

INTERFÉRONS ET ANOMALIES THYROÏDIENNES : revue de la littérature

S. DEGHIMA (1), F. CHENTLI (1)

RESUME : Les interférons sont des immunomodulateurs utilisés actuellement dans le traitement de plusieurs affections médicales. Ces produits peuvent entraîner des anomalies thyroïdiennes dont la fréquence est variable d'une étude à l'autre, mais qui peut atteindre jusqu'à 20% des sujets traités. Il s'agit le plus souvent de l'apparition d'anticorps antithyroïdiens, mais les dysthyroïdies induites ou révélées par interféron existent également. Dès lors, un dépistage pré-thérapeutique de tout dysfonctionnement thyroïdien est recommandé chez tous les patients candidats à un traitement par interféron. Une surveillance régulière au cours du traitement est également conseillée, surtout en cas de prédisposition personnelle et/ou familiale aux thyroïdopathies, ou de positivité des anticorps antithyroïdiens avant l'introduction de l'interféron. La découverte d'une thyroïdopathie avant la mise en route du traitement par l'interféron ne va pas à l'encontre de son instauration. La survenue d'une dysthyroïdie au cours de celui-ci n'impose pas son arrêt, il est simplement nécessaire de surveiller le patient, sauf si la dysthyroïdie est patente. Quel que soit l'état de la fonction thyroïdienne sous interféron, une réévaluation ultérieure est préconisée car les dysthyroïdies peuvent survenir à distance de l'arrêt thérapeutique.

MOTS-CLÉS : *Interférons - Anticorps anti-thyroïde - Hypothyroïdie - Hyperthyroïdie*

INTERFERONS AND THYROID ABNORMALITIES : LITERATURE REVIEW

SUMMARY : Interferons are a large family of glycoproteins known as cytokines or substances released by lymphocytes that interfere with viral replication within host cells and activate the immune system. Nowadays, interferons are used as immunomodulators to treat many diseases, especially hepatitis. Among their side effects thyroidopathies are the most important. Their frequency varies from a study to another, and may reach 20%. Thyroid disorders may be an increase in thyroid antibodies or an abnormal function. Interferons can reveal or induce thyroid diseases whose mechanisms are still not understood. It seems that cytokines modify the immune system leading to an increase in stimulating or inhibiting antibodies production. A direct thyroid cells cytolysis is also possible. When stimulating antibodies are prevailing, hyperthyroidism is the resulting disease. This last situation is rarer than hypothyroidism resulting from an increase in inhibiting antibodies and/or thyroid cells cytolysis. When thyroid disease occurs under interferon therapy, overt hyper or hypothyroidism should be treated symptomatically without stopping interferons prescribed for a severe disease. However, after stopping interferons, control of thyroid function should be done to check if there is an ad integrum thyroid recovery.

KEYWORDS : *Interferons - Thyroid antibodies - Hypothyroidism - Hyperthyroidism*

INTRODUCTION

De nombreux médicaments peuvent interférer avec les hormones thyroïdiennes et/ou altérer le fonctionnement de la glande thyroïde; c'est particulièrement le cas des substances iodées dont la plus connue est l'amiodarone. Plus récemment, les interférons (INF) ont été également incriminés.

Les anomalies thyroïdiennes secondaires à la prise d'interféron α surtout, mais aussi β et γ , sont de plus en plus fréquentes en raison de l'utilisation de plus en plus large de ces produits dans diverses pathologies. Les modifications thyroïdiennes observées sous interféron ont la réputation d'être modérées et transitoires. Parfois, elles peuvent révéler une thyroïdopathie sous-jacente qui peut évoluer pour son propre compte, d'où la nécessité d'une surveillance rigoureuse et soutenue de la fonction thyroïdienne tout au long de ces traitements.

Les interférons sont des cytokines intervenant dans la régulation de l'immunité et ont donc un effet immunomodulateur. Ce sont des glycoprotéines appartenant à trois classes principales. Ces dernières sont classées en fonction de leur origine cellulaire et de leur structure biochimique ou antigénique. Ainsi, on distingue (1) :

- l'interféron alfa (IFN α) d'origine leucocytaire puisqu'il provient des monocytes et des lymphocytes B;
- l'interféron bêta (IFN β) d'origine fibroblastique;
- l'interféron gamma (IFN γ) d'origine lymphocytaire; celui-ci provient généralement des lymphocytes T activés.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES ET EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Les interférons sont des substances qui sont largement utilisées en médecine, notamment en :

- gastro-entérologie dans le traitement des hépatites B et C;

(1) Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU Bab El Oued Alger, Algérie.

