

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTE DE MEDECINE

ANNÉE 2022

2022 TOU3 1547

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

Par

Sophie GODEMEL

le 6 mai 2022

**Insuffisance thyroïdienne et traitement par levothyroxine: étude
rétrospective de 38 patients suivis au CHU de Toulouse de 1996 à
2021**

Directeur de thèse : Dr Solange GRUNENWALD

JURY

Monsieur le Professeur	Philippe CARON
Monsieur le Professeur	Pierre GOURDY
Madame le Docteur	Solange GRUNENWALD
Madame le Docteur	Céline MOULY
Monsieur le Docteur	Fabien DESPAS

Président
Assesseur
Directeur
Assesseur
Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2021

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABIE Michel	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LANG Thierry
Professeur ARLET Philippe	Professeur LAURENT Guy
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BOCCALON Henri	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur BOUTAULT Franck	Professeur MANELFE Claude
Professeur BONEU Bernard	Professeur MARCHOU Bruno
Professeur CARATERO Claude	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CHAP Hugues	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur CONTE Jean	Professeur MURAT
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISCHMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur RIVIERE Daniel
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur GRAND Alain	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SERRE Guy
Professeur JOFFRE Francis	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépat-Gastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUSSEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. PAYOUX Pierre	Biophysique
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. PERON Jean-Marie	Hépat-Gastro-Entérologie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. RECHER Christian (C.E)	Hématologie
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SIZUN Jacques	Pédiatrie
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie, Addictologie
M. HERIN Fabrice	Médecine et Santé au Travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme TREMOLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

Professeurs des Universités de Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeurs Associés Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. CHICOULAA Bruno
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie; Hygiène Hospitalière

Mme MALAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

P.U. - P.H.

2^{ème} classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DELABESSE Eric	Hématologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CORRE Jill	Hématologie, Transfusion
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MARTINEZ Alejandra	Cancérologie, Radiothérapie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne, Gériatrie
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine Légale et Droit de la Santé
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. TACK Ivan	Physiologie
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeur des Universités de Médecine générale

Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL-LEGRAND Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire	Mme BREHIN Camille	Pédiatrie
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAGNE Myriam	Ophtalmologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytoologie pathologiques
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme HITZEL Anne	Biophysique	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme MONTASTIER-SIMMERMAN Emilie	Nutrition	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. MONTASTRUC François	Pharmacologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
Mme MOREAU Jessika	Biologie du dével. et de la reproduction	M. REVET Alexis	Pédopsychiatrie, Addictologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et Cytologie Pathologiques
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion	Mme VALLET-GAREL Marion	Physiologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. VERGEZ François	Hématologie
Mme PLAISANCIE Julie	Génétique		
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie		
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie		
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire		

Maîtres de Conférences Universitaires de Médecine Générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M. BISMUTH Michel
M. ESCOURROU Emile

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr FREYENS Anne
Dr PIPONNIER David
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr. BOUSSIER Nathalie
Dr LATROUS Leila

Remerciements

A mon Jury de Thèse,

Professeur CARON,

J'ai été touchée de pouvoir construire mon travail de thèse à vos côtés, d'autant plus sur un sujet qui vous anime depuis le début, et qui je crois vous animera jusqu'après la retraite ! J'ai eu peur souvent d'écrire des bêtises devant l'immensité de vos connaissances thyroïdiennes, mais c'est avec vos précieux conseils que j'ai progressé pas à pas. Merci pour votre disponibilité sans failles, par mail ou par visio. Je garde des consultations à vos côtés des initiales majuscules pour diagnostiquer les dysthyroïdies, et le test du tremblement avec la feuille de papier qui, je crois, est une institution. Merci de m'avoir pris sous votre aile dès le début et de la confiance que vous m'avez accordée.

Professeur GOURDY,

En vous sollicitant pour participer au Jury de ma thèse, l'estime que je vous porte devient plus concrète. Je connais votre rigueur scientifique, et j'espère que mon travail pourra éveiller votre curiosité (sans éveiller de questions trop complexes) ! Je garde des tables rondes de diabétologie des souvenirs enrichissants, avec un partage d'expériences qui m'a beaucoup apporté à chaque fois.

Docteur GRUNENWALD, Solange,

Ma statisticienne en or, tu as dû faire math sup dans une autre vie. Ta polyvalence m'impressionne entre ta vie de maman bien remplie, de cycliste et celle d'endocrinologue toujours à 300%. Je pense que tu pourrais être en hyperthyroïdie volontairement non traitée d'ailleurs, ce qui expliquerait tes pouvoirs de super-héroïne. Merci de m'avoir accompagnée dans ce travail, et donné un regard différent sur les lignes que j'ai relues des centaines de fois. Au plaisir de repasser sur la colline de Larrey en fin d'internat pour raviver les bases hormonales qui commencent à être lointaines !

Docteur MOULY,

Merci de me faire l'honneur de participer au Jury de ma thèse. Vous êtes la première personne à m'avoir parlé de Syndrome de Cushing en tant qu'externe, et avez sans doute éveillé une vocation qui se concrétise davantage aujourd'hui. J'espère de tout cœur pouvoir vous recroiser l'année prochaine, merci de m'avoir fait découvrir cette belle spécialité.

Docteur DESPAS,

Merci d'avoir répondu positivement pour ce travail, alors que nos routes ne sont pas encore croisées. Je suis convaincue que vos connaissances de pharmacologie pourront venir étayer notre étude, et que votre regard extérieur sera d'une aide précieuse.

A ma famille,

Mon Flo,

Tu as été d'une patiente rare pendant tout ce cursus où je me suis souvent remise en question. Merci d'avoir trouvé les bons mots, au bon moment, d'avoir été une source d'inspiration aussi. Tu as été, de tous, mon meilleur co-interne, même si tu aérais trop souvent notre bureau et qu'il faisait -12°C. Je souhaite poursuivre ce chemin avec toi, et prendre le même nom de Docteur...

Maman, Papa,

Si je suis une personne accomplie aujourd'hui, c'est avant tout grâce à vous. Merci de m'avoir fait grandir dans une harmonie pleine l'amour. Merci de m'avoir transmis cette bienveillance, que j'essaie de reproduire tant au niveau professionnel que personnel. Merci de m'avoir permis de cultiver de si belles qualités humaines, par le biais du scoutisme, de la musique, des voyages, des échanges avec mes correspondantes à qui vous avez fait visiter la France, des rassemblements à Taizé, des retrouvailles en familles l'été ou à Noël... J'écouterai toujours vos conseils, même quand je serai vieille et vous des dinosaures.

Marienne, Jean,

Merci d'avoir supporté ces trajets en voitures où je récitais des classeurs de 500 pages sur les routes des vacances. Promis vous aurez toutes vos consultations en V.I.P, que ce soit pour tes entorses de chevilles de casse-cou Jeannot, où pour tes courbatures de runneuse Mama. J'espère ne pas vous avoir traumatisés avec les photos de pieds diabétiques en plein milieu des repas de famille.

Mamie, Mananou, Papi, Bonpapa,

Je vous fais un petit clin d'œil, vous auriez sans doute été très fiers de votre petite-fille aujourd'hui et vous n'avez jamais quitté mon petit cœur.

Les cousins,

Les cous' je vous fait une petite dédicace aussi, et j'espère que certains pourront être dans la place ce soir malgré la distance. Mention toute spéciale à mes deux consœurs Clémence et Servane, je leur souhaite tout plein de courage pour poursuivre dans cette jolie route professionnelle qui zigzague toujours un peu, et je serai dispo pour des avis téléphoniques H24 7J/7 c'est promis.

Oncle Bernard,

J'espère être à la hauteur pour reprendre le flambeau familial, que tu as si bien fait grandir pendant toutes ces années. 144 ans après la première thèse de JB. GODEMEL à Paris, ça ne nous rajeunit pas vraiment ! Je sais que tu as toujours aimé l'endocrinologie, en lui laissant une place de choix en médecine générale. Je pense que j'ai reçu des petits bouts de tes chromosomes qui ont animé mes choix !

Éric et Marie-Hélène,

Mes pharmaciens préférés, quel plaisir de vous avoir dans le même quartier aujourd'hui. Merci pour votre accueil toujours soigné, ces petites soirées au cours desquelles je vous raconte le fils de mes stages dans toutes les périphéries de la région. J'orienterai tous mes patients vers votre pharmacie, peu importe les kilomètres c'est promis.

Isabelle et Philippe,

Les meilleurs parrains et marraines du monde, merci d'avoir donné le maximum pour que l'éducation de votre filleule ne soit pas trop catastrophique ! J'aimerais être aussi douce que toi avec mes futurs patients Isa. Et j'aimerais que tous mes patients mangent du lion pour faire autant de sport que toi Philippe. Je pense que vous pouvez vous féliciter aujourd'hui, j'ai essayé de suivre vos précieux conseils et j'espère que vous pourrez participer à cette belle soirée.

Charline, Nathalie, Laurent,

Je suis toute contente d'avoir une deuxième famille aussi bienveillante que la vôtre, et j'espère partager encore pleins de jolis moments avec vous tous. Je propose une prochaine invitation autours du lac de Montagnès, avec mon nouveau panier pique-nique vichy et du sirop d'orgeat.

A mes amis, mes collègues,

Léa, Ryan et Etchi,

Les racines Aveyronnaises, avec quelques touches d'Auvergne, pour finir sur un petit cocoon toulousain dans lequel j'adore squatter. Merci de votre gentillesse spontanée, de notre complicité sans faille qui compte beaucoup pour moi et qui m'a soutenue toutes ces années. J'espère ne jamais vous perdre de vue, où plutôt toujours vous avoir à quelques minutes maximum de route (Longages c'est clairement trop loin). En tous cas Bombyx, je te promets d'être ton premier recours sur les diabètes gestationnels et les TSH de grossesse si tu as le moindre doute. Jusqu'au jour où on pourra lancer notre start-up tmtc.

Adélou,

Coup de cœur de mes études médicale. Clairement une amie en or, une co-externe de premier choix qui a vu mes premiers pas au bloc orthopédique avec une charlotte très sexy et des crocs au moins autant. Je n'oublierai pas notre échange de stéthoscope qui cella notre amitié à tout jamais (j'ai quand même gagné au change). J'espère pouvoir te compter à mes côtés jusqu'à devenir une mamie ridée, tu pourras compter sur moi au moins jusque-là. Merci pour ces escapades médicales, ou non, au bout du monde qui font partie de mes meilleurs souvenirs, vieux reuf.

Agnès,

Ma tarnaise préférée. Merci de m'avoir soutenue dès le premier jour de PACES, à base de tartines au Nutella au foyer. Nos discussions profondes (ou moins) sous tente, à la belle, dans les parkings d'aéroport, les voitures ou les hôtels 4 étoiles m'ont toujours aidée à avancer dans ma vie et ton avis compte beaucoup pour moi. J'espère tchiner avec un grand verre de Spritz ce soir avec toi, et à toutes les belles choses qui se profilent très très bientôt.

Anassou,

L'âme d'une bretonne, tu es aussi passionnée que moi par ce petit bout de terre paradisiaque à l'ouest de la France. C'est avec toi que je bats mon record d'ampoules en sac à dos, à l'assaut de l'île vierge. La survie à travers les sables mouvants du Mont Saint Michel. Les nuits de voitures pour parcourir ces petits 800 km, avec du Manou en fond sonore. On fera notre petite croisière comme des vraies skippeuses bientôt, j'y compte bien ! Je sais que tu ne pourras pas être avec moi ce soir, mais mes pensées traversent l'Océan Pacifique.

Émilie, Khadija, Nico,

Ma team co-interne 2019 de folie. Je voulais passer ma thèse avant vous parce que je sais que les vôtres seront des pépites, et je ne voulais pas me mettre davantage de pression ! J'étais fière d'être la toulousaine de l'équipe, et j'espère vous avoir convaincus de rester dans la meilleure ville de France. Je pense même que l'accent a commencé à déteindre sur vous.

Ana,

Un petit rayon de soleil espagnol dans mon stage de nutrition. Toujours positive, je crois que personne ne l'est autant que toi, et qu'est-ce que ça change une vision du monde de le voir

le plus possible au travers de lunettes roses. Flattée de t'avoir convertie à la passion du joli carnet, qui est un prérequis à un apprentissage de qualité. J'aimerai de tout cœur pouvoir venir écouter un concert privé à Luchon cet été. Big up la trentenaire ! (j'anticipe un peu, pour t'habituer)

Marine,

Tu m'as accueillie à mon tout premier stage d'endocrinologie, rassurante dès le départ j'ai tout de suite accroché. Tu as tellement bien réussi à combiner ta vie de famille avec Alban, et celle de l'internat. Tu seras une très chouette Cheffe de nutrition j'en suis persuadée. Et au-delà de ça, une médecin toujours posée sur les situations, avec qui j'ai enfin percé le secret du seuil de testostérone. C'est un peu grâce à toi aussi que cette Thèse est imprimée, alors merci pour tous les conseils de grande que tu as pu me donner.

JB, Mélanie, Manon, Géraldine, Cléa, Nancy, Clarisse, Élise, Marguerite, Anne-Cécile, Naïa, Aurore, Charlotte, Camille, et ceux que j'oublie de citer,

Merci d'avoir été des co-internes, co-vaccinateurs covid, co-congrétistes, co-pains de ces années d'internat. On refait des pauses café avec du vrai grain quand vous voulez tant qu'il y aura le petit chocolat à côté. Au plaisir de travailler avec chacun de vous à l'avenir, vous serez tous de très bons docteurs.

Pauline,

Rencontrée lors de mes premiers pas de bébé interne, tu m'as appris toutes les bases de la diabétologie avec une pédagogie fluide et parlante. J'espère un jour pouvoir te ressembler dans ta manière de travailler, avec ton sourire à toute épreuve et ton empathie qui m'impressionne.

Laurie,

J'ai adoré ce semestre de nutrition, et je pense que tu y as grandement participé. Tu as bien mérité une petite pause sous les tropiques que je te souhaite la plus fun possible, avec toujours les idées insolites d'activités que tu peux avoir. J'espère que tu auras investi dans la Green Flash d'ici là. Au plaisir de te recroiser au CHU, ou dans une salle de RPM (la boxe je suis pas encore prête).

Émilie,

Merci pour ces 6 mois dans une petite parenthèse enchantée à Salies. Tu sais déjà tout le bien que je pense de toi, merci pour la montagne de conseils que tu as pu me donner, pour ton dynamisme permanent (Berocca dépendant ?), et ton optimisme sans faille. J'ai investi dans une montre connectée pour lutter contre la sédentarité ça y est, il ne manque plus que le ballon sauteur et ton influence sera complète. J'espère pouvoir t'adresser pleins de patients, tous très stables et mignons dans un avenir proche.

Juliette,

Merci pour toute la rigueur médicale que tu m'as transmise, et qui ne me quitte plus depuis Salies. Tu as changé ma façon de travailler avec davantage de cohérence, en allant au fond des diagnostics. Je suis à l'affût des hypogonadismes désormais. J'espère aussi pouvoir bientôt t'adresser pleins de patients stables et mignons (j'alternerai avec Émilie pour ne pas faire de jalouses !)

A toute l'équipe de Salies,

Merci de m'avoir accueillie dans votre super Team le temps de quelques mois. C'est un joli bout du monde avec des levers de soleils dingues sur les Pyrénées. Gardez tous votre belle communication, palpable dès que j'ai poussé la porte de la grande maison.

Alexandra,

La chef Carcassonnaise la plus stylée, toujours en Bobbies et petite robe Claudie malgré le vent glacial du parking exposé Nord de l'hôpital. Si les visites commençaient avec un sérieux apparent, elles se terminaient toujours avec un peu de folie. Merci pour tous ces bons moments, ta positivité, tes séances de sport contagieuses (oui je m'y suis mise) et tous les conseils que tu m'as donnés. J'espère recroiser ta route toulousaine un jour, ce sera avec plaisir !

Dr BERTIN,

Un vrai papa qui a su nous accueillir dès notre arrivée en Province, en nous vantant les mérites de la campagne, de la montagne et du bon vin. Merci pour votre bienveillance, et vos anecdotes toujours plus croustillantes les unes que les autres.

Samia,

Une très belle rencontre, d'une médecin et maman exemplaire. J'aimerais pouvoir être aussi compétente que toi, et garde précieusement tous ce que tu m'as transmis. Je pense m'être vraiment améliorée à tes côtés, médicalement et humainement parlant. Je n'oublie pas le festin du jour de notre départ, qu'il faudra remettre d'actualité !

Lucie,

Une personnalité timide, et profondément gentille. Merci d'avoir fait un petit bout de chemin avec moi, de m'avoir préparée à la dure jungle des avis inter-services comme personne !

Professeur HANAIRE,

Merci pour vos topos, toujours très clairs. Merci d'avoir le petit mot qui rend fier du travail accompli par sms à la fin des présentations. Merci pour la découverte de l'éducation thérapeutique, passion que vous avez sue me transmettre.

Professeur RITZ,

Votre partition a croisé la mienne à l'UMEN, toujours disponible pour donner de bons conseils, votre répertoire de connaissances est infini. Aucun bémol, une belle approche des patients, une compréhension rapide de leur personnalité. Vos schémas de prise en charge toujours très clairs m'ont permis de progresser crescendo en tenant la cadence.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité. J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j’y manque.”

Table des matières

1) INTRODUCTION

a. CORTICOSURRENALOME

- a) Définition
- b) Symptômes
- c) Bilan hormonal
- d) Bilan d'imagerie
- e) Bilan histologique
- f) Prise en charge thérapeutique
- g) Suivi ultérieur

b. INSUFFISANCE THYREOTROPE

- a) Définition
- b) Symptômes
- c) Bilan hormonal
- d) Étiologies
- e) Bilan d'imagerie
- f) Traitement

c. MITOTANE et INSUFFISANCE THYREOTROPE

- a) Caractéristiques et mode d'action du mitotane
- b) Revue de la littérature sur mitotane et hypothyroïdie

2) ETUDE

- i. Objectif
- ii. Recueil de données
- iii. Analyses statistiques
- iv. Description de la population
- v. Résultats

3) DISCUSSION

4) CONCLUSION

1) INTRODUCTION

L'insuffisance thyroïdienne est une pathologie rare, liée à un défaut de production d'hormones thyroïdiennes, d'origine centrale. Ses étiologies sont multiples, et celle qui intéresse notre travail est une cause iatrogène.

Plusieurs cas d'insuffisance thyroïdienne ont en effet été décrits dans la littérature après instauration du mitotane, dans le cadre du traitement des corticosurrénales.

Ces données restent peu nombreuses à ce jour, et l'impact potentiel d'un traitement substitutif a été peu étudié.

Ainsi, l'objectif de cette étude observationnelle rétrospective est d'évaluer la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne chez 38 patients traités par mitotane au sein du service d'Endocrinologie du CHU de Toulouse de 1996 à 2001 et de préciser l'évolution de la fonction thyroïdienne à l'arrêt du mitotane.

a. CORTICOSURRENALOME

a) Définition

Sur le plan étymologique, le terme « corticosurrénalome » ou « carcinome corticosurrénalien » définit une **tumeur maligne primitive, développée aux dépends du cortex surrénalien**. Il s'agit de la zone périphérique de la glande, emprunté au latin « cortex », qui signifie écorce. Cette partie externe peut se découper en trois secteurs, architecturalement et fonctionnellement différents, dont voici la dénomination :

- La zone glomérulée, située immédiatement sous la capsule, qui est organisée en fine couche. Elle synthétise les hormones minéralocorticoïdes, et principalement l'aldostérone dont le rôle est la régulation de l'équilibre hydro-électrolytique de l'organisme. Elle représente 15% du cortex. Anatomiquement, les cellules s'y disposent en petits nids ovoïdes, séparés par du tissu conjonctif. (1)
- La zone fasciculée, située en position intermédiaire, qui synthétise les hormones glucocorticoïdes, essentiellement le cortisol. Elle représente 75% du cortex, soit plus de quatre fois la glomérulée. Anatomiquement, les cellules s'y disposent en cordons parallèles.
- La zone réticulée enfin, qui synthétise des androgènes. Elle représente environ 10% du cortex. Anatomiquement, les cellules y sont agencées en amas ou en cordons anastomosés.

Le corticosurrénalome peut ainsi se développer à partir des cellules de ces 3 couches, et entraîner des hypersécrétions correspondantes.

