

COMUNICATION

Les nouveaux traitements médicamenteux de la maladie de Cushing

MOTS-CLÉS : SYNDROME DE CUSHING. HYPOPHYSE. CELLULES CORTICOTROPES. RÉCEPTEURS DOPAMINERGIQUES. SOMATOSTATINE. ANTIMITOTIQUES. INHIBITEURS DE LA SYNTHÈSE DES STÉROÏDES. MIFÉPRISTONE

New medical treatments of Cushing's disease

KEY-WORDS : CUSHING SYNDROME. PITUITARY GLAND. CORTICOTROPHS. RECEPTORS, DOPAMINE. SOMATOSTATIN. ANTIMITOTIC AGENTS. STEROID SYNTHESIS INHIBITORS. MIFEPRISTONE

Xavier BERTAGNA *

M. Xavier Bertagna déclare participer à plusieurs comités scientifiques ou avoir reçu des honoraires des firmes pharmaceutiques suivantes travaillant dans le syndrome de Cushing, Novartis, IPSEN, HRA-Pharma.

RÉSUMÉ

Encore « maladie rare », la maladie de Cushing est aujourd'hui l'objet d'approches thérapeutiques médicamenteuses, nouvelles et variées, à toutes les étapes de l'axe hypophyso-surrénalien. Dirigées contre les récepteurs membranaires de l'adénome corticotrope, les voies de biosynthèse corticosurrénaliennes, ou encore le récepteur des glucocorticoïdes... toutes ces approches affichent une certaine efficacité pour abaisser le cortisol circulant ou en atténuer les effets...et toutes ont de sérieuses limitations avec un taux de succès faible pour les premières, l'inévitable riposte hypophysaire pour les dernières. On en dressera ici la revue critique, et on justifiera comment l'adénome corticotrope hypophysaire doit rester l'obsession raisonnable du thérapeute.

* Centre de Recherche des Maladies Rares de la Surrénale, Hôpital Cochin ; INSERM U-1016, Génétique et Signalisation Tumeurs Endocrines, Faculté de Médecine Paris-Descartes, Université Paris 5 ; Paris.

Tirés à part : Professeur Xavier BERTAGNA, Endocrinologie, Pavillon Copernic, Hôpital Cochin, 27, rue du Fg St Jacques, 75014, Paris ; e-mail : xavier.bertagna@aphp.fr.

Article reçu le 27 décembre 2016, accepté le 20 février 2017

SUMMARY

Still a “ rare disease ”, Cushing’s disease has become the target of new and varied medical therapeutic approaches, at all the steps of the pituitary-adrenal axis. Directed against the membrane receptors of the corticotroph adenoma, the adrenocortical biosynthetic pathways, or even the glucocorticoid receptor... all these approaches show some efficacy to lower blood cortisol or to attenuate its action...and all have serious limitations due to low success rate for the first ones, and the inescapable pituitary retort for the last ones. We present here a critical review of these treatments, and explain why the pituitary corticotroph adenoma must remain a reasonable obsession for the therapist.

INTRODUCTION

La maladie de Cushing regroupe l’ensemble des manifestations cliniques, avec leurs éventuelles complications, induites par un excès chronique de cortisol circulant (hypercortisolisme). Elle est provoquée par un adénome corticotrope hypophysaire, lésion monoclonale bénigne, ayant perdu sa sensibilité normale au rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes, et sécrétant un excès d’ACTH (Adreno Cortico Trophic Hormone) [1].

La seule façon de « guérir » la maladie de Cushing est chirurgicale : lorsque les conditions anatomiques locales s’y prêtent (adénome corticotrope assez gros pour être visible, bien placé et suffisamment petit pour ne pas être invasif), son ablation complète peut être réalisée par un neurochirurgien expert, permettant la normalisation, à terme, de l’axe hypophyso- surrénalien, tout en préservant la totalité de la fonction hypophysaire.

Cette « voie royale » est toutefois semée d’embûches : adénome introuvable, ou au contraire inextirpable en totalité, avec un risque d’échec ou de récurrence, même dans les meilleures mains chirurgicales, atteignant près d’un tiers des cas.