- dermatologie dans le traitement des lymphomes cutanés à cellules T, de certains mélanomes malins et des sarcomes de Kaposi;

- hématologie dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs;

- neurologie dans le traitement de la sclérose en plaque, de la sclérose latérale amyotrophique et du syndrome de Guillain Barré (1).

Les effets secondaires pouvant être observés sous interférons sont variés.

Ils peuvent être cardiovasculaires, respiratoires, digestifs, hématologiques, métaboliques ou endocriniens. Parmi ces derniers, l'atteinte thyroïdienne est la plus connue, raison pour laquelle elle sera détaillée dans cet article.

Les effets de l'interféron sur la glande thyroïde sont représentés par un certain nombre d'anomalies induites et/ou révélées par le médicament. Il s'agit de thyroïdopathies, le plus souvent auto-immunes, se traduisant par l'élévation des anticorps antithyroïdiens avec ou sans dysthyroïdies. Ces dernières représenteraient à elles seules près de 10% de l'ensemble des patients traités par interféron (1). Les effets secondaires s'observent habituellement entre 2 mois et 2 ans après le début de la prise d'interféron. Cependant, les différents effets thyroïdiens peuvent se voir même à distance, longtemps après l'interruption du traitement (2).

L'incidence moyenne des dysthyroïdies varie entre 6,6 et 10%. Elle est cependant plus importante dans certaines séries, comme celle de Costelloe et al (3) qui rapporte un chiffre de 23% avec une prédominance féminine (4). Pour un certain nombre d'auteurs dont Ismaili et al (5), le sex-ratio est de 2 femmes pour un homme. Les dysthyroïdies secondaires à l'interféron surviendraient surtout chez des patients porteurs d'une thyroïdite auto-immune latente, mais ils peuvent aussi survenir *de novo*.

En matière de dysthyroïdie, il semble que l'hypothyroïdie soit un peu plus fréquente que l'hyperthyroïdie (3,8% *versus* 2,8%), ainsi que la thyroïdite silencieuse biphasique (6). Concernant les formes cliniques, toutes les éventualités sont possibles avec prédominance cependant des formes auto-immunes. Ainsi la positivité aux anticorps antithyroïdiens serait présente dans 20% des cas et les dysthyroïdies auto-immunes sont ordinairement réversibles dans 9%. Les fréquences respectives sont de 2% pour l'hypothyroïdie, 2% pour l'hyperthyroïdie et 2% pour les thyroïdites silencieuses biphasiques. Parfois il peut s'agir d'authentiques maladies de Basedow (7). Les autres anomalies thyroïdiennes observées sous interféron sont représentées par la positivité des

anticorps anti-thyroïdiens retrouvés dans environ 20%. Cependant des thyroïdopathies sans anticorps décelables sont également décrites.

Quant à l'évolution, il a été remarqué que ces troubles thyroïdiens induits par interféron sont réversibles dans 61,2% (6). Cependant pour Vezali et al, les troubles thyroïdiens constatés sur une série de 94 patients étaient irréversibles dans 69,2%, ce qui représente une proportion très importante (8).

Il est intéressant de noter que l'apparition d'auto-anticorps antithyroïdiens sous interféron constitue un bon marqueur d'efficacité thérapeutique pour la pathologie non endocrinienne traitée par ce produit. En effet, il a été démontré que la présence d'anticorps antithyroïdiens à la huitième semaine du traitement est un marqueur de pronostic favorable indépendant en analyse multivariée (1).

MÉCANISME DES ANOMALIES THYROÏDIENNES CONSTATÉES SOUS INTERFÉRON

Un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été invoqués pour expliquer les thyroïdopathies induites par interféron, mais l'initiation de la cascade immunitaire reste encore obscure.

L'interféron a été désigné comme intervenant à part entière dans les phénomènes d'auto-immunité en raison des arguments suivants (1) :

- Il est activateur physiologique des effecteurs de l'immunité pour les lymphocytes T et B et pour les «natural killers».

- Il est responsable des modèles auto-immuns expérimentaux (exemple : lupus murin induit par interféron).

- Le taux sérique de l'interféron alpha est augmenté dans les maladies auto-immunes.

