ou, le cas échéant, le délai entre la mise en place du traitement et son premier dosage.

Le nombre de dosages de mitotane correspond au nombre total de dosages effectués pendant toute la période de suivi pour chaque patient.

Cependant nous n'avions accès qu'aux dosages effectués au laboratoire de pharmacologie et toxicologie du CHRU de Montpellier. Certains dosages ont donc pu nous échapper et fausser nos résultats en termes de nombre ou de fréquence.

#### ***1.4.2.3 Posologie initiale en mitotane***

Nous avons observé les posologies mises en place à l'initiation du traitement par mitotane pour chaque patient (n=24), puis nous avons cherché l'éventuelle influence de facteurs comme le score pronostic de Weiss (n=19) ou le poids (n=13) sur le choix de la dose initiale (modèle de régression linéaire). Les patients dont la posologie initiale, le score de Weiss ou le poids n'étaient pas connus ont été exclus.

#### ***1.4.2.4 Causes de changement de posologie de mitotane***

Nous avons analysé toutes les causes qui ont conduit à un changement de posologie chez les patients (n=20). Ces changements pouvaient aussi bien être des augmentations que des baisses de posologies. Certains patients ont été exclus pour les raisons suivantes : posologie non connue ou absence de changement de posologie.

#### ***1.4.2.5 Causes d'arrêt du traitement par mitotane***

Nous avons analysé les causes qui ont conduit à l'arrêt d'un traitement par mitotane (n=15) et nous avons pu classer les patients en trois groupes : arrêt dû à la présence d'effets indésirables gênants (groupe « EI »), arrêt dû à une rechute de la maladie (groupe « rechutes »), arrêt à cause d'un rapport bénéfice/risque défavorable (groupe « B/R »).

#### ***1.4.2.6 Métabolites en fonction du score de Weiss***

Nous avons analysé le score de Weiss de chaque patient ayant présenté des métastases (n=11). Nous avons ainsi classé le pourcentage de patient ayant eu une ou plusieurs métastases en fonction du score de Weiss (modèle de régression linéaire).

### **1.4.3 Données pharmacocinétiques**

#### ***1.4.3.1 Variations interindividuelles***

Nous avons observé, pour une même posologie (en gramme/jour), les concentrations mesurées en DDD, DDA et DDE chez les différents patients (n=24) dans le but de voir si il existait des variations de concentrations plasmatiques entre les patients pour une même dose journalière de mitotane. Nous avons exclu un patient pour lequel nous ne connaissons pas la posologie utilisée.

Nous avons également analysé les relations existant entre les concentrations en DDD et en DDA, et entre les concentrations en DDD et en DDE (n=20, modèle de régression linéaire). Les patients dont les métabolites n'ont pas été dosés ont été exclus de l'analyse.

A partir des concentrations plasmatiques de mitotane, nous avons défini une zone type de population à chaque posologie. La zone type de population est un intervalle défini à partir de toutes les valeurs [DDD] de tous les patients, cet intervalle est calculé pour chaque posologie par la formule  $[-ET ; +ET]$ , ET étant l'écart-type de [DDD].

#### ***1.4.3.2 Concentrations en fonction du poids***

Nous avons étudié la relation entre le poids et les concentrations en DDD, DDA et DDE pour nous permettre de déterminer s'il existe une corrélation entre ces deux paramètres (n=20, modèle de régression linéaire). A chaque dosage, nous avons ainsi récupéré le poids des

patients dans leur dossier médical. La limite de cet exercice est que le poids des patients n'était pas toujours renseigné.

#### ***1.4.3.3 Concentrations en fonction de la dose***

Nous avons étudié les concentrations en DDD, DDA et DDE chez l'ensemble des patients, en fonction de la dose ramenée au poids (n=20). Nous pouvons ainsi comparer les concentrations plasmatiques à une posologie standardisée (régression linéaire). Nous avons ainsi exclu les patients pour lesquels nous n'avions pas le poids.

Ensuite nous avons calculé les doses totales cumulées pour chaque patient (n=24) au cours du traitement puis nous avons comparé les doses totales aux concentrations plasmatiques en DDD et ses métabolites (modèle de régression linéaire). Nous avons exclu un patient pour lequel nous ne connaissons pas la posologie utilisée.

#### ***1.4.3.4 Concentrations en fonction du temps d'exposition***

Nous avons ajusté les concentrations de DDD, DDA et DDE à la dose de mitotane administrée. Puis nous avons comparé ces valeurs au temps d'exposition, c'est-à-dire au délai (en mois) existant entre la première prise de mitotane et le moment du dosage plasmatique (n=24, modèle de régression linéaire).

#### ***1.4.3.5 Délai d'équilibre***

Nous avons voulu mettre en évidence la notion d'équilibre c'est-à-dire le délai et la posologie nécessaires pour avoir une concentration stable dans l'organisme.

Pour cela, trois méthodes ont été testées.

La première méthode est basée sur la stabilité dans le temps du ratio  $[DDA]/[DDD]$ . Pour chaque patient (n=13), nous avons défini son intervalle de stabilité par la formule suivante :

[moyenne du ratio [DDA]/[DDD] +/- écart-type]. Les valeurs de ratio aberrantes n'étaient pas prises en compte dans le calcul et une seule valeur hors intervalle était tolérée. Les patients pour lesquels un seul dosage a été réalisé et ceux pour lesquels le métabolite DDA n'a pas été dosé ont été exclus.

La deuxième méthode est basée sur la stabilité des posologies. Pour parler de stabilité, nous devons avoir au moins 3 posologies consécutives identiques et plus de changement de posologie par la suite. Nous avons toléré un changement de posologie de 0,5 g/j. Dix-neuf patients ont ainsi été concernés par cette méthode ; nous avons exclus ceux pour lesquels moins de trois dosages ont été réalisés et ceux pour lesquels les posologies n'étaient pas connues.

La troisième méthode est basée sur le maintien de la concentration plasmatique en DDD d'un patient donné dans la zone type de population. La zone type de population a été définie précédemment. Vingt patients ont été concernés, les cinq autres ayant été exclus parce qu'ils avaient effectués moins de trois dosages plasmatiques.

Une fois le délai d'équilibre défini, nous avons établi une nouvelle zone type de population à l'équilibre en ne tenant plus compte que des valeurs de [DDD] à l'équilibre.

Le volume de distribution à l'équilibre a été calculé par la formule suivante = [dose (mg)] / [concentration DDD (mg/L) x poids (kg)].

#### ***1.4.3.6 Délai d'équilibre en fonction du poids et de la dose totale cumulée en mitotane***

Nous avons comparé le délai mis pour atteindre l'équilibre (délai déterminé précédemment) avec le poids du patient (n=6) et la dose totale cumulée en mitotane (n=7).

Lorsque que le poids du patient n'était pas connu au moment de l'équilibre, nous avons pris le poids moyen du patient au cours de la cure de mitotane.

## 1.4.4 Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité

### 1.4.4.1 Mitotane et métastases

Nous avons observé le nombre de métastases apparus au cours du suivi pour les patients en rechute (n=11) ainsi que leur localisation. Nous avons également analysé l'influence de l'âge (test t de Welch) et du sexe (test du Chi<sup>2</sup>) des patients sur la survenue des métastases.

Nous avons étudié les concentrations plasmatiques en DDD, DDA ou DDE chez les patients qui présentaient des métastases (n=11) dans le but de les comparer aux patients qui n'en n'avaient pas (n=12) (test t de Welch). Puis nous avons regardé les relations pouvant exister entre le nombre de métastases et les concentrations plasmatiques ainsi qu'entre le nombre de métastases et les posologies en mitotane. Les effectifs étant faibles, nous n'avons pu observer que des tendances.

Enfin, nous avons comparé le délai d'apparition de la première métastase chez un patient, par rapport aux concentrations en DDD, DDA et DDE et à la posologie utilisée en mitotane (n=10, modèle de régression linéaire). Nous avons décidé d'exclure de l'analyse statistique une valeur correspondant à un délai d'apparition d'une métastase à 97 mois. En effet, en dehors de cette valeur, tous les autres délais étaient compris entre 0 et 18 mois. Cette valeur excessive aurait faussé les résultats de nos tests puisque d'autres patients n'ont pas eu cette durée de suivi (tableau 8).

Les résultats de délai et de nombre de métastases seront présentés sous forme de graphique avec, en ordonnées, des concentrations, ou des posologies moyennes, délimitées par des valeurs de concentrations, ou de posologies, maximum et minimum.

### 1.4.4.2 Délai de rechute en fonction de la dose totale cumulée

Nous avons appelé « délai de rechute » le délai existant entre la mise en place du traitement par mitotane et l'apparition de la première métastase. Nous avons alors analysé le délai de rechute en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (modèle de régression linéaire). Sur les onze patients ayant présenté des métastases, seuls sept ont été concernés, trois ayant

rechuté avant la mise en place du traitement par mitotane et nous ne connaissons pas la dose cumulée pour un patient.

#### **1.4.5 Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité**

##### ***1.4.5.1 Relation entre causes d'arrêt et concentrations plasmatiques du mitotane***

Nous avons voulu observer s'il existait des différences en termes de concentrations plasmatiques en mitotane et en termes de posologies entre les différents groupes ayant arrêté leur traitement (test t de Welch). Pour analyser et comparer les données nous avons décidé de regrouper les groupes dans lesquels les patients ont présenté des effets indésirables, plus ou moins gênants, qui ont conduit à l'arrêt du traitement, c'est-à-dire les groupes « EI » et « B/R » (groupes définis dans la partie II-1.4.2.5). Nous comparerons donc les résultats d'un groupe avec arrêt du traitement à cause de la présence de métastases (groupe « rechutes ») (n=5) versus un groupe avec arrêt du traitement à cause de la présence d'effets indésirables (« groupes effets indésirables ») (n=10).

##### ***1.4.5.2 Relation entre effets indésirables et ratio métabolique***

Nous avons calculé les ratios [DDE]/[DDD], [DDA]/[DDD] et [DDE]/[DDA] et nous avons comparé ces ratios aux effets indésirables (n=23, test t de Welch). Nous avons ainsi voulu voir s'il existait une corrélation entre les ratios de concentrations et les effets indésirables de la population. Les patients extérieurs au CHRU de Montpellier ont été exclus.

##### ***1.4.5.3 Troubles lipidiques en fonction des concentrations en DDD, DDA et DDE***

Les troubles lipidiques ont été définis par des valeurs de lipides en dehors des bornes de concentrations données par le laboratoire effectuant les dosages de lipides. Les bornes sont les suivantes : cholestérol total= 1,60-2,20 g/L ; cholestérol-HDL>1,15 g/L ; triglycérides= 0,53-1,49 g/L.

Nous avons voulu voir s'il y existait une corrélation entre les valeurs des concentrations en mitotane et des concentrations en lipides (modèle de régression linéaire). Nous n'avons pu analyser ce phénomène que lorsque nous étions en possession de résultats de bilans lipidiques réalisés en même temps que le dosage plasmatique du mitotane (n=23).

Ensuite, nous avons comparé les concentrations en DDD, DDA et DDE en présence (n=13) ou en absence (n=10) de troubles lipidiques (test t de Welch).

#### ***1.4.5.4 Concentrations en mitotane en fonction des effets indésirables digestifs***

Tout événement digestif survenu pendant le traitement par mitotane a été relevé. Cela comprenait les nausées, vomissements, diarrhées, ballonnement, douleurs abdominales, alternance diarrhées/constipation. Dans certains cas, le compte rendu médical ne faisait état que de troubles digestifs ou de mauvaise tolérance digestive sans en préciser le caractère.

Nous avons cherché s'il existait une relation entre les concentrations en mitotane et les effets indésirables digestifs. Nous avons alors comparé les concentrations en DDD, DDA et DDE, en présence (n=13) et en absence (n=6) d'effets indésirables d'ordre digestif (test t de Welch).

#### ***1.4.5.5 Autres effets indésirables***

Les effets indésirables ont pu être étudiés pour les patients suivis au CHRU de Montpellier soit 23 patients.

Les troubles thyroïdiens ont été mis en évidence par le dosage des hormones thyroïdiennes TSH, T4l et T3l. Des valeurs en dehors de valeurs de référence du laboratoire ayant réalisé le dosage étaient considérée comme anormales.

Les troubles hormonaux recensés à travers les observations cliniques étaient uniquement de type gynécomastie.



Les troubles neurologiques mentionnés sur les comptes rendus médicaux étaient des troubles de l'attention, de la mémoire ou de la parole, paresthésie des mains ou des membres inférieurs, hypoesthésie, accident ischémique transitoire, syndrome cérébelleux.

Les troubles hématologiques observés à travers les bilans biologiques étaient des cas de leuconéutropénie et pancytopénie.

Les fonctions rénales et hépatiques ont pu être évaluées grâce aux bilans biologiques, les valeurs en dehors des bornes du laboratoire étaient considérées comme anormales. Nous avons regardé les paramètres suivants : urée et créatinine pour la fonction rénale et transaminases, phosphatase alcaline et  $\gamma$ -GT pour la fonction hépatique.

Nous avons ainsi observé les différents effets indésirables de notre population et nous avons analysé leur délai d'apparition depuis la mise en place du traitement ainsi que les posologies et concentrations retrouvées au moment de l'effet indésirable.

## 2. Résultats

### 2.1 Données démographiques

#### 2.1.1 Caractéristiques de la population étudiée

Les tableaux 8 et 9 synthétisent les données caractérisant notre population.

	n=23	min	max
<b>Nombre de garçons (%)</b>	6 (26,1%)		
<b>Nombre de filles (%)</b>	17 (73,9%)		
<b>Age médian au diagnostic (ans)</b>	43	14	85
<b>Poids moyen (kg)</b>	69,3	51,3	113
<b>Variations de poids au cours du traitement (kg)</b>	-1,1	-13	+16
<b>Patients opérés du côté droit (%)</b>	8 (34,8%)		
<b>Patients opérés du côté gauche (%)</b>	15 (65,2%)		
<b>Score de Weiss</b>	5,5	3	9
<b>Néphrectomie associée</b>	7 (30,4%)		
<b>Délai moyen observé avant la mise en place du traitement (mois)</b>	1	0	11
<b>Durée médiane du traitement à la clôture de l'étude (mois)</b>	12	1	60
<b>Nombre de patients en rechute (%)</b>	11 (47,8%)		
<b>Délai moyen de la rechute (mois)</b>	16,3	0	97
<b>Arrêt du traitement (%)</b>	14 (60,9%)		
<b>Perdue de vue (%)</b>	6 (26,1%)		
<b>Décès* (%)</b>	1 (4,3%)		

\* cause inconnue

Tableau 8: caractéristiques de la population étudiée (n=23).

<b>Présence d'effets indésirables (%)</b>	23 (100%)	n=23
<b>Augmentation <math>\gamma</math>-GT* (%)</b>	20 (95,2%)	n=21
<b>Troubles digestifs (%)</b>	17 (73,9%)	n=23
<b>Hypothyroïdie (%)</b>	14 (60,9%)	n=23
<b>Troubles lipidiques (%)</b>	13 (56,5%)	n=23
<b>Troubles neurologiques (%)</b>	7 (34%)	n=23
<b>Troubles hormonaux (%)</b>	5 (21,7%)	n=23
<b>Surdosage (%)</b>	4 (17,4%)	n=23
<b>Troubles néphrologiques (%)</b>	3 (13%)	n=23
<b>Troubles de l'hémogramme (%)</b>	2 (8,7%)	n=23
<b>Cytolyse hépatique (%)</b>	2 (8,7%)	n=23
<b>Insuffisance surrénalienne aiguë (%)</b>	2 (8,7%)	n=23

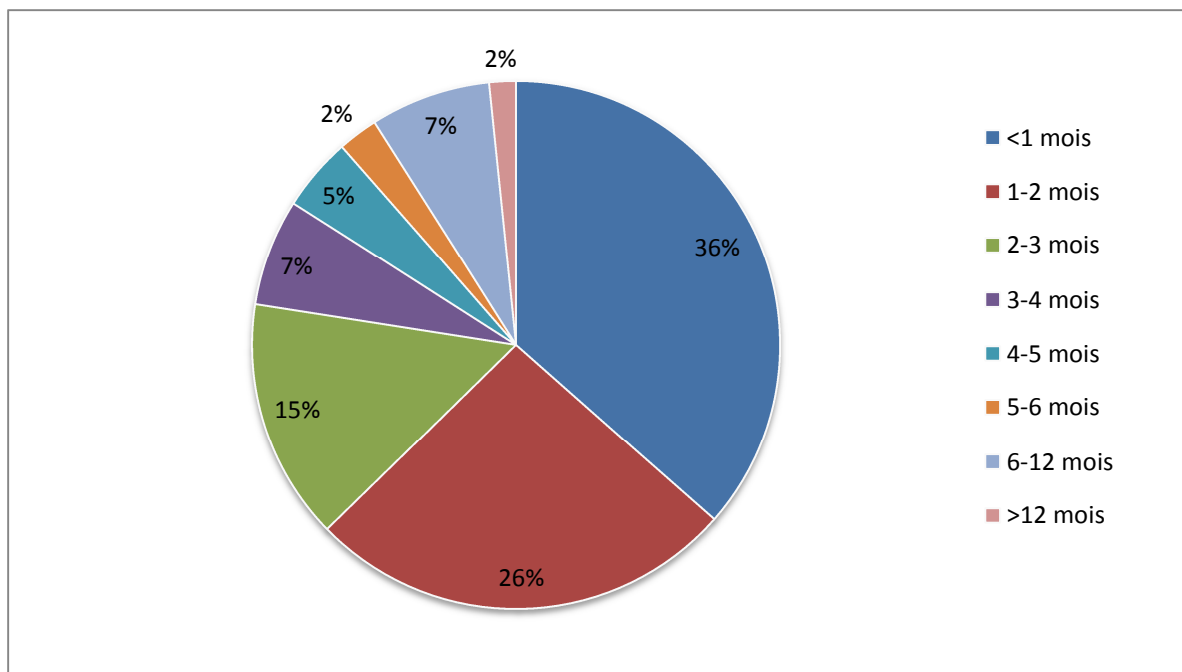
\* $\gamma$ -GT= gamma-glutamyl-transférase

**Tableau 9 : Effets indésirables du traitement par mitotane (n=23).**

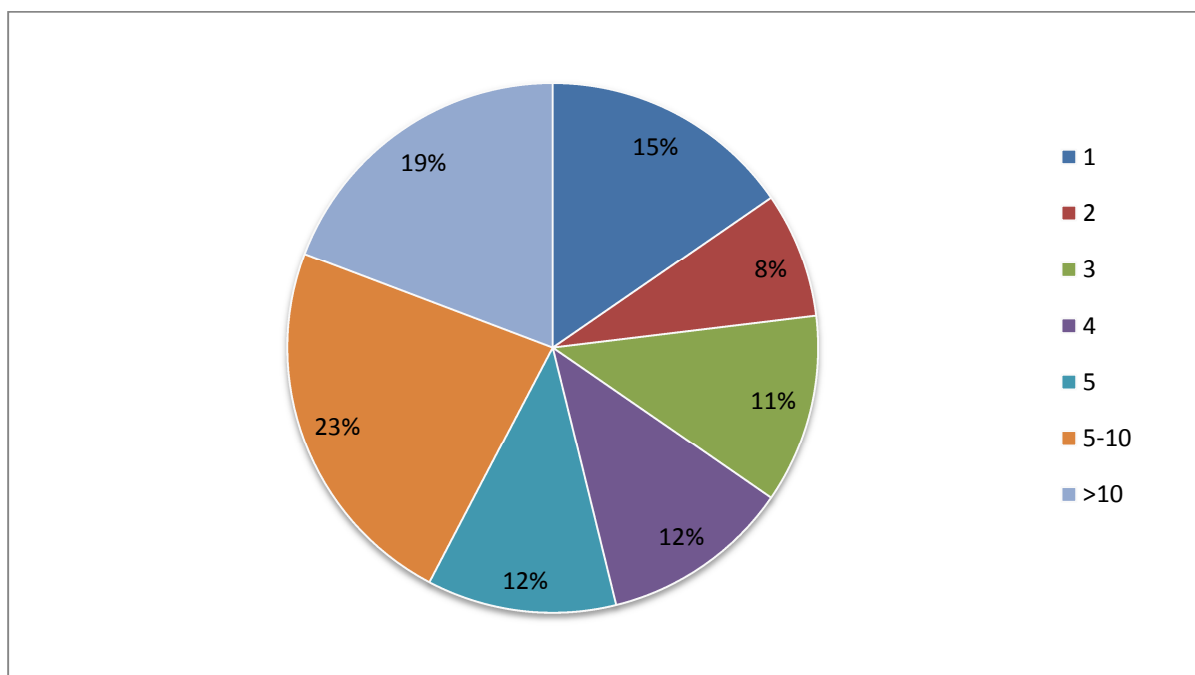
### 2.1.2 Fréquence et nombre de dosages de mitotane

Le délai médian entre deux dosages est de 1 mois avec un délai maximum de 116 mois. Ce délai n'excède pas un mois dans 36% des cas et est compris entre 1 et 2 mois dans 26% des dosages. Au total, 77% des fréquences de dosages ne dépassent pas un délai de 3 mois. Seuls 9% des dosages ont été réalisés avec une fréquence supérieure à 6 mois (fig. 11).

Le nombre médian de dosages de mitotane par patient est de 5 avec en moyenne de 9,81 dosages, au minimum un seul dosage et au maximum 91 dosages. 15% des patients n'auront qu'un seul dosage alors que 42% des patients auront un suivi avec au moins 5 dosages durant leur traitement (fig. 12).



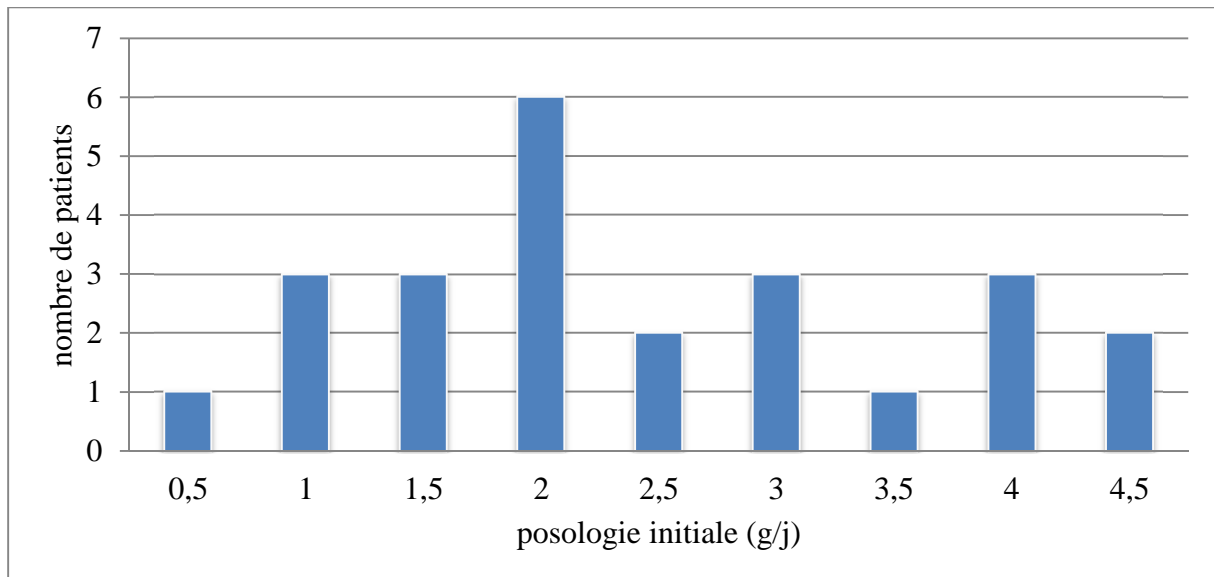
**Figure 11 : Fréquences (en mois) des dosages de mitotane chez les patients étudiés.**



**Figure 12 : nombre de dosage de mitotane par patient.**

### 2.1.3 Posologie initiale en mitotane

Le graphique ci-dessous (fig. 13) présente la répartition de la population en fonction de la dose de mitotane instaurée en début de traitement.