Sur le plan épidémiologique, il se classe dans les **tumeurs rares**, avec une incidence d'un à deux nouveaux cas par million d'habitants et par an. Deux âges sont plus propices à son développement, au cours de l'enfance (surtout en cas de prédisposition génétique) et entre la 4^e et 5^e décennie chez l'adulte. En ce qui concerne le sexe, les femmes semblent plus fréquemment atteintes que les hommes, avec un ratio de 1,5. Pour leur grande majorité, les corticosurrénalomes sont sporadiques. Ils s'intègrent rarement dans des syndromes héréditaires tels que le syndrome de Li-Fraumeni, de Lynch, la NEM1 ou encore la polypose adénomateuse familiale. Une évaluation clinique à la recherche de symptômes évocateurs doit être réalisée, tandis qu'il n'y a pas de consensus sur la réalisation d'analyses génétiques systématiques. **(2)**

Sur le plan pronostique, il est **particulièrement agressif** comme le reflète son taux de survie à 5 ans qui n'atteint que 16 à 38% selon les études. Les principaux facteurs pronostiques sont représentés par l'indice Ki67, la qualité de la résection tumorale, l'âge et certains marqueurs moléculaires, que nous ré-évoquerons plus tard dans l'exposé.

b) Symptômes

Plusieurs tableaux peuvent amener à évoquer le diagnostic. Voici les situations cliniques qui doivent interpeller le clinicien :

- **L'existence d'une hypersécrétion hormonale, isolée ou mixte. (60%)**

Le plus souvent, il s'agit d'une sécrétion excessive de cortisol (30% des cas), qui se révèle par un syndrome de Cushing. Cliniquement, il faudra être attentif à l'apparition de symptômes dont certains sont le reflet d'un catabolisme protidique accru :

- D'une fragilité cutanée anormale visible sur la face dorsale des mains avec un aspect en « papier à cigarette » et responsable d'ecchymoses survenant pour des traumatismes minimes,
- De vergetures pourpres à disposition horizontale abdominales et axillaires,
- D'une prise de poids à prédominance facio-tronculaire avec un comblement des creux sus-claviculaires et l'apparition d'une bosse de bison survenant en l'absence de modification des habitudes alimentaires,
- D'une amyotrophie prédominant au niveau des racines qui peut être recherchée à l'aide de la manœuvre du tabouret,
- Ou devant une majoration d'un hirsutisme.

Des complications métaboliques non spécifiques sont habituelles comme :

- L'hypertension artérielle présente chez 70% des patients,
- Le diabète de type 2 chez 20 à 50%, en sachant que la tolérance aux hydrates de carbones est inversement corrélée au tour de taille,(3)
- Ou bien une dyslipidémie chez plus de 50% des patients, caractérisée par une hypertriglycémie, une diminution du HDL-Cholestérol et dans une moindre mesure une majoration du LDL-Cholestérol.

Un hypogonadisme hypogonadotrope fonctionnel peut aussi être présent, allant des troubles des cycles menstruels à l'infertilité complète selon l'intensité de l'hypersécrétion.

L'atteinte psychologique de chaque patient est importante à évaluer, du fait de la prévalence élevée d'épisodes dépressifs ou anxieux, typiquement fluctuants d'un jour à l'autre.

Il faut être vigilant au caractère acquis de l'ensemble de ces manifestations, afin d'écarter un aspect « cushingoïde » constitutionnel.

La comparaison de photographies, à partir du permis de conduire ou de la carte d'identité peut être d'une aide précieuse.

Parfois, ce sont les hormones sexuelles qui sont en excès. Chez la femme, une virilisation d'évolution rapide doit faire éliminer en urgence une sécrétion maligne d'androgènes surrénaliens (20%). Sont alors possiblement retrouvés à l'examen clinique :

- Un hirsutisme avec apparition d'un duvet de la lèvre supérieure, de poils sur le menton, sur la face antérieure du thorax ou sur la ligne blanche. Le score de Ferriman et Gallwey permet d'en apprécier l'intensité dans neuf territoires différents.
- Des lésions acnéiques du visage,
- Une alopécie avec des golfes temporaux et frontaux,
- Une hypertrophie clitoridienne,
- Un développement excessif de la musculature,
- Et des troubles des cycles menstruels.

Une hypersécrétion d'œstrogènes, plus rare, peut induire des métrorragies chez la femme ménopausée.

Chez l'homme à l'inverse, l'apparition d'une gynécomastie peut traduire une sécrétion maligne d'œstrogènes surrénaliens (10%).

Plus rarement, d'autres hormones stéroïdiennes peuvent être sécrétées, comme les minéralocorticoïdes. En plus d'une hypertension artérielle résistance aux traitements, des signes cliniques en lien avec une hypokaliémie peuvent être au premier plan comme :

- Une fatigabilité musculaire et des myalgies,
- Des épisodes d'arythmie cardiaque,
- Ou une tétraparésie pouvant aller jusqu'à l'arrêt respiratoire pour les formes les plus sévères.

Le caractère mixte de la sécrétion est un argument fort en faveur de la malignité de la lésion (35%), tout comme la rapidité d'installation des symptômes.

- La présence d'un syndrome tumoral. (30-40%)

Il regroupe l'ensemble des manifestations en lien avec la taille de la tumeur. Ainsi, une masse abdominale peut être retrouvée à l'autopalpation ou lors d'une visite médicale. Elle peut s'accompagner de douleurs abdominales si elle vient au contact de nerfs locorégionaux, ou encore de nausées et d'un transit ralenti selon ses rapports avec le tube digestif. Lorsque qu'elle devient plus invasive, elle peut donner lieu à une stase vasculaire qui peut être responsable de phénomènes thrombotiques.

Le diagnostic devant un syndrome tumoral se fait souvent plus tardivement que face à une tumeur sécrétante.

- La découverte d'un incidentalome surrénalien. (10-15%)

Il correspond à la mise en évidence d'une masse surrénalienne de façon fortuite, lors d'un examen d'imagerie fait pour une indication autre. Cette situation est relativement fréquente en population générale, et ne cesse d'augmenter en raison des progrès technologiques de nos appareils d'imagerie et de leur facilité de prescription.

En dehors du contexte oncologique, le corticosurrénalome n'est pas l'étiologie la plus fréquente d'un incidentalome surrénalien, mais fait partie des plus graves, motivant leur exploration systématique. Le tableau ci-joint permet d'avoir une vision globale des étiologies mises en causes :

Étiologies	Prévalence
Adénome non sécrétant	75 %
Adénome sécrétant : cortisol ou aldostérone	5 à 9%
Phéochromocytome	3 à 10 %
Corticosurréalome	4 %
Métastases	2,5 %
Autres...	Rares

c) Bilan hormonal

Bien que le bilan hormonal soit systématique en cas de suspicion clinique d'hypersécrétion hormonale ou d'incidentalome, sa normalité n'exclut pas le diagnostic de corticosurréalome. Cette évaluation est primordiale, car participe au pronostic en plus de contribuer au diagnostic étiologique.

L'évaluation de l'hypersécrétion de cortisol repose sur les tests suivants:

- Un test dynamique de freinage au Dectancyl 1 mg,
- Un dosage du cortisol libre urinaire sur 24h,
- Un dosage du cortisol salivaire à minuit,
- La réalisation d'un cycle du cortisol,
- Un dosage de l'ACTH afin de confirmer l'origine périphérique de l'hypersécrétion glucocorticoïde. Son dosage est important car prouve l'autonomie de la sécrétion hormonale lorsqu'il est effondré. En effet, il faut être attentif aux métastases surréaliennes qui peuvent mimer les corticosurréalomes.

Ensuite, il est nécessaire de faire le point sur les sécrétions androgéniques avec :

- Un dosage du SDHEA plasmatique,
- Un dosage de la 17-OH progestérone plasmatique,
- Un dosage de la Delta-4-androsténédione plasmatique,
- Et un dosage de la testostérone plasmatique.

Pour parfaire le bilan, il faut étudier la sécrétion oestrogénique par un dosage de 17 β -œstradiol uniquement chez l'homme ou chez la femme ménopausée.

Enfin, et même si elle reste exceptionnelle, la sécrétion minéralocorticoïde s'apprécie par :

- La recherche d'une hypokaliémie sur l'ionogramme sanguin, associée à une hyperkaliurèse.
- Le calcul du rapport Aldostérone/Rénine s'il existe une HTA ou une hypokaliémie en l'absence de traitement interférant avec le système rénine-angiotensine.

A visée différentielle, il ne faudra pas oublier d'éliminer un phéochromocytome, en réalisant un dosage urinaire sur 24h des catécholamines et dérivés méthoxylés. En effet, cela modifierait la conduite à tenir avant la chirurgie, puisqu'une préparation spécifique est nécessaire le cas échéant. Il faut noter qu'un niveau modérément élevé de métanéphrines restant inférieur à deux fois la norme, et peu cohérent avec une taille tumorale importante, peut se retrouver dans les corticosurrénales et n'est alors pas spécifique d'un phéochromocytome. **(2)**

d) Bilan d'imagerie

Trois examens d'imagerie peuvent être réalisés pour pouvoir se prononcer sur la nature de la lésion : un TDM thoraco-abdomino-pelvien ou une IRM et un PET scanner au 18-FDG. **(2)**

Les caractéristiques suivantes sur le **TDM** sont en faveur d'un corticosurrénalome :

- Une taille généralement supérieure à 4 cm,
- Une forme irrégulière et mal délimitée,
- Une densité spontanée supérieure à 20 UH, reflet d'un faible contenu lipidique, mais 30% des adénomes sont pauvres en graisse intracytoplasmique avec une densité élevée. **(4)**
- Un wash-out inférieur à 50 %, c'est-à-dire une vitesse d'élimination du produit de contraste lente 10 minutes après l'injection,
- Et une texture hétérogène, avec des plages de nécrose ou hémorragiques.

Le TDM thoraco-abdomino-pelvien permet également de déceler la présence d'éventuelles métastases. Leur recherche est indispensable dans le bilan pré-chirurgical, à différents niveaux anatomiques : locorégional en regard de la veine cave inférieure, des veines rénales, des aires ganglionnaires ou de la loge surrénalienne ; et à distance dans le foie, les poumons ou encore le péritoine, ce qui souligne la nécessité d'une imagerie thoraco-abdominale. Pour la région abdominale, le TDM et l'IRM ont chacun des avantages et des inconvénients, mais pour la région thoracique le TDM reste plus performant dans la détection de petites lésions pulmonaires. **(2)**

Une IRM cérébrale ne sera utile qu'en cas de symptomatologie évocatrice de métastases, tout comme l'imagerie osseuse qui ne sera effectuée que sur point d'appel clinique. **(5)** Il s'agit de localisations

rare de métastases, particulièrement chez les patients qui n'en présentent pas ailleurs.

Quant à la **scintigraphie marquée au 18-FDG**, la fixation surrénalienne évoque le caractère malin de la lésion. En effet, le radio-isotope est capté par les lésions malignes alors que les lésions bénignes n'en accumulent pas. Sa sensibilité varie de 93 à 100 % et sa spécificité de 80 à 100 % ce qui en fait un examen de choix. **(4)**

Il faut rester vigilant à un certain nombre de lésions surrénaliennes bénignes, notamment kystiques, infectieuses ou inflammatoires qui peuvent capter le radio-traceur et entraîner ainsi des faux positifs.

Au terme du bilan d'imagerie, une **classification tumorale TNM** est réalisée, établie par l'ENS@T. Elle est évaluée en préopératoire et définitivement fixée en postopératoire. **(6)**

Stades	Caractéristiques	Survie à 5 ans
Stade 1	Localisée à la surrénale et inférieure ou égale à 5 cm	66 - 82 %
Stade 2	Localisée à la surrénale et supérieure à 5 cm	58 - 64 %
Stade 3	Envahissement locorégional ou ganglion métastatique	24 - 50 %
Stade 4	Envahissement des organes adjacents ou à distance	0 - 17%

e) Bilan histologique

Macroscopiquement, il s'agit d'une tumeur irrégulière de poids élevé, souvent compris entre 500 et 1500 g. La nature corticosurrénalienne est appréciée par l'aspect histologique, complété par l'utilisation de marqueurs immunohistochimiques. Une tumeur du cortex est immunonégative pour la chromogranine A et positive pour mélan A, l'inhibine alpha, la calrétine ainsi que pour le facteur de transcription SF1 (Stéroidogenic Factor 1). Le marqueur SF1 est le plus intéressant, avec une spécificité de 100% et une sensibilité de 98% pour les tumeurs corticales. **(2)** La différence entre un adénome et un corticosurrénalome reste complexe car aucun marqueur isolé ne permet d'en faire la distinction. **(5)**

Le diagnostic de certitude reste un diagnostic histologique **(2)**, basé sur l'étude du « Score de Weiss ». Il se calcule sur la pièce tumorale complète, la biopsie étant contre-indiquée, non informative et avec un risque non négligeable de dissémination métastatique loco-régionale. Une biopsie ne sera envisagée qu'en cas de suspicion de maladie métastatique ou de lymphome. **(2)** Pour revenir sur le score de Weiss, il est développé à partir de plusieurs critères, dont le résultat, s'il est supérieur ou égal à 3, est significativement corrélé à la malignité de la tumeur. Au sein du réseau COMETE, ce diagnostic repose sur une double lecture des lames. Voici, présenté sous forme de tableau, un aperçu des 9 critères qui le composent :

9 critères histologiques	Degré	Score
Le grade d'atypie nucléaire	Modérée à sévère, c'est-à-dire les grades 3 et 4 de Führmann	1
L'index mitotique	Plus de 5 mitoses pour 50 champs	1
La présence de mitoses atypiques	Présentes	1
La présence de nécrose	Présente	1
L'invasion veineuse	Présente	1
L'invasion des sinusoides	Présente	1
L'invasion des capillaires	Présente	1
La proportion de cellules claires	Moins de 25%	1
La proportion d'architecture diffuse	Plus de 33%	1

Cette analyse anatomopathologique permet aussi de finaliser la classification pTNM, initiée via les examens d'imageries. Elle précise les marges de résections, allant de R0 en faveur d'une résection complète, à R1 microscopiquement incomplète, puis R2 macroscopiquement incomplète. Ce statut de résection, tout comme le stade pTNM, fait pleinement partie de l'évaluation pronostique. La survie à 5 ans est nettement meilleure après une chirurgie complète (50 %), que si elle est microscopiquement incomplète (20 %) ou macroscopiquement incomplète (15 %). **(6)** Ces éléments prônent la nécessité d'une exérèse par un chirurgien entraîné au sein d'un centre de référence expert.

A noter que l'indice Ki67 représente un marqueur d'activité proliférative sur les pièces anatomopathologiques, utilisé à visée pronostique. **(5)** Il correspond au pourcentage de noyaux marqués par l'anticorps Ki67, et un indice élevé signifie dès lors que les cellules cancéreuses se divisent rapidement. Un seuil de 10% est retenu comme

discriminant. Sa distribution inégale dans la tumeur justifie que l'analyse se fasse sur une pièce tumorale complète. Il constitue, avec la qualité de la résection, le facteur pronostique principal.

Le rapport final de l'anatomopathologiste se doit de faire apparaître l'ensemble des éléments déjà évoqués, avec :

- Le score de Weiss,
- L'indice Ki67,
- Le statut de la résection,
- Le stade de la tumeur
- Et les éventuelles atteintes ganglionnaires.

Enfin, une conservation via de l'azote liquide en biothèque est envisagée après consentement des patients, afin d'affiner la recherche sur de nouveaux marqueurs moléculaires diagnostics et pronostics.

f) Prise en charge thérapeutique

Plusieurs approches thérapeutiques se justifient, et sont à moduler en fonction du stade du corticosurréalome. La prise en charge est pluridisciplinaire, et les dossiers sont discutés en France au sein du réseau ENDOCAN-COMETE. Le groupe d'experts doit se réunir au moment du diagnostic initial, et dans le meilleur des cas à chaque stade de progression de la maladie. Il doit regrouper au minimum un endocrinologue, un oncologue, un radiologue, un chirurgien et un anatomopathologiste. L'utilisation de la télé médecine est encouragée pour les hôpitaux ne bénéficiant pas de telles compétences. (2)

- **L'approche chirurgicale** : permet le diagnostic du corticosurréalome et constitue le traitement de référence des corticosurréaumes localisés de stade 1 et 2, ainsi que certains stades 3. C'est le seul traitement curatif existant. Il est aussi recommandé

pendant la grossesse, quel que soit le trimestre. **(2)** Il consiste en une surrénalectomie en monobloc pour éviter toute effraction capsulaire, incluant la graisse péri-surrénalienne. La voie d'abord utilisée est classiquement une laparotomie, incluant un curage ganglionnaire péri-surrénalien et hilaire du rein homolatéral. **(2)** Il est parfois nécessaire de retirer une partie des organes adjacents pour obtenir une résection complète. Sont le plus souvent concernés la rate, la partie distale du pancréas, l'estomac, les reins, le foie, le colon, le diaphragme, la veine cave inférieure ainsi que la veine rénale gauche. La néphrectomie totale présente l'avantage de diminuer le risque de rupture capsulaire et permet une analyse fine de tous les ganglions, mais l'altération de la clairance rénale en résultant peut compromettre l'accès ultérieur à la chimiothérapie, ce pourquoi la néphrectomie partielle est le plus souvent préférée en cas d'invasion du rein. **(2)**

A noter que la chirurgie garde sa place dans les stades 4 afin de réduire le volume tumoral ou lorsqu'un projet curatif de l'ensemble des métastases est envisagé (chirurgie, radiothérapie interventionnelle, radiothérapie...).

Pour obtenir des résultats satisfaisants, elle doit être réalisée par un chirurgien entraîné, ayant à son actif au minimum 6 surrénalectomies annuelles. Une préférence de 20 surrénalectomies annuelle est même préconisée. De meilleurs résultats sont observés lorsque l'ensemble de l'équipe, incluant l'anatomopathologiste, est entraînée à cette chirurgie. **(5)**

Bien que la chirurgie ouverte soit la voie privilégiée, une intervention par coelioscopie semble sans danger et efficace lorsqu'effectuée par des chirurgiens expérimentés, pour des petites tumeurs sans invasion locorégionale et pour une taille inférieure à 6 cm. Le débat reste entier sur cette approche coelioscopique, devant la rareté des études comparatives prospectives. **(5) (2)**

Pour rappel, chez les patients présentant une hypersécrétion clinique ou subclinique de glucocorticoïdes, l'administration d'HYDROCORTISONE IV est indispensable en post-opératoire immédiat afin de prévenir le risque d'insuffisance surrénalienne. (2)

Le risque de rechute après résection complète reste entier, concernant plus de 50% de nos patients. La mise en place d'un traitement adjuvant à la chirurgie prend alors tout son sens.

- **L'approche adjuvante par radiothérapie externe** : est discutée de façon adjuvante à la surrénalectomie, lorsqu'il s'agit des stades 1 et 2 avec une résection chirurgicale incomplète ou au stade 3 systématiquement.(2) Elle permet de diminuer le taux de récurrences locales, mais pas le risque de métastases à distance. L'irradiation du lit tumoral doit débuter dans les trois mois qui suivent la chirurgie, avec une dose totale de 50 à 60 Gy. (2)

- **L'approche adjuvante par traitements locorégionaux** : est envisagée dans les corticosurrénalomes avancés ou récidivants. Elle inclut selon la localisation des métastases une chimio-embolisation, une thermoablation, une chirurgie ou une radiothérapie. La décision est individualisée selon la localisation, l'expertise locale hospitalière et les préférences des patients. (2)

- **L'approche adjuvante médicale** : est envisagée pour les patients à haut risque de rechute en parallèle de la chirurgie et de la radiothérapie, ou bien pour les patients en situation métastatique. Elle est à discuter au cas par cas si le risque de récurrence est faible, situation actuellement à l'étude dans l'essai de phase 3 ADUVIO. (2)

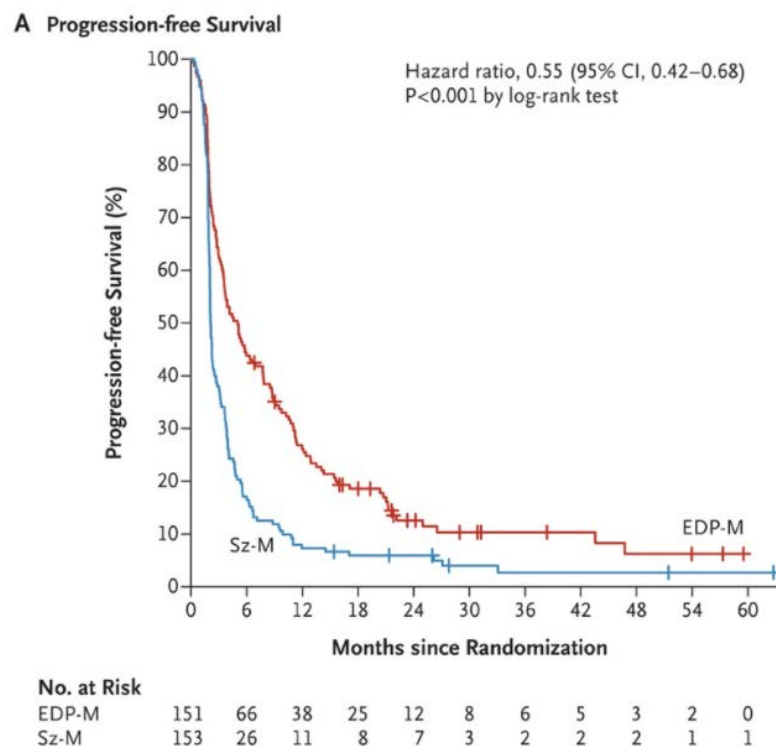
Le traitement par mitotane constitue la molécule de référence. C'est une drogue cytotoxique pour le cortex surrénalien via son action sur le métabolisme mitochondrial, qui inhibe aussi la stéroïdogénèse. Elle a

une double action, anti-tumorale et anti-sécrétoire. Nous en développerons les avantages et limites dans la troisième partie de l'exposé.

L'alternative est la mise en place de plusieurs chimiothérapies combinées au mitotane.

Une étude internationale randomisée (7) ,FIRMT-ACT, a objectivé la supériorité d'une polychimiothérapie associant la cisplatine, l'etoposide, la doxorubicine (EDP-M) et le mitotane par rapport à la streptozotocine associée au mitotane (Sz-M), en termes de survie.

