

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Hyperthyroïdie induite par interféron alpha : rapport d'un cas et revue de la littérature

I. MAIGA (1), H. VALDES-SOCIN (2), A. THIRY (3), J. DELWAIDE (4), A.T. SIDIBE (5), A. BECKERS (6)

RÉSUMÉ : Le traitement par interféron alpha dans l'hépatite virale C déclenche une auto-immunité thyroïdienne dans un pourcentage de cas variable selon les séries (2-8%). Cette complication conduit à s'interroger sur son dépistage, sur la possibilité de poursuivre la thérapeutique antivirale et sur la conduite à tenir à l'égard des anomalies thyroïdiennes. L'interféron alpha exerce une action immunomodulatrice sur la thyroïde, mais aussi un effet inhibiteur sur la synthèse hormonale thyroïdienne. Ceci explique la survenue de dysthyroïdies dont bon nombre sont méconnues en raison de leur latence. Les facteurs prédisant une dysthyroïdie après interféron sont: le sexe féminin, les antécédents de dysthyroïdie et un terrain dysimmunitaire. Les aspects cliniques rencontrés sont divers: hypothyroïdie sur thyroïdite, la plus fréquente, ou maladie de Basedow. Pour leur dépistage, une collaboration étroite entre généralistes, gastro-entérologues et endocrinologues est souhaitée. Un bilan thyroïdien avant, pendant et après le traitement par interféron alpha est recommandé. Les aspects thérapeutiques des troubles thyroïdiens vont de la simple surveillance au traitement symptomatique, voire au recours à la thyroxine en cas d'hypothyroïdie. Les antithyroïdiens de synthèse, l'iode radioactif ou la chirurgie thyroïdienne sont utilisés en cas de maladie de Basedow sévère ou persistante.

MOTS-CLÉS : *Hyperthyroïdie - Hypothyroïdie - Autoimmunité - Interféron alpha - Hépatite C*

ALPHA INTERFERON INDUCED HYPERTHYROIDISM :
A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

SUMMARY : Treatment with alpha interferon in hepatitis C triggers a thyroid autoimmunity in a variable percentage of cases (2-8%). This complication raises some questions about its screening, the possibility to continue anti-viral therapy and thyroid treatment. Alpha interferon has an immunomodulatory effect on the thyroid, but also an inhibitory effect on thyroid hormone synthesis. This explains the occurrence of cases of thyroid dysfunction, which often remain undetected because of their latency. Factors predicting thyroid dysfunction with interferon use are : female sex, history of thyroid disease and previous autoimmunity. Several clinical aspects are encountered including hypothyroidism (the most frequent depending on the series) and hyperthyroidism related to Graves' disease. For their detection, a cooperation between general practitioners, gastroenterologists and endocrinologists is mandatory : thyroid function tests are requested before, during and after treatment with alpha interferon. Therapeutic aspects of thyroid disorders range from simple monitoring to symptomatic treatment, such as thyroxine prescription in the presence of hypothyroidism. Antithyroid drugs, radioactive iodine or thyroid surgery are used in cases of severe or persistent Graves' disease induced by alpha interferon.

KEYWORDS : *Hyperthyroidism - Hypothyroidism - Autoimmunity - Alpha Interferon - Hepatitis C*

INTRODUCTION

La survenue d'une dysthyroïdie au cours du traitement de l'hépatite C par interféron (IFN) alpha (Pegintron®, Intron®, Roferon®, Pegasyr®) est un effet secondaire connu (1, 2). Cette association est décrite depuis 1985 chez des patients traités par interféron alpha pour des tumeurs carcinoïdes et des cancers du sein (3, 4).

Les interférons sont des cytokines synthétisées par les cellules de notre système immunitaire. Ils ont pour rôle d'entraîner une défense renforcée de l'organisme contre les virus, les bactéries et les cellules tumorales. En cas d'at-

teinte virale, c'est l'interféron qui contribue à la réaction symptomatique de l'organisme : fièvre, courbatures, etc. (fig. 1).

Les IFN sont des glycoprotéines appartenant à trois classes principales. Ces dernières sont groupées en fonction de leur origine cellulaire et de leur structure biochimique ou antigénique. Ainsi, on distingue (5) :

- 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; il provient généralement des lymphocytes T activés.