**Figure 13 : répartition des patients en fonction de la posologie initiale en mitotane.**

La dose initiale en mitotane varie entre 0,5 et 4,5 g/j avec une dose médiane de 2 g/j.

Le score de Weiss n'a pas d'influence sur le choix de la posologie de départ (fig. 14). En effet, pour un même score de Weiss, la posologie mise en place initialement va varier de manière significative ( $p=0,3$ ).

A l'inverse, le poids du patient est un facteur qui semble pris en compte à la mise en place du traitement ( $p= 0,02$ ). En effet, plus le poids du patient est élevé, plus la posologie de départ est augmentée (fig. 15). Ce critère ne fait cependant pas partie des recommandations thérapeutiques.

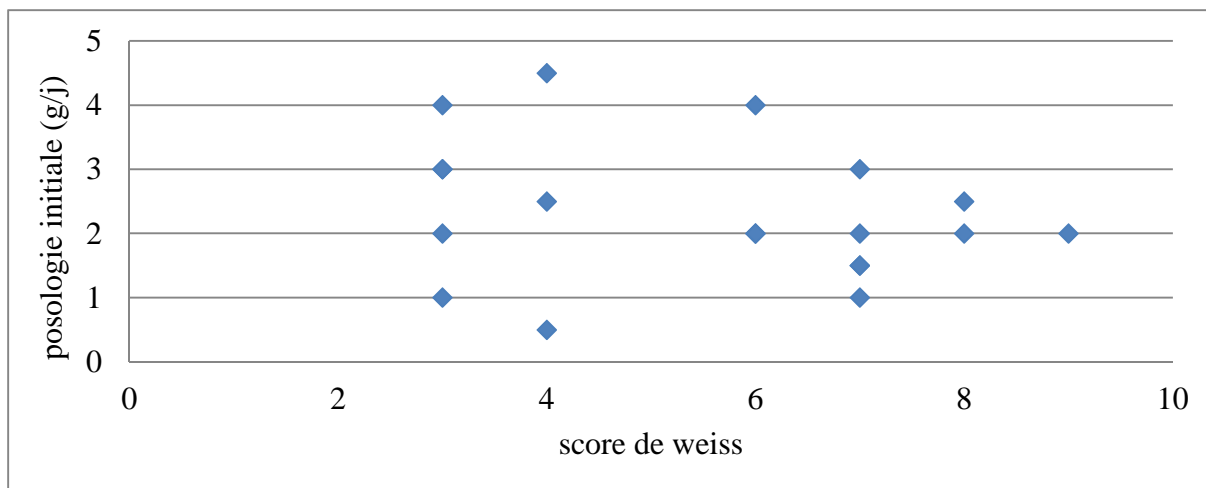


Figure 14 : dose initiale en mitotane en fonction du score de Weiss.

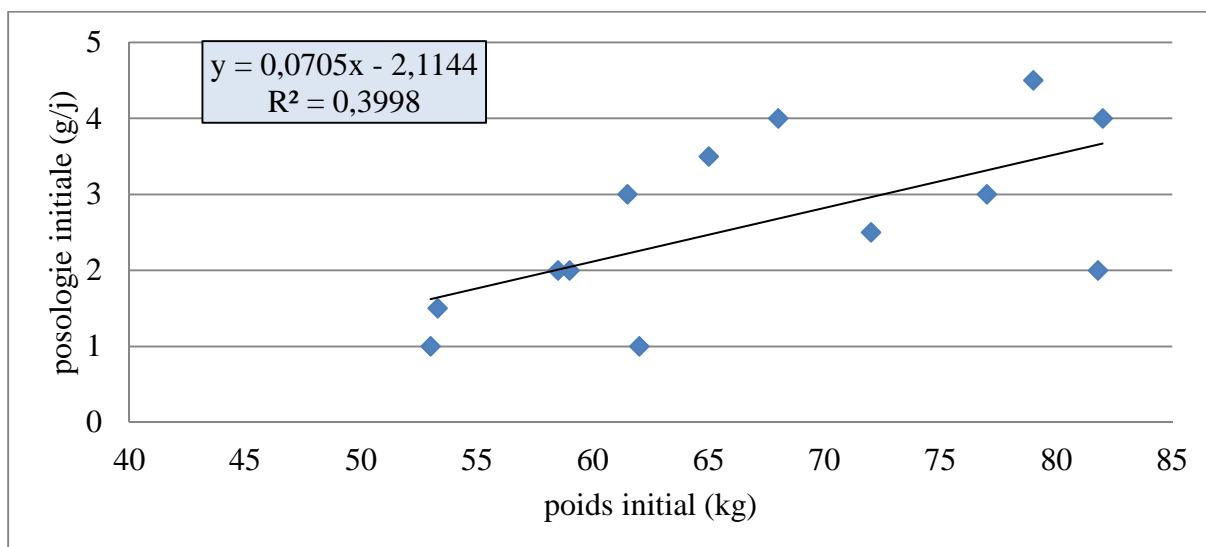


Figure 15 : posologie initiale en mitotane en fonction du poids au moment de la mise en place du traitement.

#### 2.1.4 Causes de changement de posologie de mitotane

Dans 55% des dosages effectués au laboratoire, on observe une augmentation de posologie. Cette hausse est due, dans 53% des cas, à un manque d'efficacité pharmacocinétique du traitement évaluée par une concentration cible non atteinte, c'est-à-dire une concentration en DDD inférieure à 14 mg/L. Dans 2% des cas, cette hausse est due à une rechute de la maladie, c'est-à-dire à la présence de métastases.

Dans 33% des dosages, on observe une diminution de la posologie. Cette baisse est due, dans 9% des cas à la présence d'effets indésirables. La diminution de posologie peut aussi être due à un surdosage (16%), c'est-à-dire à une concentration en DDD supérieure à 20 mg/L. Dans 7% des cas, la posologie est diminuée quand la cible est atteinte, c'est-à-dire une concentration en DDD comprise entre 14 et 20 mg/L. Enfin, dans 1% des cas, la posologie est baissée indirectement, par le patient lui-même, à cause de problème d'observance.

Enfin, pour 12% des dosages effectués au laboratoire, on ne retrouve pas d'explication au changement de posologie. La cause est classée comme inconnue.

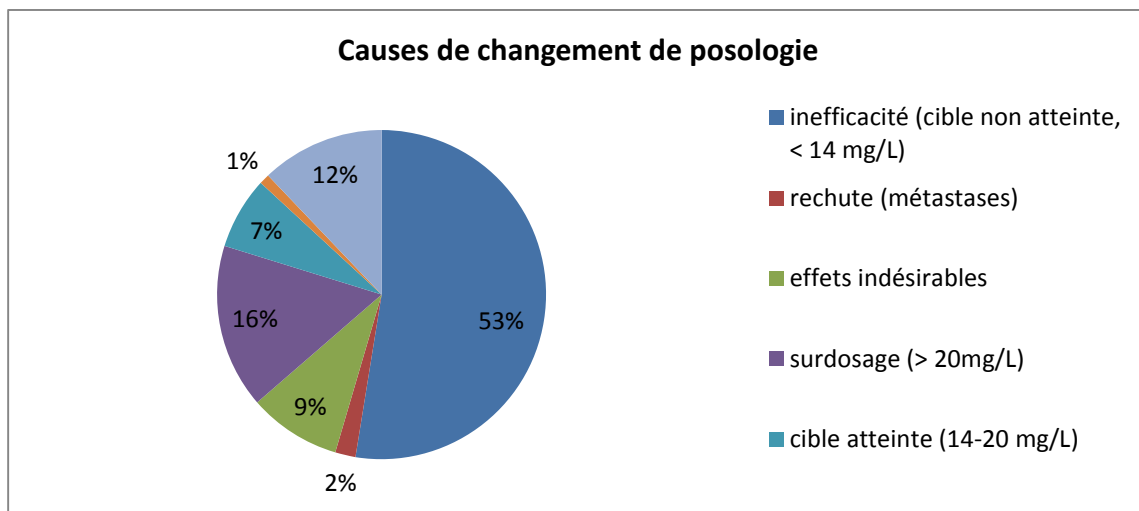


Figure 16: causes de changement de posologie.

La cause majeure de changement de posologie est l'inefficacité thérapeutique (fig. 16) ce qui est dans la logique d'une stratégie thérapeutique de hausse progressive de posologie.

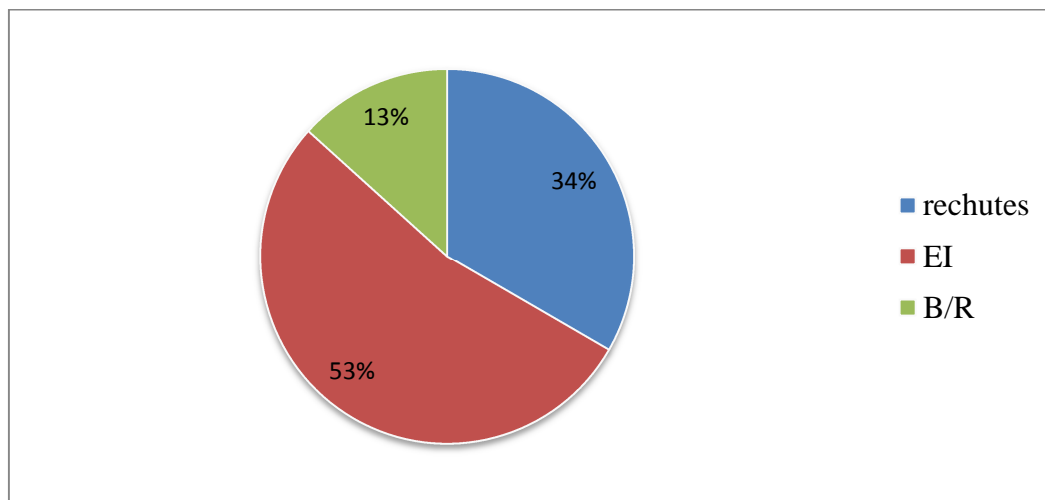
### 2.1.5 Causes d'arrêt du traitement par mitotane

Sur les 23 patients suivis, 15 ont vu arrêté leur traitement. Il existe trois causes d'arrêt.

Dans 54% des cas, l'arrêt du traitement est dû à la présence d'effets indésirables gênants (groupe « EI »).

Dans 34% des cas, cet arrêt est dû à une rechute de la maladie, mise en évidence par la présence de métastases (groupe « rechutes »).

Enfin, dans 13% des cas, le traitement est stoppé à cause d'un rapport bénéfice/risque défavorable (groupe « B/R »). Ces derniers patients ont un score de Weiss bénin ou intermédiaire, c'est-à-dire inférieur ou égal à 3 et présentent des effets indésirables plus ou moins gênants. Il est alors décidé d'arrêter le traitement.



**Figure 17 : causes d'arrêt du traitement.**

#### 2.1.6 Métastases en fonction du score de Weiss

La comparaison du taux de métastases (en pourcentage) par rapport au score de Weiss a permis de mettre en évidence une augmentation significative ( $p=0,04$ ) du nombre de métastases avec l'augmentation du score de Weiss (fig. 48). Il n'est pas étonnant de retrouver ce résultat dans notre cohorte étant donné que le score de Weiss est un score pronostic. Nous notons tout de même que tous les patients ont un score de Weiss égal ou supérieur à 3.



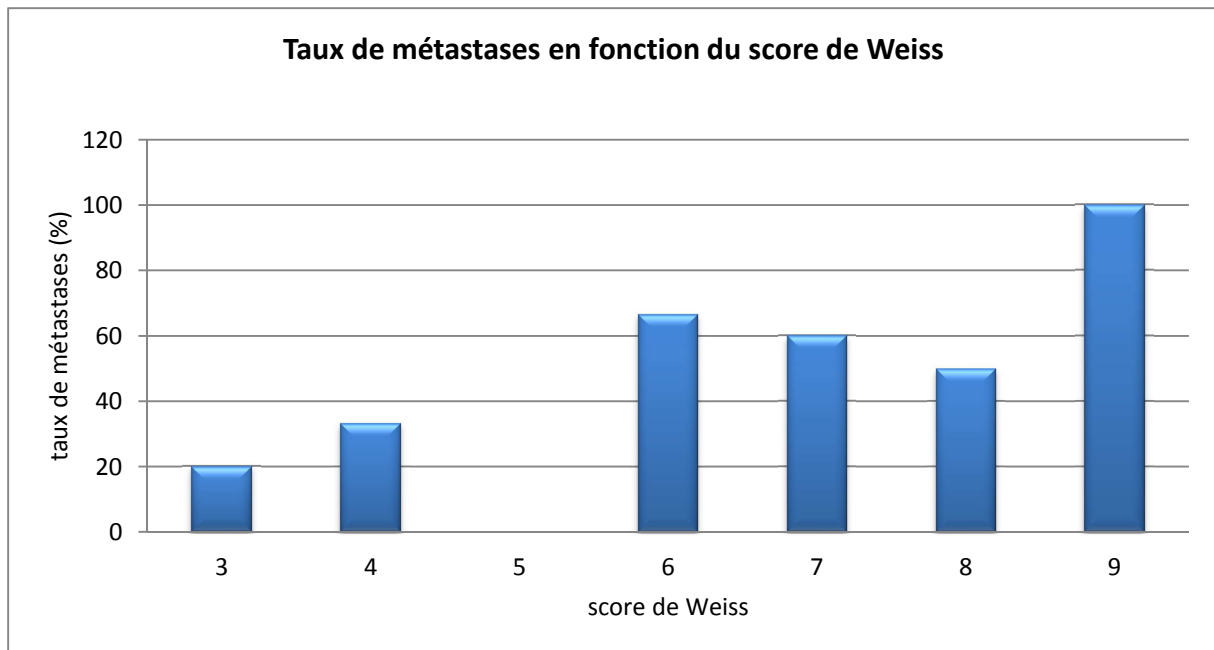


Figure 18 : taux de métastases en fonction du score de Weiss.

## 2.2 Données pharmacocinétiques

### 2.2.1 Variations interindividuelles

Il n'existe pas de corrélation entre les valeurs de concentrations en DDD des patients pour une même dose de mitotane. Cette corrélation n'est pas non plus démontrée pour les valeurs de concentrations de DDA et DDE. C'est-à-dire que pour une même posologie, les concentrations en mitotane et ses métabolites varient d'un patient à l'autre. Cette absence de corrélation est retrouvée pour toutes les posologies.

Pour exemple, nous avons représenté ci-dessous (fig. 20) les variations interindividuelles en [DDD], [DDA] et [DDE] pour une posologie de 2 g/j. Nous voyons que, pour une même dose, les variations de concentrations sont extrêmement importantes d'un patient à l'autre.

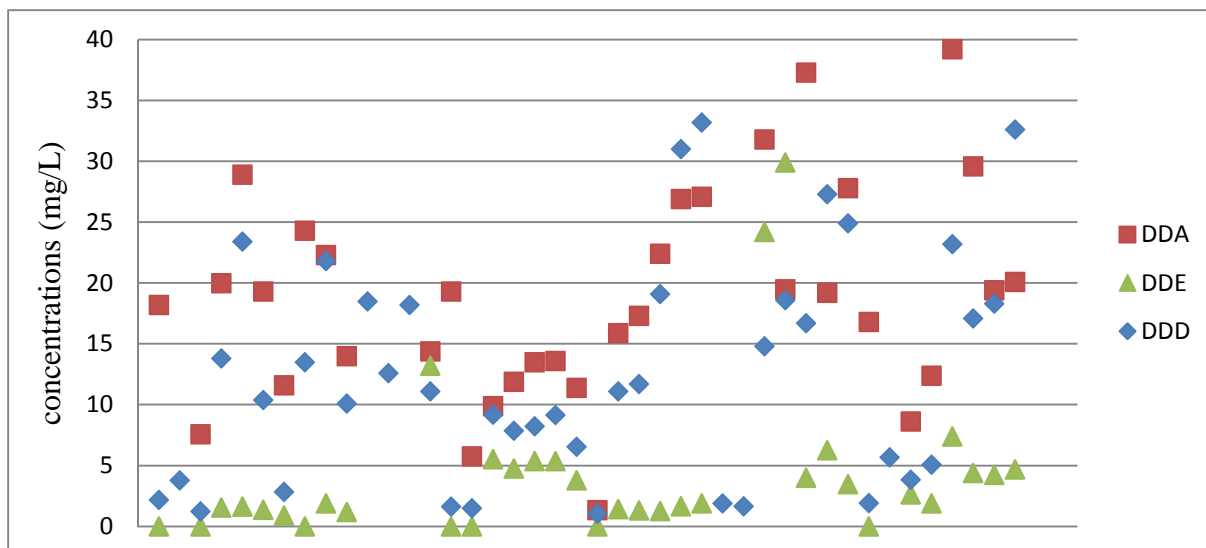


Figure 19 : Concentrations en DDD (mg/L), DDA (mg/L) et DDE (mg/L) chez des patients recevant une posologie de 2 g/j (un point est égal à un dosage pour un patient).

Malgré l'extrême variabilité interindividuelle, nous pouvons observer une corrélation hautement significative ( $p < 0,001$ ) entre les concentrations plasmatiques en DDD et en DDA (fig. 21). Une corrélation est également retrouvée entre les concentrations en DDD et en DDE ( $p = 0,008$ ) (fig. 22).

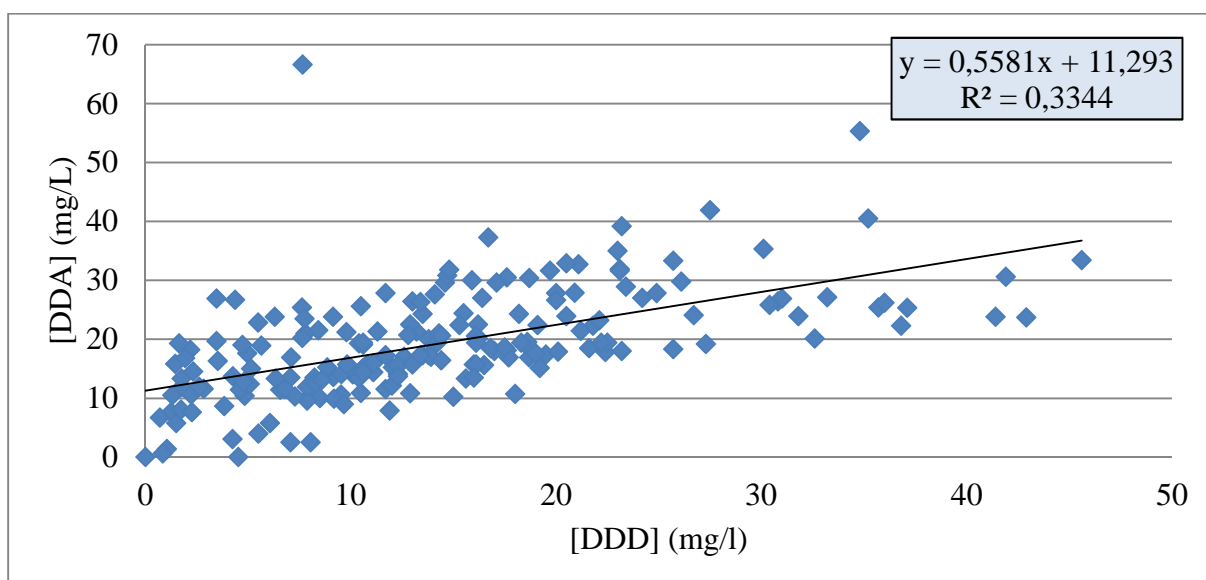
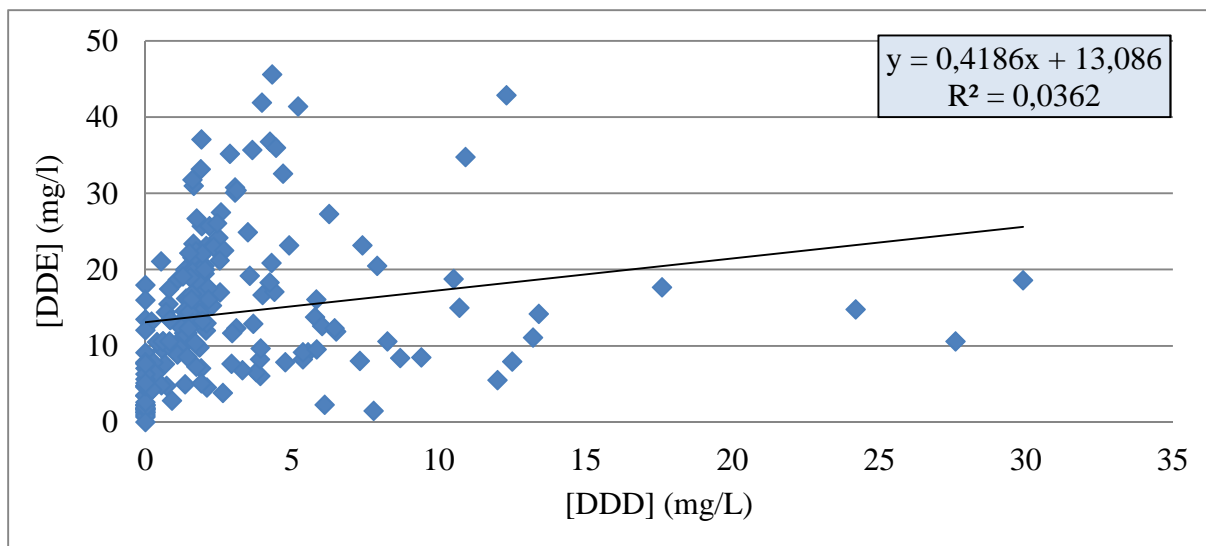
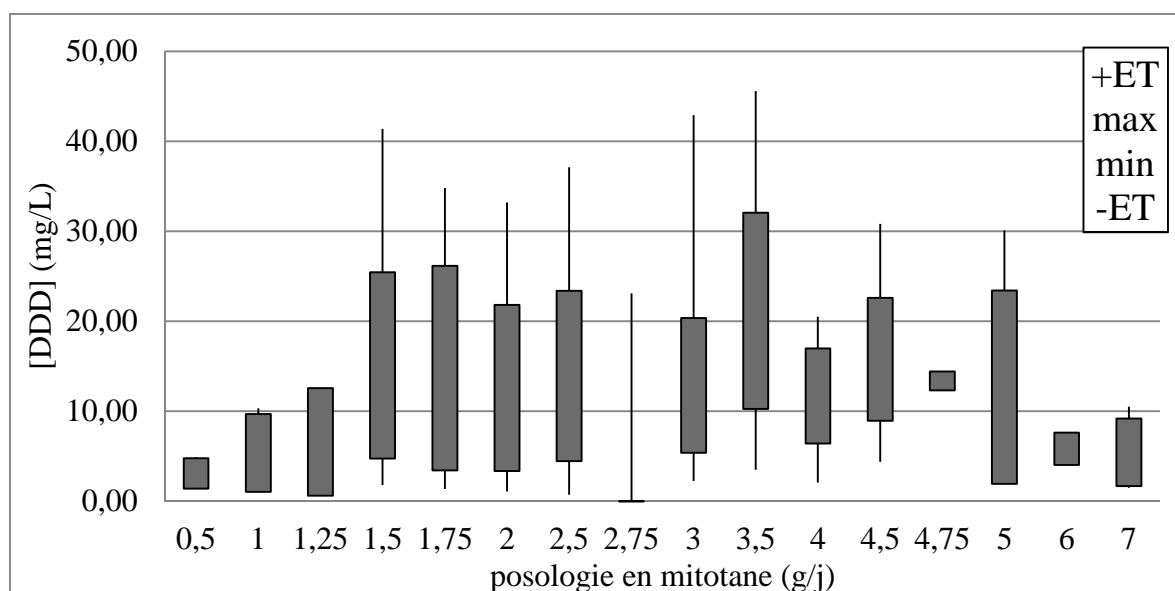


Figure 20 : concentrations en DDA en fonction des concentrations en DDD.