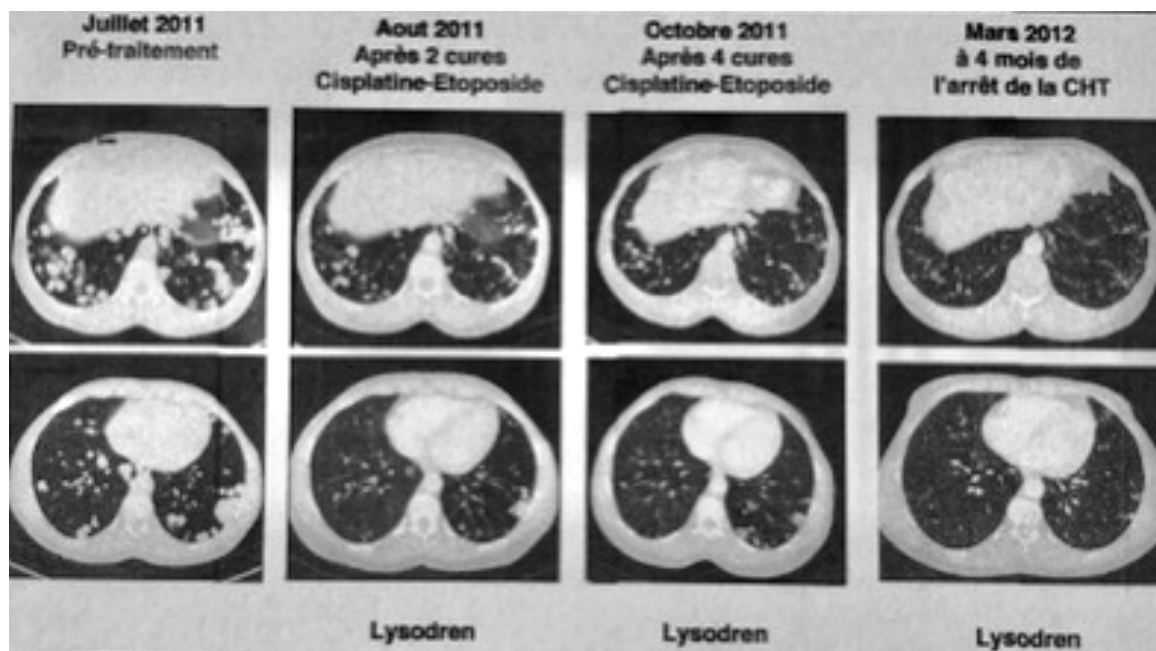
Cette étude a concerné 304 patients avec des corticosurrénalomes avancés ou métastatiques, et a comparé la survie sans progression de ces deux groupes, avec respectivement 5 et 2,1 mois pour le groupe EDP-M et Sz-M. La différence de survie globale n'a en revanche pas été significativement modifiée. Elle porte ainsi le protocole « EDP-M » en première ligne de chimiothérapie.



Chaque molécule appartient à une classe thérapeutique spécifique, celle des sels de platine pour la cisplatine, et celle des inhibiteurs de la topoisomérase pour l'étoposide et la doxorubicine.

En seconde ligne de chimiothérapie, les options envisageables sont : l'association gemcitabine + capecitabine ou bien la streptozocine qui appartient aux alkylants. La survie sans progression est par contre plus courte, avec une moyenne de 2 à 4 mois. Le mitotane est parfois maintenu en seconde ligne, en fonction de sa tolérance clinique. (5) Une étude rétrospective italienne menée chez 28 patients porteurs de corticosurrénalomes métastatiques en échec de traitement de 1^{ère}, 2^{ème} et 3^{ème} lignes retrouve une survie sans progression de 3,5 mois et une survie globale de 7,2 mois avec le témozolomide, ce qui est encourageant. (8)

La figure suivante montre un exemple de diminution objective des métastases pulmonaires au cours d'un traitement par mitotane, étoposide et cisplatine. (9)



- **L'approche par thérapies ciblées dans un futur proche :** qui regroupe des molécules qui s'intègrent dans une stratégie thérapeutique de « précision ». Elle s'appuie sur le fait que la tumeur présente des anomalies moléculaires qui lui sont spécifiques et s'inscrit dans une médecine de plus en plus personnalisée.

Il en existe plusieurs catégories : les anticorps monoclonaux injectables qui portent le suffixe -mab et se fixent sur les domaines extracellulaires des récepteurs, de plus petites molécules comme les inhibiteurs de tyrosine kinases reconnaissables par leurs suffixe -inib et les inhibiteurs de mTOR avec leurs suffixe -imus qui sont actifs par voie orale et agissent en intracellulaire.

Les inhibiteurs de tyrosine kinase vont agir en bloquant les protéines kinases, présentes soit comme récepteurs membranaires ou comme des protéines intra-cytosoliques. Pour rappel, la fixation de ces récepteurs à leurs ligands qui sont des facteurs de croissances, déclenche la croissance cellulaire et leur différenciation. L'auto-activation des récepteurs tyrosine kinase liée à l'acquisition d'anomalies génétiques au cours de l'oncogenèse est un phénomène fréquemment observé.

Différents types d'ITK présentent un intérêt :

- ⇒ Les inhibiteurs multi-tyrosine kinase. Ils ciblent en priorité le récepteur VEGFR2 du facteur de croissance endothélial VEGF et inhibent d'autres facteurs de croissance en parallèle. Une surexpression de ce récepteur a été mise en évidence dans les corticosurrénalomes, ce qui en fait une approche intéressante. Un niveau excessif de VEGF est corrélé à une densité microvasculaire accrue et donc à un pronostic plus défavorable.

Les molécules en cours d'essai sont le sorafénib, le sunitinib et le cabozantinib. **(10)**

⇒ Les inhibiteurs sélectifs de tyrosine kinase. Le deranzantinib actuellement à l'essai, peut être cité. Il inhibe spécifiquement le récepteur du FGF (facteur de croissance des fibroblastes). En effet, une amplification du gène de ce récepteur a été mise en évidence par technique d'hybridation chez 10,7% de patients porteurs d'un corticosurrénalome de stades avancés **(11)** suggérant une dérégulation de cette voie de signalisation possiblement impliquée dans la progression tumorale.

⇒ Les inhibiteurs de la voie de l'IGF (insulin like growth factor). Les ligands IGF1 et IGF2 vont stimuler le récepteur IGF1 et entraîner ainsi une prolifération cellulaire. Ce récepteur appartient à la famille du récepteur de l'insuline, avec lequel il partage plusieurs voies de signalisation. Il est souvent exprimé dans les corticosurrénalomes. **(12)** Les molécules existantes sont le NVP-AEW541 un inhibiteur de tyrosine kinase qui inhibe sélectivement l'IGF1R, le cixutumumab un anticorps monoclonal se fixant sur l'IGF1R et la metformine qui peut avoir un effet anti-tumoral direct par interaction avec l'IGF1R, cet effet ayant été montré *in vivo* chez la souris. **(13)**

⇒ Des inhibiteurs de mTor sont également à l'étude :

Le sirolimus, l'everolimus et le temsirolimus ont une action anti-proliférative *in vitro* et *in vivo* **(14)**, mais pas encore d'efficacité prouvée dans le corticosurrénalome.

⇒ Des inhibiteurs de la SOAT1 (stérol-O-acétyltransférase) comme le névanimib vont inhiber la stéroïdogénèse à faible dose et avoir un effet adrénolytique à doses plus élevées dans les études pré-cliniques. **(15)**

- **L'approche par immunothérapie dans un futur proche** : qui ne cible pas directement la tumeur, mais qui stimule le système immunitaire des patients afin qu'il lutte lui-même contre le cancer. Deux principales catégories de molécules en font partie :
 - ⇒ Les antagonistes de PD1. Sur le plan physiologique, le PD1 est un récepteur présent sur les cellules immunitaires, qui ralentit la réponse immunitaire après liaison de son ligand le PDL1. Un anticorps monoclonal dirigé contre PD1 bloque ainsi cette protéine et active la réponse immunitaire. Font partie de cette classe le pembrolizumab et le nivolumab.
 - ⇒ Les antagonistes de PDL1, qui empêche ce ligand de se fixer sur son récepteur et qui entraînent une levée d'inhibition immunitaire. L'avelumab a été étudié chez une cinquantaine de patients avec un taux de réponse objectives de 6%, de survie sans progression de 2,6 mois et de survie globale de 10,6 mois.
- (16)**

L'immunothérapie semble avoir des résultats modestes dans les études en cours, possiblement expliqués par l'immunodépression locale induite par la sécrétion glucocorticoïde. Ainsi, la mise en place de traitements visant à réduire cette sécrétion pourrait en améliorer l'efficacité.

- La prise en charge de l'hypersécrétion hormonale lorsqu'elle est présente et persistante après la chirurgie surrénalienne doit se faire en parallèle, compte tenu du retentissement majeur que l'hypercortisolisme peut avoir sur la qualité de vie des patients. **(2)**. De

même, un excès d'androgènes peut altérer la qualité de vie des femmes concernées.

A cet effet, le mitotane est capable de diminuer l'excès de stéroïdes mais son efficacité est retardée de plusieurs semaines.

D'autres inhibiteurs de la stéroïdogénèse sont ainsi utilisés, comme la métopirone, le kétoconazole ou l'osilodrostat. (5)

Dans tous les cas, la participation à des essais cliniques doit être encouragée à tous les stades. Ils constituent le principal support à l'amélioration des stratégies thérapeutiques, qui sont encore limitées pour le corticosurrénalome aujourd'hui. S'agissant d'une pathologie rare, l'inclusion du maximum de patients ne peut être que bénéfique. (2)

Un algorithme décisionnel a été proposé par le comité de cancérologie de l'association française d'urologie, avec une actualisation récente de 2018-2020.

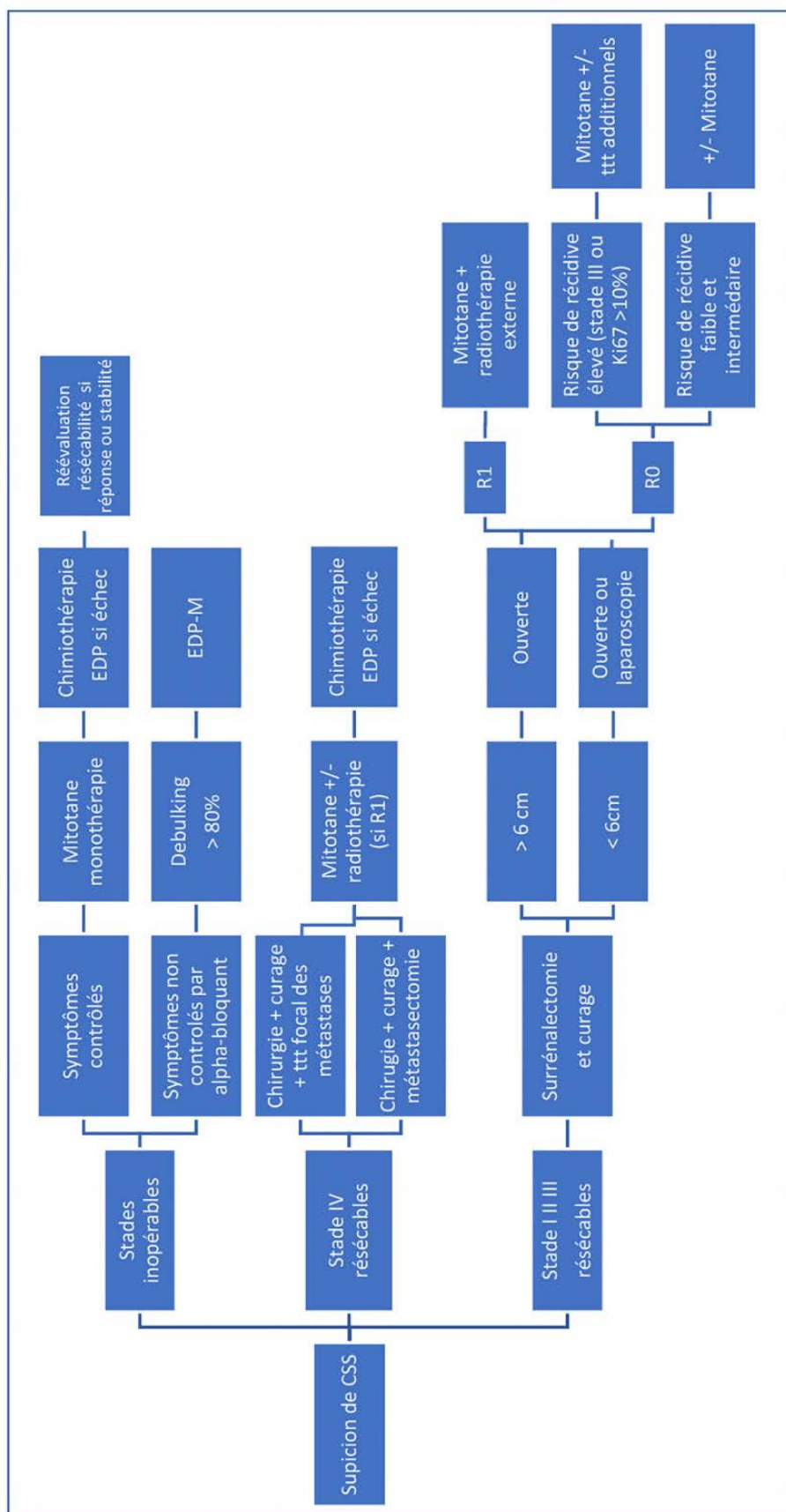


Figure 2. Algorithme décisionnel des CCS. ttt : traitement ; EDP : Etoposide-Doxorubicine-Cisplatine ; EDP-M : Etoposide-Doxorubicine-Cisplatine et Mitotane ; R0 : pas de tumeur résiduelle ; R1 : reliquat tumoral microscopique ; Ki67 : expression immunohistochimique du Ki-67).

g) Suivi ultérieur

Un suivi ad vitam est nécessaire, dont le rythme sera dicté par les différents éléments pronostiques et l'évolution clinique. Il n'existe pas de réel consensus, mais plusieurs propositions de suivi.

Après résection complète, un contrôle morphologique tous les 3 mois pendant 2 ans semble approprié, puis plus espacé tous les 3 à 6 mois pendant au moins 3 ans, puis individualisé. **(5)** **(2)** Les examens sur lesquels s'appuyer sont le TDM thoraco-abdomino-pelvien, ainsi que les dosages hormonaux. **(2)** La réalisation du PET-scanner peut se faire en alternance avec le TDM pour davantage de complémentarité.

La surveillance des corticosurrénalomes avancés ou métastatiques se fera à une fréquence plus rapprochée tous les 2 mois.

b. INSUFFISANCE THYREOTROPE

a) Définition

Il s'agit d'une forme clinique rare d'hypothyroïdie, c'est-à-dire d'un défaut de production d'hormones thyroïdiennes. Le terme thyroéotrope renvoie à son étiologie centrale, consécutive à un trouble anatomique ou fonctionnel hypothalamo-hypophysaire entraînant une diminution de synthèse de TSH. L'hypothyroïdie secondaire en est un synonyme, par opposition à l'hypothyroïdie primaire qui regroupe les atteintes thyroïdiennes directes et qui est beaucoup plus fréquente.

Sur le plan physiologique, la synthèse des hormones thyroïdiennes est sous la dépendance de la TSH hypophysaire (ou thyroéostimuline), qui elle-même dépend de la TRH hypothalamique (ou thyroéolibérine). En synthèse, la TSH, en se fixant à son récepteur membranaire thyroïdien, permet la synthèse des hormones thyroïdiennes T4 et T3 sur une protéine spécifique, la thyroglobuline. Après une captation d'iode via le symporteur iode/sodium (NIS) situé au pôle basal des cellules thyroïdiennes, puis une étape d'organification ou d'oxydation de l'iode en présence de la thyroperoxydase, permettant l'iodation de la thyroglobuline au pôle apical des cellules, donnant naissance aux hormones thyroïdiennes T4 et T3. La thyroïde synthétise la totalité de la T4 (ou thyroxine) et environ 20% de la T3 (ou triiodothyronine), dont les autres 80% proviennent de la désiodation périphérique de la T4. La

majorité des hormones thyroïdiennes est liée à des protéines de transport (Thyroxine Binding Globuline, transthyrétine, albumine), du fait de leur caractère hydrophobe. Seule la forme libre de la T3 (< 1%) est biologiquement active.

Sur le plan épidémiologique, les patients de tous âges sont concernés, sans prédominance sexuelle à l'inverse de l'hypothyroïdie périphérique. Les chiffres de prévalence s'accordent entre 1/16 000 et 1/100 000 habitants, soit une variabilité importante liée en particulier aux critères de dépistage de l'hypothyroïdie centrale néonatale (dosage de la TSH ou de la T4). **(17)**

b) Symptômes

Les manifestations de l'insuffisance thyroïdienne sont similaires à celles retrouvées dans l'hypothyroïdie périphérique. Elles sont souvent moins marquées, car l'hypothyroïdie est moins profonde par auto-activation du récepteur à la TSH. Parmi elles :

- Le syndrome d'hypométabolisme qui englobe une asthénie physique et intellectuelle, une frilosité, une constipation ainsi qu'une anorexie avec une prise de poids paradoxale.
- Les signes cutanés avec une dépilation de la queue des sourcils et des troubles des phanères,
- Les signes cardiologiques avec une bradycardie sinusale, et un assourdissement des bruits du cœur. La dyslipidémie associée

accélère l'athérosclérose coronaire, avec un risque non négligeable de démasquer une coronaropathie sous-jacente lors de l'instauration d'un traitement par levothyroxine.

L'infiltration myxœdémateuse n'est par contre pas retrouvée dans l'hypothyroïdie centrale. Des signes en lien avec une atteinte d'autres lignées antéhypophysaires sont potentiellement associés (signes d'insuffisance corticotrope, gonadotrope, somatotrope). (1)

c) Bilan hormonal

L'existence d'une insuffisance thyroéotrope doit être affirmée devant une concentration de T4 libre inférieure à la normale, avec une TSH inadaptée, c'est-à-dire normale, basse ou modérément élevée. Deux dosages sont nécessaires pour confirmer le diagnostic.

Pour les formes modérées d'insuffisance thyroéotrope, dans lesquelles la T4l est normale basse, le diagnostic est alors posé sur la cinétique de la T4 libre, soit une diminution de $\geq 20\%$ malgré une TSH basse ou normale ou une étude de la sécrétion nycthémérale de la TSH (avec disparition du pic nocturne de la TSH). (35, 36) Cette forme d'insuffisance thyroéotrope modérée peut avoir des répercussions cliniques, notamment une réduction des performances physiques et des conséquences métaboliques, d'où l'intérêt de son dépistage. Il s'agit des

recommandations issues du consensus européen sur l'insuffisance thyroïdienne (17).

Les diagnostics différentiels doivent être écartés, notamment :

- Une dyshormonémie des affections non thyroïdiennes (Euthyroid Sick Syndrome, syndrome de basse T3), en s'assurant de l'absence de situation aiguë concomitante, dans lesquelles la T3 libre est souvent abaissée alors qu'elle reste normale dans les insuffisances thyroïdiennes débutantes. (18) Il s'agit en fait d'un mécanisme adaptatif permettant d'épargner la consommation énergétique, en situation d'hypercatabolisme. Ces modifications des paramètres fonctionnels thyroïdiens sont variables, le plus souvent corrélés à la gravité de l'affection intercurrente non thyroïdienne et sont réversibles lors de la guérison des patients, et ne nécessitent pas de substitution par les hormones thyroïdiennes.
- Une anomalie moléculaire ou un déficit en TBG,
- La prise de médicaments diminuant ou altérant la sécrétion de TSH (glucocorticoïdes, metformine, dopamine, certains antiépileptiques, analogues de la somatostatine ...),
- Une prématurité entraînant la survenue plus tardive du pic de TSH.

d) Étiologies

Les causes d'insuffisance thyroïdienne sont multiples : elle survient à tous les âges et est le plus souvent acquise. Quelques formes congénitales existent, alors diagnostiquées à la naissance ou dans l'enfance.

Les principales origines sont :

- La présence de lésions invasives ou compressives de la tige pituitaire, regroupant les adénomes hypophysaires, les craniopharyngiomes, les méningiomes, les kystes de la poche de Rathke, les métastases ou encore les anévrismes carotidiens.
- La prise de traitements tels que le mitotane dans les corticosurrénales, ou les rétinoïdes en dermatologie indiqués pour les lymphomes cutanés à cellules T,
- Les antécédents de traumatismes crâniens,
- L'existence d'accidents vasculaires cérébraux,
- L'apparition d'une hypophysite,
- L'infiltration retrouvée dans la sarcoïdose, l'histiocytose X ou l'hémochromatose,
- Certaines pathologies infectieuses telles que la tuberculose ou la syphilis,
- L'insuffisance thyroïdienne fonctionnelle et transitoire après un épisode de thyrotoxicose majeur et de longue durée.

e) Bilan d'imagerie

L'IRM hypophysaire est l'examen de choix afin d'en préciser l'étiologie, et tout particulièrement pour éliminer une tumeur de la région sellaire.

f) Traitement

L'instauration d'une substitution ne peut s'envisager qu'une fois la fonction corticotrope évaluée. En effet, la prise d'hormones thyroïdiennes risquerait de précipiter un épisode d'insuffisance surrénalienne centrale en cas de déficit.

