

Une hyperthyroïdie néonatale atypique secondaire à une maladie de Basedow survenant après traitement par Alemtuzumab

MA. Beaudoin^a (Dr), A. Gaiffe^b (Dr), S. Kury^c (Dr), N. Lelievre^d (Dr), F. Schillo^a (Dr), A. Halb^e (Dr), S. Borot^a (Dr), B. Mignot^f (Dr)

^a Service d'Endocrinologie, CHU, Besançon, FRANCE ; ^b Centre Régional de Pharmacovigilance, CHU, Besançon, FRANCE ; ^c Service d'Endocrinologie, CH, Pontarlier, FRANCE ; ^d Service de Médecine Pédiatrique, CH, Pontarlier, FRANCE ; ^e Service de Neurologie, CHU, Besançon, FRANCE ; ^f Service de Médecine Pédiatrique, CHU, Besançon, FRANCE

Introduction :

L'Alemtuzumab est un anticorps monoclonal anti-CD52, utilisé comme traitement de seconde ligne de la sclérose en plaques (SEP) de forme rémittente, active. Il induit une immunodépression, puis une reconstruction immunitaire (1). Les patients sont à risque de développer des maladies auto-immunes lors de la phase de reconstruction, dont la plus fréquente est la maladie de Basedow (MB), survenant chez 16,7 à 41% des patients, dans les 3 ans après la dernière perfusion, en moyenne 17 mois après la dernière perfusion (1,2). Son évolution est atypique, avec des taux de rémission spontanée (23%) et de passage spontané en hypothyroïdie (15%) plus importants que dans la MB survenant en dehors d'un traitement par Alemtuzumab (3). Une modification de l'activité des anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb) est suspectée, et rapportée dans certains cas de MB fluctuante ou d'hypothyroïdie survenant sous Alemtuzumab (1,2,3). Une surveillance du bilan thyroïdien tous les 3 mois, jusqu'à 4 ans après la dernière perfusion est recommandée (4).

Observation :

- Mère :

Clinique : Patiente de 33 ans, présentant une SEP depuis 2011, traitée par Alemtuzumab en décembre 2014 et janvier 2016. Début de grossesse en mai 2017, soit 17 mois après la dernière perfusion.

Biologie : Surveillance mensuelle du bilan thyroïdien, TSH normale et TRAb négatifs en début de grossesse. TRAb devenant positifs à 4 mois de grossesse, mais patiente restant en euthyroïdie. Augmentation de la concentration des TRAb au cours des 2^e et 3^e trimestres. Apparition d'une hyperthyroïdie fruste à 29 semaines d'aménorrhée (SA), puis franche à 35 SA : T4L à 31,5 pmol/L, T3L à 12,4 pmol/L.

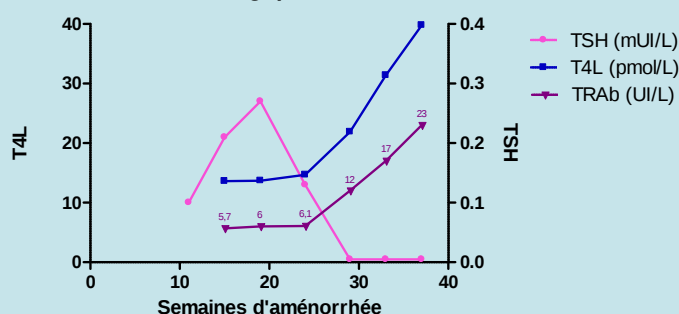
- Nouveau-né :

Clinique : Naissance à 38 SA + 5 jours, eutrophe.

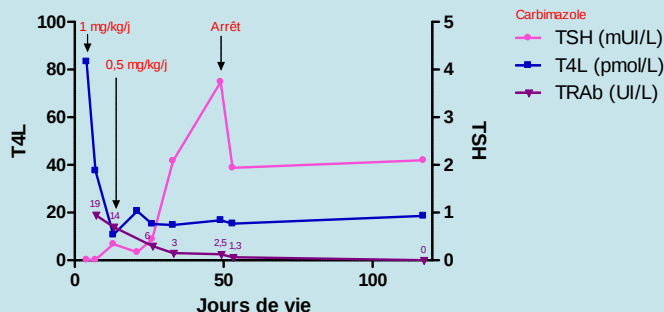
Biologie : Hyperthyroïdie néonatale mise en évidence sur le bilan de J4 : T4L à 83 pmol/L (N 13.5-41.3), T3L à 17 pmol/L (N 3.6-7.5), TRAb à 19.76 UI/L (N < 1.75).

Évolution : Traitement par Carbimazole 1 mg/kg/jour en 3 prises avec réponse rapide : nécessité de baisser la dose à J13, soit après 9 jours de traitement. Les anticorps anti TPO sont négatifs, l'activité bloquante des TRAb est inférieure à 10%, alors que l'activité stimulante des TRAb est élevée à 335%. Le Carbimazole a pu être arrêté après 6 semaines de traitement, les TRAb étant négatifs chez le nouveau-né.

Évolution biologique chez la mère



Évolution biologique chez le nouveau-né



Discussion :

L'évolution de la MB et de l'hyperthyroïdie néonatale chez nos patients sont atypiques. L'apparition de TRAb à 3 mois de grossesse chez la mère est concordante avec une augmentation de l'incidence de la MB au premier trimestre de la grossesse, mais notre patiente n'a pas présenté d'hyperthyroïdie initialement. La concentration de TRAb augmente ensuite en cours de grossesse, alors qu'elle a plutôt tendance à diminuer habituellement, et la patiente a présenté une hyperthyroïdie franche au 3^{ème} trimestre de la grossesse, ce qui n'est pas classique. Comme attendu, la concentration initiale des TRAb chez le nouveau-né était corrélée à celle chez la mère. Le nouveau-né a présenté une réponse rapide aux antithyroïdiens de synthèse, avec un arrêt de traitement possible plus tôt que ce qui est généralement décrit dans l'hyperthyroïdie néonatale secondaire à une MB maternelle (3 mois). Cette évolution paraît similaire à celle de la MB survenant sous Alemtuzumab décrite dans la littérature, avec un taux plus important de passage spontané en hypothyroïdie et de rémission spontanée. Une modification de l'activité des TRAb, passant de stimulante à bloquante, est suspectée dans la littérature. Ce n'est pas le cas chez notre patient, car l'activité bloquante est négative. Il est possible que le mécanisme d'action de l'Alemtuzumab soit à l'origine de l'évolution différente de la maladie, peut-être du fait de TRAb induits différents.

Cette observation montre l'importance de la poursuite de la surveillance du bilan thyroïdien après traitement par Alemtuzumab, particulièrement en cas de grossesse.

Bibliographie :

- 1 Rotondi M et al. Autoimmune Thyroid Diseases in Patients Treated with Alemtuzumab for Multiple Sclerosis: An Example of Selective Anti-TSH-Receptor Immune Response. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017 Sep 28;8:254.
- 2 Pariani N et al. Alemtuzumab-induced thyroid dysfunction exhibits distinctive clinical and immunological features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 10.1210/jc.2018-00359.
- 3 Daniels GH et al. Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99(1):80-89.
- 4 Mahzari M et al. Alemtuzumab Induced Thyroid Disease in Multiple Sclerosis: A Review and Approach to Management. *Can. J. Neurol. Sci. J. Can. Sci. Neurol*. 2015;42(5):284-291.