**Figure 21 : concentrations en DDE en fonction des concentrations en DDD.**

Le graphique ci-après (fig. 23) représente la zone type de population. Cette zone, représentée en gris, est comprise entre [-ET ; +ET]. Tous les patients ayant des concentrations en DDD comprises dans la zone grisée sont dans la zone type de population.



**Figure 22 : zone type de population de la concentration en DDD (mg/L) en fonction de la posologie en mitotane.**

Seules 30% des valeurs des concentrations en DDD observées sont comprises dans la zone thérapeutique comprise entre 14 et 20 mg/L.

## 2.2.2 Concentration en fonction du poids

Il n'existe pas de corrélation entre les concentrations plasmatiques en DDD, DDA et DDE et le poids des patients (respectivement :  $p=0,4$  ;  $p=0,2$  ;  $p=0,7$ ) (fig. 24-26). Cette observation est corrélée au fait que la posologie soit ajustée au poids du patient.

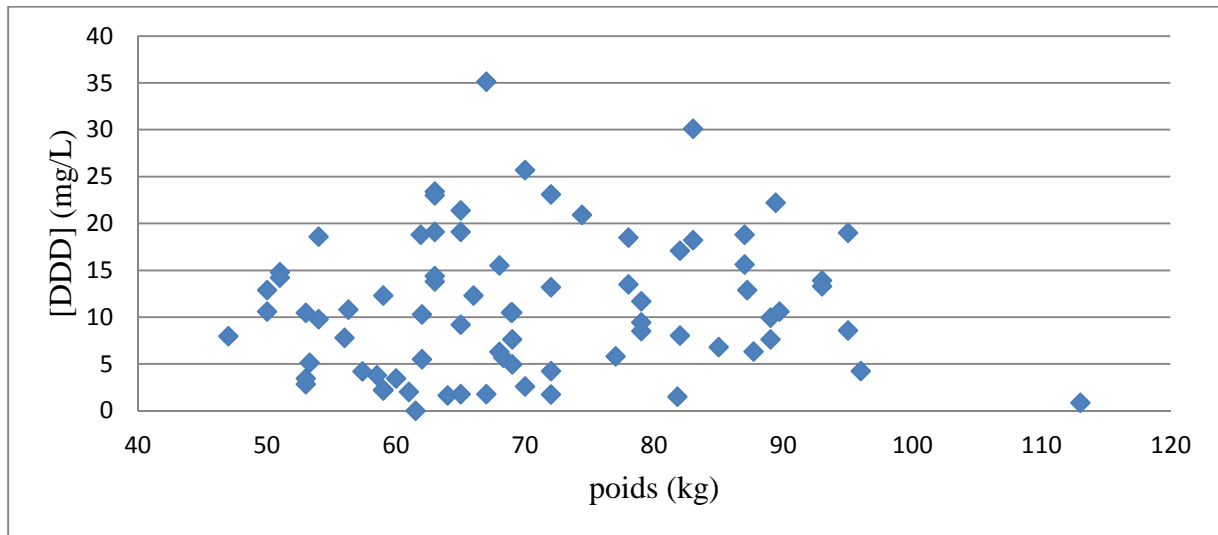


Figure 23 : concentrations en DDD (mg/L) en fonction du poids (kg).

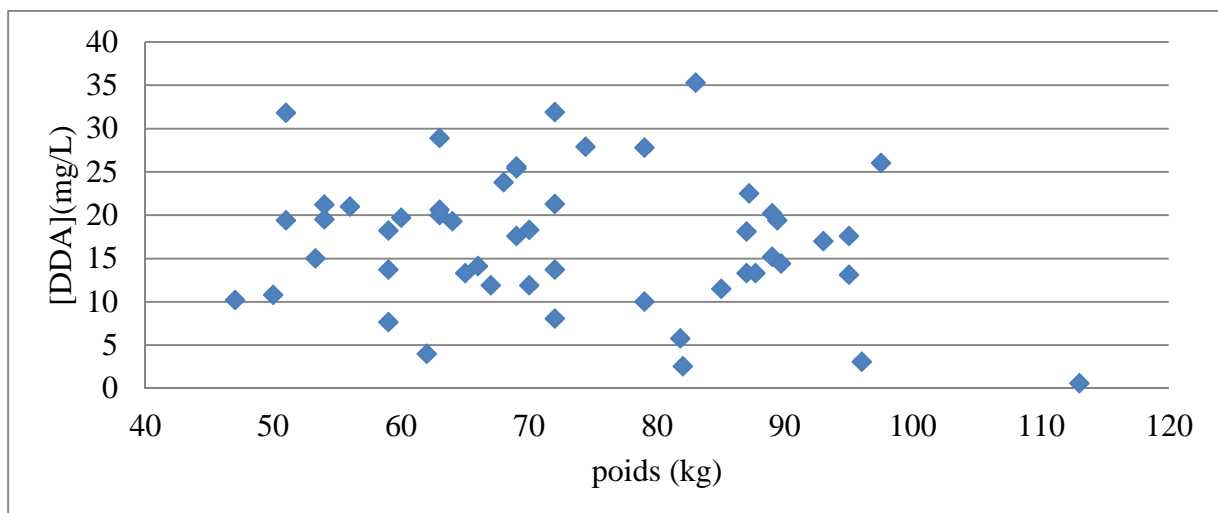


Figure 24: concentrations en DDA (mg/L) en fonction du poids (kg).

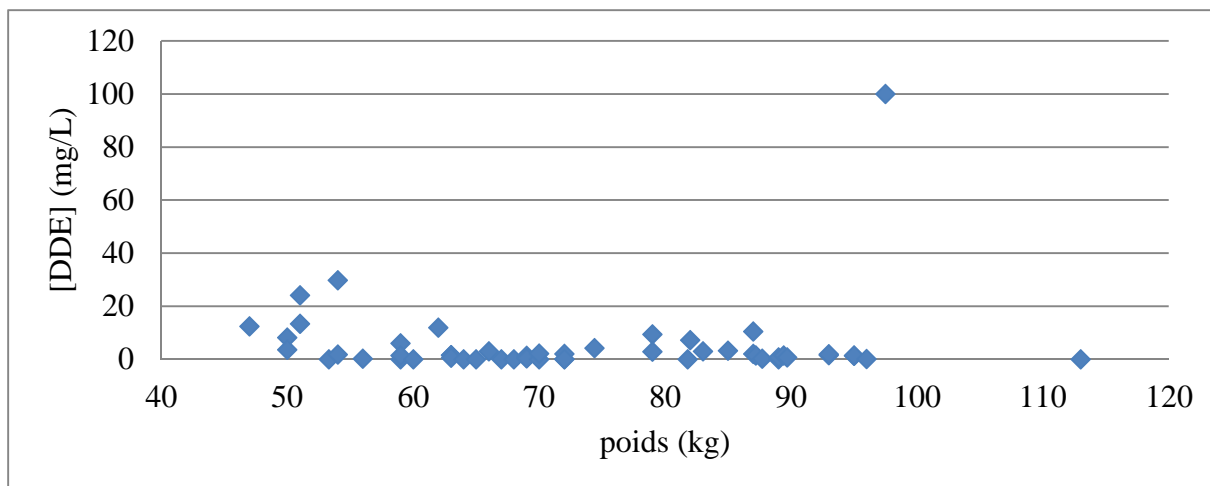


Figure 25 : concentrations en DDE (mg/L) en fonction du poids (kg).

### 2.2.3 Concentrations en fonction de la dose

Il n'existe pas de corrélation entre la concentration en DDD (mg/L) et la dose ajustée au poids (dose/poids en  $\text{g.j}^{-1}.\text{Kg}^{-1}$ ) ( $p=0.6$ ). Il en est de même pour la concentration en DDE (mg/L) ( $p=0.6$ ) (fig. 28-29). Ces observations justifient l'ajustement posologique au poids.

Pour le métabolite DDA, il existe une corrélation entre sa concentration et la dose ajustée poids ( $p=0.02$ ). Ainsi la concentration en DDA augmente avec la dose ramenée au poids (fig. 27).

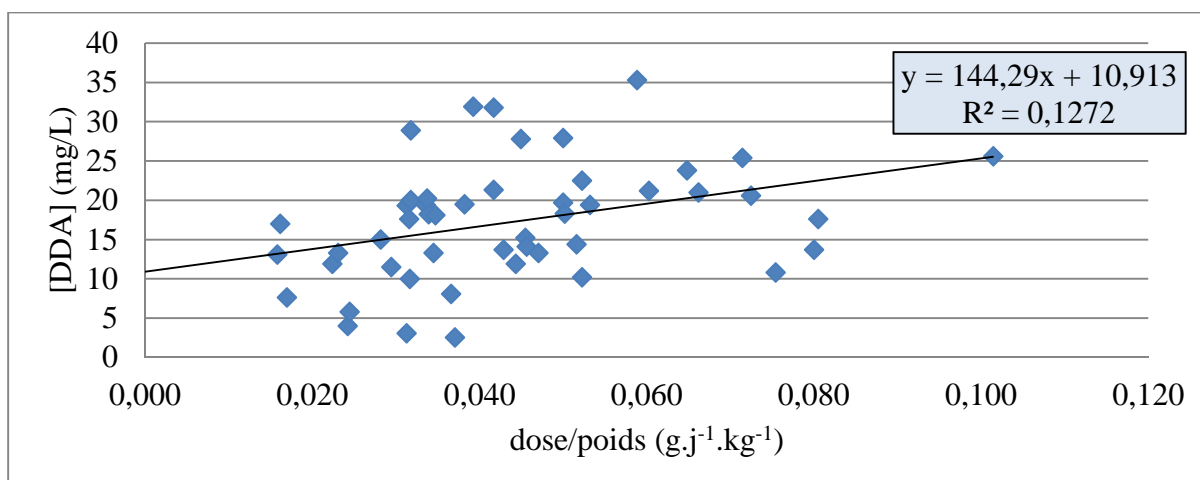
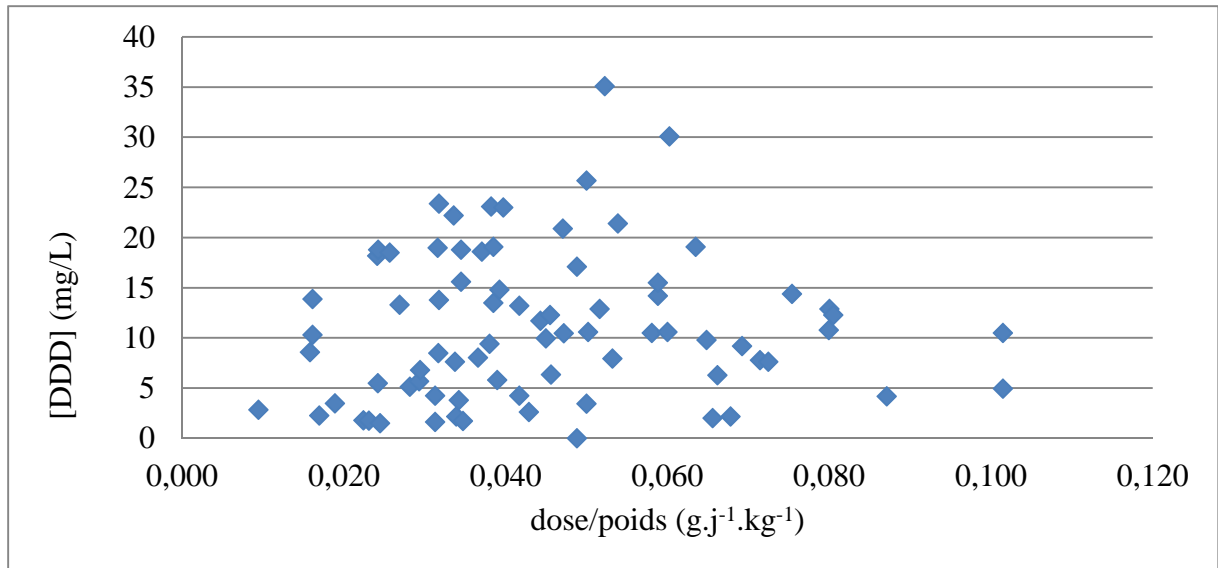
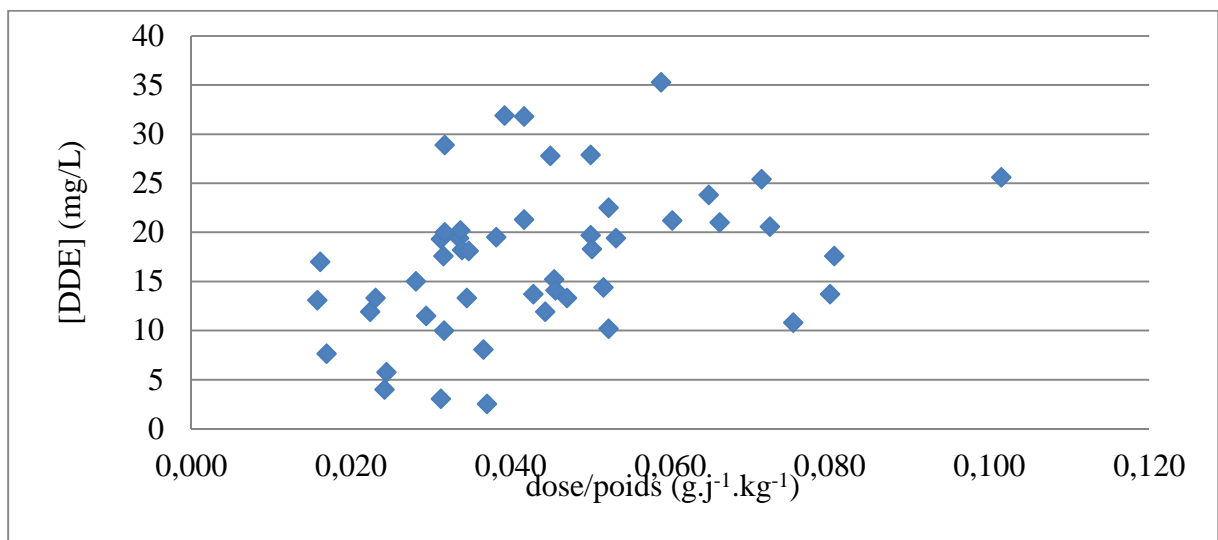


Figure 26 : concentration en DDA (mg/L) en fonction du ratio dose/poids ( $\text{g/j/kg}$ ).



**Figure 27: concentration en DDD (mg/L) en fonction du ratio dose/poids (g/j/kg).**



**Figure 28 : concentration en DDE (mg/L) en fonction du ratio dose/poids (g/j/kg).**

Il existe une corrélation ( $p < 0,001$ ) entre les concentrations plasmatiques en DDD et en DDA et la dose totale cumulée de mitotane (fig. 30 et 31). Cette corrélation n'est pas mise en évidence entre la dose totale cumulée et la concentration en DDE ( $p = 0,2$ ) (fig. 32).

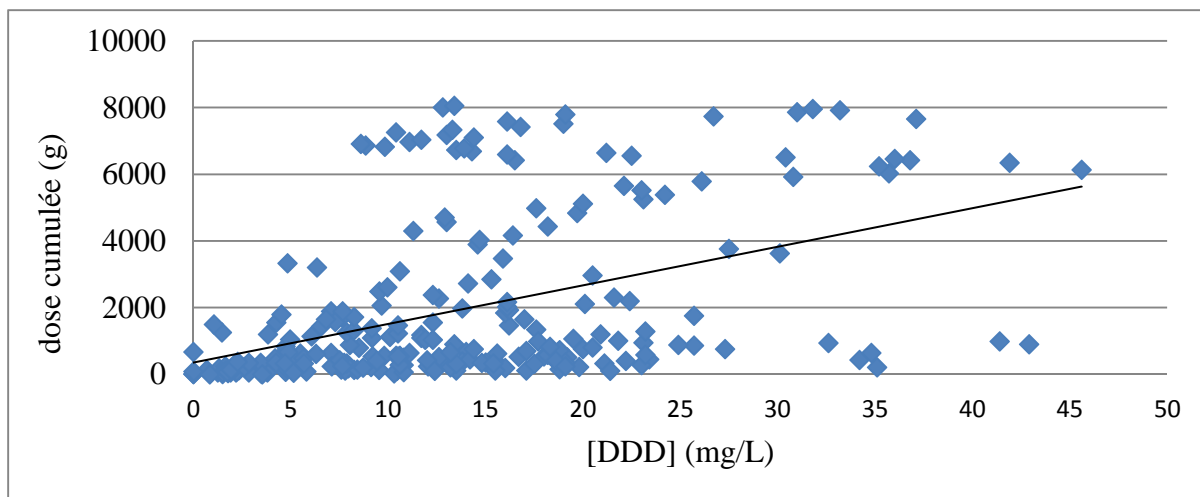


Figure 29 : concentration en DDD (mg/L) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g).

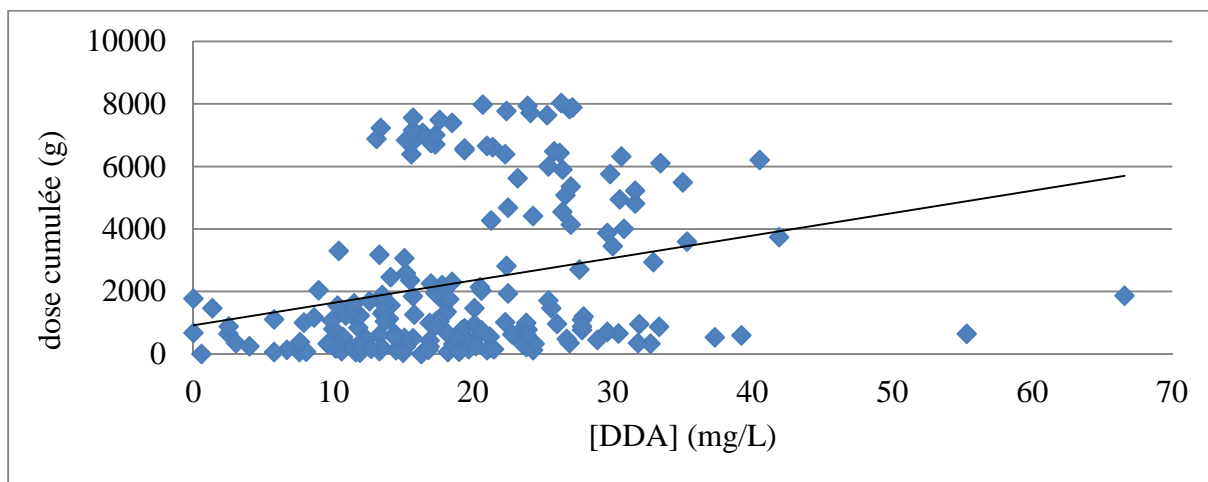


Figure 30 : concentrations en DDA (mg/L) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g).

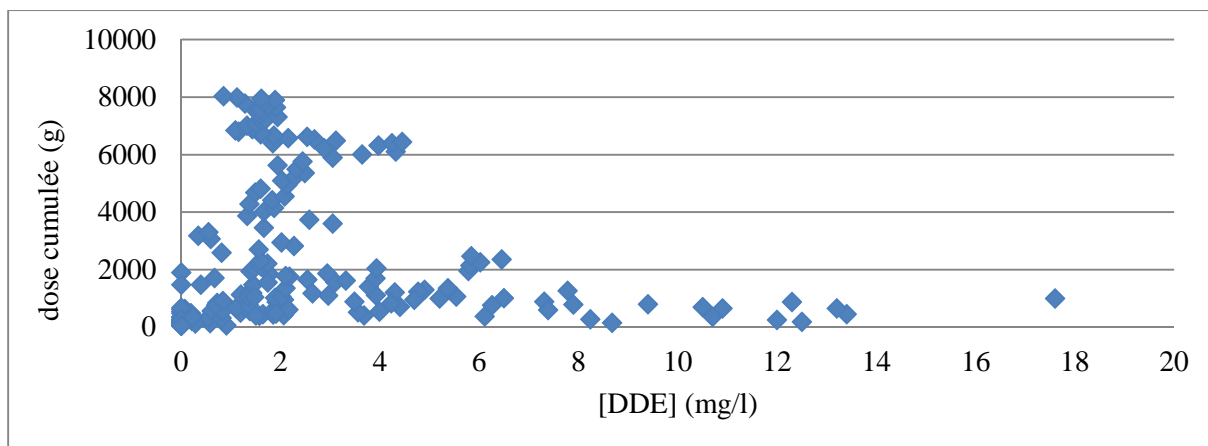


Figure 31 : concentrations en DDE (mg/l) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g).

## 2.2.4 Concentrations en fonction du temps d'exposition

Nous observons une corrélation entre les concentrations, en mitotane et ses métabolites, et le temps d'exposition (pour DDD,  $p < 0,001$  ; pour DDA,  $p < 0,001$  ; pour DDE,  $p < 0,001$ ) (fig. 33-35). Nous constatons ainsi une augmentation des concentrations plasmatiques avec le temps d'imprégnation thérapeutique.

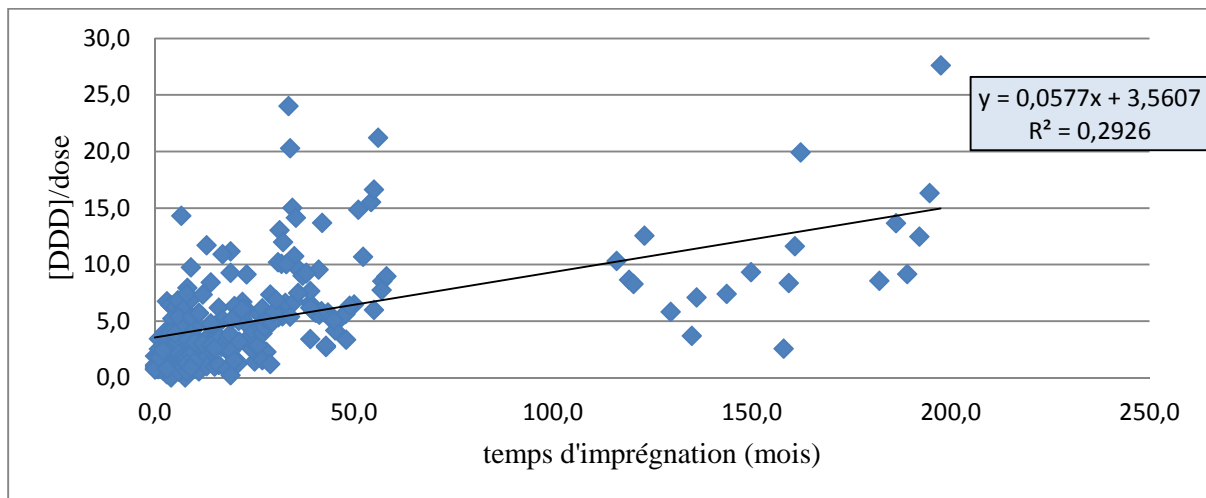


Figure 32 : concentration en DDD ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois).