Une monothérapie par levothyroxine constitue le traitement de référence, conformément aux recommandations de l'ETA. **(17)** La prise se fait le matin, à jeun et à distance d'au moins deux heures de toute autre prise médicamenteuse. Sa demi-vie longue de 6 à 8 jours autorise une seule prise quotidienne. La monothérapie par T3 ou bithérapie par T3/LT4 ne font pas partie des recommandations, car nécessiterait plusieurs prises quotidiennes du fait de la demi-vie courte de la T3. **(19)** Un risque de surdosage non négligeable est également à craindre, étant la principale hormone active.

Le choix posologique dépend ensuite de l'âge, de l'importance de la symptomatologie et des comorbidités. Ainsi, les enfants nécessitent la prise de doses plus élevées que les adultes, afin d'assurer leur bon développement. Une diminution progressive des doses est envisageable

lors de la transition vers l'âge adulte. (17) La posologie est en général rapidement progressive, par paliers de 12,5 à 25 microgrammes.

En moyenne, il est admis :

- Une posologie de 1,2 à 1,6 microgramme/kg/jour chez les patients de moins de 60 ans,
- Une posologie plus faible de 1 à 1,2 microgramme/kg/jour chez les patients de plus de 60 ans ou chez les patients jeunes porteur d'une cardiopathie. (17) L'escalade posologique se fait beaucoup plus lentement, avec des paliers souvent plus réduits.

La surveillance thérapeutique se base sur la clinique en premier lieu, mais des dosages réguliers de T4 libre permettent un ajustement posologique optimal. La prise de sang doit se faire à distance de la prise de levothyroxine qui viendrait interférer dans le dosage, 4 heures de décalage au minimum sont nécessaires. L'objectif est de ramener la T4 libre dans le tiers supérieur de la normale. Dans un essai contrôlé randomisé de 2007 menée chez 29 patients avec un hypopituitarisme, ceux avec un taux de T4 libre dans la moitié supérieure de la norme avaient un meilleur score de Zulewski, reflet de la correction de la symptomatologie hypothyroïdienne (20), une amélioration de leur dyslipidémie et de leur composition corporelle. (21)

Les concentrations de TSH diminuent rapidement après l'initiation du traitement chez les patients avec une TSH non abaissée au diagnostic. (17) Ainsi, une valeur de TSH qui reste dans la norme peut signer une

insuffisance de substitution. En pratique, seul le dosage de la T4l est préconisé de façon annuelle.

La grossesse est une situation imposant une majoration posologique de 25 à 50%. D'autres situations cliniques nécessitent cet ajustement, dont :

- Un retard de développement chez le nouveau-né ou l'enfant,
- La période pubertaire,
- La prise de poids,
- La prise d'un traitement de substitution par la GH,
- La prise d'un traitement oestrogénique qui augmente la TBG,
- Et l'introduction de traitement ayant un impact dans l'absorption de la levothyroxine.

A l'inverse une diminution posologique est justifiée en cas de :

- Perte de poids,
- Présence de comorbidités cardiovasculaires,
- Age élevé,
- En post-ménopause.
- Un traitement par les androgènes.

c. MITOTANE et INSUFFISANCE THYREOTROPE

a) Caractéristiques et mode d'action du mitotane

Chimiquement, le mitotane ou o,p'-DDD, est appelé « chloro-1 [dichloro-2,2(chloro-4-phényl)-1-éthyl]-2 benzène ». Il s'agit d'une molécule dérivée d'un insecticide, le DDD, lui-même dérivé d'un pesticide le DDT ou dichlorodiphényltrichloroéthane, synthétisé par Othmar Zeidler en 1874. Il a été mis en évidence 3 principaux isomères du DDD, c'est-à-dire 3 molécules possédant la même formule brute mais avec des formules stéréochimiques différentes : l'o,p' – DDD qui serait la forme responsable d'une atrophie surrénalienne, l'm,p' – DDD et le p,p' – DDD. (22)

Historiquement, cet effet adrénolytique a d'abord été mise en évidence chez le chien dans les années 1940, puis la première étude chez l'homme a eu lieu en 1953. C'est finalement en 1957, qu'un effet anti-tumoral est retrouvé chez les patients porteurs d'un corticosurréalome. (23)

Il se place en tant que thérapeutique de référence dans la gestion des corticosurréalomes à haut risque de récurrence, et s'initie après discussion pluridisciplinaire lorsque celui-ci est faible ou intermédiaire. L'essai randomisé ADJUVO actuellement en phase 3, vise à en évaluer l'intérêt dans le cadre du faible risque et du risque intermédiaire de

récidive. Il a également une place centrale dans la prise en charge de la maladie avancée et métastatique, seul ou en association avec une chimiothérapie. Il est alors à initier le plus rapidement possible. (2)

Le mitotane est aujourd'hui de délivrance uniquement hospitalière, en comprimés de 500 mg, commercialisé sous le nom de Lysodren. L'obtention de l'AMM européenne s'est faite en 2004, avec auparavant un statut de médicament orphelin. Initialement disponible sous forme de poudre conditionnée en gélules par l'AP-HP, il s'agit aujourd'hui de comprimés. Sa prescription est réservée aux spécialistes de l'endocrinologie, de l'oncologie, de la médecine interne et de la pédiatrie. Plusieurs prises journalières sont recommandées, monitorées par la concentration efficace visée et la tolérance de la molécule. Il est classique de débiter à de faibles doses de 1 à 2g, puis de les augmenter progressivement pour atteindre une mitotanémie entre 14 et 20 mg/l.

Son mécanisme d'action n'est pas clairement établi à ce jour, mais il serait double, avec d'un côté une inhibition de la stéroïdogénèse et de l'autre une action lytique surrénalienne. Pour la stéroïdogénèse, il agirait sur les zones fasciculée et réticulée en inhibant la chaîne de synthèse du cortisol et de l'aldostérone à différents niveaux : en regard de l'enzyme de clivage de la chaîne latérale du cholestérol (CYP11A1), de la 3- β -hydroxystéroïde déshydrogénase (3 β -HSD), de la 11- β -

hydroxylase (11 β -H) (CYP11B1), et de l'aldostérone synthase (ou 18-hydroxylase) (CYP11B2).

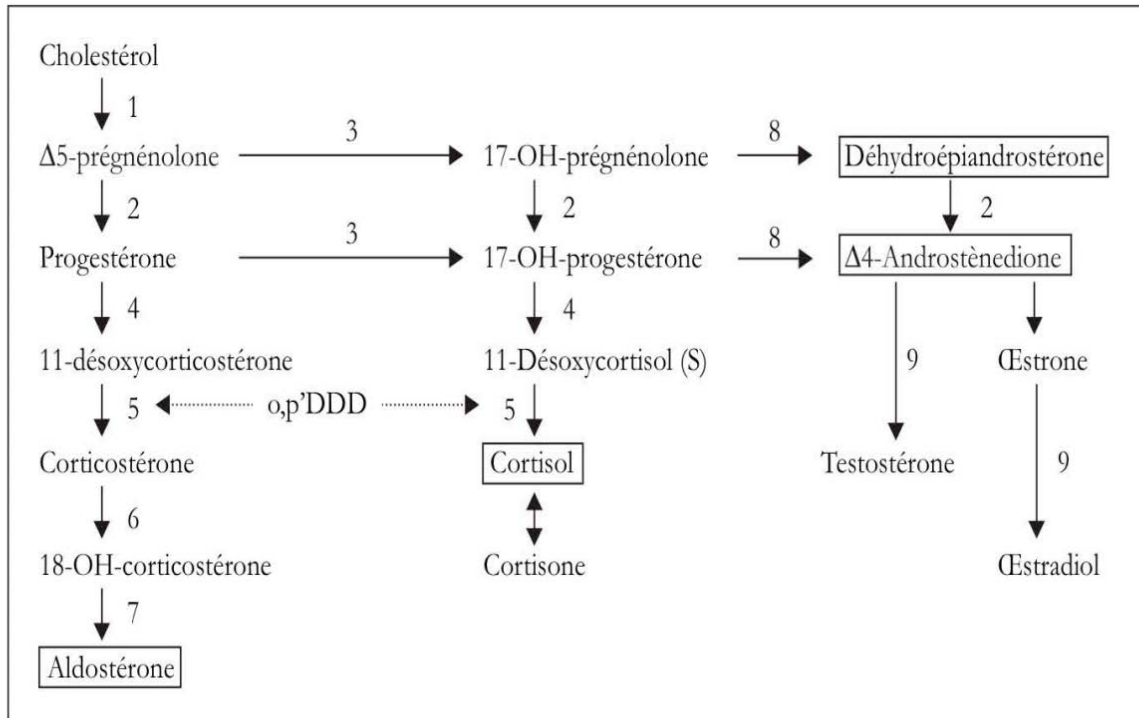


Figure 3 : Biosynthèse des hormones surrénaliennes (Bacchetta and Droz, 2005)

- | | |
|---------------------------------------|--|
| 1. desmolase | 5. 11 B hydroxylase |
| 2. 17 α-hydroxylase | 6. 18 hydroxylase |
| 3. 3 B hydroxystéroïde déshydrogénase | 7. 18 hydroxystéroïde déshydrogénase |
| 4. 21 hydroxylase | 8. 17, 20 lyase |
| | 9. 17 B hydroxystéroïde déshydrogénase |

La sensibilité à l'action du mitotane est différente selon les zones surrénaliennes, avec une sensibilité importante pour la zone réticulée, intermédiaire pour la zone fasciculée et faible pour la zone glomérulée. En parallèle, l'effet cytolytique observé avec atrophie et fibrose des

zones surrénaliennes serait lié à une altération des fonctions mitochondriales. Dès la 12^e heure d'administration, une dégénérescence mitochondriale est visualisée en microscopie électronique. (25)

Son métabolite majeur actif serait l'o,p- DDA ou 1-(ochlorophényl)-1-(p'-chlorophényl) acide acétique. Il serait à l'origine d'un autre métabolite inactif, l'o,p' DDE ou 1-(o-chlorophényl)-1-(p'-chlorophényl)-2,2-dichloroéthène. (24)

Au plan pharmacologique, son absorption a lieu dans l'intestin. Sa biodisponibilité est faible, avoisinant 35% selon les patients, avec une amélioration considérable par l'absorption concomitante de graisses. (24) Des travaux ont été menés par Moolenaar en 1981, pour évaluer l'impact de l'alimentation sur la biodisponibilité du mitotane.

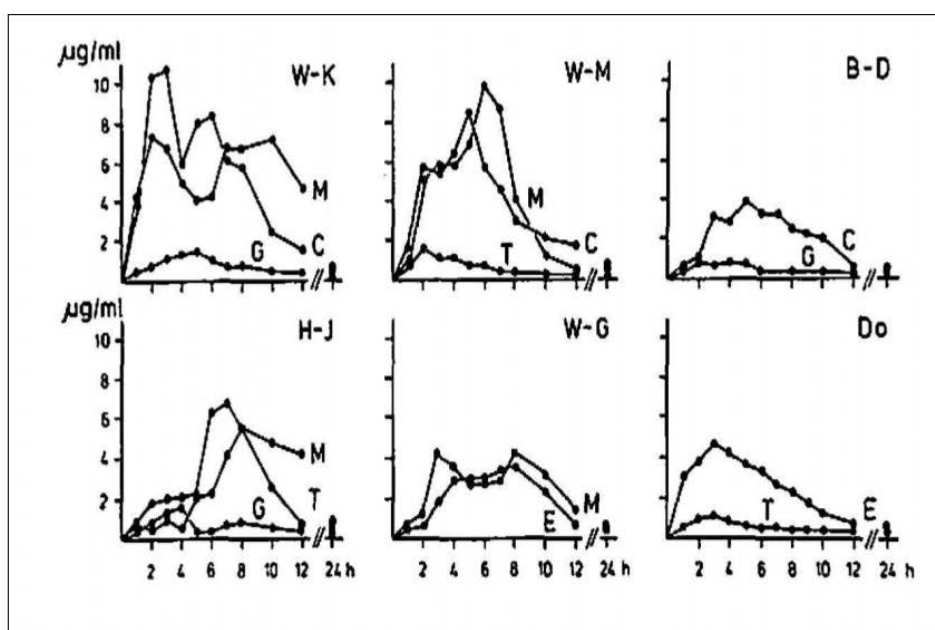


Figure 4 : Concentration plasmatique (mg/l) du mitotane en fonction du temps (h) après administration orale unique de 2g chez 6 patients atteints de carcinome. (M : Lait, C : Chocolat, T : Comprimé, G : Granulés, E : Emulsion) (Moolenaar et al., 1981)

(26) La molécule a été administrée sous différentes formes et dans du lait, du chocolat ou dans une émulsion lipidique. Le mélange avec du lait semble fournir la meilleure absorption, tel que visualisé sur les graphiques suivants.

Après absorption, le pic plasmatique est obtenu en 3 à 5 heures. Sa longue demi-vie, de 156 jours en moyenne, ainsi que sa toxicité élevée font de la surveillance biologique régulière un élément indispensable, afin de guider au mieux l'ajustement posologique. Sa fenêtre thérapeutique se situe entre 14 et 20 mg/l, une zone très étroite parfois difficile à obtenir. **(27)** L'introduction du traitement se fait de façon progressive, monitorée par la tolérance clinique au premier plan et cette fenêtre biologique en parallèle. **(2)** Il existe une certaine latence d'action, avant d'atteindre la cible thérapeutique voulue.

Son caractère lipophile explique sa répartition préférentielle dans les tissus riches en graisses, tels que les surrénales, le tissu adipeux, le foie et le système nerveux central, et ainsi les effets indésirables potentiels qui en découlent. Il est libéré dans la circulation sanguine depuis ces sites de stockage bien après l'interruption du traitement, ce qui peut expliquer des discordances entre une mitotanémié qui augmente et des posologies que l'on diminue. Une surveillance régulière est indispensable tous les deux mois après son arrêt, et d'autant plus accrue que le patient est en surpoids. **(28)**

Ses voies d'élimination sont multiples, avec une prédominance digestive, puis urinaire et enfin biliaire.

La prise concomitante d'une **substitution par HYDROCORTISONE** est indispensable pour éviter toute insuffisance surrénalienne aigue. Sa posologie est revue à la hausse en comparaison à une substitution classique, du fait de l'activité enzymatique du mitotane. Une dose comprise entre 80 et 100 mg par jour est préconisée. (27) et (2) Dans des situations aiguës de chocs, de traumatismes, ou d'infections graves, les patients devront suspendre le traitement par Lysodren, avec le plus souvent une substitution intraveineuse par hydrocortisone à débiter en urgence, car la reprise de la sécrétion n'est pas immédiate. Une carte de patient à risque d'insuffisance surrénalienne aigue sera remise à l'initiation du traitement à chaque patient. (28) La sécrétion minéralocorticoïde est moins perturbée du fait de la moins grande sensibilité de la zone glomérulée à l'action du mitotane. Il convient de surveiller tout de même la concentration de rénine, de l'ionogramme et la TA tous les 6 mois afin de pouvoir introduire de la fludrocortisone si la rénine se majorait.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus vis-à-vis de la **durée optimale** de traitement. Une période minimale de deux ans est préconisée, du fait du nombre plus élevé de récives précoces. A l'inverse, une durée supérieure à 5 ans n'est pas recommandée, stade

auquel les récurrences sont rares, sauf en cas de situation métastatique avec maladie persistante.

La liste conséquente des **effets indésirables** possiblement induit implique une gestion minutieuse de la balance bénéfice/risque pour poursuivre le traitement, et une individualisation de sa durée. Ils constituent la première cause de mauvaise compliance thérapeutique. Parmi les plus fréquents, sont retrouvés :

- Des troubles digestifs à l'initiation, tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées, une anorexie ou un inconfort épigastrique, qui sont souvent résolutifs lors de la diminution des doses.
- Des troubles neurologiques surtout en cas de surdosage (> 20mg/l), avec des paresthésies, vertiges, une somnolence, un état confusionnel, ou bien des polynévrites. Aucun antidote n'est alors disponible et une surveillance clinique couplée à une diminution, voire un arrêt thérapeutique est nécessaire. La dialyse ne sera pas efficace compte tenu de son caractère lipophile.
- Des macro-kystes ovariens bénins chez les femmes en période de pré ménopause. Des cas exceptionnels de complications ont été signalés (torsions, ruptures). Une information ciblée doit être donnée à ces femmes pour qu'elles puissent consulter si

apparaissent des saignements gynécologiques ou des douleurs pelviennes inhabituelles en cours de traitement. Un suivi échographique est également conseillé. **(28)**

- Au niveau biologique, les dyslipidémies sont fréquentes et sensibles au traitement par les statines. Les perturbations du bilan hépatique permettent de s'assurer de l'observance du traitement, car elles sont quasi-constantes. Une leucopénie peut survenir, nécessitant une surveillance régulière de la numération formule sanguine. Le temps de saignement plus allongé que la moyenne doit être pris en considération en cas de chirurgie. Il faut noter aussi une élévation des protéines de liaisons, pouvant perturber l'interprétation des résultats hormonaux.

Les contre-indications sont essentiellement représentées par l'hypersensibilité à la molécule, l'allaitement et l'association à la spironolactone puisqu'un cas de baisse d'efficacité, dont le mécanisme reste inconnu, avait été rapporté.

Il n'existe que peu de données **chez les femmes enceintes**, mais quelques cas d'issues défavorables suggèrent une évaluation au cas par cas chez ces patientes, selon leur balance bénéfice-risque. Une contraception reste ainsi obligatoire chez les femmes en âge de procréer pendant la durée du traitement et dans les quelques mois qui suivront, aussi longtemps que la mitotanémie sera détectable. Une consultation

spécialisée pourra leur être proposée dans un but de préservation de la fertilité. (28)

Il convient d'être vigilant lors de toute introduction médicamenteuse, compte tenu du **risque d'interaction** lié à l'effet inducteur de CYP3A4, notamment avec les anticonvulsivants, la griséofulvine, la rifampicine ou le millepertuis. Un suivi étroit doit être proposé aux patients traités par anticoagulants oraux. Cet effet d'induction enzymatique peut persister plusieurs mois après l'arrêt du traitement.

b) Revue de la littérature sur mitotane et hypothyroïdie

Les données de la littérature ne sont pas nombreuses vis-à-vis du mitotane et de son action sur le profil hormonal thyroïdien. Néanmoins, quelques études et cas cliniques ont été décrits.

Deux **cas cliniques** ont été rapportés au CHU de Nîmes. (29)

Le premier concerne une patiente de 57 ans, porteuse d'un corticosurrénalome de stade IV, diagnostiqué sur un bilan de constipation et opéré en 2007. Il devient malheureusement métastatique en 2014. 15 mois après la prise de mitotane, est découverte une hypothyroïdie d'allure centrale avec sur le bilan hormonal une TSH à 1,27 mUI/l, une T4l diminuée à 8,6 (12-22) pmol/l et une T3l dans les valeurs basses à 3,6 (3,1-6,8) pmol/l. Une substitution par 1,6

microgrammes/kg/jour de levothyroxine a permis une amélioration de l'état général.

Le second cas intéresse un patient de 32 ans, porteur d'un corticosurrénalome de stade IV, diagnostiqué en 2015. Traité par mitotane depuis 5 mois, le bilan thyroïdien retrouve une T4l basse à 11,7 (12-22) pmol/l avec une TSH à 1,48 mUI/l et une T3l normale à 5,1 pmol/l (3,1-6,8).

Ensuite, une série italienne (30) a étudié in vivo, chez 5 patientes porteuses d'un corticosurrénalome traitées par mitotane, le profil de TSH, la T3l et la T4l en comparaison à un groupe de femmes contrôles saines. L'activité sécrétoire des cellules thyroïdées a été évaluée à l'aide d'un test standard de TRH (200 microgrammes) dans le groupe de patientes traitées par mitotane, le groupe contrôle et un groupe présentant une hypothyroïdie centrale. Les résultats retrouvent chez les patientes traitées par mitotane des taux de T4l abaissés, contemporains d'une TSH et d'une T3l normales. Une réponse moins importante au test à la TRH a été observé dans le groupe des patientes traitées par mitotane versus les patientes saines mais moindre que chez les patients avec une insuffisance thyroïdienne : la variation de TSH (c'est-à-dire la différence entre la TSH de base et la TSH post stimulation par la TRH) est de 365 dans le groupe traité par mitotane, 1237 dans le groupe contrôle et 132 dans le groupe avec une hypothyroïdie centrale. Le

profil des patientes traités par mitotane se rapproche donc de celui de l'hypothyroïdie centrale.

Une revue canadienne rétrospective très récente de 1995 à 2019, de J.Poirier, a permis aussi de mieux caractériser l'hypothyroïdie des patients traités par mitotane. **(31)** Cette revue mono centrique porte sur une cohorte de 104 patients porteurs de corticosurrénales, dont 84 ayant reçu un traitement par mitotane. Les données ont été complètes pour 45 des 84 patients concernés, c'est-à-dire qu'une surveillance biologique thyroïdienne était disponible au minimum tous les 3 mois durant leur suivi. Les résultats montrent que 22% (soit 10 patients sur les 45) recevaient de la levothyroxine avant pour une hypothyroïdie périphérique, 4,4 % (soit 2 patients) ont gardés une fonction thyroïdienne normale durant tout le suivi, et la majorité 73.3 % (soit 33 patients) a présenté une hypothyroïdie ayant nécessité une supplémentation. Les profils thyroïdiens étaient compatibles avec une hypothyroïdie centrale, c'est-à-dire une T4l basse avec TSH inappropriée chez 22 des 33 patients. 6 patients sur ces 33 ont présentés une élévation de la TSH avec une T4l à la limite inférieure de la normale.