- L'apparition d'autoanticorps chez les patients traités par interféron alpha.

- Certaines maladies auto-immunes sont induites ou aggravées par l'interféron.

A travers les données de la littérature, il semble que l'interféron induirait une expression anormale de molécules HLA de classe II et CD 40 à la surface des thyrocytes, ce qui va les rendre antigéniques. Il en résulte une colonisation de la thyroïde par les lymphoplasmocytes et la production d'autoanticorps dirigés contre les cellules thyroïdiennes. Les autoanticorps produits peuvent être stimulants ou inhibants ou les deux. Quand les anticorps stimulants sont prépondérants, il y aura une hyperthyroïdie et

quand il y a plus d'anticorps inhibants et/ou une cytolysse, il y aura une hypothyroïdie.

A côté de cette expression de molécules HLA II, il y a aussi l'expression de molécules HLA de classe I avec libération d'interleukines (IL2 et IL6) et de chémokines dont les effets s'additionnent pour majorer les réactions inflammatoires au niveau de la glande thyroïde (9). Pour certains auteurs, l'interféron aurait aussi un effet thyrotoxique direct sur les cellules thyroïdiennes (9). L'INF entraîne également une surexpression d'interleukine 8 dans la glande thyroïde en cas de thyroïdite, avec une interaction intra-thyroïdienne entre INF et IL 8, ce qui contribue à la destruction du tissu thyroïdien au cours de la thyroïdite de Hashimoto (10).

Ces hypothèses pathogéniques peuvent être résumées comme illustré dans la figure 1.

TYPES CLINIQUES DE THYROÏDOPATHIES

THYROÏDITES SANS DYSTHYROÏDIE

L'interféron peut induire des thyroïdites sans dysthyroïdies dans 20 à 40% des cas. Leur mécanisme peut impliquer ou non des phénomènes auto-immuns. Pour cela ces thyroïdites sont classées en thyroïdites auto-immunes et non auto-immunes.

En ce qui concerne les thyroïdites auto-immunes, elles sont représentées par les thyroïdites de Hashimoto, de loin les plus fréquentes. Dans les thyroïdites de Hashimoto induites par interféron, la forme sans manifestations cliniques est loin d'être négligeable. Les pourcentages rapportés varient entre 3,5% (11) et 10% (12).

Quant aux thyroïdites non auto-immunes, elles résulteraient de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet thyrotoxique direct de l'INF qui entraîne une inflammation et une nécrose des cellules thyroïdiennes (11, 13).

THYROÏDITES AVEC DYSTHYROÏDIES

Hypothyroïdie

L'hypothyroïdie est la plus fréquente des dysthyroïdies induites par l'interféron. Pour Nadeem et al (14), sur une série de 107 patients, l'hypothyroïdie représentait 91% des cas de dysthyroïdies. Elle apparaît en moyenne après un an de traitement. Elle est plus fréquente chez les femmes et chez les patients ayant des antécédents personnels ou familiaux de thyroïdite auto-immune. Elle est le plus souvent fruste, c'est-à-dire à expression purement biologique, donc peu symptomatique. Elle est rarement au

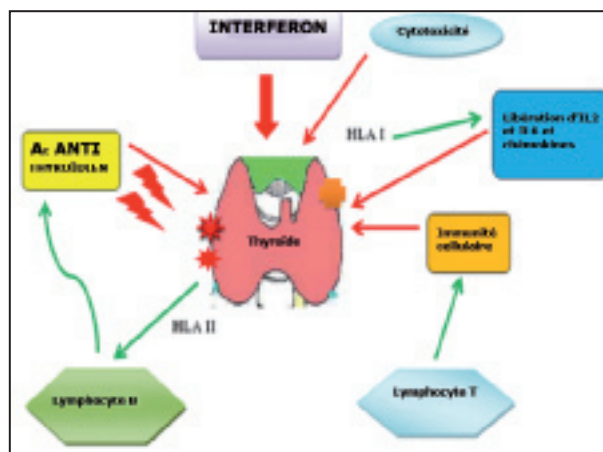


Figure 1 : Principaux mécanismes d'action de l'interféron sur la thyroïde. Ac = anticorps, HLA = human leucocyte antigens, IL2 et IL6 = interleukines 2 et 6. Les interférons agissent sur la thyroïde soit par cytotoxicité directe, soit par l'expression de molécules HLA. L'expression de la molécule HLA classe II à la surface de la cellule thyroïdienne la rend antigénique. Il s'ensuit une expression de l'immunité humorale et donc une production d'anticorps. Lorsqu'il y a expression des molécules HLA classe I, il y a stimulation de l'immunité à médiation cellulaire ce qui favorise la libération de molécules pro inflammatoires comme les interleukines (IL2 et IL6) et les chémokines.

premier plan, d'où l'intérêt de la rechercher systématiquement par un dosage de la TSH.