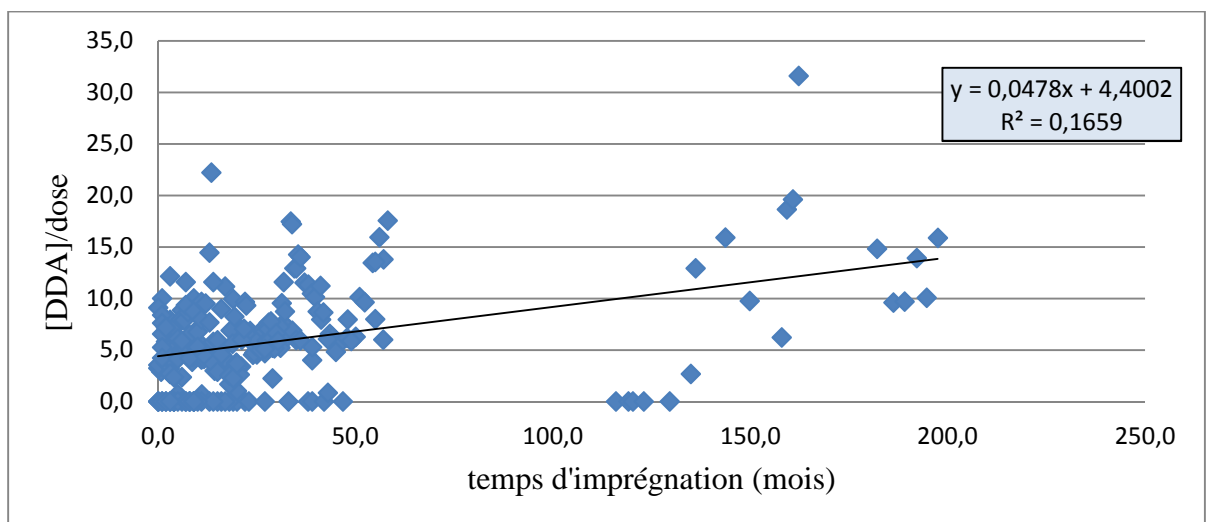


Figure 33 : concentration en DDA ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois).



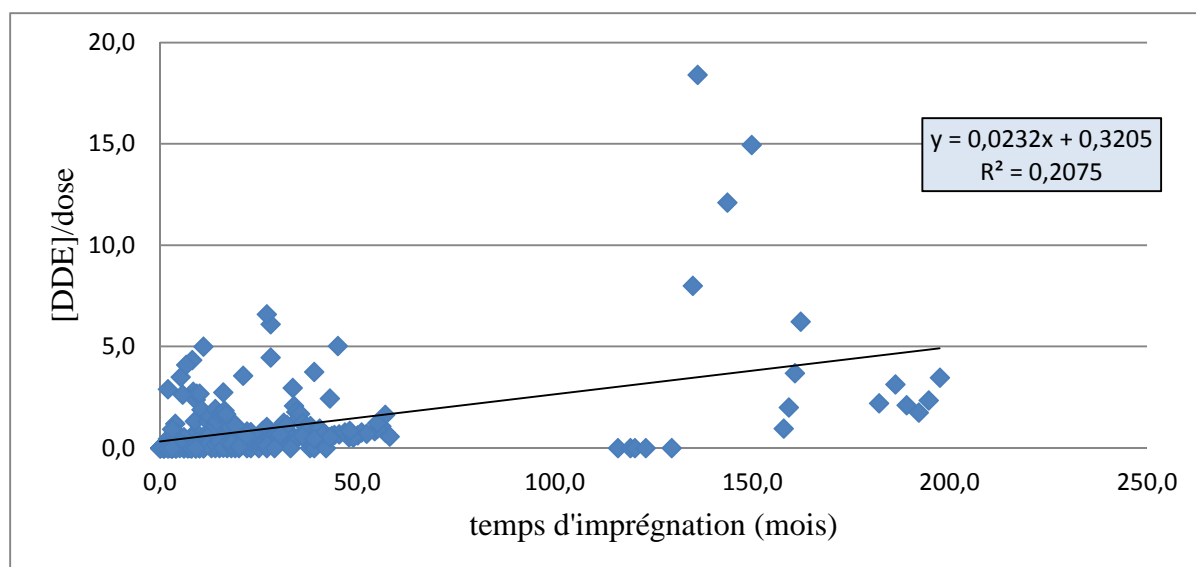


Figure 34 : concentration en DDE ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois).

### 2.2.5 Délai d'équilibre

Les résultats obtenus par les trois méthodes testées sont résumées dans le tableau suivant :

	Méthode 1	Méthode 2	Méthode 3
<b>Principe de la méthode</b>	Stabilité [DDA]/[DDD]	Stabilité des posologies	Stabilité [DDD] dans la zone type de population
<b>Nombre de patients à l'équilibre</b>	8	10	8
<b>Délai moyen d'équilibre (mois)</b>	7,8	18,7	5,5
<b>délais minimum et maximum</b>	[2,6 ; 12]	[3 ; 43]	[1 ; 12]
<b>Ecart-type</b>	3,6	14,2	4,1

Tableau 10 : résultats des trois méthodes permettant de définir le délai d'équilibre.

Les trois méthodes fonctionnent sensiblement pour le même nombre de patients.

Deux méthodes (méthode 1 et méthode 3) montrent un délai d'équilibre similaire (à partir du 8<sup>ème</sup> et du 6<sup>ème</sup> mois respectivement) contrairement à la méthode 2 qui entraîne un délai moyen d'équilibre beaucoup plus long (à partir du 19<sup>ème</sup> mois). Cette méthode 2 est basée sur un critère clinique et non pharmacocinétique, c'est donc un critère indirect qui confirme l'absence de lien immédiat entre la pharmacocinétique et la clinique.

En utilisant la stabilité du ratio  $[DDD]/[DDA]$ , la méthode 1 est le reflet de l'équilibre métabolique et de l'équilibre de distribution qui ont deux cinétiques différentes; alors que la méthode 2 basée sur le maintien de  $[DDD]$  dans la zone type de population reflète seulement l'équilibre de distribution.

Pour toutes ces raisons, nous avons retenu la méthode 1 et nous l'avons appliquée dès que possible à chaque patient. Le délai d'équilibre (en mois), les doses et les ratios  $[DDA]/[DDD]$  à l'équilibre sont résumés dans le tableau 11.

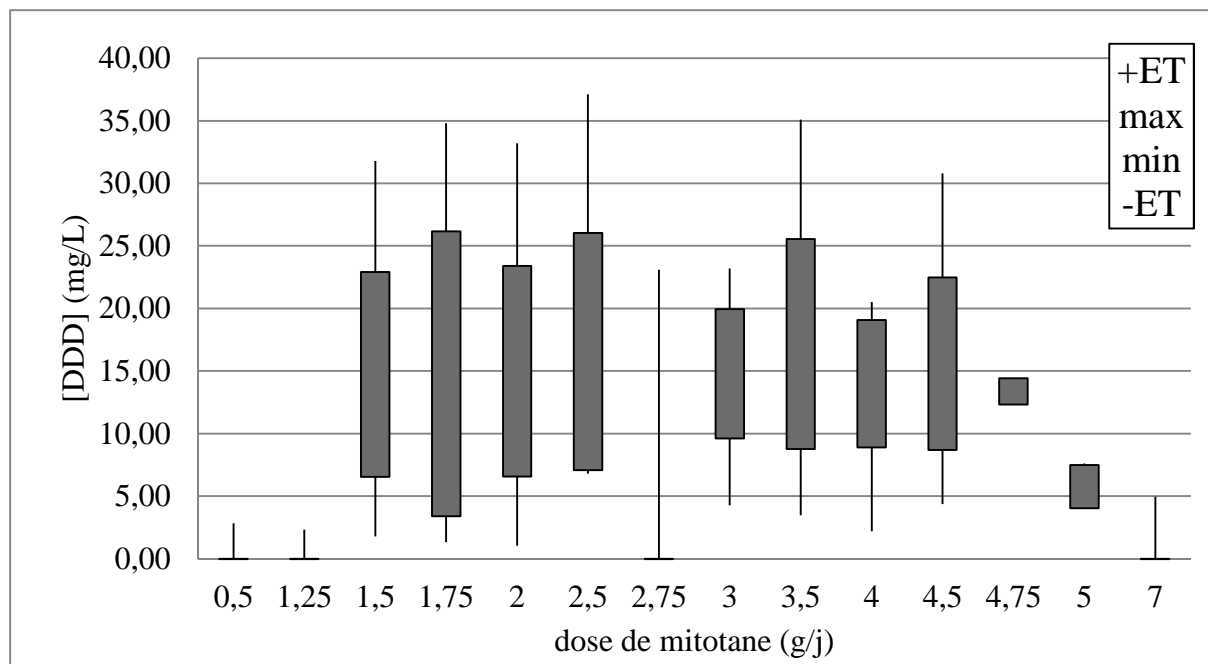
L'équilibre est atteint pour 8 patients avec un ratio moyen  $[DDA]/[DDD]$  égal à 1,30 (compris entre [1,05 ; 1,55]). Le délai moyen pour atteindre l'équilibre est de 7,8 mois (compris entre 2,6 et 12 mois). A l'équilibre, la dose totale cumulée de mitotane est comprise entre 260 et 1474 grammes (dose médiane de 783 g) et la posologie médiane est de 3,5 g/j. Le volume de distribution à l'équilibre est de 8,1 +/- 7,5 L/kg.

A partir de ces nouvelles données à l'équilibre, nous avons réalisé un nouveau graphique représentant la zone type de population à l'équilibre pour  $[DDD]$  (fig. 36).

<b>Patients anonymisés</b>	<b>Temps de suivi (mois)</b>	<b>Délai d'équilibre (mois)</b>	<b>[DDA]/[DDD] à l'équilibre</b>	<b>Dose totale cumulée à l'équilibre (g)</b>	<b>Posologie à l'équilibre (g/j)</b>
AMA-AN	1	NA	NA	NA	NA
AMA-VA	6	<b>6</b>	<b>1,11</b>	<b>932</b>	<b>4,5</b>
BRE-FR	5	NA	NA	NA	NA
CHA-AU	10	NC	ND	NA	NA
DES-MA	22	<b>7</b>	<b>1,55</b>	<b>469</b>	<b>3,5</b>
DEV-KA	43	<b>11</b>	<b>1,28</b>	<b>783</b>	<b>2,5</b>
DUR-JF	EC	<b>11</b>	<b>1,39</b>	<b>1048</b>	<b>3,5</b>
GAL-AL	57	NC	ND	NC	NA
GAL-NA	EC	NA	NA	NA	NA
HOU-MA	NC	NA	NA	NA	NA
IZA-FL	1	NA	NA	NA	NA
LAL-CA	NC	NC	<b>1,28</b>	<b>NC</b>	NA
LAM-GU	EC	<b>2,6</b>	<b>1,26</b>	<b>260</b>	<b>2,9</b>
LEG-EL	NC	NC	NA	NA	NA
MAR-JO	19	<b>5</b>	<b>1,06</b>	<b>548</b>	<b>4,5</b>
MAT-GE	5	NA	NA	NA	NA
MON-TH	1	NA	NA	NA	NA
OPO-RI	42	NC	ND	NC	NA
POH-BE	4	NA	NA	NA	NA
POU-SY	EC	NC	NC	NC	NA
PUY-BE	15	<b>12</b>	<b>1,43</b>	<b>1474</b>	<b>4,75</b>
REI-EL	9	NC	ND	NC	NA
ROU-NI	10	NA	NA	NA	NA
SAI-VI	28	NC	ND	NC	NA
SIR-FA	EC	NA	NA	NA	NA

EC= en cours, NA= non atteint, NC= non connu, ND= [DDA] non dosé

Tableau 11 : résumé des délais, doses et ratios [DDA]/[DDD] à l'équilibre



**Figure 35: zone type de population à l'équilibre de la concentration en DDD, en fonction de la posologie en mitotane.**

La définition de l'équilibre a permis de réduire la zone type de population et d'écrêter les valeurs extrêmes de posologies. Nous constatons alors que la concentration médiane en DDD à l'équilibre est égale 15 mg/L donc dans la cible thérapeutique.

Nous avons pu mettre au point une méthode d'adaptation thérapeutique. En effet, une fois l'équilibre atteint, nous pouvons appliquer une « règle de trois » (ou « produit en croix ») pour déterminer la posologie idéale. Par exemple, si nous définissons la cible thérapeutique à 17 mg/L (entre 14 et 20 mg/L), nous pouvons appliquer cette règle à nos patients. Pour le patient DES-MA qui a une posologie d'équilibre de 3,5 g/j pour une concentration en DDD égale à 21,1 mg/L, il lui faudrait une dose quotidienne de 2,8 g pour atteindre la cible.

Nous avons pu vérifier cette méthode d'adaptation sur certains de nos patients. Par exemple, pour DUR-JF qui a une posologie d'équilibre de 3,5 g/j pour une concentration en DDD égale à 25,7 mg/L n'a pu atteindre une concentration en DDD de 17 mg/L que lorsque la dose journalière est passée à 3g.

## 2.2.6 Délai d'équilibre en fonction du poids et de la dose cumulée en mitotane

Il existe une corrélation inverse entre le délai mis pour atteindre l'équilibre et le poids du patient ( $p < 0,001$ ) (fig. 37). Nous pouvons voir sur le graphique ci-dessous que le délai d'équilibre a tendance à diminuer quand le poids du patient augmente.

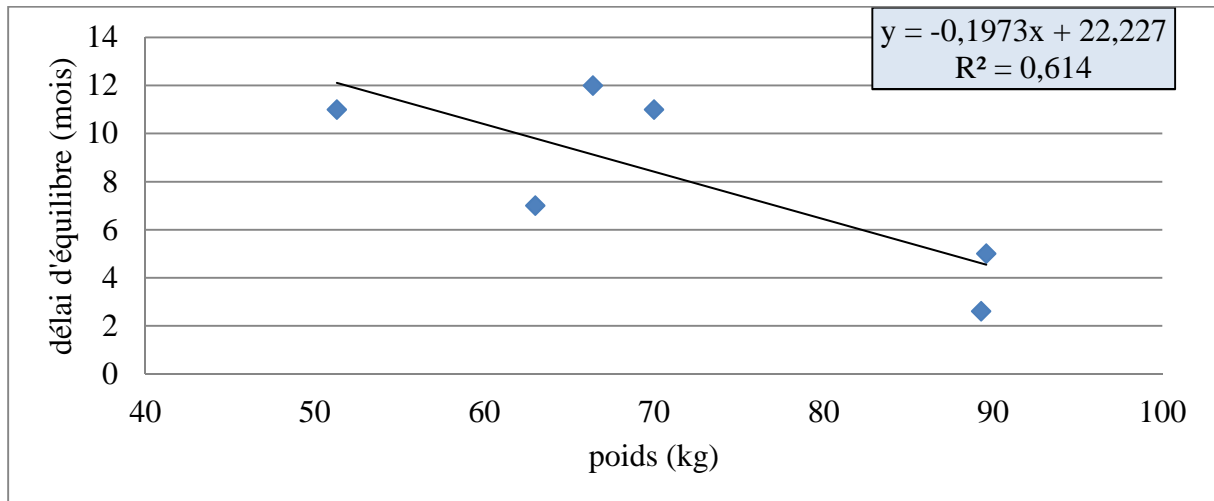


Figure 36 : délai d'équilibre en fonction du poids du patient.

De plus, le délai d'équilibre augmente avec la dose cumulée ( $p=0,03$ ). Une forte dose totale cumulée ne diminue donc pas le délai mis pour atteindre l'équilibre (fig. 38).

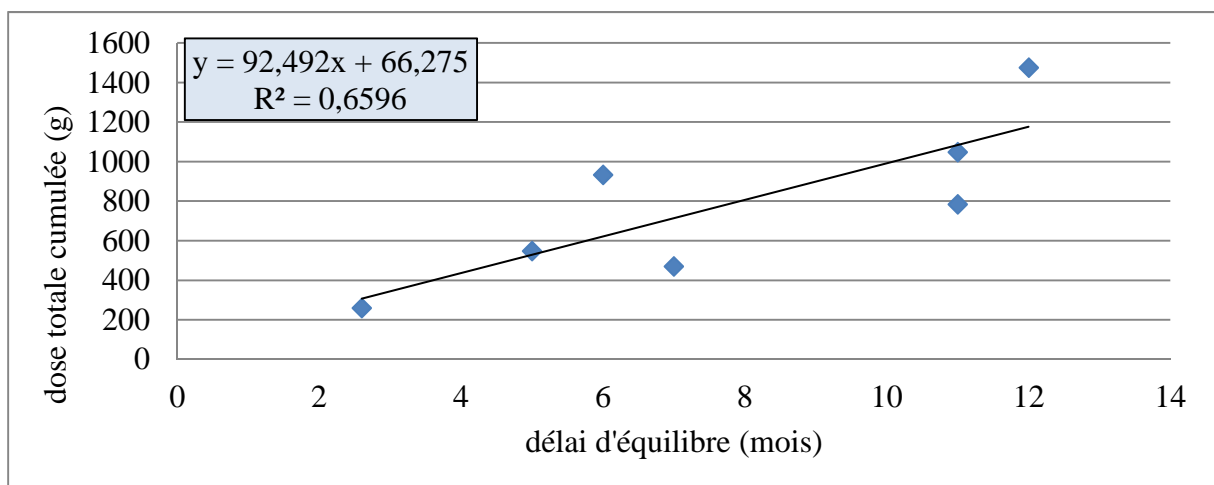


Figure 37 : délai d'équilibre en fonction de la dose totale cumulée.

Deux hypothèses à ce constat : soit la méthode que nous avons choisi pour mesurer le temps d'équilibre n'est pas la bonne ; soit cette observation contredit les corrélations qui existent entre le délai d'équilibre et le poids et entre le poids et la posologie car si le délai d'équilibre diminue avec le poids du patient, il devrait également diminuer avec la dose totale cumulée.

## 2.3 Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité

### 2.3.1 Mitotane et métastases

Nous avons vu que quasiment la moitié des patients va présenter une ou plusieurs métastases (tableau 8).

#### ➤ Nombre de métastases par patient

En moyenne, on observe 0,74 métastases avec au minimum 0 métastase et au maximum 3 métastases. La répartition du nombre de patients en fonction du nombre de métastases est représentée ci-dessous :

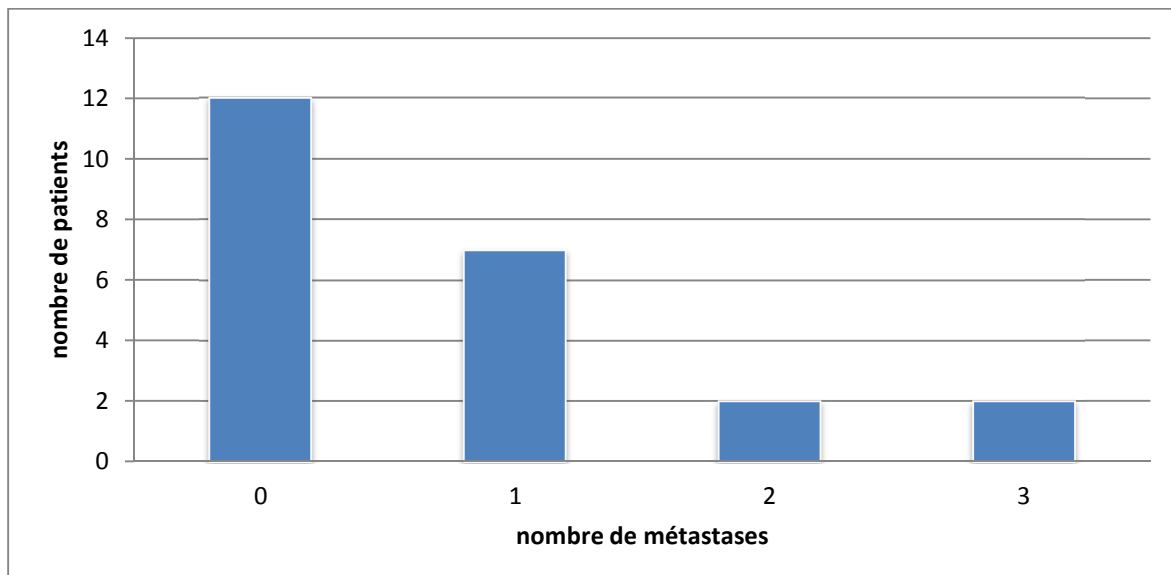


Figure 38 : répartition du nombre de patients en fonction du nombre de métastases.

➤ Age et sexe en fonction des métastases

L'âge moyen des patients présentant au moins une métastase est de 43,1 ans alors qu'il est de 48,5 ans chez les patients sans rechute. Il n'existe pas de différence significative de l'âge des patients dans ces deux groupes ( $p=0,4$ ).

Il n'existe pas non plus de différence significative ( $p=0,9$ ) au niveau du sexe chez les patients présentant ou non des métastases.

➤ Localisation des métastases

Les localisations sont variées, nous retrouvons à parts égales le foie (26,1%) et les poumons (26,1%) Le rein est le troisième organe le plus touché (13%) puis la région péritonéale (8,7%), et de façon plus rare, les autres régions (splénique, pancréatique, médiastinale, dorsale, cœliaque) avec chacune une proportion de 4,3%. On note un cas de cancer généralisé (4,3%). La localisation métastatique prédominante au niveau du foie est inversée par rapport à la localisation de la tumeur primitive prédominante sur le côté gauche, la diffusion métastatique ne se ferait donc pas par proximité mais plutôt par diffusion sanguine.

➤ Métastases et concentrations plasmatiques en mitotane

Il n'existe pas de différence significative entre les concentrations en DDD en présence ou en absence de métastase ( $p=0,4$ ). Il n'existe pas non plus de différence significative entre les concentrations en DDE dans ces deux groupes ( $p=0,8$ ).

Cependant, il existe une différence significative dans les concentrations en DDA chez les patients présentant ou non des métastases ( $p=0,045$ ). En présence de métastases, la concentration en DDA est plus élevée ([DDA] moyenne= 18,6) qu'en absence ([DDA] moyenne= 12,7) de métastase. Ce résultat laisse penser que le DDA est un métabolite inactif et/ou reflète une voie de neutralisation. Cette corrélation est à vérifier sur une autre étude de population car il contredit les résultats de l'étude que nous avons précédemment citée (partie I-3.3 : il existe une corrélation entre le taux de o,p'DDA et la réponse tumorale chez les patients traités par mitotane seul [61]).