La distribution chronologique de la survenue de l'hypothyroïdie était de 21,2% (soit 7 patients) à moins de 3 mois, de 15,2% (soit 5 patients) entre 3-6 mois, de 21,2% (soit 7) entre 6-9 mois, de 15,2% (soit 5 patients) entre 9-12 mois et de 9,1% (soit 3 patients) au cours de la

deuxième année de traitement. A noter que dans 5 cas sur 33, le moment exact de l'apparition d'une hypothyroïdie était indéterminé.

Cette revue souligne, comme les données précédentes, l'intérêt d'une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne, particulièrement au cours de la première année de traitement, chez les patients traités par mitotane.

Un quatrième article, paru sous forme de poster en 2016 (32), cherchait à déterminer si la diminution de T4l observée au cours du traitement par mitotane est liée à une simple interférence de dosage ou à une véritable perturbation de l'axe thyroïdienne. Pour ce faire, le sérum de 31 patients traités par mitotane porteurs de corticosurrénales pour 22 d'entre eux ou de syndrome de Cushing pour les 9 restants, a été analysé avec des dosages notamment de op' DDD, op' DDE, bilans thyroïdiens, et TBG.

Comme illustré sur le tableau n°3, l'ajout de quantités croissantes d'op' DDD et d'op' DDE in vitro n'a pas eu d'influence sur le dosage de TSH, T3l et T4l.

In vivo par contre, tel que décrit sur le tableau n°4, est mis en évidence une diminution de la T4l mais non significative (-0.16 , $p = 0.24$), alors que la TSH et la T3l restent stables. Le taux d'op DDD est négativement

corrélé à celui de rT3 (-0.36, $p = 0.013$) et positivement à celui de la TBG (+ 0.43, $p=0.0016$).

	LT3 pmol/L		LT4 pmol/L		TSH mUI/L	
	Pool 1	Pool2	Pool 1	Pool2	Pool 1	Pool2
op'DDD (mg/L)						
0	3.7	9.9	11.0	27.2	0.49	6.51
5	3.7	10	11.4	28.6	0.48	6.69
10	3.8	9.8	12.0	27.9	0.48	6.83
20	3.7	9.5	11.8	27.3	0.49	6.63
40	3.6	9.5	11.3	27.4	0.48	6.65
Op'DDE (mg/L)						
0	3.7	9.9	11.0	27.2	0.49	6.51
5	3.7	10	11.7	27.6	0.48	6.65
10	3.8	9.9	10.9	27.4	0.47	6.57
20	3.5	9.9	10.9	27	0.48	6.70
40	3.7	9.8	12.0	27.4	0.45	6.46

3) Increased levels of mitotane (op'DDD) or its metabolite op'DDE have no influence on LT3, LT4 and TSH levels *in vitro*

Serum levels	Control group ($m \pm 2ds$)		Under op'DDD ($m \pm 2ds$)	Correlation with mitotane levels
FT4 pmol/L (ref val: 11-23)	16.4 $\pm$ 4.1		15.8 $\pm$ 6.4	Negative (-0.16, $p = 0.24$)
FT3 pmol/L (ref val : 3-7)	5.3 $\pm$ 1.5		4.06 $\pm$ 1.9	Non significative
TSH mUI/L (ref val: 0.4-4)	2.8 $\pm$ 1.1		3.0 $\pm$ 1.5	Non significative
TBG mg/L (ref val : 14-31)	18.7 $\pm$ 10		21 $\pm$ 11	Positive (+0.43, $p = 0.0016$)
rT3 ug/L (ref val : 0.08-0.4)	0.22 $\pm$ 0.13		0.11 $\pm$ 0.1	Negative (-0.36, $p = 0.013$)

4) Both FT4 and rT3 tend to decrease when patients are treated with mitotane(op'DDD) while TBG tends to increase and FT3 is non affected (ref val = reference values)

Ces résultats montrent que l'op'DDD et l'op'DDE n'ont aucune influence sur les dosages in vitro de T4l, T3l et TSH. Le mitotane pourrait augmenter in vivo la TBG, diminuant ainsi les niveaux de T4l,

mais de manière modérée. L'augmentation des niveaux de rT3 alors que les niveaux de T3l sont inchangés, suggère que le mitotane pourrait aussi moduler l'activité des désiodases.

Une autre étude prospective menée en Italie (33), par M. Terzolo, a évalué les effets indésirables du traitement par mitotane en essayant de les corrélés à la mitotanémie. 17 patients majeurs ont été inclus, recevant du mitotane après un premier traitement chirurgical radical de 1995 à 2005. Leurs caractéristiques sont exposées dans le tableau n°1 qui suit.

Table 1 Baseline characteristics of the patients

Characteristic	Overall series (n= 17)	Patients with recurrent ACC (n= 6)
Age (year)		
Median	36	29.5
Range	22–58	22–55
Sex (N., %)		
Men	7 (41%)	3 (50%)
Women	10 (59%)	3 (50%)
Tumor stage (N., %)		
I	1 (6%)	1 (17%)
II	12 (70%)	3 (50%)
III	3 (18%)	1 (17%)
IV	1 (6%)	1 (17%)
Tumor size (cm)		
Median	11	14
Range	5.5–24	5.5–24
Functional status (N., %)		
Functional tumors	11 (65%)	4 (67%)
Glucocorticoids ± androgens	7 (64%)	3 (75%)
Androgens	3 (27%)	1 (25%)
Aldosterone	1 (9%)	–
Non-functional tumors	6 (35%)	2 (33%)
Weiss score (N.)		
Median (range)	6 (3–9)	7.5 (4–9)

La surveillance s'est faite sur le plan clinique et biologique, avec monitoring des concentrations de mitotane tous les 3 mois jusqu'à la fin

de l'étude en 2007. La figure n°1 ci-dessous retrace l'évolution de la concentration de mitotane durant la 1^{ère} année chez ces 17 patients.

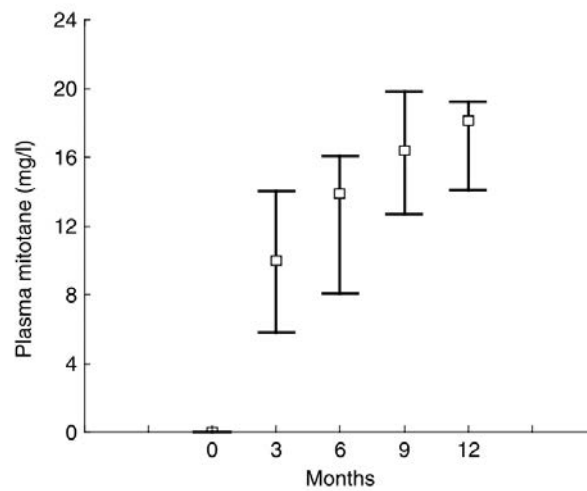


Figure 1 Plasma mitotane concentrations (mg/l) recorded during 1 year of treatment with a mitotane low-dose regimen in 17 patients. Data are expressed as median $\square$ and 25–75th percentile ($P=0.001$ at Friedman's ANOVA for repeated measurements).

En termes de résultats, est noté une perturbation de la fonction thyroïdienne mimant une hypothyroïdie centrale, avec une diminution significative de la T4l sans impact significatif sur les taux de TSH et de T3l. La diminution de T4l observée est inversement corrélée aux concentrations de mitotane, et particulièrement importante les trois premiers mois. Pour illustrer ces propos, le tableau n°3 montre des taux de T3l stables durant la première année et la figure n°3 ceux de TSH qui le sont aussi et ceux de T4l qui diminuent.

Table 3 Biochemical effects of adjuvant mitotane treatment

Variable	Baseline	+ 3 months	+ 6 months	+ 9 months	+ 12 months
DHEAS (μg/dl)	74* 15–425	33* 5–133	15* 5–36	15* 5–147	15* 9–83
Aldo (pg/ml)	51 42–410	64 50–400	62 37–306	50 25–490	77 37–270
PRA (ng/ml/h)	1.1 0.3–2.1	0.8 0.4–16	1.6 0.3–8	0.8 0.5–6	1.1 0.2–5
ACTH (ng/ml)	34 10–148	159 14–1230	133 32–1472	152 26–1155	81 19–1006
S (ng/ml)	1 0.6–2.6	4.3 2–15.4	4 0.6–13.8	3.6 0.5–16.4	3.4 0.5–9.5
FT3 (pg/ml)	3.1 2.4–6.9	2.8 2.2–4.2	2.6 1.6–3.5	2.6 2.2–4	2.6 1.9–3.6

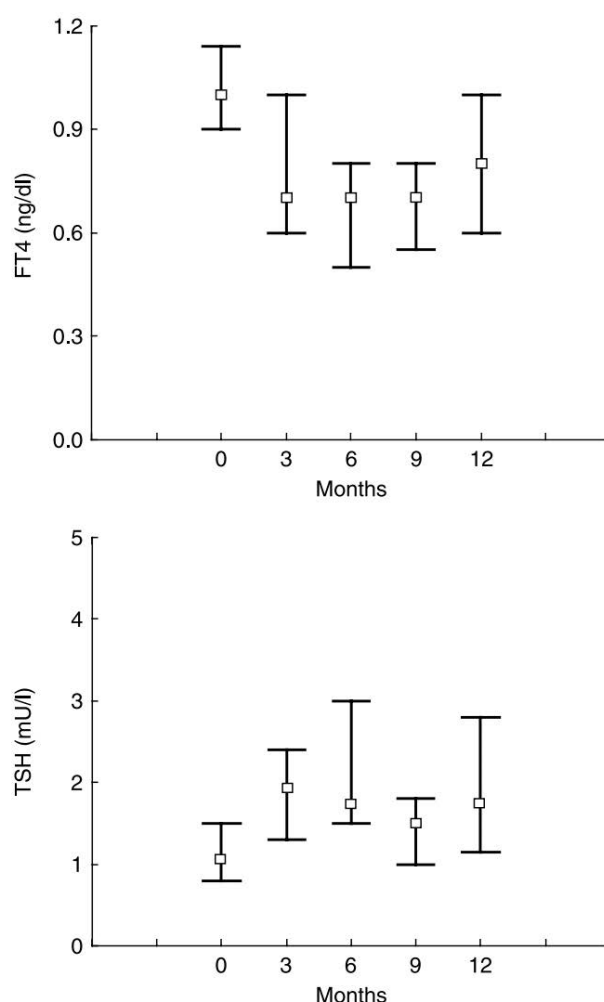


Figure 3 FT4 concentrations (ng/dl; upper panel) and TSH concentrations (mU/l; lower panel) recorded during 1 year of treatment with a low-dose mitotane regimen in 13 evaluable patients. Data are expressed as median $\square$ and 25–75th percentile (FT4, $P=0.01$ at Friedman's ANOVA for repeated measurements).

Pour parfaire cette revue de la littérature, un dernier article italien (34) avait pour objectif de savoir si l'hypothyroïxinémie obtenue au cours du traitement par mitotane était liée à une interférence de dosage au laboratoire ou bien à un effet direct de la molécule sur l'axe hypothalamo-hypophysaire.

Une analyse du sérum de 34 patients a été réalisée, avec évaluation initiale de la fonction thyroïdienne. Dans le groupe, étaient retrouvés 6 patients en hyperthyroïdie, 6 patients en hypothyroïdie et 22 patients en euthyroïdie. Après adjonction progressive de mitotane dans les prélèvements sériques, une nouvelle évaluation des paramètres thyroïdiens a été effectuée, qui ne retrouve pas de différence significative avec les dosages avant mitotane. Ces premiers résultats sont donc en faveur de l'absence d'interférence de dosage en présence de mitotane, comme souligné dans le tableau n°1.

TABLE 1. Thyroid function evaluation in 34 patients' sera before and after adding mitotane at the indicated concentrations

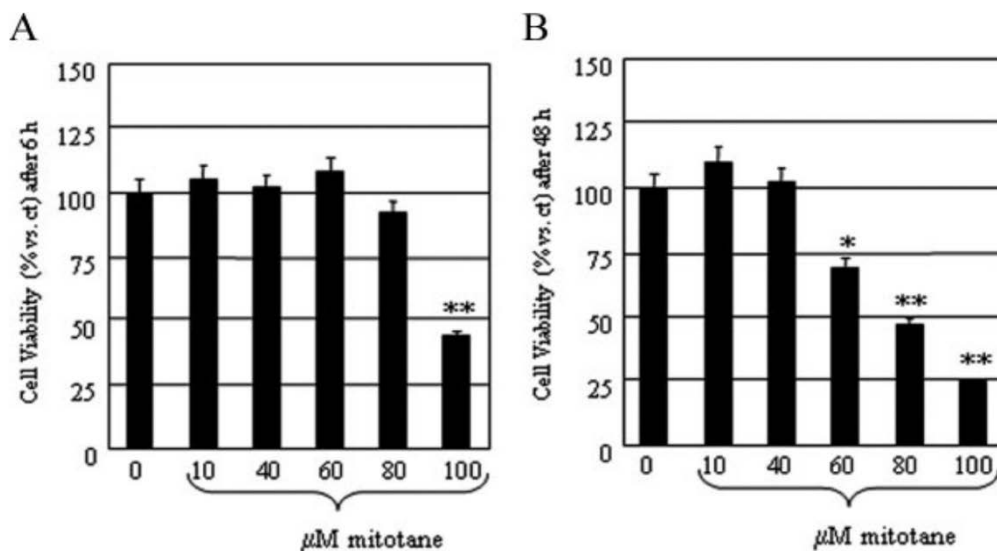
Mitotane	mg/liter	0	5	10	20	40
	μM	0	15.6	31.2	62.5	125
Hypothyroid (6)	TSH mIU/ml	32.32 $\pm$ 10.25	33.12 $\pm$ 10.41	32.82 $\pm$ 10.31	33.01 $\pm$ 10.41	32.54 $\pm$ 10.50
	FT ₃ pg/ml	1.90 $\pm$ 0.12	1.83 $\pm$ 0.10	1.82 $\pm$ 0.07	1.77 $\pm$ 0.09	1.78 $\pm$ 0.07
	FT ₄ ng/dl	1.03 $\pm$ 0.01	1.04 $\pm$ 0.02	1.08 $\pm$ 0.01	1.04 $\pm$ 0.02	1.07 $\pm$ 0.01
Hyperthyroid (6)	TSH mIU/ml	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01	0.05 $\pm$ 0.01
	FT ₃ pg/ml	4.94 $\pm$ 0.47	4.72 $\pm$ 0.51	4.61 $\pm$ 0.49	4.73 $\pm$ 0.51	4.65 $\pm$ 0.49
	FT ₄ ng/dl	2.16 $\pm$ 0.27	1.96 $\pm$ 0.14	2.28 $\pm$ 0.24	2.32 $\pm$ 0.26	2.38 $\pm$ 0.29
Euthyroid (22)	TSH mIU/ml	2.04 $\pm$ 0.17	2.10 $\pm$ 0.17	2.09 $\pm$ 0.17	2.09 $\pm$ 0.17	2.09 $\pm$ 0.17
	FT ₃ pg/ml	3.30 $\pm$ 0.09	3.26 $\pm$ 0.07	3.21 $\pm$ 0.08	3.23 $\pm$ 0.07	3.22 $\pm$ 0.07
	FT ₄ ng/dl	1.31 $\pm$ 0.03	1.37 $\pm$ 0.03	1.41 $\pm$ 0.04	1.41 $\pm$ 0.04	1.42 $\pm$ 0.04

Pour le reste de l'étude, les auteurs ont utilisé des doses croissantes de mitotane in vitro, correspondant à des doses équivalentes à la pratique clinique, sur la lignée T α T1 des cellules thyroïotropes de souris.

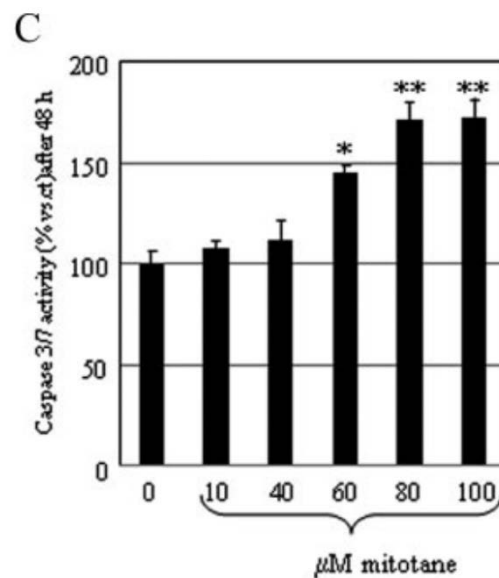
- Étude de la viabilité cellulaire : l'analyse a été réalisée après 6 et 48h d'incubation en présence de mitotane des cellules thyroïdiques de souris, en comparaison avec des cellules contrôles sans mitotane.

Sur la figure n°1.A qui correspond à 6h d'incubation, il n'y a un effet significatif sur la viabilité cellulaire (soit une diminution de 56%) qu'à forte concentration, à partir de 100 microM.

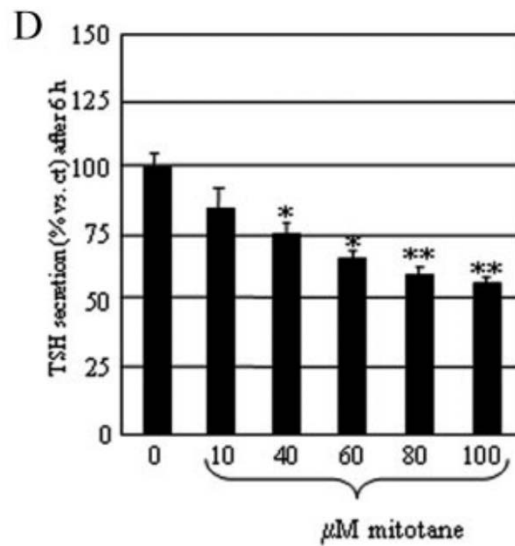
Sur la figure n°1.B qui correspond à 48h d'incubation, l'effet significatif sur la viabilité cellulaire est visualisé dès 60 microM, soit à des doses thérapeutiques. Cet effet semble être dose dépendant puisque la réduction de viabilité est de 31% pour une concentration de 60 microM, de 53% pour une concentration de 80 microM et de 75,5% pour une concentration de 100 microM.



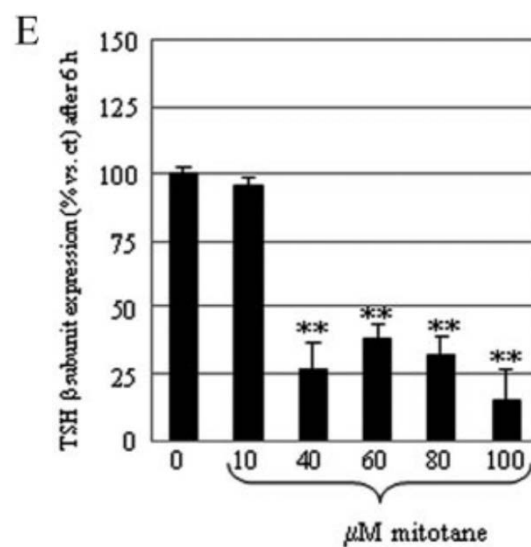
- Étude de l'effet du mitotane sur l'activité des caspases : sur la figure n°1C, l'activité caspase témoin de l'apoptose cellulaire est mesurée après 48h d'incubation des cellules en présence de mitotane. Elle est significativement majorée à partir d'une concentration de 60 microM, et augmente de 60 à 80 microM. Il n'est en revanche pas mis en évidence de majoration supplémentaire de 80 à 100 microM.



- Étude de l'effet du mitotane sur la sécrétion de TSH : sur la figure n°1D, est analysée la sécrétion de TSH après 6h d'incubation cellulaire. Il existe une diminution significative de cette sécrétion à partir de 40 microM de mitotane. Elle semble être dose dépendante puisqu'elle perd 25% pour 40 microM et quasiment le double soit 45% pour 100 microM.