L'hypothyroïdie est notée, au moins transitoirement, chez un malade sur deux traités par interféron. L'apparition de l'insuffisance thyroïdienne ne semble liée ni à la durée du traitement, ni à la dose d'interféron. Le rôle du terrain semble primordial. L'évolution de l'hypothyroïdie induite par interféron se fait, en général, vers la régression à l'arrêt du traitement. Dans le cas contraire, il est logique de penser que l'interféron n'a fait que révéler une thyroïdopathie sous-jacente (15).

En l'absence d'autoanticorps antithyroïdiens, l'hypothyroïdie serait le résultat d'un blocage de l'activité de l'hormone thyrostimulante ou TSH. En faveur de cette hypothèse plaide l'aspect hypofixant à la scintigraphie, la taille normale de la glande thyroïde et l'absence d'autoanticorps antithyroïdiens (16). L'hypothyroïdie peut également résulter de la destruction du parenchyme thyroïdien par effet cytotoxique direct.

Hyperthyroïdie

L'hyperthyroïdie sous interféron est moins fréquente que l'hypothyroïdie (2). Elle se voit habituellement chez les femmes ou des patients ayant des antécédents de thyroïdite auto-immune.

L'intensité de la symptomatologie est variable, allant des formes infra-cliniques spontanément résolutives (60%) jusqu'aux formes sévères. L'hyperthyroïdie peut également survenir à dis-

tance de l'arrêt du traitement (17). Elle est souvent en rapport avec une maladie de Basedow, mais parfois elle constitue la phase initiale des thyroïdites auto-immunes induites. En cas d'hyperthyroïdies induites, les marqueurs d'auto-immunité sont présents dans deux cas sur trois. Chez un sujet porteur d'anticorps, l'hyperthyroïdie de type Basedow traduirait un déséquilibre entre anticorps stimulants et anticorps inhibants, avec prépondérance des anticorps stimulants (16). A noter qu'au cours du traitement par interféron, la maladie de Graves Basedow peut passer du statut d'hyperthyroïdie vers celui de l'hypothyroïdie (18), puis revenir ensuite à l'hyperthyroïdie. Cette valse entre la phase d'hyperthyroïdie et d'hypothyroïdie est habituellement appelée «Hashitoxicosis».

Il est à noter que l'atteinte thyroïdienne lors d'un traitement par interféron peut être isolée ou rentrer dans le cadre d'un syndrome polyglandulaire, avec ou sans autres maladies auto-immunes non endocrines.

CONDUITE A TENIR CHEZ UN PATIENT PORTEUR D'UNE THYROÏDOPATHIE CONSTATÉE SOUS INTERFÉRON

La recherche d'antécédents de pathologies thyroïdiennes ou de terrain prédisposant ainsi qu'un contrôle biologique de la fonction thy-

roïdienne (TSH, FT3, FT4) font partie du bilan pré-thérapeutique du traitement par interféron (6). Le statut des anticorps anti-thyroperoxydase (TPO) doit être déterminé avant l'introduction du traitement, car le développement de troubles thyroïdiens d'origine auto-immune semble être plus sévère que celui d'origine non auto-immune (15, 19).

Lorsque le traitement par l'interféron est justifié, l'apparition de dysthyroïdies dans le sens hyper- ou hypothyroïdie n'implique pas l'arrêt du traitement. Il est conseillé de continuer la surveillance et de traiter la thyroïdopathie si cela est nécessaire; en effet, l'arrêt du traitement par interféron ne prédit nullement l'évolution de l'anomalie thyroïdienne (15).

La surveillance clinique et biologique de la fonction thyroïdienne est absolument nécessaire au cours du traitement par interféron. En pratique, si les éléments en faveur d'une thyroïdopathie auto-immune sont présents, un suivi prospectif avec dosage régulier de la TSH, voire des anticorps anti-thyroglobuline et anti-TPO, paraît tout à fait justifié (1).