➤ Nombre de métastases en fonction des concentrations et des posologies en mitotane

Sept patients ont présenté une métastase alors que deux patients en ont présenté deux et deux autres en ont présenté trois. Il est difficile d'appliquer un test statistique sur des effectifs aussi faibles. Les figures suivantes (fig 40-43) nous permettent d'observer une tendance. Ainsi, les concentrations en DDD, DDE et la posologie en mitotane ne semblent pas avoir d'effet sur le nombre de métastase. Par contre, la concentration plasmatique en DDA a tendance à augmenter quand le nombre de métastases augmente (fig. 40). Ce constat va dans le sens de celui fait précédemment, à savoir que le DDA serait un métabolite inactif ou une voie de neutralisation.

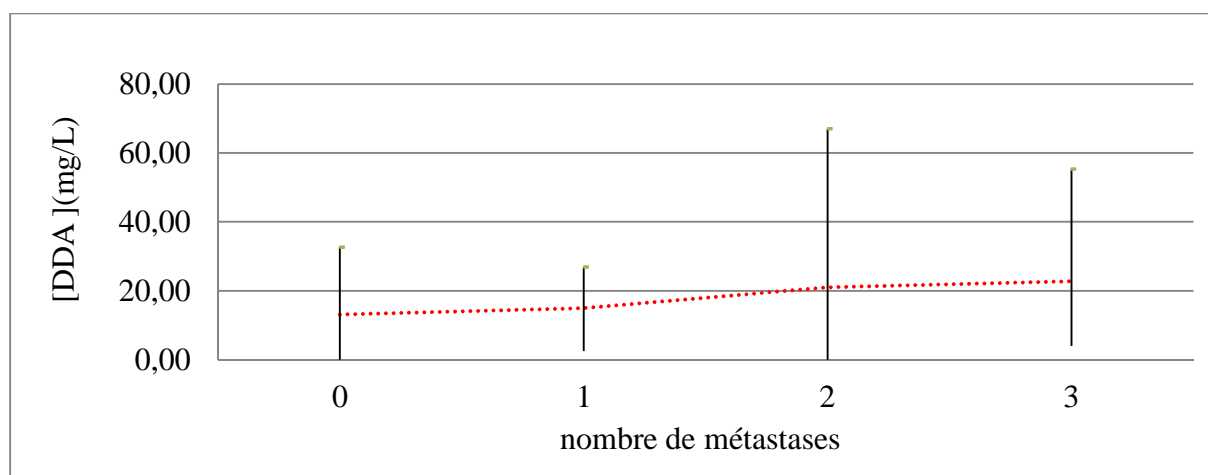


Figure 39 : Concentrations en DDA (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient.

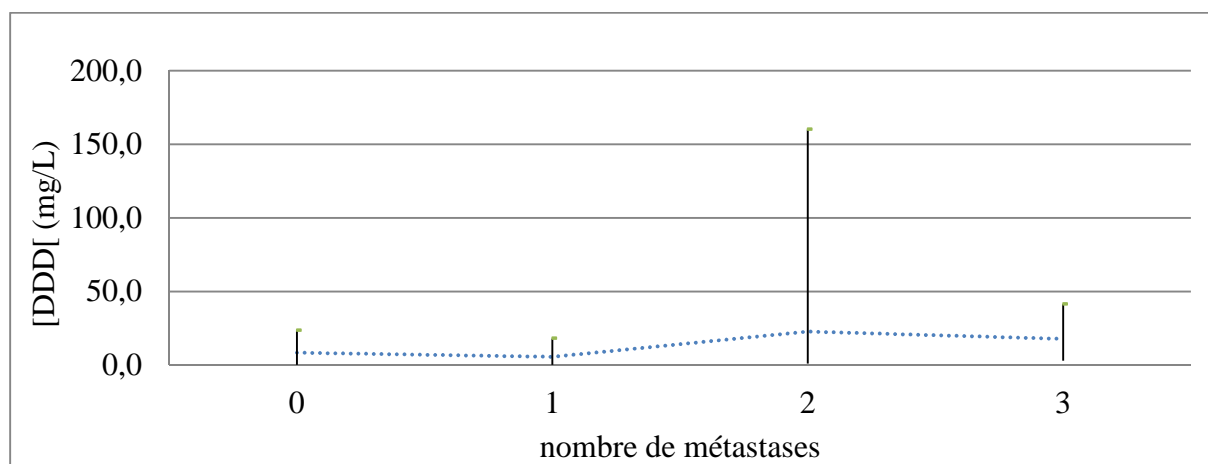
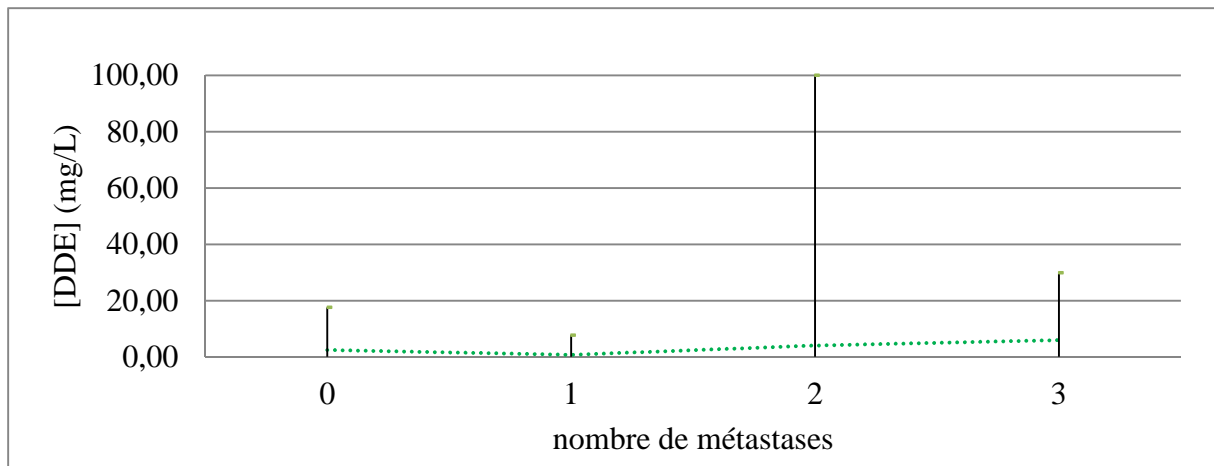
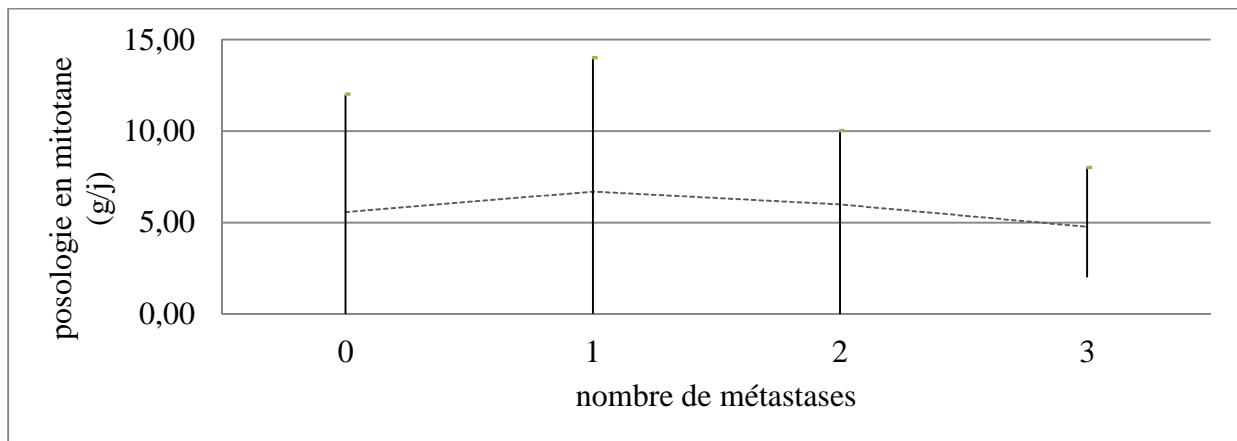


Figure 40 : Concentrations en DDD (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient.





**Figure 41 : Concentrations en DDE (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient.**



**Figure 42: nombre de métastases par patient en fonction des posologies en mitotane.**

- Délai d'apparition de métastases en fonction des concentrations et des posologies en mitotane

Le délai moyen d'apparition de la première métastase est de 16,3 mois. Ce délai varie entre 0 et 97 mois avec un délai médian de 10,5 mois.

Il n'existe pas de corrélation entre le délai d'apparition des premières métastases et les concentrations en DDD ( $p=0,2$ ), DDA ( $p=0,8$ ) et DDE ( $p=0,4$ ) (fig. 44-46). Ce constat va dans le sens contraire d'une augmentation rapide des doses de mitotane.

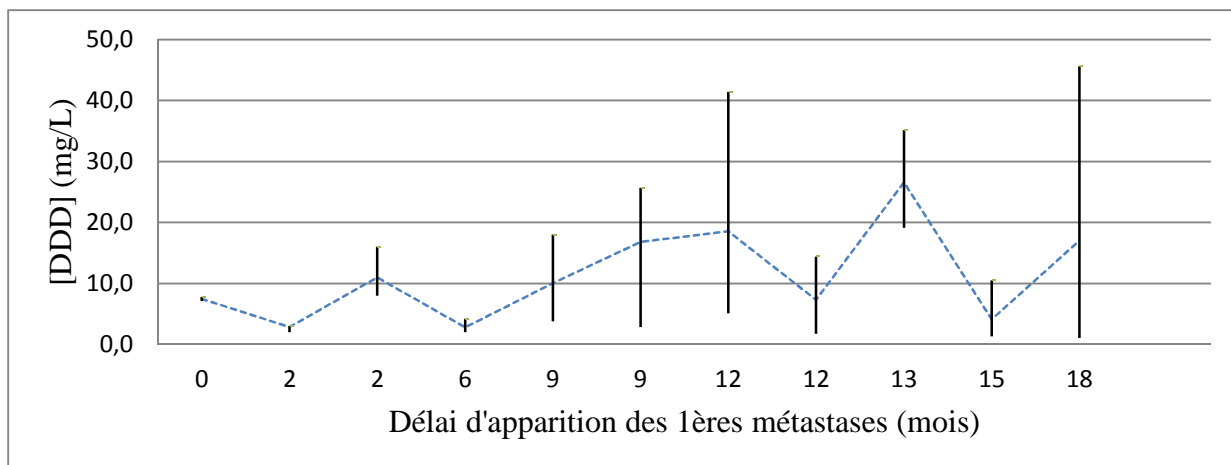


Figure 43: Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDD (mg/L).

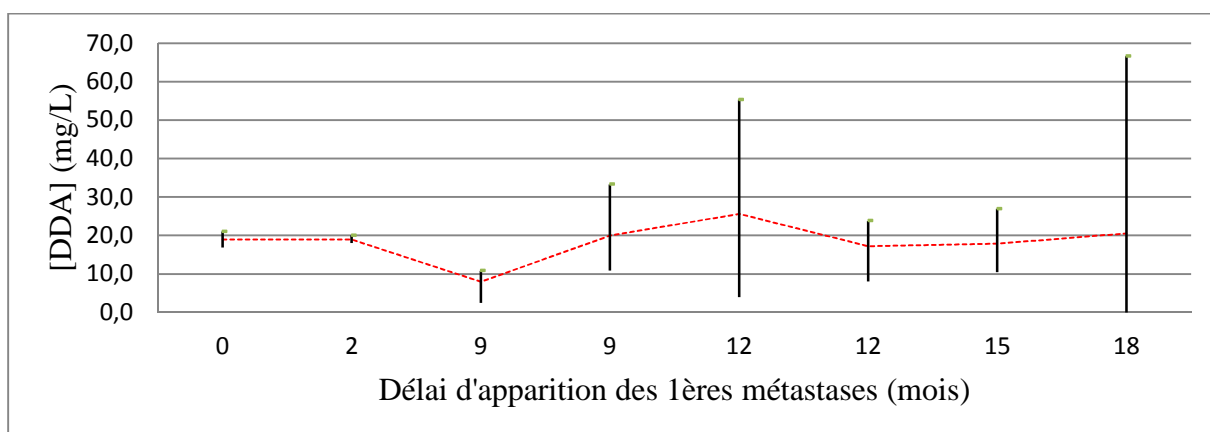


Figure 44 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDA (mg/L).

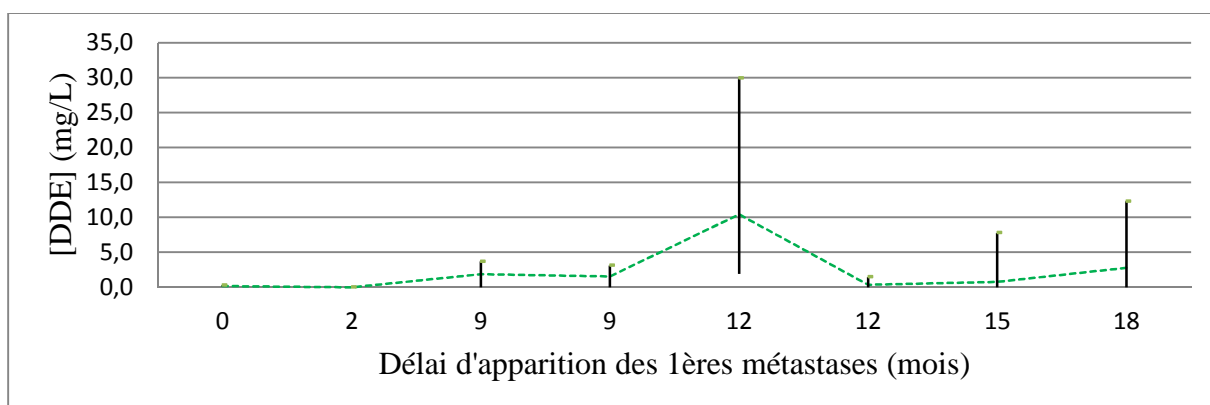


Figure 45 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDE (mg/L).

Il n'existe pas de corrélation entre le délai d'apparition des premières métastases et les posologies utilisées en mitotane ( $p=0,5$ ) (fig. 47).

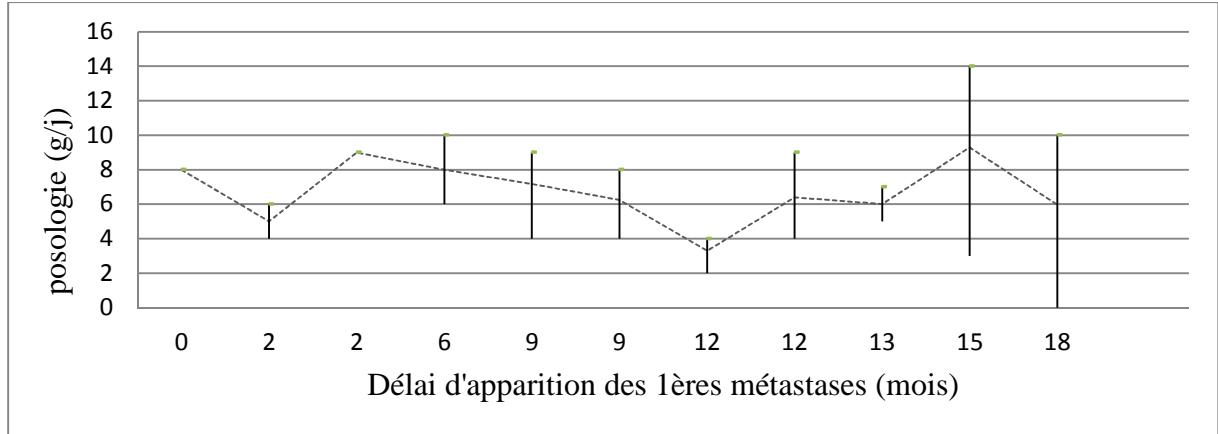


Figure 46 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la posologie en mitotane (g/j).

### 2.3.2 Délai de la rechute en fonction de la dose totale cumulée

Le délai d'apparition des métastases a tendance à augmenter avec la dose totale cumulée en mitotane ( $p= 0,07$ ). Cette observation justifie l'utilisation de fortes doses, le délai de rechute est multiplié par trois quand la dose en multipliée par cinq.

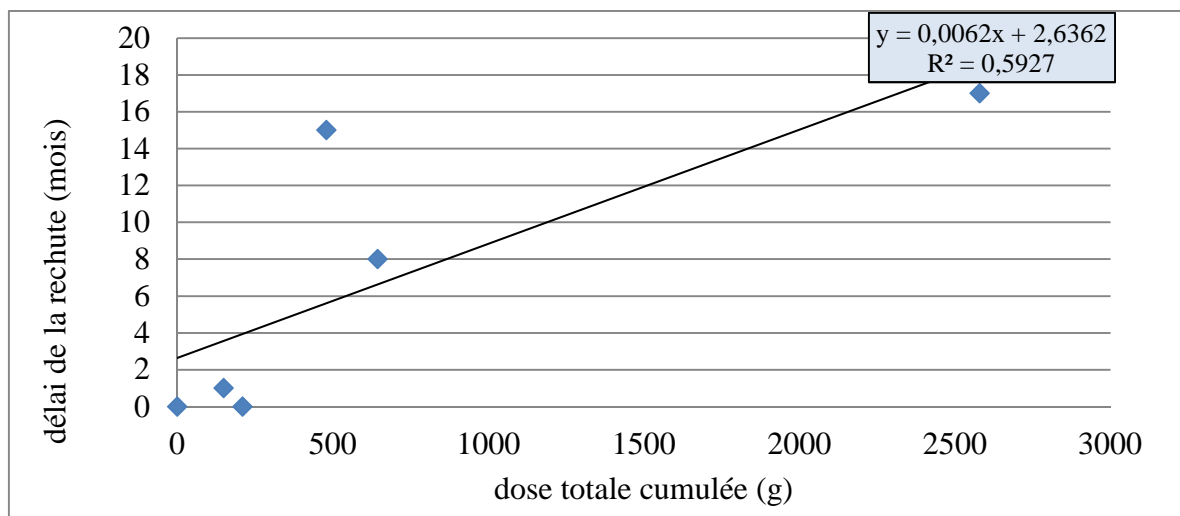


Figure 47 : délai de rechute en fonction de la dose totale cumulée de mitotane.

## 2.4 Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité

### 2.4.1 Relation entre causes d'arrêt et concentrations plasmatiques du mitotane

Les concentrations en DDD, en DDA et en DDE au moment de l'arrêt du traitement ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes « rechutes » et « effets indésirables » (respectivement  $p=0,1$  ;  $p=1$  ;  $p=0,5$ ) (fig. 18).

Les posologies en mitotane au moment de l'arrêt du traitement ne sont pas non plus significativement différentes entre les deux groupes ( $p=0,5$ ) (fig. 19).

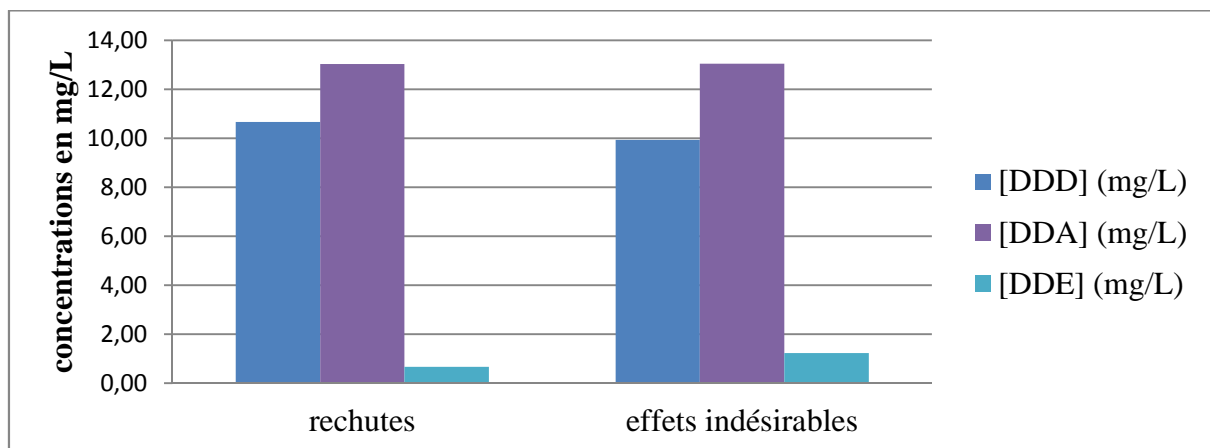


Figure 48 : concentrations moyennes en DDD, DDA, DDE (mg/L) pour les groupes « rechutes » et « effets indésirables ».

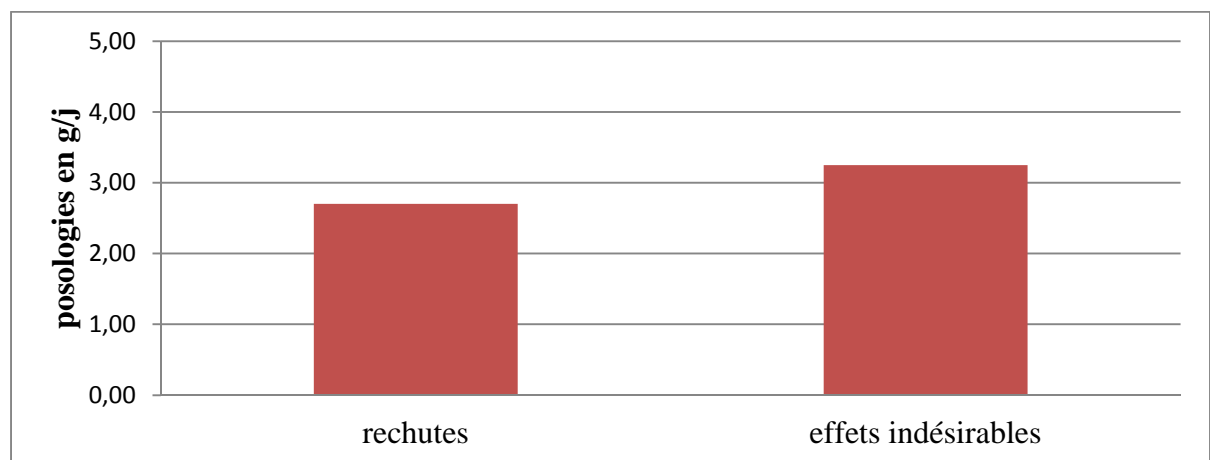


Figure 49 : posologies moyennes (g/j) en mitotane pour les groupes « rechutes » et « effets indésirables ».

Le fait que les posologies entre les deux groupes ne soient pas significativement différentes indique que l'utilisation d'un compromis posologique entre efficacité et toxicité ne semble pas épargner la présence d'effets indésirables. Cependant, elle permet peut-être de réduire leur gravité.

#### 2.4.2 Relation entre effets indésirables et ratio métabolique

Il n'existe pas de corrélation entre les taux des ratios métaboliques [DDE]/[DDD], [DDA]/[DDD] et [DDE]/[DDA] et la présence ou l'absence d'effets indésirables (respectivement,  $p=0,2$  ;  $p=0,3$  ;  $p=0,4$ ) (fig. 50).