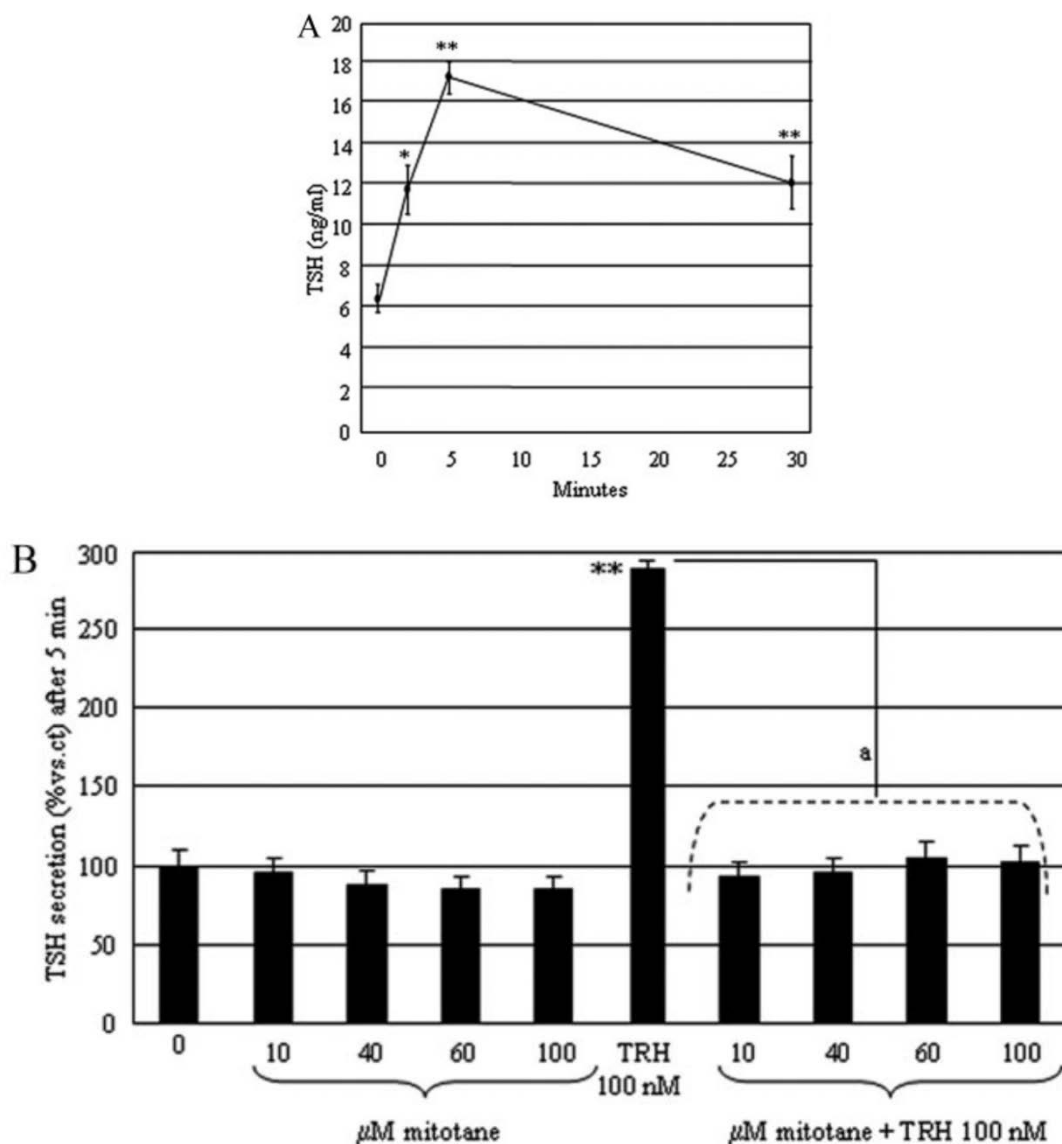
- Étude de l'effet du mitotane sur l'expression ARN de la TSH : sur la figure n°1E, est évaluée le niveau d'expression d'ARN codant pour la TSH, après 6h d'incubation sous mitotane. Une diminution significative est parlante dès 40 microM de mitotane.



- Étude de l'effet du mitotane sur la sécrétion de TSH induite par la TRH : pour répondre à cette problématique, les cellules sont incubées avec ou sans adjonction de TRH, et des mesures des taux de TSH sont effectués à 0, 2, 5 et 30 minutes.

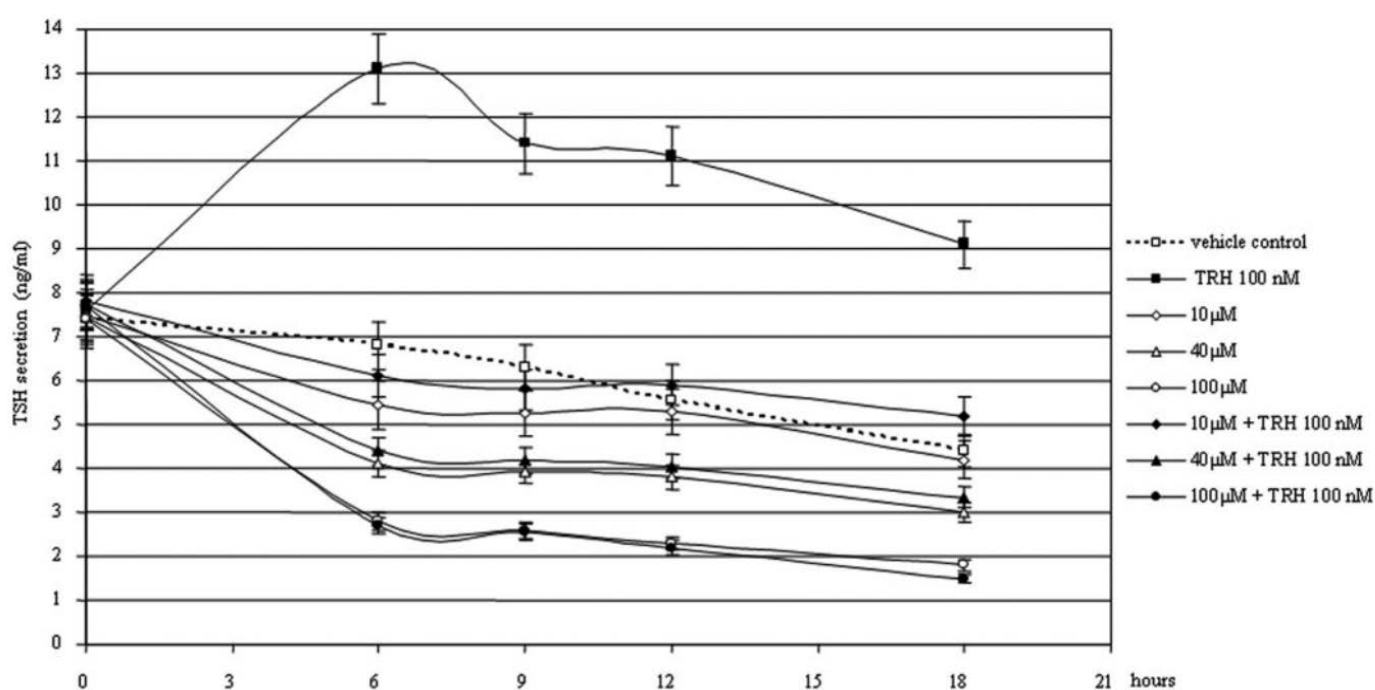
Comme illustré sur la figure n°2A, la TRH entraîne une sécrétion de TSH, avec un pic sécrétoire de 17,2 ng/ml après 5 mn.

Sur la seconde figure n°2B, la sécrétion de TSH est analysée après 5mn après TRH seul, mitotane seul ou avec l'association des deux. Le pic de TSH après TRH seul est bien visible avec une majoration de 186% par rapport au groupe témoin.



Le mitotane provoque une diminution majeure de la réponse thyroïdienne à la stimulation par la TRH, quel que soit sa concentration dès 10 μM .

Enfin sur la figure n°3, sont évalués les effets du mitotane sur la sécrétion de TSH après 6, 9, 12 et 18h d'incubation. Après TRH seul, le pic de TSH persiste dans le temps par rapport au groupe contrôle. En présence de mitotane seul à 10 μM il existe une diminution de la TSH, qui ne devient significative que pour les concentrations supérieures.



TRH	-	100 nM	-	-	-	100 nM	100 nM	100 nM
Mitotane	-	-	10 μM	40 μM	100 μM	10 μM	40 μM	100 μM
Hours 0	7.40	7.60	7.50	7.45	7.40	7.80	7.75	7.70
6	6.80	13.10	5.44	4.12	2.80	6.10	4.40	2.70
9	6.30	11.40	5.25	3.93	2.60	5.80	4.18	2.55
12	5.55	11.10	5.30	3.80	2.30	5.90	4.50	2.20
18	4.40	9.10	4.20	3.00	1.80	5.20	3.35	1.50

FIG. 3. Long-term effects of mitotane on TRH-induced TSH secretion by T α T1. T α T1 cells were incubated for up to 18 h in culture medium supplemented with mitotane at 10, 40, and 100 μM and/or TRH; control cells were treated with vehicle solution. Data were evaluated independently in six experiments in duplicate and are expressed as the mean value $\pm$ SE ng/ml.

Avec l'association du mitotane et de la TRH, est mis en avant un blocage complet de la réponse sécrétoire de TSH dès 10 microM.

- Étude de l'effet du mitotane sur l'expression de l'ARN de la TSH induite par la TRH : sur la figure n°4, est représenté l'expression ARN de la TSH après 6h d'incubation des cellules, après TRH, mitotane ou l'association des deux. Une majoration de cette expression de 30% est visible en présence de TRH seul. Une diminution est par contre retrouvée pour des concentrations de mitotane de 40 et 60 microM en présence ou non de la TRH in vitro.

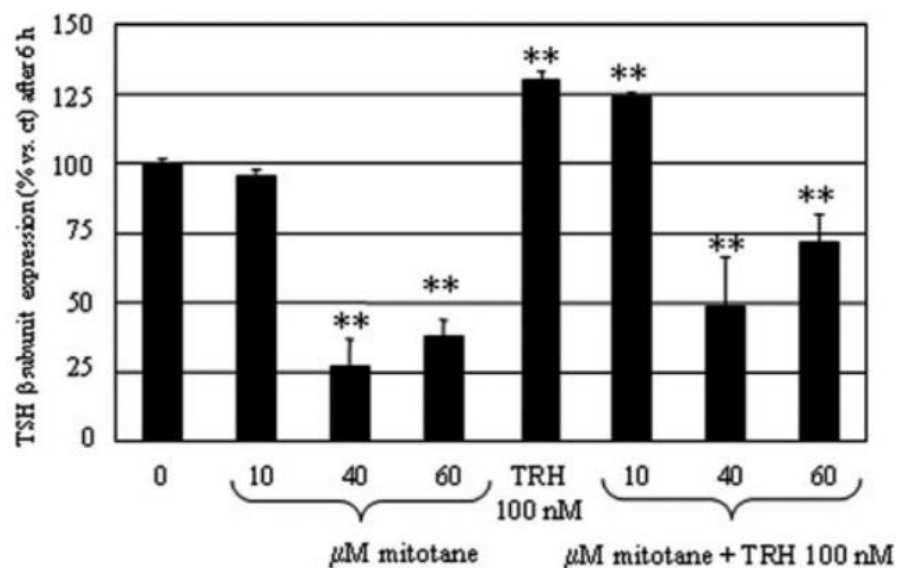


FIG. 4. Effects of mitotane on TRH-induced TSH expression by TαT1.

Il s'agit de la première étude à avoir mis en évidence l'influence du mitotane sur les cellules thyroïdiques, en termes de viabilité, sécrétion de TSH, expression de TSH et réponse des cellules thyroïdiques à la TRH. Elle conforte donc l'hypothèse que le mitotane pourrait avoir un effet direct sur l'axe thyroïdien.

En résumé, le corticosurrénalome est un cancer rare et de mauvais pronostic. Un traitement adjuvant par mitotane est souvent nécessaire. Ce traitement est pourvoyeur de nombreux effets secondaires. Peu d'études se sont intéressées à son impact sur la fonction thyroïdienne. In vivo, une hypothyroïdie d'origine centrale semble fréquente. In vitro, le mitotane induit une apoptose des cellules thyroïdiques, une diminution de la synthèse de TSH et une diminution de la réponse au TRH. Afin de mieux caractériser l'effet du mitotane sur l'axe hypothalamo-hypophyso-thyroïdien, nous avons réalisé une étude rétrospective sur une cohorte de patients traités par mitotane.

2) ETUDE

i. Objectif

L'objectif principal de cette étude, est de déterminer la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne au cours d'un traitement par mitotane.

ii. Recueil de données

Il s'agit d'une **étude observationnelle, rétrospective**, menée dans le service d'endocrinologie du CHU de Toulouse. Ce travail monocentrique a concerné 38 patients traités par mitotane, dans le cadre de la prise en charge d'un corticosurrénalome, à l'exception de l'un d'entre eux traité pour un syndrome de Cushing paranéoplasique, entre 1996 et 2021.

Les données cliniques et biologiques ont été colligées à l'aide du logiciel Orbis que ce soit par l'intermédiaire des comptes rendus d'hospitalisation, des lettres de consultations ou des résultats biologiques.

Sur le plan biologique, ont été relevés l'ensemble des bilans thyroïdiens, ainsi que la concentration sanguine de mitotane au moment de l'apparition de l'insuffisance thyroïdienne, le caractère sécrétant ou non du corticosurrénalome et les bilans lipidiques.

Sur le plan thérapeutique, nous avons précisé les doses de mitotane reçues au cours du suivi, la nécessité ou non d'introduction de

traitements substitutifs par LEVOTHYROX, HYDROCORTISONE et FLUDROCORTISONE, et leurs dosages le cas échéant.

Sur le plan clinique enfin, nous avons noté la date du diagnostic des corticosurrénales et leurs stades selon la classification ENS@T.

iii. Analyses statistiques

Les données statistiques ont été effectuées avec le logiciel Stata. Les descriptions sont faites à partir de moyennes et de déviations standards (ou écarts types). Les variables qualitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Fisher. Les variables quantitatives ont été comparées par un test non paramétrique de Mann Whitney. Un test était considéré comme significatif pour un $p < 0,05$.

iv. Description de la population

Notre population est constituée de 38 patients, avec une prédominance féminine pour 71% d'entre eux. **L'âge moyen** au diagnostic du corticosurrénalome est de 53 ans +/- 14 ans. La distribution est large, le plus jeune ayant 27 ans, et le plus âgé 81 ans. A la fin de notre recueil, 11 d'entre eux sont décédés.

Les stades tumoraux selon la classification ENS@T sont pour la majorité des stades 2 (55,9%). Le détail des stades est présenté dans le tableau 1.

Caractère sécrétoire : 29 patients (76,3%) avaient un corticosurrénalome sécrétant, du cortisol et des androgènes (48,6%) ou du cortisol seul (21,6%) ou des androgènes (5,4%) ou sans précision (1%).

Un traitement substitutif par HYDROCORTISONE seule a été introduit chez 27 patients (71%), et avec de la FLUDROCORTISONE chez 11 patients, soit près d'un tiers de notre population (29%). Le détail des doses d'HYDROCORTISONE est présenté dans le tableau 1.

Pour 35 patients (92%), **le traitement** était du mitotane seul. Chez 3 patients, des thérapies additionnelles ont été poursuivies selon les associations suivantes :

cisplatine/vepeside/capecitabine/gemcitabine,
platine/VP16/doxorubicine, et ketoconazole/métopirone pour
l'hypercorticisme paranéoplasique.

Statut thyroïdien : 6 patients (16%) étaient traités pour une insuffisance thyroïdienne périphérique avant de débiter le traitement par mitotane. 31 patients présentaient une fonction thyroïdienne normale (84%) et pour 1 patient les bilans hormonaux antérieurs n'étaient pas disponibles.

<u>Caractéristiques générales</u>	<u>Effectifs</u>	<u>Pourcentages</u>
Sexe		
<i>Femmes</i>	27	71 %
<i>Hommes</i>	11	29 %
Total	38	
Âge (années)		
<i>Moyen</i>	53,26 <i>Min 27 Max 81</i> <i>Écart type 14,5</i>	
Stades ENS@t		
<i>1</i>	2	5,9 %
<i>2</i>	19	55,9 %
<i>3</i>	9	26,5 %
<i>4</i>	4>	11,7 %
<i>Pas assez de donnée</i>	4	
Sécrétion hormonale		
<i>Oui</i>	29	76,3 %
<i>Non</i>	9	23,7 %
Type de sécrétion		
<i>Cortisol seul</i>	8	21,6 %
<i>Androgènes seuls</i>	2	5,4 %
<i>Cortisol + Androgènes</i>	18	48,6 %
<i>Aucune</i>	9	24,3 %
<i>Pas assez de donnée</i>	1	
Traitement substitutif		
<i>Hydrocortisone</i>	27	71 %
<i>Hydrocortisone + Fludrocortisone</i>	11	29 %
Doses d'Hydrocortisone (mg)		
<i>20</i>	1	3,2 %
<i>30</i>	3	9,7 %
<i>40</i>	10	32,3 %
<i>50</i>	8	25,8 %
<i>60</i>	7	22,6 %
<i>70</i>	1	3,2 %
<i>80</i>	1	3,2 %
<i>Pas assez de donnée</i>	7	

Tableau 1. Caractéristiques de la population

v. Résultats

Critères du diagnostic d'hypothyroïdie centrale

Pour définir l'apparition d'une hypothyroïdie centrale, nous nous sommes basés soit sur une T4l inférieure à la norme, soit sur une diminution de la T4l de plus de 20% par rapport au bilan antérieur à l'instauration du mitotane, avec une TSH normale ou basse. Nous avons utilisé les normes du laboratoire du CHU pour définir les seuils de TSH et de T4l.

Au cours du traitement par mitotane, une insuffisance thyroïdienne est apparue chez 36 patients sur 38 (soit 94,7%). 29 sujets ont développé une hypothyroïdie centrale d'emblée (80,5%) et chez 7 patients traités par levothyroxine pour une hypothyroïdie périphérique, une insuffisance centrale dans un second temps (19,5%). Il s'agit des 6 patients qui présentaient une hypothyroïdie périphérique avant de débuter le traitement par mitotane, auxquels s'ajoute un nouveau patient qui bénéficie d'une thyroïdectomie à la phase initiale de l'initiation du traitement par mitotane.

Deux patients n'ont pas développé d'insuffisance thyroïdienne :

La première patiente présente un corticosurrénalome gauche de stade 4, diagnostiqué à l'âge de 49 ans, sécrétant du cortisol et des androgènes. Elle a débuté le mitotane début 2018, pour une durée totale

de 42 mois. L'analyse des courbes de mitotanémie retrouve quelques fluctuations des concentrations de mitotane mais la majorité des valeurs sont au-dessus de la zone thérapeutique, avec une moyenne de 21 mg/l (minimum de 7 mg/l, maximum de 44,3 mg/l). Son suivi a été régulier avec peu de données manquantes. Cette patiente a développé au cours de son traitement par mitotane, des métastases hépatiques et pulmonaires.

Le second patient présente un corticosurrénalome non sécrétant de stade 2, diagnostiqué à l'âge de 32 ans. Il a débuté le mitotane en 2007 et l'a poursuivi pendant 61 mois au total, soit 5 ans. L'analyse des courbes de mitotanémie retrouve la plupart des valeurs dans la zone thérapeutique avec une moyenne de 16 mg/l (minimum 10,8, maximum 29,2). Le manque de bilans thyroïdiens disponibles au cours de son suivi peut être un facteur ayant participé à l'absence d'identification d'insuffisance thyroïdienne. Nous disposons en effet d'un unique bilan en 2007 à 7 mois de l'introduction du mitotane et d'un second bilan durant sa dernière année de prise du traitement.

Concernant le diagnostic d'hypothyroïdie centrale :

- trente-cinq patients sur 38 (94,5%) ont présenté une diminution des concentrations de T4 libre de plus de 20%,
- trente-cinq patients sur 38 (94,5%) ont présenté des valeurs de TSH dans la norme. Deux patients seulement avaient une TSH

basse avec une T4l abaissée (5,5%). Il n'y a pas de TSH disponible chez un patient.

De façon plus détaillée, sur les 29 patients ayant développé une hypothyroïdie centrale d'emblée :

- vingt-huit présentaient une diminution de T4l de plus de 20%,
- la TSH est restée dans la norme chez 26 patients, abaissée chez 2 patients et non disponible chez 1 patient.

Pour les 7 patients qui ont d'abord présenté une insuffisance périphérique avant de développer une insuffisance thyroïdienne, tous les patients ont présenté une diminution de plus de 20% de la T4l avec une TSH dans les normes mais inappropriée par rapport au taux de T4l.

Délai d'apparition de l'hypothyroïdie centrale

Le délai d'apparition de cette hypothyroïdie centrale est en moyenne de 4,9 mois ($\pm 10,7$), après initiation du traitement par mitotane en ayant pris soin d'exclure 3 patients pour lesquels les bilans biologiques au cours du traitement par mitotane étaient moins réguliers et ne permettaient pas de dater l'apparition de l'insuffisance thyroïdienne. Elle est survenue très précocement dans le premier mois, chez 10 de nos patients. Sa survenue la plus tardive est à 46 mois. Pour les hypothyroïdies centrales d'emblées, le délai moyen est de 5,4 $\pm$ 8,9 mois. Pour les hypothyroïdies centrales survenues chez les patients

traités par levothyroxine, le délai moyen est de 2,6 mois, peut-être du fait d'un suivi plus fréquent des bilans thyroïdiens.

Évolution de la fonction thyroïdienne après arrêt du mitotane

Vingt patients ayant présentés une insuffisance thyroïdienne ont été surveillés après arrêt du mitotane (suivi moyen après arrêt du mitotane de 49,6 mois, 0 mois minimum et 196 mois maximum), après exclusion des 3 patients traités par chimiothérapie et de ceux qui étaient déjà traités pour une hypothyroïdie périphérique. Nous avons pu observer une **récupération de la fonction thyroïdienne** chez 30 %, avec un **délai moyen de restauration** d'une euthyroïdie en 9,7 mois +/- 7.

Durée de prise du mitotane

La **durée moyenne de prise de mitotane** a été de 43 mois ($\pm 37,3$) dans cette cohorte rétrospective, soit un peu plus de trois années, avec pour certains patients des périodes d'interruption à la suite d'une mauvaise tolérance clinique. Plus précisément, parmi les patients qui ont arrêté le traitement, la durée de prise moyenne a été de 39,8 mois ($\pm 31,7$). Parmi ceux qui le poursuivent encore, elle est de 64,2 mois ($\pm 54,9$).