Force est alors d’avoir recours à d’autres options thérapeutiques [2]. Elles sont malheureusement nombreuses, ce qui traduit l’absence d’un traitement idéal ; de la radiothérapie hypophysaire à la surrénalectomie bilatérale, approches anciennes mais toujours utiles, en cas de menace tumorale pour la première, quand le contrôle immédiat de l’hypercortisolisme est urgemment requis pour la seconde, en passant par de nouvelles approches médicamenteuses.

Ces nouvelles approches médicamenteuses sont elles-mêmes variées, visant alternativement toute une série d’acteurs intervenant le long de l’axe hypophyso-surrénalien et ses cibles périphériques : l’adénome corticotrope, la cellule corticosurrénalienne, le récepteur glucocorticoïde (Figure 1). Le plus souvent dans l’idée d’un traitement chronique, parfois en préparation de la chirurgie hypophysaire.

Aujourd’hui, cette « maladie rare » (ORPHA 96253 — avec une prévalence de 1 à 9 pour 100 000, et une incidence de 0,1 à 1 pour 100 000 et par an) semble de plus en

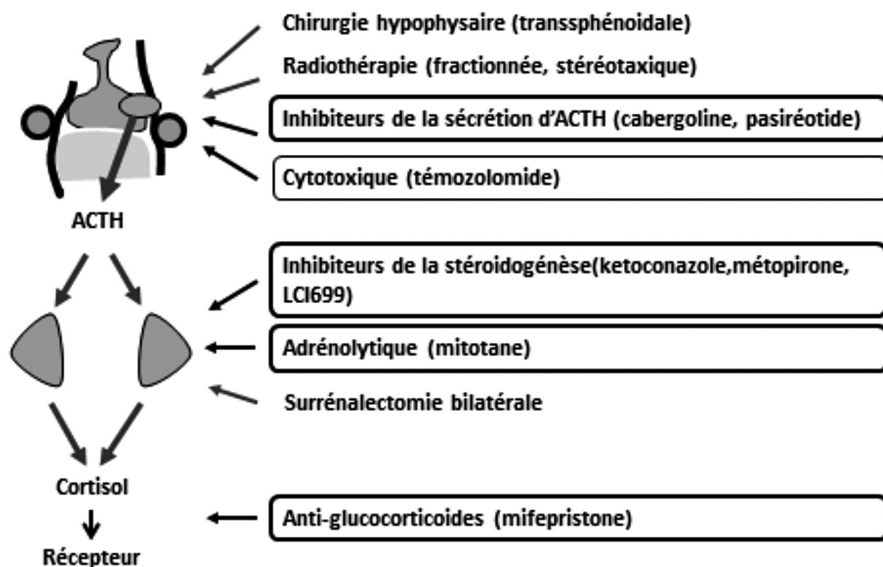


FIG. 1. — Représentation schématique de l'axe hypophyso-surrénalien dans la maladie de Cushing, avec l'adénome hypophysaire, source originelle de l'hypersécrétion d'ACTH, les différentes approches thérapeutiques, à tous les niveaux de l'axe (adénome, surrénale, récepteur glucocorticoïde). Les approches purement médicamenteuses, objets de l'article, sont encadrées.

plus attirer l'attention de nombreuses firmes pharmaceutiques qui ont identifié un nouveau « *Unmet Medical Need* »...

TRAITEMENTS CIBLANT L'ADÉNOME CORTICOTROPE

La Cabergoline (Dostinex[®], Pfizer)

Cet agoniste dopaminergique agit directement sur le récepteur D2 des cellules corticotropes hypophysaires tumorales, inhibant la sécrétion tumorale. Utilisé depuis de nombreuses années, il est en réalité d'efficacité limitée (taux de succès — défini comme la proportion de patients normalisant leur cortisolurie des 24 heures — d'environ 30 %), vraisemblablement le fait d'une faible représentation du dit-récepteur sur la tumeur [3-4].

Le Pasireotide (Signifor[®], Novartis)

Ce nouvel analogue de la Somatostatine (SST) agit sur un spectre large, visant en particulier les sous-types SST2 et SST5, le dernier étant en particulier bien représenté dans la cellule corticotrope hypophysaire tumorale.

Cependant le taux de succès reste faible, avec moins d'un tiers des patients normalisant leur cortisolurie des 24h [5-8].

Surtout le large spectre d'action de l'analogue n'épargne pas le pancréas endocrine et la sécrétion d'insuline, via le sous-type SST1 ; Plus des trois quarts des patients développent ou aggravent un diabète...ce qui est paradoxal quand on traite une maladie de Cushing !