La substitution hormonale n'est pas systématique en cas d'hypothyroïdie infra-clinique (6). En cas d'hypothyroïdie patente, il est admis de poursuivre le traitement par interféron sous couvert d'une substitution thyroïdienne dont le but est de corriger le taux de TSH (15). En cas

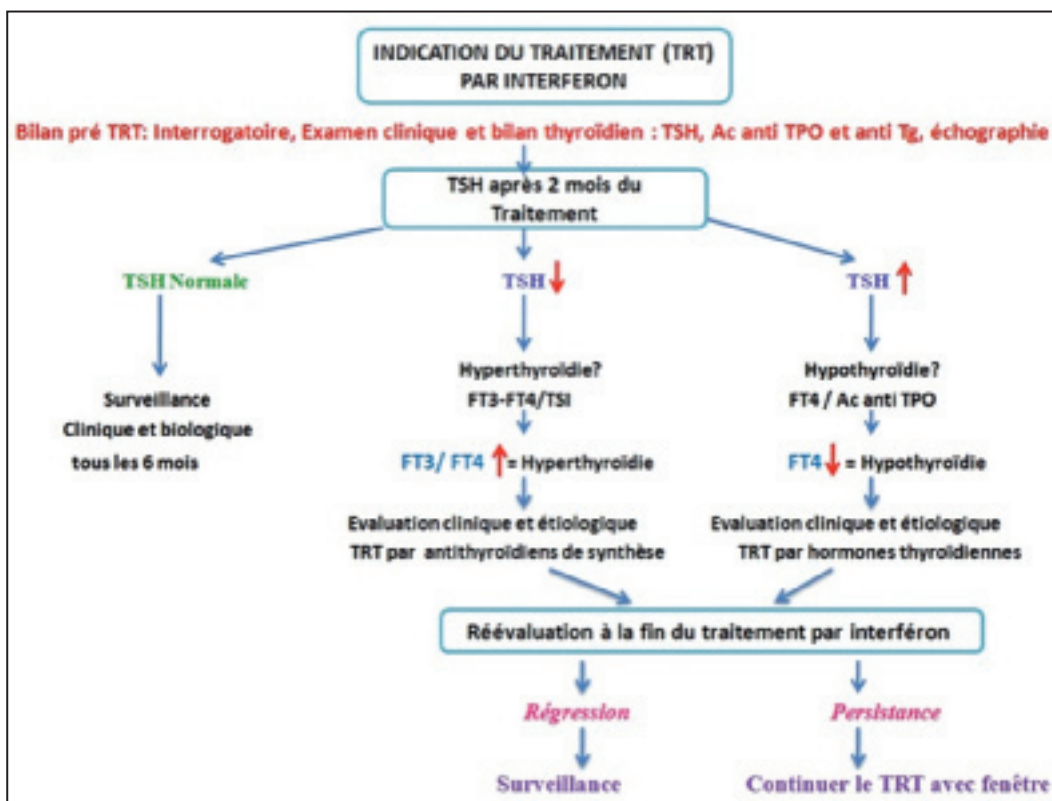


Figure 2. Prise en charge des dysthyroïdies secondaires au traitement par interféron.

d'hyperthyroïdie, le traitement fera appel aux bêtabloquants si l'hyperthyroïdie est silencieuse et aux antithyroïdiens s'il s'agit d'une hyperthyroïdie patente (17).

Une réévaluation de la fonction thyroïdienne est indispensable à l'arrêt du traitement (20), car la réversibilité après arrêt du traitement est possible mais reste inconstante (5). La persistance de troubles thyroïdiens à la fin du traitement par interféron est un élément orientant vers une thyroïdopathie sous-jacente dont il faudra tenir compte.

En résumé et à la lumière de nos lectures, la prise en charge que nous préconisons pour une dysthyroïdie induite par interféron est décrite dans la figure 2.