La **durée moyenne du traitement par mitotane** est de 35,85 mois ($\pm 31,4$) chez les patients qui n'ont pas récupéré **après l'arrêt** du traitement. Elle est de 47,4 mois ($\pm 34,3$) chez les 6 patients qui ont retrouvé une fonction thyroïdienne normale **après arrêt** du traitement.

La capacité de récupération ne semble donc pas dépendante de la durée du traitement.

Dose cumulée de mitotane

Tant qu'à la **dose de mitotane**, elle est de 2 272 grammes ($\pm$ 423) reçus au total chez ceux qui n'ont pas récupéré, et de 2 936 grammes ($\pm$ 1362) chez les patients qui ont récupéré. Cette différence n'est pas non plus significative.

La **dose cumulée de mitotane** est en moyenne de 410 g ($\pm$ 718) **au diagnostic de l'hypothyroïdie**. En détaillant, elle est de 319 g ($\pm$ 422) pour les patients traités par levothyroxine avant instauration du mitotane et de 429 g ($\pm$ 771) lorsqu'il s'agit d'une hypothyroïdie centrale d'emblée (données manquantes pour 3 patients).

La **dose cumulée de mitotane totale**, que le traitement soit en cours ou interrompu s'élève à 2 525 g ($\pm$ 2096), soit 6 fois plus qu'au diagnostic de l'insuffisance thyroïdienne. Si l'on considère les patients qui ont pu arrêter le traitement, elle est de 2 493 g ($\pm$ 2214). Si l'on étudie ceux qui poursuivent encore le traitement, elle est de 2 964 g ($\pm$ 1574).

<u>Fonction thyroïdienne au cours du traitement</u>	<u>Effectifs</u>	<u>Pourcentages</u>
Hypothyroïdie préexistante <i>Oui</i> <i>Non</i> <i>Pas assez de donnée</i>	6 31 1	16 % 84 %
Apparition d'une hypothyroïdie centrale <i>Oui</i> <i>Non</i>	36 2	94,7 % 5,3 %
Mécanisme de l'hypothyroïdie <i>Centrale d'emblée</i> <i>Périphérique puis centrale</i>	29 7	80,5 % 19,5 %
Intervalle d'apparition de l'hypothyroïdie (mois) <i>Population totale (après exclusion de 3 patients avec données manquantes)</i> <i>hypothyroïdie d'emblée centrale</i> <i>hypothyroïdie périphérique puis centrale</i>	4,9 Min 1 Max 46 5,4 2,6	
Récupération de l'hypothyroïdie <i>(Exclusion des 3 patients sous chimiothérapie, et de ceux déjà sous Levothyroxine)</i> <i>Oui</i> <i>Non</i>	6 14	30 % 70 %
Délai de récupération de l'hypothyroïdie chez les 6 patients concernés (mois) <i>Moyen</i>	9,75 Min 0,5 Max 20 Écart type 7	
Diminution de T4l > 20 % dans la population totale <i>Oui</i> <i>Non</i> <i>Pas assez de donnée</i>	35 2 1	94,5 % 5,5 %
Valeur de TSH au diagnostic de l'hypothyroïdie centrale <i>Normale</i> <i>Basse</i> <i>Pas assez de donnée</i>	35 2 1	94,5 % 5,5 %

Tableau 2. Fonction thyroïdienne au cours du traitement par mitotane

<u>Traitement par Mitotane</u>	<u>Effectifs</u>	<u>Pourcentages</u>
Dose cumulée au diagnostic de l'hypothyroïdie centrale (grammes) <i>Moyenne tout type confondu</i> <i>Si hypothyroïdie centrale d'emblée</i> <i>Si hypothyroïdie périphérique puis centrale</i>	410 Min 14 Max 4147 Écart type 718 429 ± 771 319 ± 422	 p = 0,73
Arrêt du Mitotane <i>Oui</i> <i>Non</i>	31 7	81, 6 % 18,4 %
Durée totale de traitement (mois) <i>Moyenne</i> <i>Si Mitotane arrêté</i> <i>Si Mitotane encore poursuivi</i>	43,07 Min 3 Max 180 Écart type 37,3 39,8 ± 31,7 64,2 ± 54,9	 p = 0 ,20
Dose cumulée totale (grammes) <i>Moyenne</i> <i>Si Mitotane arrêté</i> <i>Si Mitotane encore poursuivi</i>	2 525 Min 99 Max 9401 Écart type 2096 2493 ± 2214 2 964 ± 1574	 p = 0,19
Dose totale de Mitotane chez ceux qui ont arrêté le traitement (grammes) <i>Si fonction thyroïdienne restaurée</i> <i>N=6</i> <i>Si fonction thyroïdienne non restaurée</i>	2936 ± 1362 2272 ± 423	 p = 0,38
Durée de traitement chez ceux qui ont arrêté le Mitotane (mois) <i>Si fonction thyroïdienne restaurée</i> <i>N=6</i> <i>Si fonction thyroïdienne non restaurée</i>	47,4 Min 24 Max 108 ± 34,3 35,8 Min 3 Max 114 ± 31,4	 p = 0,42

Tableau 3. Données sur le traitement par mitotane

<u>Caractéristiques</u>	<u>Patients avec récupération de la fonction thyroïdienne</u>	<u>Patient sans récupération de la fonction thyroïdienne</u>
	Effectifs Pourcentages	Effectifs Pourcentages
Durée du traitement par mitotane (mois)	47,4 +/- 34,3 Min 24 Max 108	35,8 +/- 31,4 Min 3 Max 114
Dose totale de mitotane (grammes)	2 936 +/- 1 362	2 272 +/- 423

Tableau 4. Caractéristiques des patients ayant arrêté le mitotane avec et sans récupération de la fonction thyroïdienne n = 26
(Exclusion des 3 patients sous chimiothérapie et des 2 sans insuffisance thyroïdienne)

Cinétique des bilans thyroïdiens lors du traitement par mitotane

Cette première figure montre l'évolution de la T4l après introduction de mitotane chez nos patients, jusqu'à l'introduction d'un traitement par lévothyroxine. Une nette diminution de la T4l est visualisée dès les premiers mois de traitement, puis la tendance est à la stabilisation. La T4l moyenne (en noir et en gras sur le graphique) passe de 10,44 à 9,92, puis 8,74 puis 9,01 pg/ml.

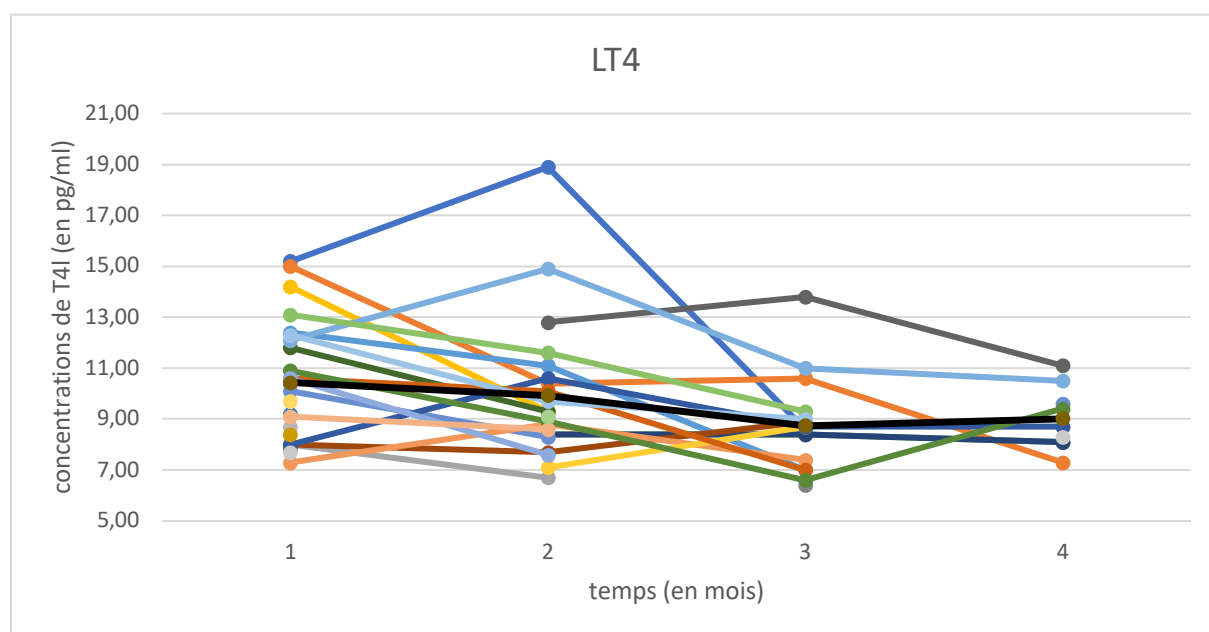


Figure 1- Évolution des valeurs de T4l au cours du traitement par mitotane avant levothyroxine

Cette seconde figure montre l'évolution des TSH au cours du traitement par mitotane chez nos patients. Il est également mis en évidence une tendance globale à sa diminution dès les premiers mois de traitement. Les moyennes de TSH (en noir et en gras sur le graphique) passent de 1,70 à 1,33, puis 1,4 et 0,80 microUI/ml.

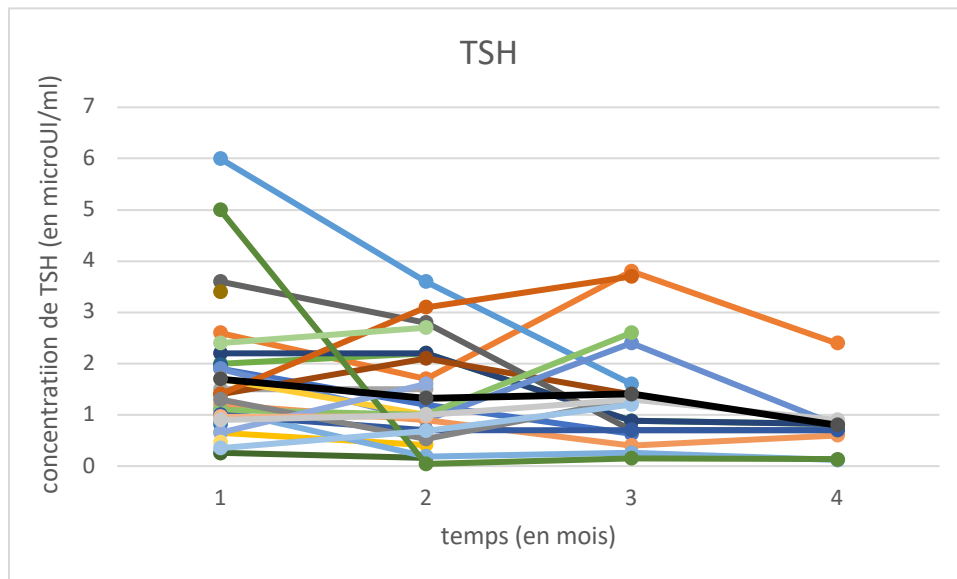


Figure 2- Évolution des valeurs de TSH au cours du traitement par mitotane avant levothyroxine

Cette troisième figure synthétise l'évolution de la T4L après arrêt du traitement par mitotane. Une élévation rapide des valeurs à l'arrêt suggère un effet « On/Off » du mitotane sur la sécrétion de TSH. La moyenne de T4l (en noir et gras sur le graphique) passe de 11,12 à 13,72 pg/ml puis se stabilise.

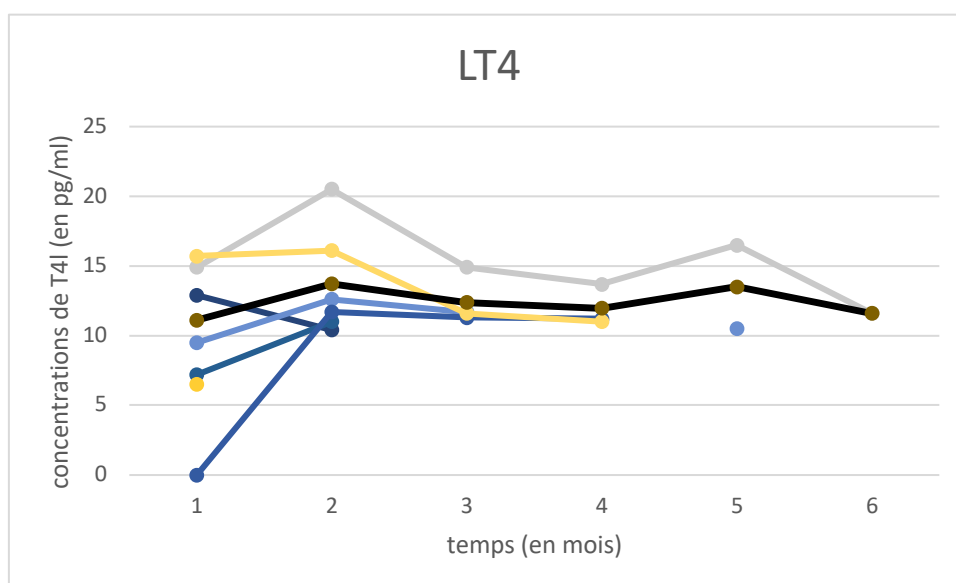


Figure 3 - Évolution de la T4l après arrêt du mitotane

Cette quatrième figure regroupe l'évolution des valeurs de TSH après arrêt du mitotane. Les évolutions sont variables, mais une tendance à l'amélioration progressive dans le temps semble se détacher. La moyenne de TSH (en noir et gras sur le graphique) passe de 1,13 à 1,64 microUI/ml.

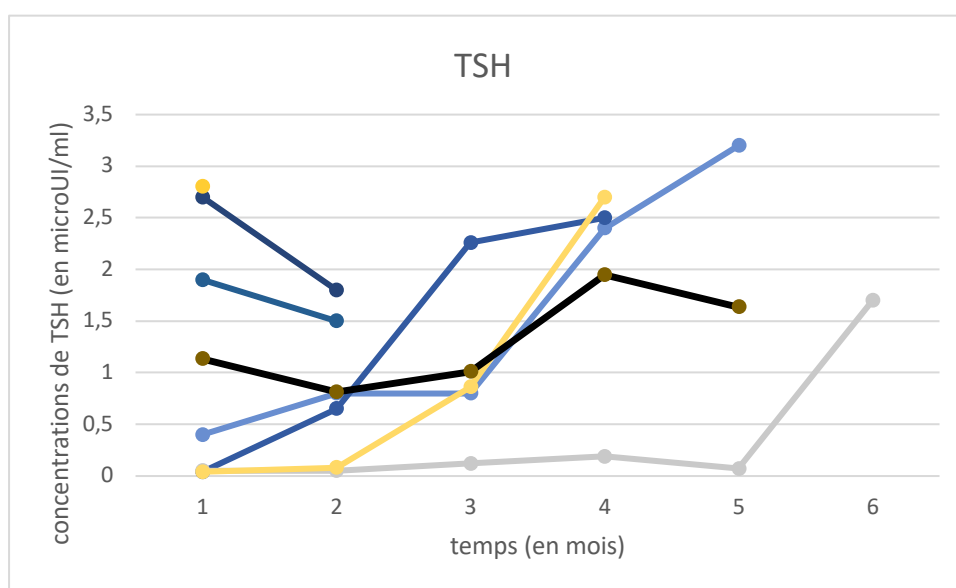
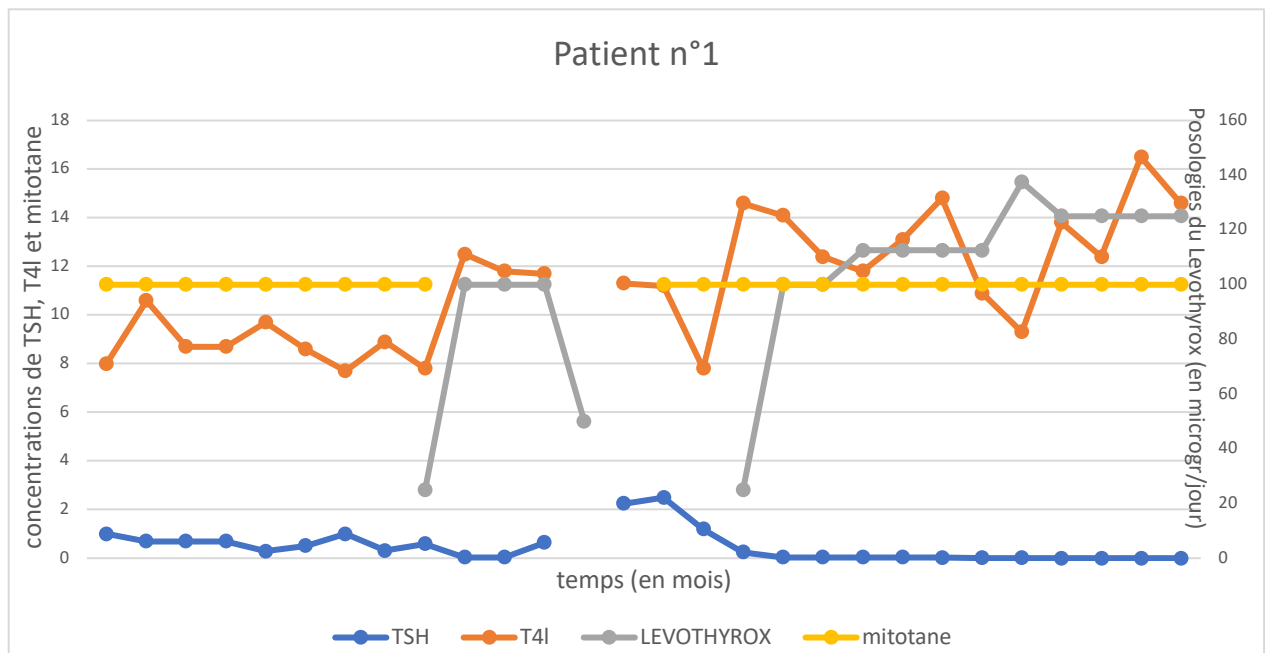


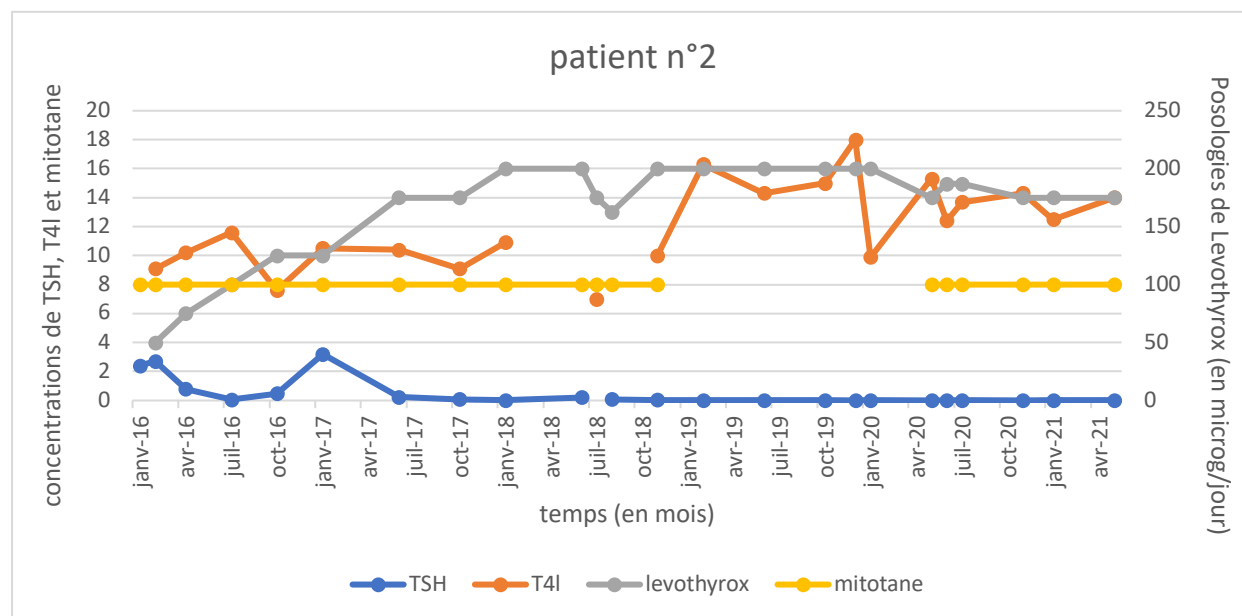
Figure 4 – Évolution de la TSH après arrêt du traitement par mitotane

Deux patients ont arrêté temporairement leur traitement par mitotane, dont l'analyse des données spécifiques nous a paru pertinente.



La première patiente a présenté un corticosurrénalome de stade 2, non sécrétant, en 07/2009. Le traitement par mitotane a été introduit une première fois au moment du diagnostic, jusqu'en 07/2014. Il a été repris en 12/2016, sans notion d'interruption par la suite. Les valeurs de T4I étaient dans la norme basse au début du traitement par mitotane, puis ont diminuées jusqu'à passer sous cette norme fin 2013, où le Lévothyrox est introduit. A noter que la TSH est inadaptée, puisque normale en regard d'une T4I abaissée. Le traitement par Lévothyrox permet d'obtenir des valeurs de T4I dans les valeurs souhaitées (bien qu'en dessous du tiers supérieur), et peut être arrêté un an après l'arrêt du mitotane. La fonction thyroïdienne récupère complètement.

A la reprise du mitotane en 2016, la diminution de la T4I est rapide, accompagnée d'une diminution de la TSH qui vont nécessiter la reprise d'une substitution thyroïdienne avec majoration progressive des posologies.