Il n'en reste pas moins qu'après une étude de phase 3 publiée dans le *New England Journal of Medicine* [8], le Pasiréotide est le premier — et seul — traitement à visée hypophysaire ayant obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans de nombreux pays pour le traitement de la maladie de Cushing.

Le Temozolomide (Temodal®, MSD)

Dans un contexte particulier, cet antimétabolite est aujourd'hui reconnu comme la meilleure option thérapeutique médicamenteuse des rares adénomes corticotropes agressifs, éventuellement malins, avec un taux de succès d'environ 30 %, le plus souvent transitoire [9]

TRAITEMENTS CIBLANT LA CORTICOSURRÉNALE

Inhibiteurs de la stéroïdogénèse surrénalienne

Trois molécules sont essentiellement utilisées : Le Kétoconazole, la Métopirone, et, plus récemment, le LCI699.

Leur mode d'action est commun, inhibant directement différentes enzymes de la stéroïdogénèse, expliquant un effet quasi immédiat.

Leur niveau d'action est contrasté : en agissant très en amont cytochrome P-450 c17 (CYPc17), le Kétoconazole évite l'accumulation de précurseurs (androgènes et minéralocorticoïdes) ; en revanche il déborde la seule action corticosurrénalienne, et réduit les sécrétions gonadiques (hypogonadisme chez l'homme). En agissant très en aval, au niveau du CYP11B1, la Métopirone et le LCI699 ciblent spécifiquement la corticosurrénale, mais n'évitent pas l'accumulation et l'hypersécrétion de précurseurs biologiquement actifs, androgènes et minéralocorticoïdes (11 Déoxycorticostérone ou DOC).

Le Kétoconazole (HRA-Pharma)

Retiré du marché comme antifongique, en raison du risque d'hépatotoxicité, il a récemment obtenu l'AMM pour le traitement du syndrome de Cushing. Son taux de succès est proche de 50 % dans la maladie de Cushing. Sous réserve d'une surveillance rigoureuse de la fonction et des enzymes hépatiques, les complications sévères sont évitées [10].

La Métopirone (HRA-Pharma) et le LCI 699 (Osilodrostat[®], Novartis)

Les deux molécules ont la même cible principale, l'enzyme CYP11B1, et inhibent la dernière étape transformant le 11-déoxycortisol (Composé S) en cortisol.

La Métopirone est sur le marché pour le traitement du syndrome de Cushing depuis de nombreuses années, avec un taux de succès proche aussi de 50 % dans la maladie de Cushing [11].

Le LCI699 est une molécule récente en cours de développement par Novartis (Osilodrostat). Les premiers essais chez l'homme montrent un taux d'efficacité remarquable proche de 80 % pour normaliser la cortisolurie. Comparativement à la Métopirone, le LCI699 semble donc plus puissant, a une durée de vie plus longue et moins d'effets secondaires gastro-intestinaux et/ou sensations d'étourdissements [12].

Toutes ces approches par inhibition de la stéroïdogenèse ont des limitations inévitables :

- Des effets secondaires propres (voir plus haut) spécifique de chaque molécule.
- Des difficultés d'adaptation posologique pour maintenir une sécrétion cortisolinique « normale ».
- Si la cortisolurie des 24h peut être ramenée à une valeur « normale », en aucun cas l'axe hypophyso-surrénalien ne peut retrouver sa fonction normale, avec rétablissement de son cycle nyctéméral, capacité de réponse normale au stress.
- La difficulté d'évaluer les signes en rapport avec une possible insuffisance surrénale.
- La nécessité de suivre l'évolution de l'adénome corticotrope, par définition toujours en place, au moins en partie, et insensible à l'effet de ces médicaments.
- La question d'un traitement qu'on imagine devoir poursuivre à vie ?
- Toutes ses médicaments sont contre-indiquées en cas de grossesses.

Le Mitotane (Lysodren[®], HRA-Pharma), un adrénolytique spécifique

Utilisé depuis de nombreuses années, le Mitotane rend toujours de grands services.