L'interféron alpha est indiqué dans plusieurs pathologies dont l'hépatite virale chronique C. Les effets secondaires endocriniens les plus fréquents sont les thyroïdites auto-immunes, survenant chez 2-10 % des patients traités par interféron alpha (6). Il est recommandé d'explorer la fonction thyroïdienne (TSH, T4 libre,

(1) Assistante, (2) Chef de Clinique, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

(3) Chef de Clinique, Service d'Anatomopathologie, CHU de Liège.

(4) Professeur, Université de Liège. Chef de Clinique, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

(5) Professeur, Chef de Service, Hôpital du Mali, Bamako, République du Mali.

(6) Professeur, Université de Liège. Chef de Service, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège.

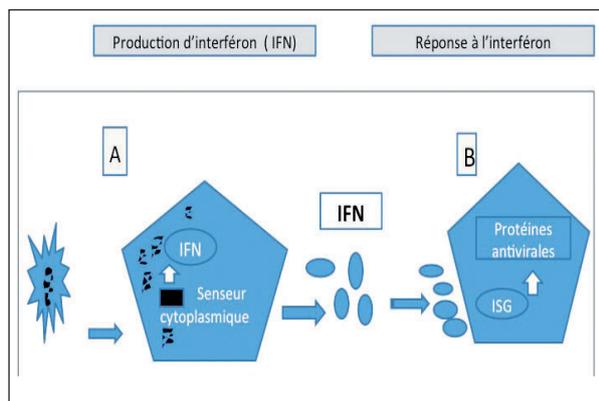


Fig. 1.
 A : cellule infectée par un virus et activation du senseur cytoplasmique avec production et sécrétion de l'IFN;
 B: activation de gènes ISG (IFN-stimulating genes) d'où la réaction à l'infection, c'est-à-dire, production de protéines antivirales.

T3 libre, anticorps anti-thyroperoxidase, anti-thyroglobuline et anticorps antirécepteur de la TSH, lorsque nécessaire) avant la mise sous IFN alpha, pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'interruption de celui-ci (4).

Les anomalies thyroïdiennes rencontrées chez les patients avec hépatite C qui reçoivent l'interféron alpha sont classées comme suit :

- anomalies thyroïdiennes avec composante autoimmune : thyroïdite autoimmune de Hashimoto, maladie de Basedow et production d'autoanticorps (anti-TPO, anti-Tg) de la thyroïde sans manifestations cliniques;
- anomalies thyroïdiennes par destruction de la glande thyroïde sans composante d'autoimmunité.

Dans les anomalies thyroïdiennes avec composante autoimmune, la manifestation la plus fréquente est la thyroïdite d'Hashimoto (7). Moins fréquemment, le traitement par l'IFN alpha peut entraîner le développement de la maladie de Basedow (8).

Les mécanismes de survenue des anomalies thyroïdiennes sous interféron sont mal connus. L'origine autoimmune est la plus probable en raison des propriétés immunomodulatrices de l'interféron (9, 10). Il ne semble pas y avoir une relation entre la dose d'interféron reçue et la fréquence des dysthyroïdies. Alors qu'on met en évidence des anticorps antithyroïdiens pendant le traitement, on observe une augmentation de la production d'interleukine-10 par les lymphocytes T activés. Un effet cytotoxique direct de l'interféron-alpha sur les thyrocytes est également décrit (10). En effet, nous illustrons dans la figure 2 les effets iatrogènes de

l'administration d'interféron sur la thyroïde d'un autre patient (courtoisie du Dr A. Thiry).

Avant de commencer un traitement par INF alpha, la prévalence d'une atteinte thyroïdienne (toutes dysthyroïdies confondues) est de 9,7 % lorsque les patients n'étaient pas porteurs d'anticorps antithyroïdiens et elle est de 38 % en présence d'anticorps antithyroïdiens (9).

Dans cet article, nous exposerons le cas d'un patient qui a développé une hyperthyroïdie sur destruction et atteinte inflammatoire de la glande thyroïde suite à un traitement par interféron alpha dans le cadre d'une hépatite C. Dans un deuxième temps, nous ferons un résumé de la littérature sur le sujet et proposerons des recommandations sur le dépistage et la prise en charge de cette complication endocrinienne du traitement par interféron alpha.