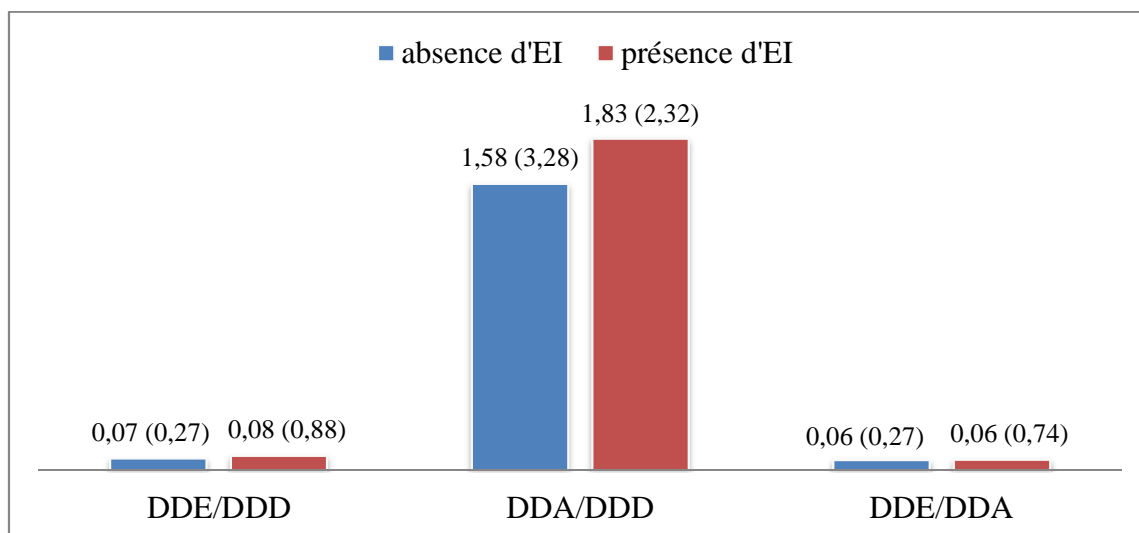


Figure 50 : médiane (et écart type) des ratios en présence et en absence d'effets indésirables.

#### 2.4.3 Troubles lipidiques en fonction des concentrations en DDD, DDA et DDE

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 12 et les figures 51 à 55:

	[DDD]		[DDA]		[DDE]	
	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p	R <sup>2</sup>	p value
Cholestérol total	0,0016	NS (0,76)	0,0007	NS (0,85)	0,0013	NS (0,78)
LDL-cholestérol	0,077	NS ( <b>0,08</b> )	0,0397	NS ( <b>0,08</b> )	0,0032	NS (0,75)
HDL-cholestérol	0,0732	NS ( <b>0,08</b> )	0,003	NS (0,30)	0,0643	NS ( <b>0,06</b> )
Triglycérides	0,2989	NS ( <b>0,07</b> )	0,0269	NS (0,23)	0,0186	NS (0,33)

Tableau 12 : influence de [DDD], de [DDA], de [DDE] sur les paramètres lipidiques.

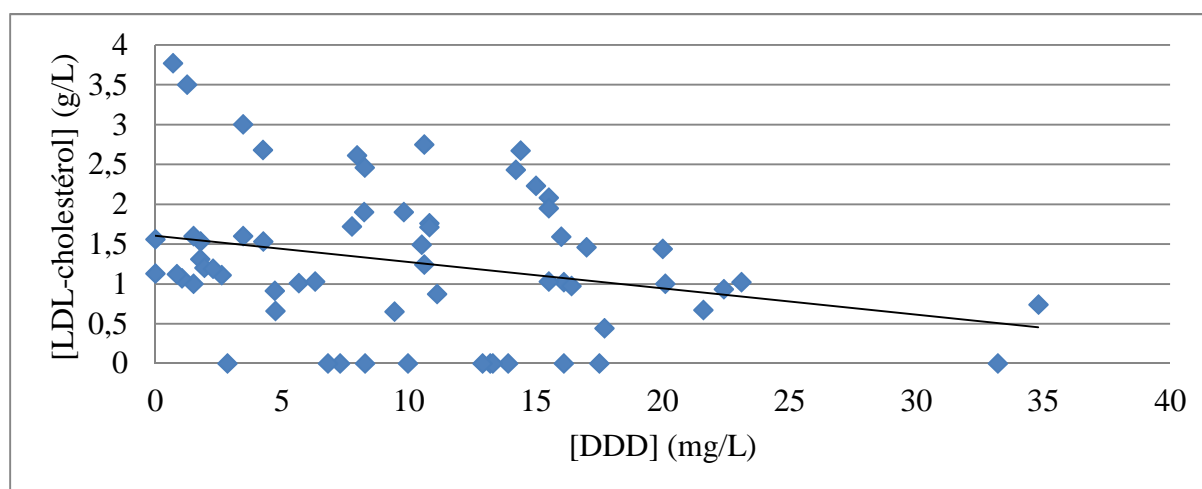


Figure 51 : concentrations en LDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDD.

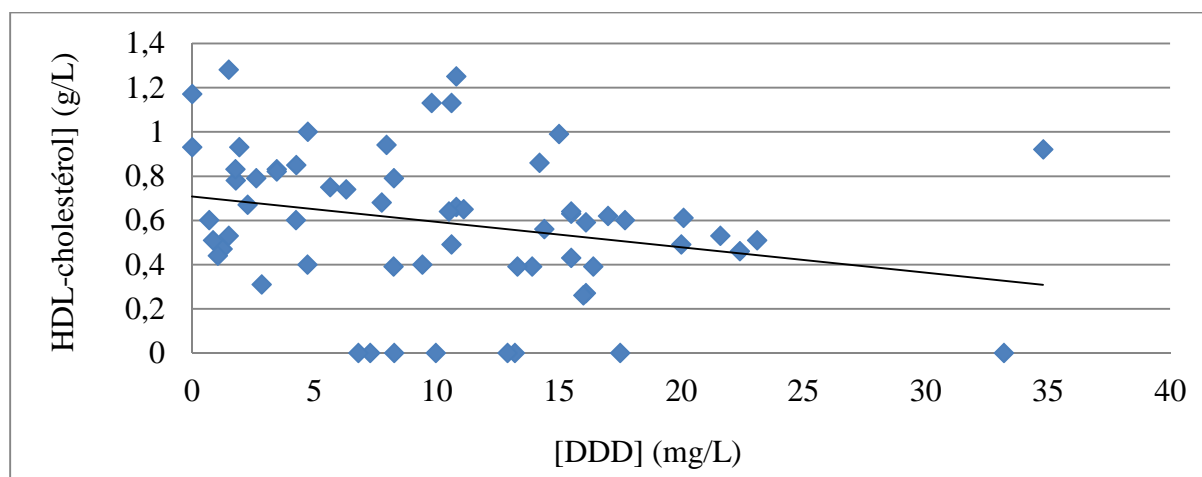


Figure 52 : concentrations en HDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDD.

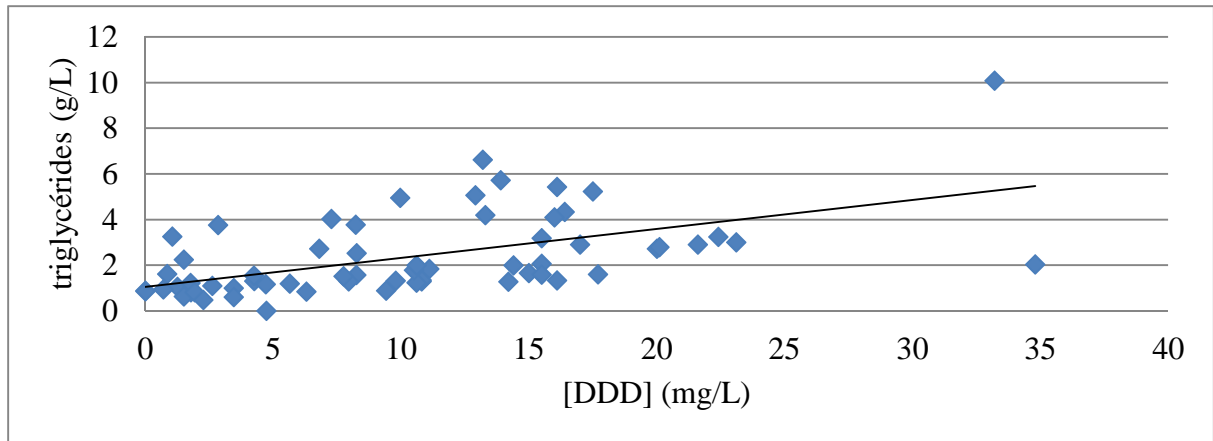


Figure 53 : concentrations en triglycérides en fonction des concentrations en DDD.

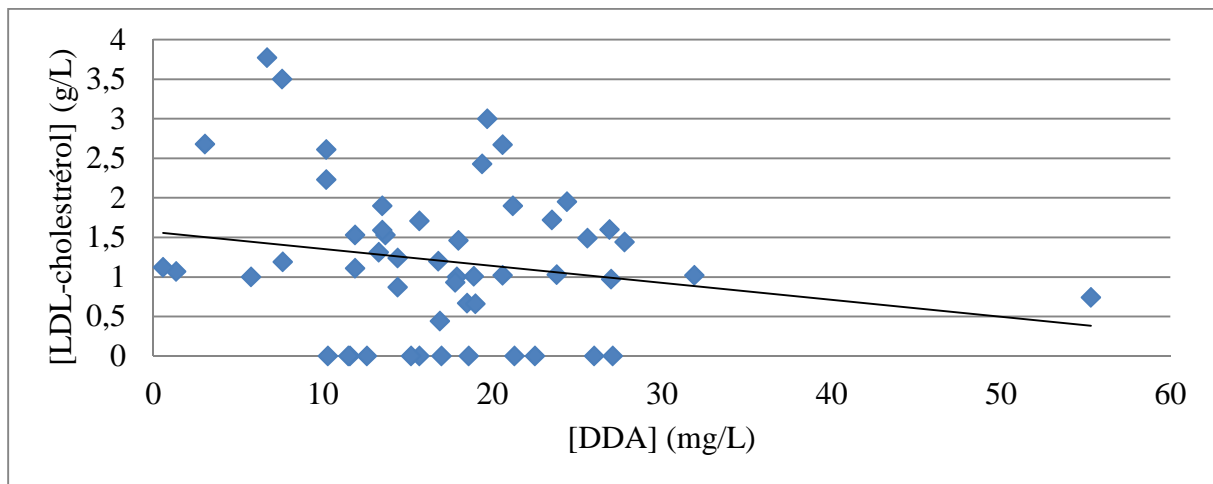


Figure 54 : concentrations en LDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDA.

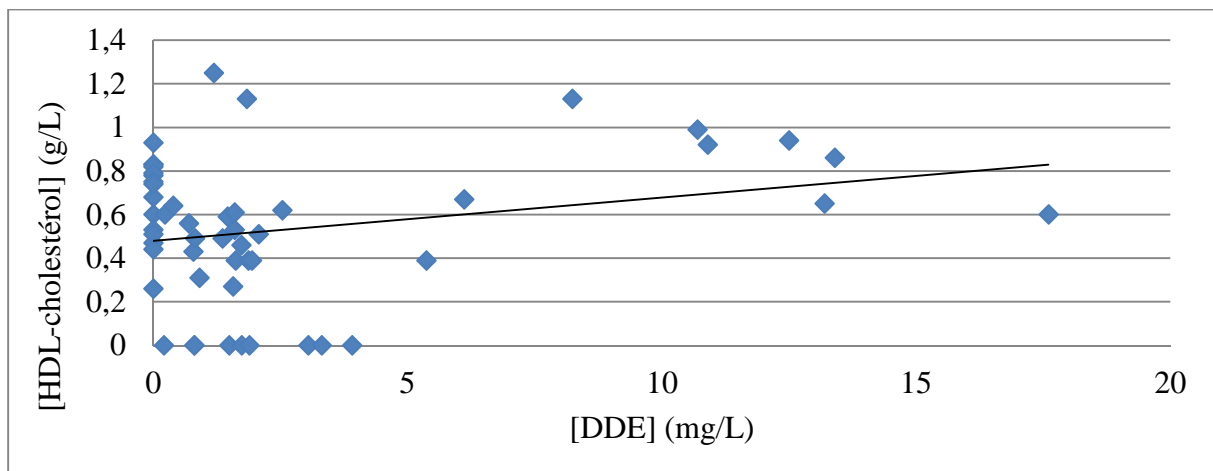


Figure 55 : concentrations en HDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDE

Les taux de LDL- et HDL-cholestérol ont tendance à diminuer quand les concentrations en DDD augmentent (fig. 51-52). De même, les taux de LDL-cholestérol ont tendance à diminuer quand les concentrations en DDA augmentent (fig. 54). Au contraire, les taux de HDL-cholestérol ont tendance à augmenter avec les concentrations croissantes en DDE (fig. 55). Enfin, les taux de triglycérides ont tendance à augmenter quand les concentrations en DDD augmentent (fig. 53).

Les autres paramètres lipidiques ne sont pas influencés par les taux de DDD, DDA et DDE.

Cependant, pour des concentrations de DDE égales à zéro on retrouve 33,3% (n=15) des valeurs de triglycérides augmentées (> 1,49 g/L) alors que pour des concentrations de DDE supérieures à zéro on observe 81,6% (n=38) des valeurs de triglycérides supérieures à la normale. Des concentrations en DDE supérieures à zéro sembleraient ainsi être liées aux cas d'hypertriglycéridémie. Ce constat n'est pas mis en évidence entre le DDE et le cholestérol. Il n'est pas non plus observé entre les triglycérides et les concentrations en DDD et DDA.

Nous avons vu que les hypertriglycéridémies font parties des effets indésirables fréquents du traitement par mitotane. Nous avons observé le temps d'exposition thérapeutique pour des valeurs nulles de DDE par rapport au temps d'exposition pour des valeurs supérieures à zéro. Le temps médian d'exposition au traitement pour des valeurs nulles de DDE est de 3 mois alors qu'il est de 20,5 mois pour des valeurs de DDE supérieures à zéro. Ces résultats nous amènent à penser que le DDE est un marqueur d'imprégnation thérapeutique et que par conséquent l'hypertriglycéridémie est un bon signe d'exposition.

De plus, en comparant les valeurs de [DDD], [DDA] et [DDE] en présence ou en absence de troubles lipidiques, nous ne mettons pas en évidence de différences significatives dans les concentrations (respectivement,  $p=0,1$  ;  $p= 0,8$  ;  $p= 0,4$ ). Les valeurs sont résumées dans le tableau suivant :



	Absence de troubles lipidiques (n=10)			Présence de troubles lipidiques (n=13)			P value
	moyenne	min	max	moyenne	min	max	
[DDD]	7,86	2,27	16,10	11,14	0	34,80	NS (0,1)
[DDA]	17,07	7,63	23,80	17,75	0,58	55,30	NS (0,8)
[DDE]	1,68	0	6,11	2,83	0	17,60	NS (0,4)

**Tableau 13: concentrations moyennes, minimum et maximum pour le mitotane et ses métabolites en présence et en absence de troubles lipidiques.**

#### 2.4.4 Concentrations en mitotane en fonction des effets indésirables digestifs

On n'observe pas de différence significative entre les concentrations en DDA chez les personnes présentant ou non des effets indésirables digestifs ( $p=0,1$ ). Il en est de même pour les concentrations en DDE ( $p=0,2$ ).

Cependant, il existe une différence significative entre les concentrations en DDD chez les patients ne présentant pas de troubles digestifs et chez ceux en présentant ( $p=0,001$ ).

Les résultats sont exposés dans le tableau suivant :

	Absence de troubles digestifs (n=6)			Présence de troubles digestifs (n=17)			p value
	moyenne	min	max	moyenne	min	max	
[DDD]	13,6	0	45,6	10,4	1,5	34,2	<b>0,001</b>
[DDA]	19,3	0	66,6	17,5	0	27,9	NS (0,1)
[DDE]	3,0	0	29,9	2,3	0	10,7	NS (0,2)

**Tableau 14 : concentrations en DDD, DDA, DDE (mg/L) en absence et en présence de troubles digestifs.**

Les patients sans problèmes digestifs ont des concentrations en DDD supérieures aux patients présentant des troubles digestifs. Ceci peut s'expliquer par une mauvaise résorption digestive due aux troubles digestifs qui entraînent une malabsorption des comprimés à ce niveau. Cette

malabsorption peut être due à deux phénomènes : une diminution de la résorption des lipides par accélération du transit ou une diminution de l'apport de corps gras par baisse de l'appétit.

#### 2.4.5 Autres effets indésirables

Quatorze patients ont présenté des troubles thyroïdiens, caractérisés par une hypothyroïdie. Sur ces 14 patients, 13 patients ont nécessité un traitement à base d'hormones thyroïdiennes, le Levothyrox®. Le délai médian avant la mise en place d'un traitement substitutif était de 6 mois (min= 0 ; max= 182) avec une posologie moyenne en mitotane de 5,3 g/j (min=3 ; max=8). Les concentrations moyennes en DDD étaient alors égales 9,5 mg/L (min=1,8 ; max=23,1), en DDA égales à 21,3 mg/L (min=11,9 ; max=31,9) et en DDE égales à 2,4 mg/L (min=0 ; max=13,4). Le ratio métabolique [DDA]/[DDD] est en moyenne égal à 2,6.

Trois cas de troubles hormonaux de type gynécomastie ont été recensés. Cet effet indésirable est apparu, en moyenne, au cours du 23<sup>ème</sup> mois (min=17 ; max=27) et les patients recevaient à ce moment-là une posologie moyenne de 3,7 g/j (min=3 ; max=4). Les concentrations moyennes en DDD étaient alors égales 15,6 mg/L (min=11,1 ; max=21,8), en DDA égales à 17,9 mg/L (min=14,4 ; max=22,3) et en DDE égales à 5,6 mg/L (min=1,62 ; max=13,2). Le ratio métabolique [DDA]/[DDD] est en moyenne égal à 1,2.

Cinq patients ont présenté des troubles neurologiques. Ces effets indésirables sont apparus, en moyenne, au cours de 18,5<sup>ème</sup> mois (min=2 ; max=57) avec une posologie moyenne de 6,75 g/j (min=2 ; max=12). Les concentrations moyennes en DDD étaient alors égales 8,64 mg/L (min=3,47 ; max=23,2), en DDA égales à 14,8 mg/L (min=3,1 ; max=22,5) et en DDE égales à 1,71 mg/L (min=0 ; max=4,9). Le ratio métabolique [DDA]/[DDD] est en moyenne égal à 1,2.

Deux patients ont présenté des troubles hématologiques, avec un cas de leuconéutropénie après 4 mois de traitement et un cas de pancytopénie au 15<sup>ème</sup> mois. Les concentrations étaient respectivement de 16 et 12,3 mg/L pour DDD ; 13,5 et 13,7 mg/L pour DDA ; 0 et 1,5 mg/L pour DDE. Les doses de mitotane étaient de 2,5 g/j dans le premier cas et 4,75 g/j dans le second cas.

Trois patients ont présenté une insuffisance rénale. Ce trouble néphrologique est apparu dans les trois premiers mois et a nécessité un traitement diurétique chez deux de ces patients, le troisième a été perdu de vue. La posologie moyenne en mitotane au moment de l'effet indésirable était de 3,7 g/j (min= 3,5 ; max= 4,5). Les concentrations moyennes en DDD étaient alors égales 12,6 mg/L (min=8,4 ; max=19,8), en DDA égales à 16,1 mg/L (min=10,6 ; max=21,5) et en DDE égales à 4,6 mg/L (min=0,6 ; max=8,7).

Enfin, 20 patients sur les 21 qui ont réalisé des bilans hépatiques au cours de leur traitement par mitotane, ont eu une augmentation des  $\gamma$ -GT et parmi eux, deux patients ont aussi présenté une cytolyse hépatique. Nous avons vu dans la première partie que les effets indésirables hépatiques étaient très fréquents et qu'ils pourraient même constituer un marqueur d'observance thérapeutique. Ces augmentations de  $\gamma$ -GT étaient observées dès le premier bilan hépatique dans 90% des cas et dès le deuxième bilan pour les 10% restants. Les deux patients qui ont eu une augmentation plus tardive de  $\gamma$ -GT recevaient des posologies en mitotane égales à 4 g/j et avaient des concentrations en DDD de 1,71 et 1,25 mg/L. Le seul patient qui n'a pas eu d'augmentation de  $\gamma$ -GT n'a eu qu'un seul dosage de mitotane avant d'être perdu de vue et la concentration en DDD était alors égale à 0,85 mg/L.

	<b>Hypo- thyroïdie</b>	<b>Troubles hormonaux</b>	<b>Troubles neurologiques</b>	<b>Troubles hématologiques</b>	<b>Insuffisan- ce rénale</b>
<b>Délai (mois)</b>	6	23	18,5	4-15	< 3
<b>Posologie (g/j)</b>	5,3	3,7	6,75	2,5-4,75	3,7
<b>[DDD] (mg/L)</b>	9,5	15,6	8,64	16-12,3	12,6
<b>[DDA] (mg/L)</b>	21,3	17,9	14,8	13,5-13,7	16,1
<b>[DDE] (mg/L)</b>	2,4	5,6	1,71	0-1,5	4,6
<b>[DDA]/[DDD]</b>	2,6	1,2	1,2	-	-

Tableau 15 : résumé des principaux paramètres caractérisant l'apparition d'effets indésirables.

### **3. Discussion**

#### **3.1 Réserves méthodologiques**

Ce travail est une étude monocentrique rétrospective, et comporte donc, par définition, des biais d'information. En effet, le recueil de données a été réalisé à partir de dossiers de soins de patients susceptibles d'être erronés ou incomplets, notamment en ce qui concerne la survenue de certains effets indésirables ou d'information clinique comme le poids ou la taille. De plus, le renseignement d'un certain nombre de cofacteurs, pouvant expliquer certains effets indésirables ou anomalies des paramètres biologiques, était manquant. Ce biais d'information a tenté d'être minimisé par le croisement de plusieurs sources de recueil : courriers d'hospitalisation ou de consultation, prescriptions médicales, bilans biologiques informatisés, comptes rendus d'observations.

Concernant le traitement médicamenteux, notre travail s'étant basé sur les comptes rendus et prescriptions médicales, nous ne pouvons avoir la certitude que la dose prescrite a bien été celle prise par le patient.

Ensuite, certaines tendances ont pu être observées du fait du faible effectif et nécessitent une confirmation sur une population plus importante.

Enfin, il aurait été scientifiquement préférable de pouvoir comparer cette population traitée par mitotane à une population témoin non traitée. Il aurait ainsi été possible d'apporter des éléments de discussion sur l'efficacité et la tolérance du traitement. Même si l'AMM du mitotane l'autorise, ce schéma d'étude semble poser des problèmes éthiques.

#### **3.2 Population étudiée**

Cette étude confirme certains paramètres démographiques que nous avons décrits dans la première partie. Nous retrouvons un sexe ratio à prédominance féminine [7,8]. Nous avons également un pic d'incidence entre 40 et 50 ans avec un âge médian de diagnostic de 43 ans dans notre population.

Certains rapports indiquent que le côté gauche est le site prédominant d'atteinte des glandes surrénales [11,12]. Dans notre population, nous retrouvons cette prédominance du côté gauche (65,2%).

Nous n'avons observé qu'un cas de décès chez nos patients, cependant nous avons noté que la survie à cinq ans était inférieure à 40% [7]. Ce faible nombre de décès mis en évidence chez nos patients peut s'expliquer par deux raisons. Tout d'abord, nous avons noté que 26,1% des patients ont été perdus de vue. Ne connaissant pas l'issue de ce groupe, nous pouvons penser qu'il y a éventuellement eu des cas de décès. De plus, nous n'avons suivi nos patients que durant leur traitement par mitotane, or ce traitement n'a parfois duré que quelques mois. Dans ce cas, nous ne connaissons pas le devenir des patients à plus long terme.