Cette molécule est à part, et se distingue des précédentes en raison de son mode d'action dont les mécanismes ont récemment été élucidés ; On sait que le Mitotane est plus un « adrénolytique » aboutissant à la destruction anatomique de la corticosurrénale. Son action sur la réduction de la sécrétion s'exerce de façon retardée après l'introduction du traitement (souvent sur des semaines, voire plusieurs mois), et se maintient longtemps après l'arrêt de traitement, parfois sur des années, alors même que la molécule a disparu du sang. On a pu parler de surrénalectomie « chimique ». Il semble qu'en inhibant spécifiquement l'ACAT1 (AcylCoa Acyl Transférase), le Mitotane augmente les concentrations locales de cholestérol libre et

provoque l'apoptose cortico-surrénalienne. L'expression préférentielle de l'ACAT1 dans la corticosurrénale expliquant la grande spécificité d'action cellulaire du Mitotane.

Des études récentes, rétrospectives, confirment l'efficacité du traitement, avec un taux de succès supérieur à 80 % [13].

Cependant, ces résultats sont grevés par la difficulté du traitement du fait de ces nombreuses interactions enzymatiques, et d'effets secondaires fréquents (digestifs ; métaboliques) et éventuellement sévères (neurologiques). Son action estrogénique peut entraîner une gynécomastie chez l'homme ; il n'a pas été décrit d'effet cancérogène. Et l'on rencontre, bien sûr, les mêmes limitations que celles citées pour les purs inhibiteurs de la stéroïdogénèse (voir plus haut).

TRAITEMENT CIBLANT LE RÉCEPTEUR GLUCOCORTICOÏDE

Dernière étape entre l'adénome hypophysaire et les cibles périphériques, le récepteur glucocorticoïde.

La Mifépristone (Korlym[®], Corcept), anciennement RU 486, initialement développée comme agent contraceptif pour son action anti-progestérone, s'est aussi révélé être un anti-glucocorticoïde actif chez l'homme [14].

Des publications de cas avaient jusqu'ici montré que cette molécule pouvait avoir un effet bénéfique dans le syndrome de Cushing, y compris dans la maladie de Cushing.

La récente étude SEISMIC aux États-Unis [15] est la première incluant systématiquement une série de patients adultes avec différentes causes de syndromes de Cushing, diabète et hypertension artérielle. Etude multicentrique, en ouvert, sur 24 semaines, elle incluait 42 patients avec maladie de Cushing qui reçurent une dose unique quotidienne de Mifépristone, entre 300 et 1200 mg par jour. Un bénéfice clinique fut clairement obtenu : une diminution du poids, une amélioration de la tolérance glycémique, une réduction de la résistance à l'insuline, une meilleure qualité de vie. Cependant...

De multiples problèmes sont posés par ce traitement, qui avaient longtemps été anticipés, étant donné le mode d'action original de la molécule :

- Sur quel paramètre biologique évaluer l'efficacité du traitement quand la mesure du cortisol n'a plus de sens (la cortisurie des 24 h augmente en moyenne de sept fois !) ?
- Comment adapter la posologie, quand on ne peut se baser que sur le jugement clinique porté sur des paramètres « périphériques » qui n'ont aucune spécificité (poids, glycémie, pression artérielle...) ?
- Comment reconnaître une éventuelle insuffisance surrénale, sur quels paramètres fiables ? et comment la traiter si nécessaire, avec quels glucocorticoïdes, à quelles doses ?

- Comment gérer les effets secondaires imparables secondaires à l'élévation inévitable de l'ACTH, et donc de la DOC et du cortisol qui agissent, sans opposition cette fois, sur le récepteur minéralocorticoïde, et entraînent hypertension, hypokaliémie, voir des oedemes ?
- Comment gérer les effets secondaires à l'action antiprogesterone chez la femme, avec ses conséquences sur le myomètre, et, bien entendu, la contre-indication à toute grossesse ?

Une molécule originale, sûrement efficace, mais qui finalement pose peut-être plus de questions qu'elle n'en résout ; cela explique sans doute qu'elle peine à trouver sa voie et ne soit approuvée par les autorités aujourd'hui que dans un seul pays, les Etats-Unis, dans un créneau limité aux seuls patients ayant un syndrome de Cushing AVEC diabète et/ou hypertension artérielle.

DES APPROCHES SÉQUENTIELLES et COMBINÉES.

On l'a dit, la multiplicité des options thérapeutiques médicamenteuses traduit *a contrario* l'absence de traitement idéal.

Pourquoi ne pas surmultiplier encore les choix en combinant... de façon séquentielle ou d'emblée ?

