



Hypothyroïdie centrale et Mitotane

O. Gilly, L. Bogenmann, V. Taillard, V. Cosma, A. Guedj, M. Rodier

Maladie Métabolique et Endocrinienne, CHU Nîmes, Nîmes, FRANCE

INTRODUCTION:

Le corticosurréalome est une pathologie rare d'incidence annuelle de 0,7 à 2 cas/ million, mais de pronostic redoutable survie à 5 ans inférieure à 35%. La prise en charge thérapeutique repose en première intention sur la chirurgie qui représente le seul traitement curatif. Lorsque le traitement n'a pu être complet, le traitement de deuxième ligne est le mitotane, combiné ou non à d'autres thérapeutiques. Ce traitement adrénolytique, est de maniement difficile (marge thérapeutique étroite) et possède de nombreux effets indésirables (hépatique, neurologique, hématologique...) amenant parfois à arrêter le traitement. Parmi les paramètres à surveiller il faut penser à contrôler le bilan thyroïdien, car ce traitement peut être responsable d'insuffisance thyroïdienne. Nous rapportons 2 observations avec hypothyroïdie centrale.

CAS CLINIQUE N°1:

Mme C. 57 ans présente un corticosurréalome malin diagnostiqué et opéré en 2007, sur un bilan de constipation révélant une masse surrénalienne gauche de 18 cm. Réalisation d'une résection surrénale, rénale et curage ganglionnaire, corticosurréalome stade ENSAT II, score de Weiss à 5, chirurgie R0. Suivi clinique et imagerie jusqu'en 2012, absence de récurrence. Perte de vue jusqu'en septembre 2014.

En 2014 la patiente présente une sciatalgie gauche révélant des lésions ostéolytiques des berges postérieures de la sacro-iliaque gauche avec extension dans le muscle fessier, cotyle, grand trochanter gauche et partie moyenne du sacrum. Les biopsies osseuses confirment l'origine cortico-surrénalienne (Ki 67: 5-10%). Dans le même temps est découverte une métastase de la voûte crânienne de 6 cm de plus grand axe au niveau frontal gauche.

Une prise en charge chirurgicale par prothèse totale de hanche gauche en novembre et en décembre craniotomie avec exérèse de la lésion de la voûte crânienne. Parallèlement la patiente est mise sous mitotane.

La prise en charge est initialement compliquée d'une toxicité hépatique du mitotane concomitante d'un surdosage.

Puis on constate à 15 mois de traitement sous la posologie de 2g/j, mitotanémie : 33,9 mg/l (12-22), une hypothyroïdie centrale : TSH : 1,27mUI/l (0,40-3,77 mUI/l), T4l : 8,6 pmol/l (12-22), T3l : 3,6 pmol/l (3,1-6,8). Les symptômes cliniques étant essentiellement marqués par une asthénie et prise de poids, dans un contexte de corticosurréalome métastatique.

Mise en place de L-Thyroxine à 1,6ug/kg/j. Posologie actuelle de 125 ug/j: TSH: 0,49 mUI/l (0,40-3,77 mUI/l), T4l: 15,8 pmol/l (12-22), T3l: 5,8 pmol/l (3,1-6,8).

Avec une amélioration partielle de l'état général.

CAS CLINIQUE N°2:

M. F. 32 ans consulte pour gynécomastie bilatérale apparue depuis 6 mois. Examen clinique: IMC: 28kg/m², gynécomastie bilatérale et symétrique, sans galactorrhée, pilosité, libido et volume testiculaire normal. Gynécomastie confirmée par échographie mammaire. Bilan hormonal met en évidence un oestradiol élevé à 532 pmol/l (n< 223). SHBG: 64,3 nmol/l (N: 14,5-48,4), testostérone totale: 3,5 nmol/l (N: 6,7-29), FSH: 0,1UI/l (1,5-12,4), LH: 2,5UI/l (1,7-8,6), PRL normale. Co-sécrétion de SDHA > 27,1 umol/l (4,3-12,2) et 17OHprogestérone: 41,8 nmol/l (n< 7,5). Mise en évidence d'une lésion surrénalienne gauche de 16 cm, évoquant un corticosurréalome malin. Chirurgie en août 2015 par surrénalectomie gauche, R0, score de Weiss à 8, ENSAT IV (métastases pulmonaires synchrones). Métastases pulmonaires traitées par radio-fréquence et chirurgie pulmonaire.

Sous mitotane depuis 5 mois, mitotanémie à 11,7 mg/l (14-20), sous 4,5g/j. Bilan thyroïdien TSH : 1,48 mUI/l, T4l : 11,7 pmol/l (12-22), T3l : 5,1 pmol/l (3,1-6,8). Mise en place de L-Thyroxine 50µg/j, avec normalisation du bilan thyroïdien depuis.

DISCUSSION:

Parmi les nombreux effets secondaires du mitotane, il est décrit avec une fréquence indéterminée des dysthyroïdies. Le tableau biologique classique est un T4l abaissée avec une T3l dans les valeurs basses de la normale.

Initialement il a été évoqué une interférence entre les dosages sériques de TSH, T4l et T3l et le mitotane mais cette hypothèse a été réfutée. Le mitotane a été décrit comme augmentant la TBG, ayant un effet sur les désiodase et directement sur la fonction hypophysaire.

Il a été montré in vitro sur des cellules hypophysaires d'origine murine que le mitotane bloquait la sécrétion et l'expression de la TSH, ainsi que la réponse au TRH, et qu'il pouvait induire des apoptose aux doses thérapeutiques. Une série italienne a retrouvé in vivo sur 5 patientes des taux de T4l abaissés, une T3l et TSH normale, avec réponse anormale de la TSH au test au TRH.

Ces données justifient le dépistage et le traitement de l'hypothyroïdie centrale sous mitotane.

CONCLUSION:

Lors d'un traitement au long cours par mitotane il faut penser à doser la TSH et les hormones périphériques pour mettre en évidence un possible déficit thyroïdienne induit par le mitotane qui nécessiterait de ce fait un traitement par L-Thyroxine afin d'améliorer l'état général de ces patients souvent déjà impacté par la maladie causale et ses diverses thérapeutiques.

BIBLIOGRAPHIE :

Zatelli MC. Endocrinology. 2010; 151 (6): 2453-2461. - Russo M. Clin Endocrinol 2016; 84 (4): 614-9. - Fassnacht et al. JCEM, 2013.
Touitou Y. Eur J Clin Pharmacol. 1988. - Libé R. Pesse Med. 2014.