### **3.3 Efficacité du traitement**

L'efficacité thérapeutique peut s'évaluer par les rechutes c'est-à-dire par la présence ou de non de métastases. Alors que dans la littérature, il est décrit que la maladie métastatique se développe chez la majorité des patients (82%) [62], dans notre population, seulement la moitié des patients rechutent. Le délai médian de la première rechute est de 10,5 mois avec une prédominance des localisations hépatiques et pulmonaires. Nous retrouvons des résultats similaires aux études publiées par différentes équipes [62–64].

Nous avons seulement retrouvé une influence du score pronostic, score de Weiss, sur la rechute. Il n'existe pas d'influence du sexe ou de l'âge contrairement à certains travaux publiés [15,62,63].

Assié et al. [27] mettent en évidence que le nombre d'organes métastatiques au moment de la première métastase est un facteur prédictif majeur pour la survie des patients, plus que la localisation. Les patients de notre cohorte n'ont, au moment du diagnostic de la première métastase, qu'un seul organe métastatique. De plus, cette même étude met en évidence à la fois qu'un grand nombre de mitoses et que la présence de mitoses atypiques pourraient prédire la survie des patients avec un corticosurrénalome métastasé. Ces données ne sont cependant pas disponibles pour nos patients. En combinant les paramètres précédemment cités, différents résultats pourraient être prédits. En particulier, les patients avec moins de

deux organes tumoraux et des mitoses inférieures à 20/50 GC constituent un groupe favorable de patients associé à une meilleure survie à cinq ans [27]. Enfin, Berruti et al. [28] rapportent qu'un délai entre le diagnostic initial et la rechute supérieur à 2 ans améliorent la survie.

Sur le seul argument du nombre de métastases lors de la rechute, nos patients se situent dans une catégorie associée à une meilleure survie. Cela peut également, en partie, expliquer le faible nombre de décès dans notre population. Cependant, le délai médian d'apparition de la première métastase est de 10,5 mois avec seulement un patient dont le délai est supérieur à 2 ans, ce qui constitue un mauvais pronostic pour la population étudiée.

Alors que le mitotane est le traitement de référence du CCS, notre étude ne met pas évidence d'influence des concentrations plasmatiques en DDD et DDE sur la rechute et le délai de rechute. Seule une relation a pu être établie entre les concentrations plasmatiques en DDA et les métastases, mais cette relation ne va pas dans le sens attendu. En effet, le nombre de métastases augmentent avec les concentrations en DDA (ce constat est l'inverse de celui fait par l'équipe de Hermsen et al. [61] qui a mis en évidence une relation entre les concentrations en DDA et la réponse tumorale en présence d'une monothérapie en mitotane). Nous pouvons alors remettre en question l'efficacité thérapeutique. Cependant, nous avons quand même pu observer un allongement du délai de rechute avec la dose totale cumulée de mitotane. Ce constat montre l'importance d'obtenir des doses rapidement et suffisamment élevées en mitotane.

### **3.4 Effets indésirables**

En 1984, Van Slooten et al. [54] avaient décrits que les effets secondaires étaient plus fréquents pour des concentrations de mitotane supérieures à 20 mg/L. Les données de la littérature que nous avons analysées ne retrouvent pas d'autres facteurs prédictifs d'événements indésirables. Dans la population étudiée, les effets indésirables recensés ne sont pas liés à des concentrations plasmatiques plus élevées. Notamment, ces concentrations n'étaient pas significativement différentes en présence et en absence de troubles digestifs ou lipidiques.

De même, nous avons vu dans la première partie que les troubles neurologiques risquaient d'apparaître pour des concentrations plasmatiques en mitotane supérieures à 20 mg/L [37,38],

ce constat n'est pas vérifié chez nos patients car seulement deux des cinq patients présentant des troubles neurologiques ont des concentrations plasmatiques en DDD supérieures à la cible thérapeutique.

Nous pouvons ainsi voir que les effets indésirables ne sont pas prévisibles, ils apparaissent à différents moments du traitement, pour des posologies variées et à des concentrations plasmatiques inférieures ou comprises dans la zone thérapeutique. Nous pouvons tout de même relever que les concentrations plasmatiques en DDE sont plus élevées qu'habituellement dans les cas de gynécomastie, il est cependant difficile d'aboutir à une conclusion avec aussi peu de patients. En considérant le DDE comme un marqueur d'imprégnation thérapeutique, la gynécomastie serait plutôt due à un effet cumul du médicament plutôt qu'à l'effet propre du DDE. De plus, l'hypothyroïdie est fréquente (61%) et semble apparaître de façon précoce (6 mois) avant même que l'équilibre soit atteint (ratio  $[DDA]/[DDD]=2,6$ ), alors que les troubles hormonaux et neurologiques qui sont moins fréquents (respectivement, 13 et 22%) apparaissent plus tard (23 et 18,5 mois respectivement) quand l'équilibre semble atteint (ratio  $[DDA]/[DDD]= 1,2$  pour les deux). Les troubles thyroïdiens sembleraient donc dus à une toxicité directe du médicament alors que les troubles neurologiques et hormonaux sembleraient liés à une accumulation de mitotane.

### **3.5 Adaptation posologique**

Au CHRU Lapeyronie de Montpellier, la pratique clinique consiste à débiter le traitement par de faibles doses de mitotane (environ 2g/j) adaptées au poids du patient et d'augmenter progressivement les posologies en tenant compte des dosages plasmatiques et des événements indésirables.

Différentes études ont été publiées à ce sujet et permettent de comparer l'utilisation de faibles ou fortes doses de mitotane [56–59]. Nous avons déjà évoqué ces résultats dans la première partie. Nous avons ainsi vu que la stratégie qui consistait à donner d'emblée de fortes doses de mitotane et de les augmenter rapidement permettait d'atteindre la zone thérapeutique plus rapidement qu'en débutant le traitement par de faibles doses. De plus, avec de fortes doses de mitotane, les patients capables d'atteindre la zone thérapeutique étaient plus nombreux qu'avec de plus faibles doses.

Dans la population que nous avons étudié, le traitement commence par une faible dose et l'augmentation de posologie se fait progressivement, seulement la zone thérapeutique n'est pas toujours atteinte (seulement 30% des dosages) et le délai pour l'atteindre est parfois très long. Aucun patient n'a suivi un modèle forte dose avec augmentation rapide de posologie, il serait pourtant intéressant d'essayer cette stratégie thérapeutique qui nous permettrait peut-être d'obtenir les concentrations plasmatiques en mitotane souhaitées dans des délais plus courts. Nous avons vu, dans notre population, qu'il existe une corrélation entre la concentration plasmatique en DDD et le temps d'imprégnation thérapeutique ce qui justifie un temps d'attente suffisamment long pour arriver à l'équilibre (en lien avec la demi-vie longue du mitotane). Nous pouvons alors nous demander quel est l'intérêt d'agir vite à forte dose. Nous avons alors démontré qu'il existe une corrélation entre la concentration plasmatique en DDD et la dose totale cumulée en mitotane. De plus, plus la dose totale cumulée est élevée, plus le délai d'apparition de métastases a tendance à être retardé. Ces observations constituent des arguments pour la mise en place d'une stratégie haute dose.

Il paraît tout de même important de surveiller les effets indésirables qui pourraient apparaître précocement en cas de posologies élevées en mitotane. Dans les études fortes doses précédemment citées [57,58], des toxicités de grade 1 à 4 sont apparus chez 13 à 50% des patients. Ces effets indésirables ont régressé après une baisse de posologie ou un arrêt de traitement.

Nous pouvons éventuellement envisager d'adapter la stratégie thérapeutique au score de Weiss, ce qui n'a pas été le cas pour notre population. En effet, le risque de rechute étant plus faible pour un score de Weiss bénin (score < 3), il est envisageable de débiter le traitement par une stratégie faible dose pour cette catégorie de patients et ainsi de limiter les effets indésirables.

Enfin, concernant l'adaptation posologique, nous avons vu que le mitotane est une molécule lipophile. Le délai d'équilibre est atteint plus rapidement chez les patients avec des poids plus élevés. L'IMC aurait malgré tout été plus pertinent que le poids seul mais nous n'avons pas d'information sur la taille des patients. Cependant, Baudin et al. [45] n'ont pas mis en évidence d'effet de l'indice de masse corporelle sur les concentrations en mitotane. Nous ne retrouvons pas non plus de corrélation entre le poids et les concentrations plasmatiques dans notre étude car les posologies de mitotane sont adaptées au poids des patients. Malgré l'absence de recommandations, il nous paraît utile d'adapter la dose au poids du patient.



Il n'existe pas non plus de corrélation entre les concentrations plasmatiques en mitotane et la dose de mitotane ajustée au poids, sauf pour DDA. De plus, nous avons démontré la grande variabilité interindividuelle. Ces arguments montrent à quel point le suivi thérapeutique pharmacologique est potentiellement utile.

Il serait alors intéressant d'avoir un marqueur d'adaptation posologique. Nous avons plusieurs arguments nous permettant de penser que le ratio [DDA]/[DDD] pourrait être ce marqueur. Tout d'abord, nous avons démontré dans notre population que la concentration plasmatique en DDA était liée à la dose de mitotane. Nous avons également vu que le ratio [DDA]/[DDD] était un marqueur d'équilibre et que celui-ci était en moyenne égale à 1,3 à l'équilibre. De plus, l'équipe de Hermsen et al. [61] publie une étude montrant qu'il existe une corrélation significative entre les concentrations plasmatiques en DDD et DDA ( $p < 0,001$ ). Nous retrouvons cette corrélation dans notre population. Nous avons également démontré que la concentration en DDA est corrélée à la dose de mitotane.

Plus la valeur de 1,3 pour le ratio [DDA]/[DDD] sera atteinte de manière précoce, plus l'équilibre sera atteint rapidement.

Le but serait donc d'augmenter la dose de mitotane jusqu'à atteindre, en quelques mois, un équilibre caractérisé par un ratio [DDA]/[DDD] égal à 1,3 puis d'ajuster la dose, à l'aide d'un produit en croix comme nous l'avons expliqué précédemment, pour avoir une concentration plasmatique en DDD dans la zone thérapeutique. Etant donné l'extrême variabilité interindividuelle, la dose nécessaire sera différente entre chaque patient.

Nous avons d'autres marqueurs biologiques qui peuvent nous aider dans l'adaptation posologique. Nous avons vu que les  $\gamma$ -GT étaient un bon marqueur d'observance thérapeutique et que les triglycérides, reflet de la concentration en DDE, constituaient un bon marqueur d'imprégnation thérapeutique. Un suivi de ces paramètres permet donc de s'assurer de la prise du traitement et d'une imprégnation thérapeutique suffisante.

Enfin, cette étude nous a permis de montrer l'importance des métabolites du DDD, le DDA et le DDE. Le DDA est corrélé à la dose ajustée au poids, à la dose totale cumulée et au temps d'exposition thérapeutique, il n'est pas corrélé au poids du patient. C'est donc un marqueur qui évolue rapidement avec le traitement mais c'est aussi un métabolite qui paraît inactif au vu de sa corrélation avec la présence de métastase. Cette hypothèse est à vérifier sur une autre population.

Le DDE n'est quant à lui corrélé à aucun des paramètres étudiés (dose ajustée au poids, temps d'imprégnation thérapeutique, dose totale cumulée en mitotane, poids du patient). La littérature fait état d'un métabolite inactif [34,37,40]. Notre étude montre que le DDE est un marqueur métabolique très lent, ce constat est confirmé par l'étude de Kasperlik-Zaluska et al. en 2005 [60] qui décrit une augmentation progressive des concentrations en DDE à partir du troisième mois de traitement avec les concentrations les plus élevées à partir de la seconde année. C'est donc un marqueur d'imprégnation thérapeutique. Une des hypothèse pourrait être que cette voie métabolique est empruntée quand la voie métabolique conduisant au DDA est saturée.

### **3.6 Modèle pharmacocinétique**

En mai 2014, Kerkhofs et al. [65] publient un modèle pharmacocinétique du mitotane dans le but de permettre aux cliniciens d'adapter la dose thérapeutique et d'assurer une prise en charge personnalisée. Ce modèle prend en compte les principales caractéristiques cliniques : âge, poids, taille, sexe, surface corporelle et indice de masse maigre (Lean Body Mass, LBM).

L'étude regroupe 29 patients pris en charge dans 2 centres entre 2002 et 2012. Ces deux groupes ne présentent pas de différence significative d'âge, de sexe, d'indice de masse corporelle et de mode d'administration du mitotane. Tous les patients atteignent le seuil thérapeutique sauf deux.

Les données clinico-biologiques de l'étude sont comparables aux nôtres en termes d'âge (43 vs 53 ans), de durée médiane de traitement (11 vs 12 mois) et de dose totale cumulée (médiane 783 vs 626 g). Seul le nombre médian de dosage diffère significativement avec 5 dosages pour nos patients contre 14 pour l'étude de Kerkhofs.

Le modèle donné par cet étude est un modèle tricompartimental avec une clairance lente ( $0,94 \pm 0,37$  L/h) et un large volume de distribution ( $161 \pm 68$  L/kg.LBM). Ce modèle est capable de prédire la concentration plasmatique en mitotane avec une marge d'erreur de  $14 \pm 13\%$ .

Le large volume de distribution et la faible clairance sont compatibles avec le caractère lipophile de la molécule et suggèrent que la concentration plasmatique est déterminée par un processus de distribution plus que par un processus d'élimination. Les concentrations dans le

tissu adipeux sont 200 fois plus élevées que les concentrations plasmatiques. Le tissu adipeux peut agir comme un réservoir de mitotane, prolongeant sa demi-vie et pouvant conduire à une accumulation de mitotane. Par conséquent, malgré une posologie constante, les concentrations de mitotane peuvent augmenter. De plus, en cas d'interruption du traitement, un relargage prolongé est possible [37].

Ce modèle met évidence une faible corrélation ( $r \approx -0,50$ ) entre le poids et le volume de distribution du compartiment central (V1). Les autres covariables (âge, sexe, taille, surface corporelle) affichent des corrélations du même ordre de grandeur.

L'hypothèse de facteurs non pris en compte dans le modèle, en particulier les différences génétiques, pourrait expliquer les variations résiduelles de la pharmacocinétique du mitotane dans la population. Une étude récente suggère qu'un polymorphisme dans le gène codant pour l'enzyme CYP2B6 est associé à une plus forte concentration plasmatique de mitotane après trois mois [43].

Une des principales limites de cette étude est que la population étudiée ne comprend pas de patients avec des défaillances rénale ou hépatique. L'influence de ces facteurs n'est donc pas évaluée.

De plus ce modèle ne prend pas en compte les paramètres lipidiques, or nous avons vu que ces derniers jouent un rôle dans la distribution tissulaire et hépatique du mitotane et de ses métabolites [41]. Des taux bas de lipides diminuent l'exposition au mitotane. Ainsi nous pourrions observer chez les patients des variations de concentrations plasmatiques en DDD, DDA et DDE à poids égal en fonction de la lipidémie.

Ce modèle est difficilement applicable à notre population étudiée, en effet elle met en évidence de faible variabilité entre patients alors que nous avons vu dans notre cohorte, que la variabilité interindividuelle était extrêmement importante.

De plus, les covariables utilisées dans ce modèle sont critiquables car confondues. En effet, les auteurs utilisent à la fois l'indice de masse corporelle, la surface corporelle, la taille et le poids.

Enfin ce modèle est plus un modèle descriptif qu'explicatif. Il apporte cependant des éléments qui permettent d'avancer dans la compréhension d'une pharmacocinétique complexe.

De notre côté, notre étude nous permet de mettre en avant une notion d'accumulation du médicament. En effet, les concentrations plasmatiques en mitotane augmentent avec le temps d'exposition au produit. Les concentrations augmentent aussi avec la dose totale cumulée. Cette corrélation entre la concentration plasmatique en mitotane et la dose totale cumulée a déjà été plusieurs fois décrites [56,57]. Le DDE constituerait un bon marqueur d'imprégnation thérapeutique après un temps d'exposition suffisamment long (supérieure à trois mois). Cette notion a également été décrite dans la littérature [60].

## Conclusion

Le cancer corticosurrénalien est une tumeur rare de mauvais pronostic connue pour son agressivité et son fort potentiel métastatique. Le traitement de référence, le mitotane (Lysodren®), a pour objectif de prévenir la rechute.

Malgré le faible effectif de notre population, un manque parfois de données clinico-biologiques et un certain nombre de patients perdus de vue, cette étude nous a permis d'apporter des éléments de réponse à notre problématique, à savoir l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane.

Nous avons pu faire un état des lieux des pratiques au CHRU de Montpellier en termes de prise en charge, en comparaison aux données de la littérature actuellement disponibles.

L'adaptation posologique du mitotane est extrêmement difficile, en partie à cause d'une très grande variabilité interindividuelle. La zone thérapeutique est peu atteinte ou pendant une très courte période. Nous avons pu alors constater une grande difficulté de prise en charge thérapeutique impliquant de nombreux changements de posologies au cours du traitement, d'autant que les doses de mitotane ne sont pas corrélées aux concentrations plasmatiques.

Deux stratégies thérapeutiques s'opposent actuellement dans la littérature et le CHRU de Montpellier a opté pour une stratégie faible dose. Notre étude nous permet de proposer un changement de stratégie thérapeutique en optant pour une stratégie forte dose, et d'adapter la dose initiale de mitotane au score de Weiss. En effet, une dose totale cumulée suffisamment élevée permettrait d'allonger le délai de rechute. Le but étant d'agir vite et fort afin d'atteindre rapidement un équilibre. Nous avons alors proposé un marqueur d'équilibre, caractérisé par un ratio métabolique  $[DDA]/[DDD]$  égal à  $1,3 \pm 0,25$ . Une fois l'équilibre atteint, un simple produit en croix permettrait d'obtenir la posologie d'entretien pour être dans la zone thérapeutique, à savoir 14-20 mg/L. Les patients en surpoids peuvent atteindre l'équilibre plus rapidement grâce au caractère lipophile de la molécule. En effet, les lipides interviennent dans la distribution du DDD, DDA et DDE et le tissu adipeux qui agit comme un réservoir conduit à une accumulation de mitotane.

Le risque principal d'une stratégie haute dose est l'apparition plus précoce d'effets indésirables, cependant, notre étude ne met en évidence aucun facteur prédictif d'effets

indésirables. Ils peuvent apparaître à tout moment du traitement et à toutes les posologies, bien que certains effets indésirables, notamment neurologiques et hormonaux, semblent apparaître après une exposition prolongée.

Nous avons également confirmé la notion d'accumulation du mitotane ce qui montre l'importance d'avoir un temps d'attente suffisamment long avant de conclure à un manque d'efficacité et de changer de posologie ou d'arrêter le traitement. Le métabolite DDE tient ici un rôle important car il augmente lorsque l'imprégnation thérapeutique est suffisante.

Ce travail a ainsi permis de mettre en avant l'intérêt du dosage du DDD et de ses métabolites DDA et DDE, aussi bien en termes de marqueur d'équilibre que d'imprégnation thérapeutique. Ils constituent des éléments clés pour la prise en charge du corticosurréalome.

Cette étude a été réalisée sur un faible effectif, nos résultats doivent être confirmés par une autre étude de population, dans un autre centre. De plus, nous pourrions également envisager de tester nos propositions d'adaptation thérapeutique et de suivi sur les prochains patients pris en charge au CHRU de Montpellier pour corticosurréalome.

Nous ne pouvons que souligner l'utilité du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane par la présence des critères suivants : variabilité intra- et interindividuelle, index thérapeutique étroit, existence d'une méthode de dosage appropriée, relation pharmacocinétique/pharmacodynamie en termes de toxicité et d'efficacité.

Cette étude donne un état des lieux permettant d'avoir une vision claire pour constituer un modèle pharmacocinétique.