- Ainsi une étude [16] montre les résultats sur un petit groupe de patients de l'utilisation de trois molécules différentes introduites séquentiellement. Démarrage avec le Pasireotide seul, puis rajout successifs de cabergoline et finalement de Ketoconazole, selon les résultats. À la fin 15 des 17 patients sont contrôlés (cortisolurie des 24 h normalisée).
- Une autre étude récente [17] concerne une population particulière de patients avec syndrome de Cushing ACTH-dépendant (Maladies de Cushing et sécrétion ectopique d'ACTH) particulièrement sévères et sans possibilité de chirurgie curatrice, essentiellement en raison de contre-indications (co-morbidités sévères). Ces patients furent traités d'emblée par une triple association : Deux inhibiteurs de la synthèse du cortisol, Ketoconazole et Métopirone, additionnant leurs actions à des niveaux différents de la voie de biosynthèse, et tous deux d'action immédiate ; le Lysodren, ajoutant son effet propre, adrénolytique, une action plus lente mais permettant un relais à terme en cas d'échappement à l'effet des simples inhibiteurs. Cette approche a montré une grande efficacité, normalisant la cortisolurie des 24 h (très élevée au départ) de presque tous les patients en quelques jours.

RETOUR VERS L'ADÉNOME CORTICOTROPE...

Quand on descend ainsi la chaîne des cibles potentielles on voit bien toute la difficulté persistante pour traiter médicalement la maladie de Cushing. La faible

efficacité et les effets secondaires des deux traitements « hypophysaires », les limites des approches « surrénaliennes » et « périphériques » (récepteur glucocorticoïde).

Pour des raisons théoriques évidentes aucun traitement ne devrait être aussi efficace que celui qui contrôle/supprime la cause de la maladie de Cushing : l'adénome corticotrope hypophysaire.

Ce que nous ont appris — et apprennent — les autres tumeurs endocrines

L'adénome toxique de la thyroïde... et l'adénome corticotrope « toxique » de l'hypophyse

L'adénome toxique de la thyroïde a trouvé depuis longtemps son traitement idéal. Rien n'est plus facile et plus gratifiant que de guérir cette affection. Une seule dose d'iode radioactif administrée en externe, guérit toujours, de façon définitive l'hyperthyroïdie, et restaure l'euthyroidie... à un prix dérisoire.

Cette approche — non chirurgicale — de l'adénome thyroïdien est possible pour plusieurs raisons :

- Il s'agit d'une tumeur clonale, bénigne.
- Suffisamment bénigne pour avoir conservé un certain nombre de ses caractéristiques phénotypiques, éventuellement spécifiques.
- Parmi elles, en effet, l'expression du NIS (Na/I ou sodium/iodide symporter) qui permet à l'iode radioactif de pénétrer et de se concentrer dans les cellules tumorales.
- En parallèle, et parce qu'il s'agit d'un système réglé par rétro-contrôle négatif, la partie normale — non tumorale — de la thyroïde est préservée.
- Ce qui autorisera, secondairement la reprise d'une fonction thyroïdienne normale.

Rien ne ressemble plus à l'adénome toxique de la thyroïde que l'adénome corticotrope « toxique » hypophysaire :

- Tumeur clonale, bénigne ;
- Dans un système réglé par rétro-contrôle négatif ;
- Ayant conservé la plus part de ses caractéristiques phénotypiques (Récepteurs membranaires, récepteur glucocorticoïde, prohormone convertases...), certaines assez spécifiques.
- L'ablation de la tumeur — pour l'instant encore chirurgicale ! — autorisant la récupération complète de l'axe hypophyso-surrénalien.

Ceci dit, le « Graal » reste encore à trouver, qui permettrait de prendre, comme pour la thyroïde, le contrôle — non- chirurgical — de l'adénome corticotrope ! Une meilleure connaissance de la biologie de la cellule corticotrope normale ouvrira peut-être des pistes. Beaucoup des tumeurs endocrines — on l'a vu — sont bénignes

et conservent — utilement — des caractéristiques phénotypiques normales : déjà au niveau hypophysaire, l'adénome à prolactine en est un bel exemple, qui répond si bien aux agonistes dopaminergiques à travers le récepteur D2, presque toujours conservé.

Les nouvelles cibles...de la transformation tumorale !

