

## LE MITOTANE

Le mitotane ou dichloro-1,1(chloro-2 phényl)-2(chloro-4 phényl)-2 éthane est utilisé comme agent antinéoplasique oral dans le traitement des carcinomes surrenaux inopérables. Son utilisation a aussi été rapportée dans le traitement du syndrome de Cushing. Le mitotane est aussi connu sous l'abréviation o,p'-DDD et est commercialisé sous le nom de Lysodren<sup>®</sup> (Bristol).

Même si le mitotane semble métabolisé en plusieurs produits, un seul métabolite apparaîtrait dans le plasma en plus de la drogue mère. Le mitotane n'est pas excrété dans les urines et les quantités retrouvées dans les fèces représenteraient la fraction non absorbée du médicament (1). En fait, c'est un dérivé de l'insecticide dichloro-diphényle-dichloroéthane reconnu pour ses effets adrénotoxiques étant capable de bloquer la synthèse du cortisol en inhibant la 11 $\beta$ -hydroxylation et le clivage des chaînes du cholestérol. Ces propriétés ont conduit à l'utilisation du mitotane dans le traitement des cancers du cortex surrénalien.

Après un enthousiasme initial évident dans la littérature, les effets toxiques du mitotane sont apparus ainsi que des doutes sur son utilité à augmenter la survie des patients. La toxicité du mitotane est la limitation majeure à son utilisation. À des doses de 6 à 10 g/jour, il a des effets secondaires sur les systèmes gastro-intestinal et neurologique résultant en une faible fidélité des patients à suivre leur régime médicamenteux. Des concentrations sériques minimales de 14  $\mu$ g/mL se sont avérées nécessaires pour bénéficier de l'action thérapeutique du mitotane alors qu'un seuil de 20  $\mu$ g/mL est considéré toxique.

La pharmacocinétique du mitotane se caractérise par une accumulation dans le tissu adipeux produisant des concentrations circulantes faibles. Il semblerait exister une relation semilogarithmique entre la concentration plasmatique et la concentration tissulaire ce qui expliquerait l'étroitesse des niveaux thérapeutiques et le besoin de suivre la thérapie par des dosages plasmatiques ou sériques.

La tendance actuelle serait vers l'utilisation d'une faible dose quotidienne de 2 à 3 g/jour tout en suivant les concentrations plasmatiques. Lorsque les concentrations atteignent la zone thérapeutique (14 à 20  $\mu$ g/mL), la dose est diminuée afin d'éviter la toxicité. Après initiation du traitement, une augmentation progressive de la concentration plasmatique est observée, celle-ci étant en relation directe avec la dose de mitotane. Les seuils thérapeutiques ne sont atteints que 3 à 5 mois après le début du traitement. La dose est alors réduite et le traitement peut s'échelonner sur une période totale de 8 à 40 mois. Le protocole recommandé consiste donc dans des doses de 3 g/jour pour 3 à 4 mois. Des dosages sanguins sont alors effectués et la posologie ajustée en fonction des concentrations sériques ou plasmatiques (2).

Le dosage du mitotane se fait par chromatographie en phase gazeuse (1-4) ou chromatographie liquide haute pression (5) et est donc réservé aux laboratoires dotés de ces équipements spécialisés. Cependant, à cause de la sensibilité des détecteurs utilisés et des concentrations de l'ordre du  $\mu$ g/mL, l'extraction des

liquides biologiques est simple. En chromatographie en phase gazeuse, un détecteur à capture d'électrons s'avère utile (1) mais un détecteur par spectrométrie de masse est préférable (4). J'ai utilisé une méthode par GCMS qui nécessite l'extraction de 50  $\mu$ L de sérum ou de plasma dans 2 mL de n-heptane suivie de l'injection directe de la phase heptane dans le GCMS. La détection par ion sélectif à 235 m/z fait disparaître tous les pics du chromatogramme qui ne sont pas du mitotane ou le standard interne, le p,p'-DDD.

La fréquence des dosages requis chez les patients est faible si bien que le suivi des concentrations de cet agent antinéoplasique nécessite très peu de travail de laboratoire. Ces dosages fournissent une information thérapeutique précieuse qui permet d'éviter des effets indésirables aux patients et d'assurer l'efficacité du traitement.

Bernard Vinet Ph.D., CSPQ, FACBC  
Professeur titulaire de clinique  
Département de biochimie  
CHUM-Hôpital Notre-Dame  
1560 Sherbrooke Est,  
Montréal, Qc  
Canada  
H2L 4M1

## RÉFÉRENCES

1. Benecke R, Vetter B, De Zeeuw RA. Rapid micromethod for the analysis of mitotane and its metabolite in plasma by gas chromatography with electron-capture detection. *J Chromatogr* 1987;417:287-94.
2. Terzolo M, Pia A, Berruti A, Osella G, Ali A, Carbone V et al. Low-dose monitored mitotane treatment achieves the therapeutic range with manageable side effects in patients with adrenocortical cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2234-8.
3. Moolenaar AJ, Niewint JW, Oei IT. Estimation of o,p'-DDD in plasma by gas-liquid chromatography. *Clin Chim Acta* 1977;76:213-8.
4. Inouye M, Mio T, Sumino K. Use of GC/MS/SIM for rapid determination of plasma levels of o,p'-DDD, o,p'-DDE and o,p'-DDA. *Clin Chim Acta* 1987;170:305-14.
5. Andersen A, Kasperlik-Zaluska AA, Warren DJ. Determination of mitotane (o,p-DDD) and its metabolites o,p-DDA and o,p-DDE in plasma by high-performance liquid chromatography. *Ther Drug Monit* 1999;21:355-9.