## Table des illustrations

Figure 1: structure des glandes surrénales [2].	15
Figure 2 : synthèse des corticostéroïdes par la corticosurrénale à partir d'un précurseur commun [3].	16
Figure 3: perte allélique 17p13 dans les tumeurs de la corticosurrénale.	20
Figure 4 : survie spécifique en fonction du stade tumoral selon la classification ENSAT [25].	27
Figure 5: formules chimiques développées de l'insecticide o,p'DDT et de son dérivé o,p'DDD.	33
Figure 6: sites d'action d'inhibiteurs de la biosynthèse des hormones stéroïdes.	35
Figure 7: les étapes métaboliques du mitotane [41].	36
Figure 8: essai FIRM-ACT montrant la supériorité du bras M-EDP sur le bras M-Sz dans le premier essai contrôlé, randomisé, multicentrique dans le corticosurrénalome métastatique [48].	42
Figure 9 : algorithme pour le traitement adjuvant du CCS.	45
Figure 10 : algorithme IGR pour la prise en charge du CCS avancé en l'absence de protocoles.	46
Figure 11 : Fréquences (en mois) des dosages de mitotane chez les patients étudiés.	68
Figure 12 : nombre de dosage de mitotane par patient.	68
Figure 13 : répartition des patients en fonction de la posologie initiale en mitotane.	69
Figure 14 : dose initiale en mitotane en fonction du score de Weiss.	70
Figure 15 : posologie initiale en mitotane en fonction du poids au moment de la mise en place du traitement.	70
Figure 16: causes de changement de posologie.	71
Figure 17 : causes d'arrêt du traitement.	72
Figure 48 : taux de métastases en fonction du score de Weiss.	73
Figure 20 : Concentrations en DDD (mg/L), DDA (mg/L) et DDE (mg/L) chez des patients recevant une posologie de 2 g/j (un point est égal à un dosage pour un patient).	74
Figure 21 : concentrations en DDA en fonction des concentrations en DDD.	74
Figure 22 : concentrations en DDE en fonction des concentrations en DDD.	75
Figure 23 : zone type de population de la concentration en DDD (mg/L) en fonction de la posologie en mitotane.	75

Figure 24 : concentrations en DDD (mg/L) en fonction du poids (kg).....	76
Figure 25: concentrations en DDA (mg/L) en fonction du poids (kg).....	76
Figure 26 : concentrations en DDE (mg/L) en fonction du poids (kg). ....	77
Figure 27 : concentration en DDA (mg/L) en fonction du ratio dose/poids (g/j/kg). ....	77
Figure 28: concentration en DDD (mg/L) en fonction du ratio dose/poids (g/j/kg). ....	78
Figure 29 : concentration en DDE (mg/L) en fonction du ratio dose/poids (g/j/kg).....	78
Figure 30 : concentration en DDD (mg/L) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g). ....	79
Figure 31 : concentrations en DDA (mg/L) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g). ....	79
Figure 32 : concentrations en DDE (mg/l) en fonction de la dose totale cumulée de mitotane (g). ....	79
Figure 33 : concentration en DDD ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois). ....	80
Figure 34 : concentration en DDA ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois). ....	80
Figure 35 : concentration en DDE ajustée à la dose en fonction du temps d'imprégnation (mois). ....	81
Figure 36: zone type de population à l'équilibre de la concentration en DDD, en fonction de la posologie en mitotane.....	84
Figure 37 : délai d'équilibre en fonction du poids du patient. ....	85
Figure 38 : délai d'équilibre en fonction de la dose totale cumulée.....	85
Figure 39 : répartition du nombre de patients en fonction du nombre de métastases. ....	86
Figure 40 : Concentrations en DDA (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient. ....	88
Figure 41 : Concentrations en DDD (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient. ....	88
Figure 42 : Concentrations en DDE (mg/L) en fonction du nombre de métastases par patient. ....	89
Figure 43: nombre de métastases par patient en fonction des posologies en mitotane.....	89
Figure 44: Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDD (mg/L). ....	90
Figure 45 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDA (mg/L). ....	90



Figure 46 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la concentration en DDE (mg/L). .....	90
Figure 47 : Délai d'apparition des premières métastases en fonction de la posologie en mitotane (g/j). .....	91
Figure 49 : délai de rechute en fonction de la dose totale cumulée de mitotane.....	91
Figure 18 : concentrations moyennes en DDD, DDA, DDE (mg/L) pour les groupes « rechutes » et « effets indésirables ».....	92
Figure 19 : posologies moyennes (g/j) en mitotane pour les groupes « rechutes » et « effets indésirables ».....	92
Figure 50 : médiane (et écart type) des ratios en présence et en absence d'effets indésirables. ....	93
Figure 51 : concentrations en LDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDD. ....	94
Figure 52 : concentrations en HDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDD. ....	94
Figure 53 : concentrations en triglycérides en fonction des concentrations en DDD. ....	95
Figure 54 : concentrations en LDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDA. ....	95
Figure 55 : concentrations en HDL-cholestérol en fonction des concentrations en DDE.....	95

## Table des tableaux

Tableau 1: exploration hormonales des cas suspectés ou confirmés de CCS, diagnostic proposé par l'ENSAT [7]. .....	24
Tableau 2: classification TNM proposée par l'ENSAT [24]. .....	27
Tableau 3: système de Weiss original (1984) et simplifié (2002).....	30
Tableau 4 : effets indésirables du mitotane et fréquence [37].....	39
Tableau 5: les thérapies ciblées dans le cancer corticosurrénalien. ....	44
Tableau 6 : détermination de la mitotanémie cible par Van Slooten et al.....	47
Tableau 7 : suivi biologique du traitement par mitotane.....	51
Tableau 8: caractéristiques de la population étudiée (n=23).....	66
Tableau 9 : Effets indésirables du traitement par mitotane (n=23). .....	67
Tableau 10 : résultats des trois méthodes permettant de définir le délai d'équilibre. ....	81
Tableau 11 : résumé des délais, doses et ratios [DDA]/[DDD] à l'équilibre.....	83
Tableau 12 : influence de [DDD], de [DDA], de [DDE] sur les paramètres lipidiques.....	94
Tableau 13: concentrations moyennes, minimum et maximum pour le mitotane et ses métabolites en présence et en absence de troubles lipidiques.....	97
Tableau 14 : concentrations en DDD, DDA, DDE (mg/L) en absence et en présence de troubles digestifs. ....	97
Tableau 15 : résumé des principaux paramètres caractérisant l'apparition d'effets indésirables. ....	99

## Bibliographie

1. Derrickson B, Tortora G. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck; 2009.
2. Lacombe M. Abrégé d'anatomie et de physiologie humaines. De Boeck; 2006. 252 p.
3. Mongiat-Artus CM. Tumeurs sécrétantes de la corticosurrénale. *Ann Uro.* 2004;38(4):148-72.
4. Fernandez-Real J-M, Pugeat M, Grasa M, Broch M, Vendrell J, Brun J, et al. Serum Corticosteroid-Binding Globulin Concentration and Insulin Resistance Syndrome: A Population Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2002;87(10):4686-90.
5. Ganong W. Physiologie médicale. De Boeck Supérieur; 2005. 868 p.
6. Hennen G. Endocrinologie. De Boeck Supérieur; 2001. 524 p.
7. Libé R, Assié G. Corticosurréalome : nouveautés en 2014. *Presse Médicale.* avr 2014;43(4, Part 1):401-9.
8. Hescot S, Leboulleux S, Salenave S, Al Ghuzlan A, Dumon F, Goere D, et al. Prise en charge des corticosurréalomes malins. 2010;
9. Grumbach MM, Biller BMK, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass (« Incidentaloma »). *Ann Intern Med.* 4 mars 2003;138(5):424-9.
10. Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, Giordano TJ, Hammer GD, Korobkin M, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. *Endocr Relat Cancer.* 9 janv 2005;12(3):667-80.
11. Lipsett MB, Hertz R, Ross GT. Clinical and pathophysiologic aspects of adrenocortical carcinoma. *Am J Med.* sept 1963;35(3):374-83.
12. Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG, Moore RH. Natural history of adrenal cortical carcinoma: A clinicopathologic study of 42 patients. *Cancer.* 1 mai 1981;47(9):2153-61.
13. Crand A, Borson-Chazot F, Brue T. Actualités dans la tumorigénèse surrénalienne Recent data in adrenocortical tumorigenesis. *Locus.* 2009;17:24.
14. Bertherat J, Bertagna X. Pathogenesis of adrenocortical cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;23(2):261-71.

15. Gicquel C, Bertagna X, Gaston V, Coste J, Louvel A, Baudin E, et al. Molecular Markers and Long-Term Recurrences in a Large Cohort of Patients with Sporadic Adrenocortical Tumors. *Cancer Res.* 15 sept 2001;61(18):6762-7.
16. Tissier F, Cavard C, Groussin L, Perlemoine K, Fumey G, Hagneré A-M, et al. Mutations of  $\beta$ -Catenin in Adrenocortical Tumors: Activation of the Wnt Signaling Pathway Is a Frequent Event in both Benign and Malignant Adrenocortical Tumors. *Cancer Res.* 9 janv 2005;65(17):7622-7.
17. Rosales C, Fierrard H, Bertagna X, Raffin-Sanson M-L. Prise en charge d'un hypercorticisme. *Rev Médecine Interne.* avr 2008;29(4):337-46.
18. Alves A, Scatton O, Dousset B. Stratégie diagnostique et thérapeutique devant un incidentalome surrénalien. *J Chir (Paris).* 2002;139(4):205-13.
19. Germain A, Klein M, Brunaud L. Chirurgie de la surrénale : de l'incidentalome au corticosurrénalome malin. *J Chir Viscérale.* sept 2011;148(4):284-97.
20. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S. Discriminatory Value of the Low-Dose Dexamethasone Suppression Test in Establishing the Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 nov 2003;88(11):5299-306.
21. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué M. Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 juill 2004;89(7):3345-51.
22. Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, Chabre O, Dupas B, Hamoir E, et al. Exploration et prise en charge des incidentalomes surrénaliens. Consensus d'experts de la Société française d'endocrinologie. *Ann Endocrinol.* déc 2008;69(6):e1-16.
23. Zini L, Porpiglia F, Fassnacht M. Contemporary Management of Adrenocortical Carcinoma. *Eur Urol.* nov 2011;60(5):1055-65.
24. Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* avr 2009;23(2):273-89.
25. Fassnacht M, Johansen S, Quinkler M, Bucsky P, Willenberg HS, Beuschlein F, et al. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma. *Cancer.* 15 janv 2009;115(2):243-50.

26. Sèbe P, Rigaud J, Avancès C, Brunaud L, Caillard C, Camparo P, et al. Contribution 2013 du CCAFU au référentiel INCa : Tumeurs malignes de la surrénale. *Prog En Urol*. nov 2013;23, Supplement 2:S167-74.
27. Assié G, Antoni G, Tissier F, Caillou B. Prognostic Parameters of Metastatic Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 janv 2007;92(1):148-54.
28. Berruti A, Terzolo M, Sperone P, Pia A, Casa SD, Gross DJ, et al. Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer*. 9 janv 2005;12(3):657-66.
29. Tissier F. Anatomie pathologique des tumeurs corticosurréaliennes de l'adulte : état des lieux et données récentes. *Ann Endocrinol*. juin 2009;70(3):179-85.
30. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol*. juin 2009;40(6):757-68.
31. Aubert S, Buob D, Leroy X, Devos P, Carnaille B, Do Cao C, et al. Le système de weiss : un outil toujours d'actualité pour le diagnostic de malignité des tumeurs de la corticosurrenale. *Ann Pathol*. déc 2005;25(6):545-54.
32. Fassnacht M, Hahner S, Polat B. Efficacy of Adjuvant Radiotherapy of the Tumor Bed on Local Recurrence of Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 nov 2006;91(11):4501-4.
33. Habra MA, Ejaz S, Feng L, Das P. A Retrospective Cohort Analysis of the Efficacy of Adjuvant Radiotherapy after Primary Surgical Resection in Patients with Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 12 nov 2012;98(1):192-7.
34. Igaz P, Tombol Z, Szabo PM, Liko I, Racz K. Steroid Biosynthesis Inhibitors in the Therapy of Hypercortisolism: Theory and Practice. *Curr Med Chem*. 1 nov 2008;15(26):2734-47.
35. Aa N, G W. Severe adrenal cortical atrophy (cytotoxic) and hepatic damage produced in dogs by feeding 2,2-bis(parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane (DDD or TDE). *Arch Pathol*. nov 1949;48(5):387-94.
36. Hutter Jr. AM, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma: Results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med*. oct 1966;41(4):581-92.
37. rcp-lysodren-fr-2014-06.pdf [Internet]. [cité 5 août 2014]. Disponible sur: <http://www.hra-pharma.com/index.php/fr/download/60/rcp-lysodren-fr-2014-06.pdf>

38. Bacchetta J, Droz J-P. Thérapeutique pratique par l'o,p'DDD dans le carcinome corticosurrénalien. *Bull Cancer (Paris)*. 1 mars 2005;92(3):273-9.
39. Galanos J. Adrenal Cancer: Effective Detection, Staging, and Management. *Endocrinol Rounds*. 2008;8(10).
40. Vidal 2014.
41. Cazaubon Y, Broutin S, Seck A. Etude de la distribution du mitotane et de ses métabolites dans les différentes fractions lipoprotéiques chez des patients atteints de corticosurrénalome. *GPCO*; 2010 nov 25; Nîmes.
42. Slooten H v, Seters AP van, Smeenk D, Moolenaar AJ. O,p'-DDD (Mitotane) levels in plasma and tissues during chemotherapy and at autopsy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1 janv 1982;9(2):85-8.
43. D'Avolio A, De Francia S, Basile V, Cusato J, De Martino F, Pirro E, et al. Influence of the CYP2B6 polymorphism on the pharmacokinetics of mitotane. *Pharmacogenet Genomics*. juin 2013;23(6):293-300.
44. Neuman O, Bruckert E, Chadarevian R, Jacob N, Turpin G. Hépatotoxicité d'un anticortisolique de synthèse □: l'Op'DDD (Mitotane®). *Thérapie*. 2001;56(6):793-7.
45. Baudin E, Pellegriti G, Bonnay M, Penfornis A, Laplanche A, Vassal G, et al. Impact of monitoring plasma 1,1-dichlorodiphenildichloroethane (o,p'DDD) levels on the treatment of patients with adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 15 sept 2001;92(6):1385-92.
46. Haak HR, Hermans J, van de Velde CJ, Lentjes EG, Goslings BM, Fleuren GJ, et al. Optimal treatment of adrenocortical carcinoma with mitotane: results in a consecutive series of 96 patients. *Br J Cancer*. mai 1994;69(5):947-51.
47. Williamson SK, Lew D, Miller GJ, Balcerzak SP, Baker LH, Crawford ED. Phase II evaluation of cisplatin and etoposide followed by mitotane at disease progression in patients with locally advanced or metastatic adrenocortical carcinoma. *Cancer*. 1 mars 2000;88(5):1159-65.
48. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, et al. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *N Engl J Med*. 2012;366(23):2189-97.
49. Fay AP, Elfiky A, Teló GH, McKay RR, Kaymakcalan M, Nguyen PL, et al. Adrenocortical carcinoma: The management of metastatic disease. *Crit Rev Oncol Hematol*. 4 juin 2014;
50. Sperone P, Ferrero A, Daffara F, Priola A, Zaggia B, Volante M, et al. Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in

- advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer*. 6 janv 2010;17(2):445-53.
51. Ronchi CL, Sbiera S, Kraus L, Wortmann S, Johanssen S, Adam P, et al. Expression of excision repair cross complementing group 1 and prognosis in adrenocortical carcinoma patients treated with platinum-based chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 9 janv 2009;16(3):907-18.
  52. Allolio B, Fassnacht M. Adrenocortical Carcinoma: Clinical Update. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2006;91(6):2027-37.
  53. Berruti A, Fassnacht M, Baudin E, Hammer G, Haak H, Leboulleux S, et al. Adjuvant Therapy in Patients With Adrenocortical Carcinoma: A Position of an International Panel. *J Clin Oncol*. 8 oct 2010;28(23):e401-2.
  54. Van Slooten H, Moolenaar AJ, van Seter AP, Smeenk D. The treatment of adrenocortical carcinoma with o,p'-DDD: Prognostic simplifications of serum level monitoring. *Eur J Cancer Clin Oncol*. janv 1984;20(1):47-53.
  55. Icard P, Goudet P, Charpenay C, Andreassian B, Carnaille B, Chapuis Y, et al. Adrenocortical carcinomas: surgical trends and results of a 253-patient series from the French Association of Endocrine Surgeons study group. *World J Surg*. 1 juill 2001;25(7):891-7.
  56. Terzolo M, Pia A, Berruti A. Low-Dose Monitored Mitotane Treatment Achieves the Therapeutic Range with Manageable Side Effects in Patients with Adrenocortical Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 juin 2000;85(6):2234-8.
  57. Faggiano A, Leboulleux S, Young J, Schlumberger M, Baudin E. Rapidly progressing high o,p'-DDD doses shorten the time required to reach the therapeutic threshold with an acceptable tolerance: preliminary results. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 janv 2006;64(1):110-3.
  58. Mauclère-Denost S, Leboulleux S, Borget I, Paci A, Young J, Al Ghuzlan A, et al. High-dose mitotane strategy in adrenocortical carcinoma: prospective analysis of plasma mitotane measurement during the first 3 months of follow-up. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc*. févr 2012;166(2):261-8.
  59. Kerkhofs TMA, Baudin E, Terzolo M, Allolio B, Chadarevian R. Comparison of Two Mitotane Starting Dose Regimens in Patients With Advanced Adrenocortical Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 20 sept 2013;98(12):4759-67.

60. Kasperlik-Zaluska AA, Cichocki A. Clinical role of determination of plasma mitotane and its metabolites levels in patients with adrenal cancer: results of a long-term follow-up. *J Exp Ther Oncol*. 2005;5(2):125-32.
61. Hermsen I, Fassnacht M, Terzolo M, Houterman S. Plasma Concentrations of o,p'DDD, o,p'DDA, and o,p'DDE as Predictors of Tumor Response to Mitotane in Adrenocortical Carcinoma: Results of a Retrospective ENS@T Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 6 avr 2011;96(6):1844-51.
62. Luton J-P, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. 1990.
63. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer*. 15 août 1983;52(4):707-11.
64. Allolio B, Hahner S, Weismann D, Fassnacht M. Management of adrenocortical carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1 mars 2004;60(3):273-87.
65. Kerkhofs T, Derijks L, Ettaieb M, den Hartigh J, Neef C, Gelderblom H, et al. Development of a Pharmacokinetic Model of Mitotane: Towards Personalized Dosing in Adrenocortical Carcinoma. *Ther Drug Monit*. 30 mai 2014;



## Table des matières

Remerciements .....	4
Sommaire .....	8
Liste des abréviations .....	11
Préambule.....	13
Chapitre I : généralités .....	14
1. Introduction.....	15
2. Le corticosurréalome.....	17
2.1 Epidémiologie.....	17
2.2 Mécanismes de tumorigenèse surrénalienne .....	18
2.2.1 Syndromes génétiques associés aux CCS .....	18
2.2.2 Oncogénèse des formes sporadiques de CCS .....	19
2.3 Circonstances de découvertes .....	21
2.4 Diagnostic .....	23
2.4.1 Exploration hormonale .....	23
2.4.2 Imagerie.....	25
2.5 Stadification.....	26
2.5.1 Extension et pronostic tumoral.....	26
2.5.2 Anatomopathologie et système de Weiss.....	29
2.6 Traitement.....	31
2.6.1 Exérèse chirurgicale de la tumeur primitive.....	31
2.6.2 Radiothérapie adjuvante .....	32
2.6.3 Traitement médicamenteux : le mitotane .....	33
2.6.4 Chimiothérapie anticancéreuse associée .....	42
2.6.5 Thérapeutiques moléculaires ciblées.....	43
3. Stratégie thérapeutique.....	45

3.1	Algorithmes de prise en charge .....	45
3.2	Cible thérapeutique et efficacité .....	46
3.3	Adaptation posologique .....	48
3.4	Suivi biologique.....	50
4.	Synthèse .....	52
Chapitre II : contribution personnelle .....		53
1.	Matériel et méthodes.....	54
1.1	Type d'étude .....	54
1.2	Population étudiée .....	54
1.2.1	Critères d'inclusion .....	54
1.2.2	Critères de non inclusion.....	55
1.3	Méthode de dosage des taux plasmatiques de mitotane .....	55
1.4	Méthodes .....	56
1.4.1	Analyse statistique des résultats.....	56
1.4.1.1	Statistiques descriptives .....	56
1.4.1.2	Analyses comparatives.....	56
1.4.2	Données démographiques .....	57
1.4.2.1	Caractéristiques de la population étudiée .....	57
1.4.2.2	Fréquence et nombre de dosages de mitotane.....	57
1.4.2.3	Posologie initiale en mitotane.....	58
1.4.2.4	Causes de changement de posologie de mitotane .....	58
1.4.2.5	Causes d'arrêt du traitement par mitotane .....	58
1.4.2.6	Métastases en fonction du score de Weiss .....	59
1.4.3	Données pharmacocinétiques .....	59
1.4.3.1	Variations interindividuelles.....	59
1.4.3.2	Concentrations en fonction du poids.....	59
1.4.3.3	Concentrations en fonction de la dose .....	60

1.4.3.4	Concentrations en fonction du temps d'exposition.....	60
1.4.3.5	Délai d'équilibre .....	60
1.4.3.6	Délai d'équilibre en fonction du poids et de la dose totale cumulée en mitotane	61
1.4.4	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité.....	62
1.4.4.1	Mitotane et métastases .....	62
1.4.4.2	Délai de rechute en fonction de la dose totale cumulée.....	62
1.4.5	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité .....	63
1.4.5.1	Relation entre causes d'arrêt et concentrations plasmatiques du mitotane.	63
1.4.5.2	Relation entre effets indésirables et ratio métabolique .....	63
1.4.5.3	Troubles lipidiques en fonction des concentrations en DDD, DDA et DDE	63
1.4.5.4	Concentrations en mitotane en fonction des effets indésirables digestifs...	64
1.4.5.5	Autres effets indésirables .....	64
2.	Résultats.....	66
2.1	Données démographiques.....	66
2.1.1	Caractéristiques de la population étudiée.....	66
2.1.2	Fréquence et nombre de dosages de mitotane .....	67
2.1.3	Posologie initiale en mitotane .....	69
2.1.4	Causes de changement de posologie de mitotane .....	70
2.1.5	Causes d'arrêt du traitement par mitotane.....	71
2.1.6	Métastases en fonction du score de Weiss .....	72
2.2	Données pharmacocinétiques .....	73
2.2.1	Variations interindividuelles .....	73
2.2.2	Concentration en fonction du poids .....	76
2.2.3	Concentrations en fonction de la dose.....	77
2.2.4	Concentrations en fonction du temps d'exposition.....	80
2.2.5	Délai d'équilibre.....	81

2.2.6	Délai d'équilibre en fonction du poids et de la dose cumulée en mitotane.....	85
2.3	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes d'efficacité .....	86
2.3.1	Mitotane et métastases .....	86
2.3.2	Délai de la rechute en fonction de la dose totale cumulée .....	91
2.4	Relations pharmacocinétique-pharmacodynamie en termes de toxicité.....	92
2.4.1	Relation entre causes d'arrêt et concentrations plasmatiques du mitotane .....	92
2.4.2	Relation entre effets indésirables et ratio métabolique .....	93
2.4.3	Troubles lipidiques en fonction des concentrations en DDD, DDA et DDE.....	93
2.4.4	Concentrations en mitotane en fonction des effets indésirables digestifs .....	97
2.4.5	Autres effets indésirables .....	98
3.	Discussion .....	100
3.1	Réserves méthodologiques .....	100
3.2	Population étudiée .....	100
3.3	Efficacité du traitement .....	101
3.4	Effets indésirables.....	102
3.5	Adaptation posologique .....	103
3.6	Modèle pharmacocinétique.....	106
	Conclusion.....	109
	Table des illustrations.....	111
	Table des tableaux .....	114
	Bibliographie .....	115
	Table des matières .....	121

## 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.

**Jennifer RUSSELLO**

**Evaluation de l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane dans une étude monocentrique rétrospective de patients suivis au CHRU de Montpellier**

**Résumé :** Le cancer corticosurrénalien est une tumeur rare de mauvais pronostic, connue pour son agressivité et son fort potentiel métastatique. Le traitement de référence est le mitotane (Lysodren®). Cet agent antinéoplasique a pour objectif de prévenir la rechute. La cible thérapeutique est comprise entre 14 et 20 mg/L.

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, réalisée sur 25 patients suivis au CHRU de Montpellier pour corticosurrénales. Nous avons pu faire un état des lieux des pratiques en termes de prise en charge, en comparaison aux données de la littérature. Nous avons proposé d'opter pour une stratégie forte dose, adaptée au score pronostic de Weiss et au poids des patients, en utilisant comme marqueur d'équilibre le ratio métabolique [DDA]/[DDD]. Le principal risque de cette stratégie est l'apparition plus précoce d'effets indésirables. Nous avons également confirmé la notion d'accumulation du mitotane.

Cette étude souligne l'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane par la présence des critères suivants: variabilité intra- et interindividuelle, index thérapeutique étroit, existence d'une méthode de dosage appropriée, relation pharmacocinétique/pharmacodynamie en termes de toxicité et d'efficacité.

**Mots-clés :** mitotane, corticosurrénales, suivi thérapeutique pharmacologique, relation pharmacocinétique/pharmacodynamie, o,p'DDD, o,p'DDA, o,p'DDE.

**Abstract:** Adrenocortical cancer is a rare tumor with a poor prognosis, known for its aggressiveness and strong metastatic potential. The treatment of choice is mitotane (Lysodren®). Antineoplastic agent that aims to prevent relapse. The therapeutic target is between 14 and 20 mg/L.

This is a retrospective study, single center, performed on 25 patients treated at University Hospital of Montpellier for adrenocortical carcinoma. We have made an inventory of practices in terms of treatment, in comparison with data from the literature. We proposed to achieve a high dose strategy, suitable to prognostic score Weiss and weight of patients, using as a marker of metabolic equilibrium ratio [DDA] / [DDD]. The main risk of this strategy is the earliest occurrence of side effects. We also confirmed the notion of accumulation of mitotane.

This study highlights the usefulness of therapeutic drug monitoring of mitotane by the presence of the following criteria: intra-and interindividual variability, narrow therapeutic index, method appropriate, pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship in terms of toxicity and efficacy .

**Keywords:** mitotane, adrenocortical cancer, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetic / pharmacodynamic relationship, o,p'DDD, o,p'DDA, o,p'DDE.