D'un autre côté, les avancées de la biologie moléculaire, la génétique, ont apporté leur lot de connaissances nouvelles, singulièrement dans le champ de tumeurs endocrines.

- Dans nombre de cas, des mutations germinales ou sporadiques, ont clairement mis en avant des mécanismes moléculaires nouveaux responsables de l'effet tumorigène.
- Le rôle des voies de l'AMP cyclique, des MAP (Mitogen Activated Protein) Kinases, du Calcium, de la Pseudo-Hypoxie dans les différents types de tumeurs de la cortico- et médullo-surrénale [18]
- Parfois même dévoiler des cibles thérapeutiques : Les mélanomes porteurs de mutation *BRAF* [29], les GISTs (Gastro Intestinal Stromal Tumors) porteuses de mutation de *KIT* sont désormais traités par des médicaments ciblés remarquablement efficaces [20].
- Dans l'hypophyse, on connaît le rôle des mutations de la *Ménine* ou de *AIP*, qui concernent rarement l'adénome corticotrope [21] ; dans cette dernière tumeur, la mutation présente avec la plus grande fréquence atteint le gène *USP8* [22, 23] — un tiers des cas — mais qui n'a pas trouvé — jusqu'ici — son corollaire thérapeutique, même si cette anomalie moléculaire confirme l'idée que le récepteur EGF puisse être en cause [25]. Le rôle de la cycline E suggère également une voie de traitement par des inhibiteurs de tyrosine kinase dépendantes des cyclines [25].

Cette recherche reste de toute évidence cruciale, qui pourrait mettre au jour une explication moléculaire acquise, assez fréquente pour offrir une cible thérapeutique [26, 27].

Cependant il ne faut surement pas négliger de rechercher aussi bien à l'intérieur de répertoire phénotypique normal...Le nodule toxique de la thyroïde, l'adénome à prolactine sont paradigmatiques de tumeurs endocrines qui ont depuis longtemps trouvé leur « solution », bien avant l'essor de la ... « la Médecine personnalisée » !

ET LE FUTUR

L'imagination et la diversité des cibles le long de l'axe hypophyso-surrénalien concourent pour stimuler la recherche de nouvelles stratégies :

- Analogues chimériques de la somatostatine et de la dopamine, oligonucléotides bloquant la transcription du gène de la Proopiomélanocortine (POMC),...au niveau hypophysaire ;

- Molécules à action anti-ACTH ; nouveaux inhibiteurs de la stéroïdogénèse, nouveaux inhibiteurs d'ACAT1 plus spécifiques et mieux tolérés que le Mitotane ; antagonistes du facteur de transcription surrénalien SF1...au niveau surrénalien ;
- Nouveaux anti-glucocorticoïdes, ARN antisens bloquant le récepteur glucocorticoïde... au niveau périphérique.

L'avenir dira...

RÉFÉRENCES

- [1] Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. *Lancet*. 2006 13; 367(9522):1605-17.
- [2] Bertagna X, Guignat L. Approach to the Cushing's disease patient with persistent/recurrent hypercortisolism after pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:1307-18.
- [3] Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, De Leo M, Faggiano A, Lombardi G, et al. The medical treatment of Cushing's disease: effectiveness of chronic treatment with the dopamine agonist cabergoline in patients unsuccessfully treated by surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:223-30.
- [4] Ferriere A, Cortet C, Chanson P, Delemer B, Caron P, Chabre O, et al. Cabergoline for Cushing's disease: a large retrospective multicenter study. *Eur J Endocrinol*. 2016. pii: EJE-16-0662. doi: 10.1530/EJE-16-0662.
- [5] Hofland LJ, van der Hoek J, Feelders R, van Aken MO, van Koetsveld PM, Waaijers M, et al. The multi-ligand somatostatin analogue SOM230 inhibits ACTH secretion by cultured human corticotroph adenomas via somatostatin receptor type 5. *Eur J Endocrinol*. 2005; 152:645-54.
- [6] Boscaro M, Ludlam WH, Atkinson B, Glusman JE, Petersenn S, Reincke M et al. Treatment of pituitary-dependent Cushing's disease with the multireceptor ligand somatostatin analog pasireotide (SOM230): a multicenter, phase II trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 ; 94:11-22.
- [7] Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. year 366:914-24.
- [8] Libé R, Groussin L, Bertherat J. Pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366:2134;author reply 2134-5.
- [9] Lasolle H, Raverot G. Therapeutic innovations in endocrine diseases — part 3 : temozolomide and future therapeutics for aggressive pituitary tumors and carcinomas. *Presse Med*. 2016;45(6 Pt 2):e211-6.
- [10] Castinetti F, Guignat L, Giraud P, Muller M, Kamenicky P, Drui D et al. Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try? *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1623-30.
- [11] Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K et al. Effectiveness of metyrapone in treating Cushing's Syndrome: a retrospective multicenter study in 195 patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4146-54.
- [12] Bertagna X, Pivonello R, Fleseriu M, Zhang Y, Robinson P, Taylor A et al. LCI699, a potent 11 β -hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1375-83.
- [13] Baudry C, Coste J, Bou Khalil R, Silvera S, Guignat L, Guibourdenche J et al. Efficiency and Tolerance of mitotane in Cushing's Disease in 76 patients from a single center. *Eur J Endocrinol*. 2012 2012 Oct;167(4):473-81.

