BEXAROTENE ET SYNDROME DE SÉZARY, EFFICACITÉ ET EFFETS INDÉSIRABLES : A PROPOS D'UN CAS

H. Goura*, A.Rachid*, A.Elbarrichi**,
S. Ahchouch** , K. Doghmi**, S. Derraji***

*Pôle Pharmacie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed-V Rabat
**Service d'Hématologie Clinique de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed-V Rabat
***Laboratoire de Pharmacologie et Toxicologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat

INTRODUCTION

- Le syndrome de Sézary (SS) est une forme agressive du Lymphome T cutané (LTC), caractérisée par la triade érythrodermie, lympho-adénopathie et présence de lymphocytes atypiques circulantes (cellules de Sézary). La prise en charge thérapeutique de la maladie est assurée par le Bexarotène, un rétinoïde qui agit en régulant la prolifération cellulaire.
- Les rétinoïdes utilisés en dermatologie sont dérivés de la vitamine A, ils agissent sur les récepteurs nommés Retinoic Acid Receptor (RAR) et Retinoid X Receptor (RXR).L'activité Trans-activatrice de la T3l est médiée par l'hétérodimérisation du RXR et TR (récepteur aux hormones thyroïdiennes) qui va moduler la synthèse de sous-unité bêta de la TSH[1].
- L'objectif de notre travail est de présenter un cas de SS chez une femme de 70 ans ayant reçu, pour sa prise en charge, le Bexarotène, Ainsi, décrit-on son évolution et les effets indésirables observés.

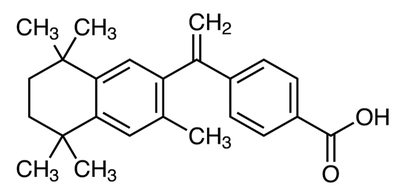


FIGURE 1: STRUCTURE CHIMIQUE DU BEXAROTENE [2]

OBSERVATION

- Il s'agit de Mme (E.F) âgée de 70 ans suivie depuis 2018 pour un syndrome de sézary.
- Le syndrome de sézary a été diagnostiqué devant l'association d'une érythrodermie généralisée dépassant 80% de la surface corporelle avec altération de l'état général (figure 1 et 2) , la biopsie cutanée avait objectivé : un infiltrat lymphoïde atypique en faveur d'un syndrome de sézary avec à l'immunohistochimie : CD3+ CD2+ CD4+ CD8- et perte partielle de l'expression de CD7 avec un rapport LT CD3/CD4 92% CD3/CD2 90% .
- L'examen clinique a objectivé une poussée évolutive des lésions cutanées installée depuis 1 mois avec une érythrodermie généralisée prurigineuse, squameuse suintante et infiltrée, des lésions d'intertrigo au niveau des plis axillaires et sous mammaires et inguinales, sans syndrome tumoral clinique le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie avec altération de l'état général (asthénie généralisée, amaigrissement non chiffré)
- La patiente a été mise initialement sous Méthotrexate à raison de 25mg/semaine associée à 10 séances de puvathérapie avec une stabilité lésionnelle de 2 ans. Au cours de la dégression de la dose du Méthotrexate (MTX), il a été noté une aggravation des lésions cutanée d'où l'introduction de la Béxarotene (TARGRETIN 75® 300mg/jr). Après 3 mois du traitement, on note une stabilité des lésions et une régression de l'érythrodermie, mais la patiente a présentée sur le plan d'effets indésirables, des nausées, vomissements avec des signes digestifs dont l'exploration a objectivé une hypothyroïdie fruste confirmé par le bilan biologique (tableau 1) .

TABLEAU 1 : BILAN BIOLOGIQUE OBJECTIVANT L'HYPOTHYROIDIE

PARAMÈTRE BIOLOGIQUE	RESULTAT	VALEUR NORMALE
TSHus	8.2 mUI/L	0.4 - 4.5 mUI/L
T3	0.61 pmol/l	3.5 – 7.8 pmol/l
T4	2.38 pmol/l	9 – 25 pmol/l

- Après 10j d'arrêt du Béxarotene, un bilan thyroïdien de contrôle a été réalisé montrant la normalisation de la fonction thyroïdienne ce qui plaide en faveur de l'incrimination du Béxarotene dans l'hypothyroïdie.



Figure 2: lésions érythemato-squameuses du tronc et de l'abdomen



Figure 3 : lésions inflammatoires des plis axillaires et mammaires

DISCUSSION

Des cas similaires ont été rapportés dans la littérature, qui décrivent deux cas d'hypothyroïdie secondaire a la prise du Béxarotene. la prise en charge de cette hypothyroïdie est soit une substitution hormonale, adaptation posologique ou un arrêt de traitement. Les rétinoïdes peuvent donc induire par ce biais des pathologies thyroïdiennes, nous rapportons 2 cas: [1]

Cas 1 : homme 60 ans, mycosis fongoïde, traitement par Targretin 75® (Bexarotène) 6 gel/j. Bilan à j7 hypothyroïdie centrale. Introduction l-thyroxine à 75 µg/j puis à 100 µg/j permettant de normaliser la T4L. Arrêt du Targretin 75® (Bexarotène) décidé (faible efficacité et effets secondaires) ; [1]

Cas 2 : homme 57 ans mycosis fongoïde traité par Targretrin 75® (6 gel/j). Apparition à j10 d'une hypothyroïdie centrale. Baisse du traitement à 4 gel/j : normalisation de la fonction thyroïdienne en 15 jours ; [1]

D'autres part, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) indique aussi que l'hypothyroïdie sous Béxarotene a raison de 300 mg/m² / j ,est un effet indésirables classé comme très fréquent, dans ce sens une étude a été menée sur 109 patients atteints d'un Lymphome T Cutané traités par Béxarotene, où l'hypothyroïdie constitue 29% des effets indésirables observés. [3]

CONCLUSION

Le Béxarotene constitue un traitement de choix du syndrome de sézary qui permet, comme dans le cas de notre patiente, une amélioration des lésions cutanées représentées sur les figures [1] et [2]. Une surveillance du traitement s'impose vu les effets indésirables induits par la molécule, notamment l'hypothyroïdie fruste sur laquelle on a mit l'accent a travers notre travail, un effet indésirable qui cache derrière lui des complications qui peuvent être dangereuses.

Cet effet indésirable très fréquent [3] ne pourra pas écarté le Béxarotene de la prise en charge du syndrome de sézary que si la substitution par les hormones thyroïdiennes [1], la réalisation des bilans biologiques de suivie de la fonction thyroïdienne [1] ou encore l'adaptation posologique s'avèrent insuffisants pour palier a l'hypothyroïdie induite par le traitement .

Notre cas clinique montre clairement le rôle incontournable de la surveillance étroite des traitements pour assurer une utilisation sécuritaire des médicaments dans la pratique clinique.

REFERENCES

[1] Dr O. Gilly ∗, Dr R. Guintrand , Dr V. Cosma , Dr V. Taillard ,Dr A.M. Guedj, Hypothyroïdie centrale et rétinoïdes à propos de 3 cas, SFE Poitiers 2017 / Annales d'Endocrinologie 78 (2017) 326–352

[2] https://cymitquimica.com/fr/produits/3B-B4798/153559-49-0/bexarotene

[3] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/targretin-epar-product-information_fr.pdf