CAS CLINIQUE

Monsieur DS, âgé de 34 ans, est, depuis 2007, porteur d'une hépatite C de découverte fortuite. Un traitement de 6 mois par interféron pegylé (Pegintron®) et ribavirine est instauré. Cinq mois après la première injection de Pegintron®, une hyperthyroïdie est diagnostiquée (tableau I). L'échographie thyroïdienne et la scintigraphie sont en faveur d'une thyroïdite inflammatoire. Un traitement par bêtabloquant est instauré; la dernière injection de Pegintron® est faite le 25/03/2012 et la fonction thyroïdienne se normalise.

DISCUSSION

Les dysthyroïdies induites sur traitement par interféron alpha peuvent prendre trois aspects cliniques dont l'hypothyroïdie est la plus fré-

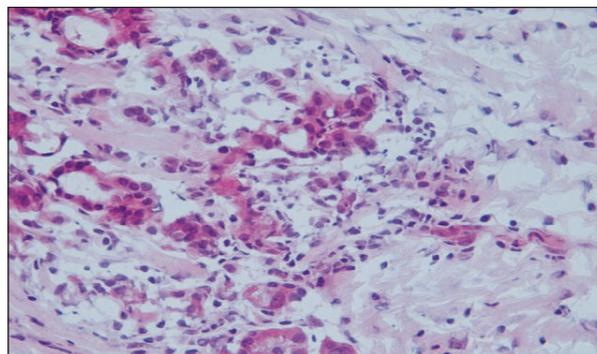


Fig. 2. Biopsie thyroïdienne d'un deuxième patient traité par interféron. On met en évidence un aspect de thyroïdite associée à une infiltration lymphoplasmatocytaire et destruction de parenchyme diffuse et à caractère chronique.

TABLEAU I. EVOLUTION DE LA FONCTION THYROÏDIENNE DE NOTRE PATIENT AVANT, PENDANT ET APRÈS TRAITEMENT PAR INTERFÉRON ALPHA

	Dates	TSH (VN : 0.2-4.2)	T3 libre (VN : 2.0-4.7)	T4 libre (VN : 9.0-17.0)	Anticorps anti TPO, anti Tg, anti TSH-R
Avant IFN alpha	21/10/11	1,06 mUI/l	/	13,5 pg/ml	
Pendant IFN alpha	15/03/12	0,02 mUI/l	6,8 pg/ml	23,5 pg/ml	Négatifs TG élevée
	28/03/12	< 0,01 mUI/l	26,4 pg/ml	4,7 pg/ml	Négatifs
Après IFN alpha	23/04/12	1,53 mUI/l	3,7 pg/ml	11,6 pg/ml	Négatifs TG normale
	13/07/12	2,37 mUI/l	3,7 pg/ml	11,2 pg/ml	Négatifs
	28/09/12	1,15 mUI/l	/	10,9 pg/ml	Négatifs

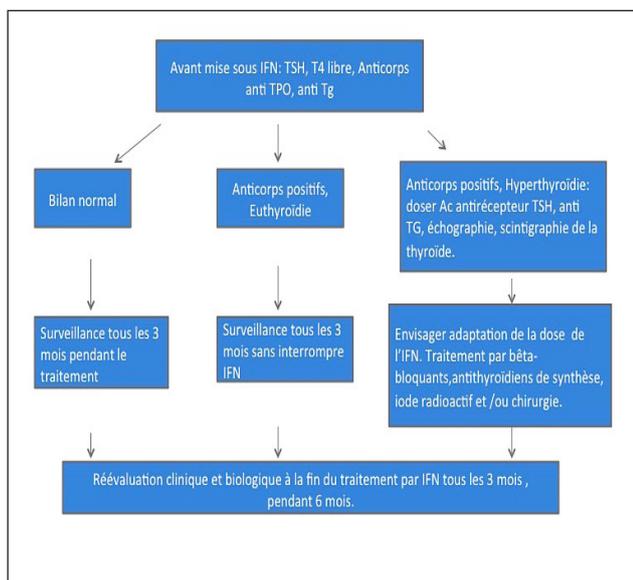


Fig. 3. Résumé de la conduite à tenir avant un traitement par IFN alpha. D'après Maiga (17).

quente. La thyroïdite silencieuse et l'hyperthyroïdie sont deux autres manifestations moins habituelles. Dans l'étude de Kabbaj et coll. (15), le délai d'apparition de la dysthyroïdie varie de 2 à 11 mois de traitement; la dysthyroïdie n'était évidente cliniquement que dans 3 cas parmi un total de 58 patients atteints.