- [14] Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, Husson JM, Girard F, Luton JP Pituitary-adrenal response to the antigluco-corticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986;63:639-43.
- [15] Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, Molitch ME, Scheuingart DE, Gross C ; on behalf of the SEISMIC Study Investigators ; The SEISMIC Study Investigators include: Mifepristone, a Glucocorticoid Receptor Antagonist, Produces Clinical and Metabolic Benefits in Patients with Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2039-49.
- [16] Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus A Ret al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med.* 2010; 362:1846-8.
- [17] Kamenicky P, Droumaguet C, Salenave S, Blanchard A, Jublanc C, Gautier JF *et al.* Mitotane, Metyrapone, and Ketoconazole Combination Therapy as an Alternative to Rescue Adrenalectomy for Severe ACTH-Dependent Cushing's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2796-804.
- [18] Bertagna X Genetics of adrenal diseases in 2014: Genetics improves understanding of adrenocortical tumours. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:77-8.
- [19] Devji T, Levine O, Neupane B, Beyene J, Xie F. Systemic Therapy for Previously Untreated Advanced BRAF-Mutated Melanoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 27. doi: 10.1001/jamaoncol. 2016.4877.
- [20] Mulet-Margalef N, Garcia-Del-Muro X. Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor: patient selection and perspectives. *Onco Targets Ther.* 2016;9:7573-82.
- [21] Lecoq AL, Kamenický P, Guiochon-Mantel A, Chanson P. Genetic mutations in sporadic pituitary adenomas-what to screen for? *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:43-54.
- [22] Reincke M, Sbiera S, Hayakawa A, Theodoropoulou M, Osswald A, Beuschlein F, *et al.* Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet.* 2015;47:31-8.
- [23] Perez-Rivas LG, Theodoropoulou M, Ferràù F, Nusser C, Kawaguchi K, Stratakis CA, *et al.* The Gene of the Ubiquitin-Specific Protease 8 Is Frequently Mutated in Adenomas Causing Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:E997-1004.
- [24] Fukuoka H, Cooper O, Ben-Shlomo A, Mamelak A, Ren SG, Bruyette D, Melmed S. EGFR as a therapeutic target for human, canine, and mouse ACTH-secreting pituitary adenomas. *J Clin Invest.* 2011;121:4712-21.
- [25] Liu NA, Araki T, Cuevas-Ramos D, Hong J, Ben-Shlomo A *et al.* Cyclin E-Mediated Human Proopiomelanocortin Regulation as a Therapeutic Target for Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:2557-64.
- [26] Bertagna X Therapeutic innovations in endocrine diseases — Part 1: New medical treatments for chronic excess of endogenous cortisol (Cushing's syndrome). *Presse Med.* 2016;45(6 Pt 2):e201-4.
- [27] Melmed S. Pituitary Medicine From Discovery to Patient-Focused Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):769-77.

DISCUSSION

M. Philippe BOUCHARD

Dans l'état actuel des connaissances la neurochirurgie est le traitement de référence. Comment l'optimiser ?

Faut-il traiter le patient avant la neurochirurgie ?

Le pré-traitement améliore-t-il les résultats ?

Il n'y a pas une approche chirurgicale particulière (abord sous-labial classique, endoscopique nasal, avec assistance robotique) qui ait fait la preuve d'une efficacité (taux de succès post-op) meilleure qu'une autre.