Le second patient a présenté un corticosurrénalome de grade 3, diagnostiqué en 01/2016, devant des signes rattachés à une hypersécrétion mixte de cortisol et d'androgènes. Le mitotane a été introduit à cette occasion, et poursuivi jusqu'à début 2019. Il sera repris en mi-2020 devant une évolutivité pulmonaire. La première valeur de T4I en 02/2016 est déjà en dessous de la norme, posant le diagnostic d'insuffisance thyroéotrope, alors que la TSH est dans la norme mais inadaptée. Le Levothyrox est rapidement introduit, à posologies progressivement croissantes jusqu'à 200 microgrammes/jour afin de maintenir des taux de T4I normaux. La TSH devient indosable à partir de 07/2017. Durant la période d'arrêt du mitotane, le Levothyrox est

maintenu à posologie constante. On note en revanche une augmentation rapide de la T4l après l'arrêt du traitement par mitotane.

Enfin, nous nous sommes intéressés aux profils lipidiques disponibles pour 16 de nos patients avant l'introduction du mitotane, et juste avant que la lévothyroxine ne soit débutée. L'augmentation du cholestérol total est significative ($p=0,0027$), avec une majoration sous mitotane de 2,04 g/l à 2,58 g/l de moyenne ($DS \pm 0,03$), qui peut être à la fois le témoin d'un état d'hypométabolisme, argument supplémentaire pour introduire une supplémentation en hormones thyroïdiennes ou simple effet collatéral du traitement bien décrit dans la littérature. Les augmentations de LDL et de HDL ne sont pas significatives, mais disponibles pour un très faible effectif d'entre eux (5 patients).

	Avant mitotane	Au cours du traitement par mitotane	p
LDL cholestérol	1,18 ($\pm 0,31$)	1,36 ($\pm 0,44$)	0,50
HDL cholestérol	0,62 ($\pm 0,14$)	0,86 ($\pm 0,26$)	0,13
Triglycérides	1,78 ($\pm 1,52$)	1,82 ($\pm 1,17$)	0,79
Cholestérol total	2,04 ($\pm 0,63$)	2,57 ($\pm 0,49$)	0,027

3) DISCUSSION

Le mitotane est un inhibiteur de la stéroïdogénèse et un médicament corticolytique utilisé pour traiter le cancer corticosurrénalien (ACC). Bien que l'hypothyroïdie centrale soit reconnue chez les patients traités par mitotane et que les données in vitro suggèrent qu'il pourrait avoir un effet inhibiteur sur les cellules hypophysaires sécrétant de la TSH, peu de données cliniques sur l'hypothyroïdie liée au mitotane telles que la prévalence et le moment de l'apparition ont été publiées. Seuls des cas cliniques, un poster sur une cohorte rétrospective québécoise de 45 patients et une étude prospective sur 17 patients sont actuellement disponibles.

Notre étude **monocentrique regroupe 38 patients** et concerne donc une cohorte de patients conséquente à l'échelle de la prévalence des corticosurrénalomes. Elle gagnerait en puissance en regroupant un plus large panel de patients, mais notre cohorte reste intéressante au vu de la rareté des cas de corticosurrénalomes. L'apport des résultats obtenus par nos collègues québécois sera un atout considérable pour limiter ce biais, ce qui a motivé la mise en commun de nos données pour un travail collaboratif à plus grande échelle.

Le principal biais de notre étude est son caractère **rétrospectif** entraînant une fluctuation dans la régularité des bilans thyroïdiens ainsi que des données manquantes. Nous aurions gagné en puissance avec

une étude prospective et multicentrique, avec des bilans thyroïdiens systématiques au cours du suivi du traitement par mitotane, mais la faible prévalence du corticosurrénalome aurait entraîné une durée d'inclusion importante.

Concernant notre population, elle est **représentative** du profil type des patients atteints de corticosurrénalomes, qui concerne préférentiellement les femmes : ratio féminin de 1,5 dans la littérature, et de 1,42 dans notre étude. L'âge moyen au diagnostic de 52 ans s'approche de la période classique de leur découverte, entre la 4^{ème} et 5^{ème} décennie. Le caractère sécrétant chez 76,3 % de nos patients se rapproche également des données de la littérature qui concernent 60% des tumeurs, donc une majorité.

Nous avons pris comme **critère diagnostique d'insuffisance thyroïdienne** un double paramètre :

- Soit une diminution $\geq 20\%$ de la T4l,
- Soit une T4l inférieure à la norme du laboratoire avec une TSH inadaptée, comme défini par les dernières recommandations européennes de l'European Thyroid Association en 2018 (17).

Nous ne l'avons pas retenu comme critère diagnostique, mais une majoration des besoins en Lévothyrox est retrouvée chez les patients présentant une insuffisance thyroïdienne périphérique et traités par lévothyroxine, se traduisant par une majoration des doses substitutives avec le diagnostic d'insuffisance thyroïdienne.

Dans la littérature, les critères de diagnostic d'insuffisance thyroïdienne utilisés sont différents, ce qui pourrait expliquer les différences de prévalence retrouvées. En effet, la prévalence dans notre étude est de 94,7%, alors qu'elle est de 36% pour l'équipe italienne de B. Terzolo (33) et de 73% pour l'étude québécoise de J.Poirier. (31)

Les italiens ont choisi le critère d'une T4l abaissée et non de la cinétique de sa diminution. Nous avons recalculé la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne que l'on aurait obtenue en utilisant la même définition que l'équipe de B. Terzolo, et en excluant l'ensemble des patients déjà traités par Lévothyrox, nous aurions alors obtenu une prévalence de 69% d'insuffisance thyroïdienne.

En utilisant les critères québécois, nous obtenons dans notre population une prévalence de 76,3%, ce chiffre se rapproche de celui de l'équipe canadienne de J. Poirier estimé à 73%.

Dans notre étude, l'insuffisance thyroïdienne survient assez précocement après introduction du mitotane : 4,9 mois en moyenne mais peut être plus tardive chez certains patients (survenue la plus tardive à 46 mois). Ce résultat peut être surestimé car tous les patients n'ont pas eu de surveillance mensuelle des bilans thyroïdiens. Le délai semble un peu plus long dans la cohorte québécoise avec 20% d'hypothyroïdie survenant dans les 3 premiers mois, 15% entre 3 et 6 mois, 20% entre 6 et 9 mois et 15% entre 9 et 12 mois. Ils décrivent aussi de rare cas de survenue tardive la deuxième année de traitement.

Si la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne semble importante, 2 patients de notre cohorte ont conservé une fonction thyroïdienne normale tout au long de leur traitement par mitotane. Nous n'avons pas trouvé d'explication, ces patients ayant une durée (43 et 61 mois) de traitement par mitotane identique au reste de notre cohorte (45 mois) avec des mitotanémie dans l'objectif thérapeutique. Dans la cohorte québécoise, 2 patients gardent également une fonction thyroïdienne normale au cours de leur traitement par mitotane.

Nous n'avons pas éliminé systématiquement d'autres étiologies d'insuffisance thyroïdienne. Cependant, la récupération possible chez 30 % des patients à l'arrêt du mitotane est un argument important en faveur de son implication dans l'apparition du déficit thyroïdienne.

Aucune étude n'a rapporté l'évolution de l'insuffisance thyroïdienne après arrêt du Lysodren. **La récupération de la fonction thyroïdienne** est survenue chez 30 % des 20 patients qui ont arrêté le traitement (après exclusion de ceux déjà sous Levothyroxine), avec un délai après arrêt du mitotane de 9,7 mois. Au terme de l'étude, certains de nos patients ne l'avaient interrompu que depuis quelques mois (suivi moyen après arrêt du mitotane de 49,6 mois, 0 mois minimum et 196 mois maximum), et un suivi à plus long terme serait important pour conclure sur la fréquence de récupération, le délai de récupération et les facteurs qui l'influencent. Nous n'avons pas retrouvé de lien statistique dans

notre étude entre la récupération de la fonction thyroïdienne et la durée du traitement par mitotane ou sa dose cumulée.

L'apparition d'une hypothyroïdie centrale presque systématique chez 36 des 38 patients concernés (94,7%) est un argument important pour intensifier la surveillance des bilans thyroïdiens au cours du traitement par mitotane en pratique clinique. Un dépistage plus précoce permettrait à l'avenir de la supplémentation plus précocement et d'éviter une altération de l'état général supplémentaire chez des patients déjà asthéniques.

En pratique et devant les résultats de notre étude, il paraît indispensable de proposer un **algorithme de surveillance** hormonale thyroïdienne systématique.

Un dosage de la TSH et de la T4l avant l'introduction du mitotane, puis mensuellement pendant 6 mois compte tenu du délai moyen d'apparition de l'insuffisance thyroïdienne à 4,9 mois nous paraît justifié. Il se ferait ensuite de façon plus espacée et selon les signes cliniques d'hypothyroïdie, par exemple tous les 3 mois jusqu'à la fin des 12 premiers mois de traitement.

4) CONCLUSION

Pour conclure, les résultats de notre étude sont en faveur d'une prévalence importante de l'insuffisance thyroïdienne chez les patients traités par mitotane pour un corticosurrénalome, déjà évoquée dans plusieurs références de la littérature.

Vu son apparition quasi-systématique (94,7%) quelques mois après le début du traitement par mitotane, son diagnostic et une substitution plus systématique par les cliniciens pourra sans doute améliorer la qualité de vie de ces patients suivis pour un corticosurrénalome.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO



Prof. Dr. Caron

[Signature]

Professeur Philippe CARON

Chef de service - RPPS 10002852803
Service d'Endocrinologie Maladies Métaboliques Nutrition
CHU TOULOUSE - Hôpital Larrey
24, chemin de Pouvoirville - TSA 30030
31059 TOULOUSE Cedex 9 - Tél. 05 67 77 17 01

Références bibliographiques

1. Chanson P, Young J : Traité d'endocrinologie, 2ème édition.
2. Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*. 2018 ;179 :G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608.
3. Tabarin A, Nunes ML. Syndrome de Cushing. *EM-Consulte*. 2015. [10-015-B-10]. doi : 10.1016/S1155-1941(15)64270-6
4. Legmann P, Oudjit A, Roussel A, Palangie E, Fregeville A, Silvera S. Imagerie des surrénales. *EM-Consulte*. 2011. [10-014-D-10] - Doi : 10.1016/S1155-1941(11)53096-3
5. Fassnacht M, Assie G, Baudin E, Eisenhofer G, De la Fourchardiere C, Haak HR, De Frijger R, Porpiglia F, Terzolo M, Berruti A. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020. doi : 10.1016/j.annonc.2020.08.2099
6. Réseau Comete. Corticosurrénalome - thésaurus (recommandations). 2014.
7. Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, Baudin E, Haak H, Berruti A, Welin S, Schade-Brittinger C, Lacroix A, Jarzab B, Sorbye H, Torpy D, Stepan V, Schteingart D, Arlt W, Kroiss M, Leboulleux S, Sperone P, Sundin A, Hermsen I, Hahner S, Willenberg H, Tabarin A, Quinkler M, De la Fouchardière C, Schlumberger M, Mantero F, Weismann D, Beuschlein F, Gelderblom H, Wilmink H, Sender M, Edgerly M, Kenn W, Fojo T, Müller HH, Skogseid B. Combination Chemotherapy in Advanced Adrenocortical Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*. 2012. 366:2189-2197 doi : 10.1056/NEJMoa1200966
8. Cosentini D, Badalamenti G, Grisanti S, Basile V, Rapa I, Cerri S, Spallanzani A, Perotti P, Musso E, Laganà M, Ferrari VD, Luppi G, Dalla Volta A, Incorvaia L, Sigala S, Russo A, Volante M, Terzolo M, Berruti A. Activity and safety of temozolomide in advanced adrenocortical carcinoma patients. *Eur J Endocrinol*. 2019 ;181:681-689. doi: 10.1530/EJE-19-0570
9. Libé R, Assié G : Corticosurrénalome : nouveautés en 2014. *EM-Consulte*. 2014. doi : <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2014.01.009>
10. Mariniello B, Rosato A, Zuccolotto G, Rubin B, Verena Cicala M, Finco I, Iacobone M, Chiara Frigo A, Fassina A, Pezzani R, Mantero F. Combination of sorafenib and everolimus impacts therapeutically on adrenocortical tumor models. *Endocrine-Related Cancer*. 2012. 10.1530/ERC-11-0337
11. De Martino MC, Al Ghuzlan A, Aubert S, Assié G, Scoazec JY, Leboulleux S, Do Cao C, Libé R, Nozières C, Lombès M, Pattou F, Borson-Chazot F, Hescot S, Mazoyer C, Young J, Borget I, Colao AM, Pivonello R, Soria JC, Bertherat J, Schlumberger M, Lacroix L and Baudin E. Molecular screening for a personalized treatment approach in advanced adrenocortical cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013. doi : 10.1210/jc.2013-2165
12. Altieri B, Colao AM, Faggiano A. The role of insulin-like growth factor system in the adrenocortical tumors. *Minerva Endocrinol*. 2019. doi : 10.23736/S0391-1977.18.02882-

13. Poli G, Cantini G, Armignacco R, Fucci R, Santi R, Canu L, Nesi G, Mannelli M, Luconi M. Metformin as a new anti-cancer drug in adrenocortical carcinoma. *Oncotarget*. 2016. doi : 10.18632/oncotarget.10421
14. De Martino MC, Van Koetsveld PM, A. Feelders R, W. de Herder W, Dogan F, AMJL Janssen J, Hofste op Bruinink D, Pivonello C, Marlijn Waaijers A, Colao AM, R de Krijger R, Pivonello R, J Hofland L. IGF and mTOR pathway expression and in vitro effects of linsitinib and mTOR inhibitors in adrenocortical cancer. *Endocrine*. 2019. doi : 10.1007/s12020-019-01869-1
15. Smith, D.C., Kroiss, M., Kebebew, E. et al. A phase 1 study of nevanimibe HCl, a novel adrenal-specific sterol O-acyltransferase 1 (SOAT1) inhibitor, in adrenocortical carcinoma. *Invest New Drugs* **38**, 1421–1429 (2020). doi : 10.1007/s10637-020-00899-1
16. Le Tourneau C, Hoimes C, Zarwan C, Wong DJ, Bauer S, Claus R, Wermke M, Hariharan S, von Heydebreck A, Kasturi V, Chand V, Gulley JL. Avelumab in patients with previously treated metastatic adrenocortical carcinoma: phase 1b results from the JAVELIN solid tumor trial. *J Immunother Cancer*. 2018 Oct 22;6(1):111. doi: 10.1186/s40425-018-0424-9.
17. Persani L, Brabant G, Dattani M, Bonomi M, Feldt-Rasmussen U, Fliers E, Gruters A, Maiter D, Schoenmakers N, van Trotsenburg ASP. 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism. *Eur Thyroid J*. 2018 Oct;7(5):225-237. doi: 10.1159/000491388.
18. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*. 2003 Jan;13(1):3-126. doi: 10.1089/105072503321086962.
19. De Carvalho GA, Paz-Filho G, Mesa Junior C, Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2018 Jun;178(6):R231-R244. doi: 10.1530/EJE-17-0947.
20. Slawik M, Klawitter B, Meiser E, Schories M, Zwermann O, Borm K, Peper M, Lubrich B, Hug MJ, Nauck M, Olschewski M, Beuschlein F, Reincke M. Thyroid hormone replacement for central hypothyroidism: a randomized controlled trial comparing two doses of thyroxine (T4) with a combination of T4 and triiodothyronine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Nov;92(11):4115-22. doi: 10.1210/jc.2007-0297.
21. Klose M, Marina D, Hartoft-Nielsen ML, Klefter O, Gavan V, Hilsted L, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Central hypothyroidism and its replacement have a significant influence on cardiovascular risk factors in adult hypopituitary patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Sep;98(9):3802-10. doi: 10.1210/jc.2013-1610.
22. Russello J. Evaluation de l'apport du suivi thérapeutique pharmacologique du mitotane dans une étude monocentrique rétrospective de patients suivis au CHRU de Montpellier. Mémoire de biologie médicale. Limoges, 2014.
23. Hescot S, Chougnet C, Salenave S, Leboulleux S, Lombès M, Schlumberger M, Young J, Baudin E. Savoir prescrire le mitotane. *Réflexions en médecine oncologique*. 2011.
24. Attivi D : Mise en forme et amélioration de la biodisponibilité d'un anticancéreux destiné à la voie orale : exemple du mitotane. Thèse de doctorat. Nancy 1, 2010.

25. Benchekroun G : Etude rétrospective concernant l'induction par le Mitotane de chiens atteints de maladie de Cushing. Thèse de Doctorat. 2005.
26. Moolenaar AJ, van Slooten H, van Seters AP, Smeenk D. Blood levels of o,p'-DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1981;7(1):51-4. doi: 10.1007/BF00258213.
27. Amodru V, Garcia ME, Libe R, Brue T, Reznik Y, Castinetti F. Medical management of adrenocortical carcinoma: Current recommendations, new therapeutic options and future perspectives. *EM-Consulte*. 2020. doi : 10.1016/j.ando.2020.12.003
28. Monographie Mitotane. Bristol-Myers Squibb, Canada. Révision 2017.
29. Gilly O, Bogenmann L, Taillard V, Cosma V, Guedj A, Rodier M. Hypothyroïdie centrale et mitotane. *Annales d'Endocrinologie*. 2016. doi : 10.1016/j.ando.2016.07.462
30. Russo M, Scollo C, Pellegriti G, Cotta OR, Squatrito S, Frasca F, Cannavò S, Gullo D. Mitotane treatment in patients with adrenocortical cancer causes central hypothyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Apr;84(4):614-9. doi: 10.1111/cen.12868.
31. Poirier J, Olney H. SAT-158 New Data on High Prevalence and Time of Occurrence of New Onset Hypothyroidism Associated with Mitotane Therapy in a Cohort of Adrenocortical Cancer. *Journal of the Endocrine Society*. 2020. doi : 10.1210/jendso/bvaa046.1590
32. Blanchet B, Leguy MC, Groussin L, Le Monnier A, Menet MC, Hébert-Schuster M, Guibourdenche J. Does mitotane influence free thyroid hormones levels? A possible explanation in vivo and in vitro. *Endocrine Abstracts*. Poster. 2016. doi : 10.1530/endoabs.41.GP202
33. Daffara F, De Francia S, Reimondo G, Zaggia B, Aroasia E, Porpiglia F, Volante M, Termine A, Di Carlo F, Dogliotti L, Angeli A, Berruti A, Terzolo M. Prospective evaluation of mitotane toxicity in adrenocortical cancer patients treated adjuvantly. *Endocrine Related Cancer*. 2008. doi : 10.1677/ERC-08-0103
34. Zatelli MC, Gentilin E, Daffara F, Tagliati F, Reimondo G, Carandina G, Rosaria Ambrosio M, Terzolo M, Degli Uberti E. Therapeutic concentrations of mitotane (o,p'-DDD) inhibit thyrotroph cell viability and TSH expression and secretion in a mouse cell line model. *Endocrinology*. 2010. doi : 10.1677/ERC-08-0103
35. Caron PJ, Nieman LK, Rose SR, Nisula BC. Deficient nocturnal surge of thyrotropin in central hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 ;62 :960-4. doi: 10.1210/jcem-62-5-960.
36. Grunenwald S, Caron P. Central hypothyroidism in adults: better understanding for better care. *Pituitary*. 2015 ;18 :169-75. doi: 10.1007/s11102-014-0559-8.

AUTEUR : Sophie GODEMEL

TITRE : Insuffisance thyroïdienne et traitement par mitotane : étude rétrospective de 38 patients suivis au CHU de Toulouse de 1996 à 2021

DIRECTEUR DE THESE : Solange GRUNENWALD

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : 6 mai 2022, Faculté de Médecine Purpan, avenue Jules Guesdes, à Toulouse

L'objectif de cette étude rétrospective observationnelle est d'évaluer la prévalence de l'insuffisance thyroïdienne chez trente-huit patients traités par mitotane dans le service d'Endocrinologie du centre hospitalier de Toulouse de 1996 à 2021. L'apparition d'une hypothyroïdie centrale est définie par une T4 libre basse ou diminuée de vingt pourcents au moins par rapport à sa valeur de base. Elle est apparue chez trente-six d'entre eux. Nos résultats sont en faveur de l'apparition quasi-systématique (94,7%) d'une insuffisance thyroïdienne chez les patients traités par mitotane quelques mois après le début du traitement. Une récupération à l'arrêt du mitotane est observée chez un quart de notre population.

Central hypothyroidism and mitotane treatment: retrospective study of 38 patients followed in Toulouse's hospital from 1996 to 2021

The aim of this retrospective observational study is to evaluate the prevalence of central hypothyroidism in thirty-eight patients treated with mitotane in the Endocrinology department of Toulouse's hospital from 1996 to 2021. The apparition of central hypothyroidism is defined by a low free T4 or a decrease of at least twenty percent compared to the baseline value. It appeared in thirty-six of them. Our results are in favor of the almost systematic apparition (94.7%) of central hypothyroidism in patients treated with mitotane, a few months after the start of treatment. Recovery after mitotane's interruption is observed in a quarter of our population.

Mots clés : insuffisance thyroïdienne, hypothyroïdie centrale, hypothyroïdie secondaire, mitotane, mitotanémie, lysodren, corticosurrénalome

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE, SPECIALITE ENDOCRINOLOGIE
Faculté de Médecine Rangueil – 133 route de Narbonne – 31 062 TOULOUSE Cedex 04 - France