Le cas que nous rapportons se complique d'une hyperthyroïdie sur thyroïdite après 5 mois de traitement par IFN alpha. La survenue de

TABLEAU II. SURVENUE DES DIFFÉRENTS TYPES DE DYSTHYROÏDIÉS DANS LES SÉRIES UTILISANT L'INTERFÉRON ALPHA DANS LE CADRE D'UNE HÉPATITE C

Références	Dys-thyroïdie %	Hypo-thyroïdie n	Hyper-thyroïdie n
Marcellin P. et al. 1995 (11)	21/248 (8%)	11	10
Okanoue T et al. 1996 (18)	18/677 (2%)	6	12
Bini EJ et Mehandru S. 2004 (16)	18/272 (6%)	15	3
Kabbaj N. et al. 2006 (15)	35/625 (6%)	26	9
Gelu-Simeon M. et al. 2009 (14)	24/301 (8%)	11	13

l'hyperthyroïdie sous traitement par interféron est une complication rapportée dans plusieurs séries (tableau II). Après 3 mois de traitement par interféron alpha, Koizumi et al. (12) ont décrit, chez une femme, une hypothyroïdie initiale suivie d'une hyperthyroïdie sévère marquée par l'apparition d'anticorps antirécepteurs. Au cours du suivi, un même patient traité par interféron alpha peut donc présenter, de façon biphasique, une hypo- et une hyperthyroïdie, comme vérifié dans de plus grandes séries (15, 16).

Parmi les facteurs prédictifs de dysthyroïdie nous retiendrons : la présence d'anticorps antithyroïdiens préalable au traitement par interféron alpha, les antécédents de dysthyroïdie et le sexe féminin (10-13). Dans notre cas, il n'y a pas eu d'ophtalmopathie et c'est, en effet, un événement rare dans la littérature. Cependant, Binaghi et al. ont décrit un cas d'ophtalmopathie basedowienne sévère survenue chez une femme 3 mois après un traitement par interféron alpha : les anticorps antirécepteurs de TSH et les anticorps antiperoxydases étaient présents. L'échographie thyroïdienne, quant à elle, mettait en évidence une thyroïde hétérogène et hypervascularisée (9). Le devenir à long terme des dysthyroïdies sous IFN alpha est méconnu. Dans certains cas, la fonction thyroïdienne se normalise après le traitement par IFN (15), mais très souvent, la dysthyroïdie persiste, nécessitant un suivi à long terme. Dans notre cas, le patient a poursuivi le traitement par interféron alpha; les bêta-bloquants ont été introduits et la fonction thyroïdienne s'est normalisée.

CONDUITE À TENIR AVANT, PENDANT ET APRÈS TRAITEMENT PAR INTERFÉRON ALPHA

Nous préconisons d'observer les attitudes suivantes avant l'administration de l'interféron alpha : interroger le patient quant à la recherche d'antécédents personnels et familiaux de dysthyroïdie et faire une évaluation de la fonction thyroïdienne (TSH, T4 libre, T3 libre) et du statut immunitaire par la recherche des anticorps anti-thyroïdiens (anti-TPO, anti-Tg) (4, 14, 16). D'autres examens complémentaires thyroïdiens tels que l'échographie ou la scintigraphie seront discutés en fonction de la palpation cervicale (fig. 3).

Ce bilan doit être répété tous les 3 mois au cours du traitement par interféron alpha, ainsi qu'après ce traitement.

L'hypothyroïdie symptomatique est traitée par hormone thyroïdienne sans interrompre le traitement par IFN alpha. Jusqu'à 2 % des patients peuvent conserver une hypothyroïdie définitive, une fois le traitement par IFN complété (4).

En cas d'hyperthyroïdie, la poursuite ou la diminution de la dose d'administration de l'interféron doivent être discutées au cas par cas par le gastroentérologue et l'endocrinologue (4). Le traitement de l'hyperthyroïdie est généralement symptomatique et recourt aux bêta-bloquants, comme dans notre cas. En effet, la plupart des patients qui développent une hyper-

thyroïdie sur thyroïdite le font de façon transitoire et autolimitée. Les antithyroïdiens de synthèse font partie du traitement médical de la maladie de Basedow avec, comme effets délétères, une leucopénie et, parfois, une hépatite. Dès lors, certains auteurs préconisent de ne pas prescrire des antithyroïdiens chez les patients avec hépatite C. En effet, la présence fréquente d'une leucopénie ou d'une fonction hépatique perturbée sont autant d'arguments dissuasifs chez ces patients (10). La chirurgie ou l'iode radioactif sont des alternatives thérapeutiques dans les formes sévères de la maladie de Basedow ou dans la maladie de Basedow persistante à l'arrêt ou à la fin du traitement par INF alpha (4, 10).