L'imagerie pré-op pour certains, mais pas pour tous, participe à l'estimation des chances de succès. Intuitivement une image invasive...ou absente sont des éléments *a priori* péjoratifs.

Il a été démontré, en revanche, que l'expérience de l'équipe chirurgicale (nombre d'interventions par an) était positivement corrélée avec une plus grande chance de succès.

Il n'y a pas d'étude contrôlée montrant qu'un pré-traitement, normalisant le cortisol, améliore les chances de succès de la chirurgie transsphénoïdale. Ce type de traitement, qui normalise le cortisol pré-opératoire rend plus difficile l'appréciation immédiate du résultat de la chirurgie. Le pré-traitement est considéré comme indispensable en cas de contre-indication transitoire à la chirurgie (embolie pulmonaire récente, défaillance cardiaque, syndrome infectieux sévère,...) qui augmenterait le risque de morbidité opératoire. Certains invoquent l'hypertension artérielle mal contrôlée comme un facteur de saignement local plus difficile à contrôler, obérant l'exploration transsphénoïdale dans de bonnes conditions visuelles.

En cas de traitement médical faut-il craindre une baisse trop brutale de cortisol et ses conséquences ?

La baisse rapide du cortisol circulant, quel qu'en soit le mécanisme, est souvent accusée de créer une situation de mal-être généralisé, évoquant l'insuffisance surrénale, alors même que la cortisolémie reste encore haute, supérieure à la normale. On parle de « cortisol withdrawal syndrome ».

M. Jean-Pierre OLIÉ

Les antagonistes des récepteurs périphériques de corticoïdes n'ont donné que des résultats décevants dans la dépression, quelle en est l'explication ?

Deux explications sont vraisemblables :

Le cortisol, même un peu augmenté, comme souvent dans la dépression, ne joue pas de rôle causal.

Quand l'axe hypophysio-surrénalien est fonctionnel, les antiglucoïdes (Mifépristone, essentiellement) entraînent immédiatement la production massive de leur antidote, le cortisol...pour compenser l'effet de blocage périphérique.

Comment raisonnez-vous en recherchant les agonistes ou antagonistes du récepteur V3 tout en disant que la fonctionnalité ou non-fonctionnalité du récepteur importe peu ?

Il n'y a pas d'argument pour penser que la voie de signalisation du V3 joue un rôle physiopathologique dans la maladie de Cushing.

En revanche le récepteur V3 est sur-exprimé dans la grande majorité des adénomes corticotropes, et peut-être activé par des ligands spécifiques, qu'ils soient agonistes ou antagonistes, permettant leurs internalisation. C'est cette étape que l'on utilise pour apporter — spécifiquement — dans la cellule tumorale une molécule « d'intérêt » pour freiner sa sécrétion...voir la détruire.

M. Jean-Louis WÉMEAU

Le pasiréotide, analogue de la somatostatine, freinateur de la production d'ACTH, constitue pour le moment le traitement le plus logique des adénomes corticotropes non guéris par la chirurgie. Son utilisation est limitée par l'apparition de troubles de la glycorégulation auxquels échappent quand même 30 % de sujets. Peut-on prévoir le risque de diabète sucré ? Quel est le traitement le plus approprié à sa prise en charge ?

Le risque de diabète sucré est associé aux facteurs classiques : Antécédents familiaux, diabète gestationnel, ...ce qui n'empêche pas de suivre très attentivement tous les patients.

L'escalade des traitements est fonction des valeurs glycémiques, dans une démarche assez classique, mettant toutefois en avant les mécanismes principaux impliqués : la résistance à l'insuline due aux gluco-corticoïdes, l'inhibition de la sécrétion d'insuline par les effets SST5 dominants et l'inhibition de sécrétion des incrétines. Donc, mesures hygiéno-diététiques et Metformine d'abord, puis inhibiteurs de DPP-4, glinides, sulfamides, analogues de GLP-1, voir insuline.

M. Jacques BRINGER

Y-a-t-il une place pour les bi-thérapies (ou plus) dans les formes résistantes et sévères ?

Oui. On peut imaginer — et utiliser — pas mal de combinaisons : Ketoconazole et Métopirone qui jouent à des niveaux différents de la stéroïdogénèse ; ajouter encore des médications jouant au niveau hypophysaire, telles que Pasiréotide ou Cabergoline. Cela a montré des bonnes efficacités, y compris dans les formes sévères.

