

# Adénome hypophysaire de grade III responsable d'une maladie de Cushing : intérêt d'une bi-thérapie anti-cortisolique par Pasiréotide et Kétoconazole



Mlle MA. BEAUDOIN<sup>a</sup>, Mlle A. BOUNAGA<sup>a</sup>, M. N. KATTAN<sup>a</sup>, Mme Y. BRAIK DJELLAS<sup>a</sup>,  
Dr N. HAMOUR<sup>a</sup>, Mlle P. GILET<sup>b</sup>, Dr AS. ARBEY<sup>a</sup>, Dr L. MEILLET<sup>a</sup>, Dr F. SCHILLO<sup>a</sup>,  
Pr A. PENFORNIS<sup>a</sup>

**Introduction :** Le traitement de référence de la maladie de Cushing est chirurgical. Pour les patients récusés à la chirurgie, ou en cas d'échec de celle-ci, un traitement médical anti-cortisolique est proposé. Une mono-thérapie permet dans la plupart des cas d'obtenir un eucortisolisme. Nous présentons le cas d'une jeune patiente qui, après deux échecs chirurgicaux, n'a pas répondu à deux monothérapies différentes. Ce qui nous a amené à lui proposer une association anti-cortisolique par Kétoconazole et Pasiréotide.

## Observation :

### 1. Anamnèse :

**Clinique :** Patiente de 24 ans présentant : céphalées, HTA résistante, prise de poids, aspect cushingoïde.  
**IRM hypophysaire :** macro-adénome intra-sellaire à développement supra-sellaire et intra-caverneux gauche.  
**Cortisol Libre Urinaire (CLU) :** 0,967  $\mu\text{mol}/24\text{h}$  ( $N < 0,16 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ), non freinable. Première chirurgie en septembre 2011 puis deuxième en mai 2012, complétées par une radiothérapie stéréotaxique fractionnée (RTSF) potentialisée par 6 mois de Temodal.  
**Anapath :** adénome hypophysaire corticotrope invasif avec monstruosité nucléaires et signes de prolifération : grade III.

### 2. Traitement et évolution :

Le tableau ci-dessous reprend l'évolution des cortisoluries ( $N < 0,16 \mu\text{mol}/24\text{h}$ ) sous les différentes thérapeutiques utilisées aux doses maximales tolérées par la patiente, après la deuxième chirurgie et RTSF :

08/2012	09/2012
Kétoconazole 600 mg/j	Kétoconazole 600 mg/j
CLU = 0,249 $\mu\text{mol}/24\text{h}$	CLU = 0,455 $\mu\text{mol}/24\text{h}$

06/2013	10/2013	12/2013	06/2014
Kétoconazole 800 mg/j	Pasiréotide 0,6 mg X 2/j	Pasiréotide 0,6 mg X 2/j + Kétoconazole 600 mg/j	Pasiréotide 0,6 mg X 2/j + Kétoconazole 600 mg/j
CLU = 0,280 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ puis 0,686 après 10 j d'arrêt du TTT	CLU = 0,3 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ après 3 mois de traitement Début de l'association	CLU = 0,132 $\mu\text{mol}/24\text{h}$	CLU = 0,045 $\mu\text{mol}/24\text{h}$

La patiente reste actuellement contrôlée avec cette association en attendant l'efficacité de la RTSF. Une fenêtre thérapeutique récente montre la persistance de l'hypersécrétion nécessitant donc la poursuite du traitement.

## Discussion - Conclusion :

Le traitement par Kétoconazole 600 mg par jour permet de normaliser le CLU chez 49,3 % des patients et de le diminuer de plus de 50 % chez 25,6 % des patients. (1) Le Pasiréotide 1,2 mg par jour permet de normaliser le taux de cortisol libre urinaire chez 17 % et de le réduire chez 76 % des patients. (2) L'ajout de Kétoconazole 600 mg/jour à du Pasiréotide 0,75 mg par jour plus de la Cabergoline 1,5 mg par jour augmente significativement le nombre de patients présentant une normalisation du CLU (3). Un essai de bi-thérapie est donc légitime en cas d'échec d'une mono-thérapie et l'association de Pasiréotide et Kétoconazole paraît séduisante car ayant une action centrale et périphérique.

## Bibliographie :

1. [Castinetti F<sup>1</sup>, Guignat L, Giraud P et al : Ketoconazole in Cushing's disease: is it worth a try ? J Clin Endocrinol Metab. 2014 May;99\(5\):1623-30](#)
2. [M. Boscaro, W. H. Ludlam, B. Atkinson 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 Jan;94\(1\):115-22](#)
3. [Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM et al : Pasireotide Alone or with Cabergoline and Ketoconazole in Cushing's Disease. N Engl J Med 2010; 362:1846-1848.](#)