

Maladie de Cushing récidivante traitée par cabergoline: à propos d'un cas

N. Rekik^{*a} (Pr), I. Gargouri^a (Dr), M. Elleuch^a (Dr), F. Hadjkacem^a (Dr), F. Mnif^a (Pr), M. Abid^a (Pr)
^a service d'endocrinologie et diabétologie CHU Hedi Chaker, Sfax, TUNISIE

Introduction : La cabergoline est un agoniste dopaminergique qui a montré son efficacité dans le traitement des prolactinomes. Certains ont opté pour ce traitement dans la maladie de Cushing (MC) récidivante non contrôlée par les traitements habituels. Nous décrivons un cas de MC récidivante ayant bien répondu à la cabergoline.

Observation :

Il s'agit d'une patiente âgée de 28 ans qui a consulté initialement pour syndrome de Cushing (SC). Le bilan étiologique a conclu à une MC par microadénome hypophysaire sans envahissement des sinus caverneux ayant comme retentissement : un diabète, une hypercholestérolémie, une dystrophie ovarienne, une pustulose et une ostéopénie. La patiente était opérée par voie transphénoïdale 2 fois à un an d'intervalle puis traitée par radiothérapie à la dose de 50 Gy devant la persistance d'une MC évolutive et d'un résidu tumoral à l'IRM. Huit mois après, le SC restait évolutif cliniquement et biologiquement malgré la disparition du résidu tumoral à l'imagerie. Un traitement par oriméthène 250 à raison d'un comprimé fois 2 par jour a été conduit durant 8 mois arrêté vu l'apparition d'une hypotension mais le cycle de cortisol réalisé à l'arrêt du traitement était perturbé. Après 16 ans de suivi et devant la persistance d'un SC évolutif attesté par un test de freinage faible à la dexaméthasone négatif (cortisolémie après freinage à 24,1 ng/ml), un traitement par cabergoline a été instauré pendant 15 semaines à la dose de 2,5 mg par semaine augmentée progressivement. On a obtenu une amélioration des signes cliniques avec régression des signes d'hypercatabolisme protéidique et amélioration de l'hirsutisme ainsi qu'une rémission hormonale confirmée par un test de freinage minute positif à 14,5 ng/ml, avec une ACTH concomitante à 39 pg/ml.

Discussion et conclusion :

La cabergoline est un agoniste D2 dopaminergique qui a prouvé son efficacité dans le traitement des adénomes somatotropes et corticotropes (d'abord dans le syndrome de Nelson puis dans le cadre d'une MC persistante après traitement chirurgical et dans le cadre d'une MC traitée médicalement) (1) grâce à son affinité pour les récepteurs D2 dopaminergiques (2). En effet, 80% des adénomes corticotropes expriment des récepteurs dopaminergiques (3). On a constaté une amélioration des signes cliniques du SC ainsi qu'une amélioration des chiffres tensionnels (par action directe sur les résistances périphériques et le relâchement musculaire) et une amélioration des chiffres glycémiques chez les patients qui ont une intolérance au glucose (4).

Sur le plan biologique, la cabergoline était efficace dans des cas décrits dans la littérature, dans la diminution du taux d'ACTH, l'inhibition de la sécrétion cortisolique et du cortisol libre urinaire allant jusqu'à la normalisation et la diminution de la taille tumorale sur le plan radiologique (2,5).

On a décrit des réponses totales à la cabergoline définies par une rémission clinique, la disparition complète de la sécrétion cortisolique, ainsi que des réponses partielles et des résistances au traitement. Mais les réponses à court terme ainsi que les résistances au traitement étaient améliorées après augmentation des doses et prolongation de la durée du traitement. Ce qui suggère la variabilité de la dose efficace ainsi que la durée pour assurer une réponse soutenue (5,7). Une réponse soutenue est observée plus fréquemment avec la cabergoline que la bromocriptine (3). Pour la tolérance, le traitement était conduit chez notre patiente sans incidents. Dans des études menées, on a constaté que la cabergoline était bien tolérée jusqu'à une dose de 7 mg par semaine pour des durées allant jusqu'à 36 mois avec absence de description d'atteinte valvulaire cardiaque significative (5,6).

L'échappement et la résistance au long cours au traitement par la cabergoline restent néanmoins possibles de mécanisme inconnu incitant les cliniciens à associer d'autres traitements tel que le ketoconazole donnant des résultats meilleurs en association qu'en traitement par cabergoline seule (7).

En conclusion, la cabergoline constitue une bonne alternative thérapeutique dans le cadre d'une MC persistante après traitement chirurgical et dans le cadre d'une MC traitée médicalement mais jusqu'à ce jour aucun consensus n'est établi vu le nombre limité des cas traités par cabergoline.

Références:

1. Pascual-Corrales E, Tomás Velázquez A, Zubieta JL, Salvador J, Galofré JC. Cabergoline for Cushing's disease: A case report. *Endocrinol y Nutr.* 2015;62(10):516-518.
2. Petrossians P, Ronci N, Valde H, Socin Â, Kalife A, Stevenaert A, et al. ACTH silent adenoma shrinking under cabergoline [Internet]. Vol. 144, *European Journal of Endocrinology*. [cited 2018 Jul 31].
3. Elshafie O, Osman A, Aamer F, Al-Mamari A, Woodhouse N. Cushing's Disease: Sustained remission in five cases induced by medical therapy with the dopamine agonist cabergoline. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2012;12(4):493-497
4. Godbout A, Manavela M, Danilowicz K, Beauregard H, Bruno OD, Lacroix A. Cabergoline monotherapy in the long-term treatment of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(5):709-716.
5. Pivonello R, De Martino MC, Cappabianca P, 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(1):223-230.
6. Petrossians P, Thonnard A-S, Beckers A. Medical Treatment in Cushing's Syndrome: Dopamine Agonists and Cabergoline. *Neuroendocrinology.* 2010;92(1):116-119.
7. Barbot M, Albiger N, Ceccato F, Zilio M, Frigo AC, Denaro L, et al. Combination therapy for Cushing's disease: effectiveness of two schedules of treatment. Should we start with cabergoline or ketoconazole? *Pituitary* [Internet]. 2014 Apr 7 [cited 2018 Jul 31];17(2):109-17.