CONCLUSION

Les interférons sont des molécules de plus en plus utilisées dans le traitement de plusieurs pathologies en raison de leur effet immunomodulateur. Parmi les manifestations indésirables de ces nouveaux médicaments, les anomalies thyroïdiennes sont apparemment les plus connues. Il s'agit d'anomalies le plus souvent d'origine auto-immune. Les thyroïdites sans dysthyroïdies sont au premier plan, suivies de dysthyroïdies dont la fréquence est diversement appréciée. Parmi les dysthyroïdies révélées et/ou induites par les interférons, l'hypothyroïdie est plus fréquente que l'hyperthyroïdie. L'alternance hyper-hypothyroïdie ou «Hashitoxicosis» est rapportée, mais elle semble rare. La découverte d'une hypothyroïdie ou d'une hyperthyroïdie sous interféron impose un suivi régulier, voire une thérapeutique symptomatique si la dysthyroïdie est patente, tout en poursuivant l'interféron car il est souvent indiqué pour une pathologie dont le pronostic est généralement plus sévère que celui des dysthyroïdies.

BIBLIOGRAPHIE

- Papo T.— Interféron alpha et auto-immunité. *Rev Med Interne*, 2002, **23**, 501s-510s.
- Vinzio S, Goichot B, Vetter D, et al.— Profils évolutifs des dysthyroïdies liées à l'interféron au cours des hépatites C. *Rev Med Interne*, 1999, Poster 163.
- Costelloe SJ, Wassef N, Schulz J, et al.— Thyroid dysfunction in a UK hepatitis C population treated with interferon-alpha and ribavirin combination therapy. *Clin Endocrinol*, 2010, **73**, 249-256.
- Dabrowska MM, Panasiuk A, Flisiak R.—Thyroid dysfunction in antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Hepatogastroenterology*, 2010, **57**, 826-831.
- Ismaili Z, Benbrahim H, Latrech H, et al.— Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Arab J Gastroenterol*, 2009, **10**, AB61-AB71.
- Edmund J, Saurabh M.— Incidence of thyroid dysfunction during Interferon Alfa-2b and Ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2371-2376.
- Mayer A, Ogjazzi J.— Auto-immunité et thyroïde. *Encyclopédie Médico Chir Endocrinol-Nut*, 2008, 10-002-G-10.
- Vezaï E, Elefsiniotis I, Mihás C, et al.— Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C : virus- or therapy-related?. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, **24**, 1024-1029.
- Tran HA, Reeves GE.— The spectrum of autoimmune thyroid disease in the short to medium term following interferon- α therapy for chronic hepatitis C. *Int J Endocrinol*, 2009, 241786.
- Liu Z, Wang H, Xiao W, et al.— Thyrocyte interleukin-18 expression is up-regulated by interferon- γ and may contribute to thyroid destruction in Hashimoto's thyroiditis. *Int J Exp Pathol*, 2010, **91**, 420-425.
- Menconi F, Hasham A, Tomer Y.— Environmental triggers of thyroiditis: hepatitis C and interferon- α . *J Endocrinol Invest*, 2011, **34**, 78-84.
- Yaron T.— Hepatitis C and interferon induced thyroiditis. *J Autoimmunity*, 2010, **34**, J322-J326.
- Yaron T, Jason TB, Nagako A.— Interferon Alfa treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2007, **36**, 1051-1066.
- Nadeem A, Aslam M, Khan DA, et al.— Effects of combined interferon alpha and ribavirin therapy on thyroid functions in patients with chronic hepatitis C. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2009, **19**, 86-89.
- Gelu-Simeon M, Burlaud A, Young J, et al.— Evolution and predictive factors of thyroid disorder due to interferon alpha in the treatment of hepatitis C. *World J Gastroenterol*, 2009, **15**, 328-333.
- Huy A. T, Glenn E. M.— The influence of hepatitis C infection and interferon- α therapy on thyrotropin blocking and stimulating auto antibodies in Graves' ophthalmopathy: a case report. *Thyroid Res*, 2009, **2**, 12.
- Duron F, Dubosclard E, Ballot E, et al.— Thyroïdites. *Enc Méd Chirur Endocrinol-Nut*, 2008, 10-008-A-40.
- Inoue A, Koizumi S, Matsuda A, et al.— Graves' hyperthyroidism showing transient hypothyroidism during Interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Endocr J*, 2005, **52**, 293-298.
- Jamil KM, Leedman PJ, Kontorinis N, et al.— Interferon-induced thyroid dysfunction in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, **24**, 1017-1023.
- Belkahlia N, Kchir H, Maamouri N, et al.— Dysthyroïdies et traitement de l'hépatite chronique C par interféron. *Rev Med Interne*, 2009, **30**, S77-S151.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. F. Chentli, Service d'Endocrinologie et Maladies métaboliques, CHU Bab El Oued, Alger, Algérie.
Email : endofarida@hotmail.fr