CONCLUSION

La dysthyroïdie induite par IFN alpha dans le traitement de l'hépatite virale C est une complication fréquente. Les anomalies thyroïdiennes sont, d'une part, l'hypothyroïdie qui est la plus fréquente, et, d'autre part, l'hyperthyroïdie. Un contrôle régulier de la fonction thyroïdienne est nécessaire chez les patients traités par IFN alpha. La prise en charge de la dysthyroïdie nécessite une collaboration entre généralistes, endocrinologues et gastro-entérologues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Corssmit EP, Heyligenberg R, Endert E, et al.— Acute effects of interferon-alpha administration on thyroid hormone metabolism in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab*, 1995, **80**, 3140-3144.
2. Koh LKH, Greenspan FS, Yeo PPB.— Interferon-alpha induced thyroid dysfunction: three clinical presentations and review of the literature. *Thyroid*, 1997, **7**, 891-896.
3. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, et al.— Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet*, 1985, **1**, 1166.
4. Nadeem A, Hussain MM, Aslam M, et al.— Alpha-Interferon induced Thyroid Dysfunction in Patients with chronic hepatitis C. *Hepat Mon*, 2010, **10**, 132-140.
5. Papo T.— Interféron alpha et auto-immunité. *Rev Med Interne*, 2002, **23**, 501s-510s.
6. Carella C, Mazziotti G, Amato G, et al.— Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, **89**, 3656-3661.
7. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T et al.— The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 1994, **89**, 399-403.

8. Wong V, Fu AX, George J, et al.— Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol*, 2002, **56**, 793-798.
9. Binaghi M, Lévy C, Douvin C, et al.— Opthalmopathie de Basedow sévère liée à l'interféron alpha. *J Fr Ophthalmol*, 2002, **25**, 412-415.
10. Mandac JC, Chaudhry S, Sherman KE, et al.— The Clinical and Physiological Spectrum of Interferon-Alpha Induced Thyroiditis : Toward a New Classification. *Hepatology*, 2006, **43**, 661-672.
11. Marcellin P, Pouteau M, Benhamou JP.— Hepatitis C virus infection, alpha interferon therapy and thyroid dysfunction. *J Hepatol*, 1995, **22**, 364-369.
12. Koizumi S, Mashio Y, Mizuo H, et al.— Graves' hyperthyroidism following transient thyrotoxicosis during interferon therapy for chronic hepatitis type C. *Intern Med*, 1995, **34**, 58-60.
13. Oppenheim Y, Kim G, Nan Y, et al.— The Effects of Alpha Interferon on the Development of Autoimmune Thyroiditis in the NOD H2h4 Mouse. *Clin Dev Immunol*, 2003, **10**, 161-165.
14. 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.
15. Kabbaj N, Guedira MM, El Atmani H, et al.— Thyroid disorders during interferon alpha therapy in 625 patients with chronic hepatitis C : a prospective cohort study. *Ann Endocrinol*, 2006, **67**, 343-347.
16. Bini EJ, Mehandru S.— Incidence of thyroid dysfunction during Interferon Alfa-2b and Ribavirin therapy in men with chronic hepatitis C. *Arch Intern Med*, 2004, **164**, 2371-2376.
17. Maiga, I, Valdes Socin HG, Delwaide, et al.— Dys-thyroidies iatrogènes. Abstract book. *Annales d'Endocrinologie*. 31^{ème} Congrès de la Société Française d'Endocrinologie, Lyon 5-8 novembre 2014. <http://hdl.handle.net/2268/174089>. Consultation du 19 décembre 2014.
18. Okanoué T, Sakamoto S, Itoh Y, et al.— Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C, *J Hepatol*, 1996, **25**, 283-291.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr H. Valdes Socin, Service d'Endocrinologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.
Email : hg.valdessocin@chu.ulg.ac.be