

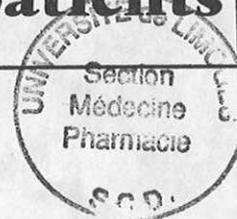
UNIVERSITE de LIMOGES
Faculté de Médecine

ANNEE 1999



THESE N° 123/1

**PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES
AU COURS DU TRAITEMENT
PAR INTERFERON ALFA
Etude rétrospective sur 223 patients**



THESE

POUR LE

**DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

présentée et soutenue publiquement le 11 mai 1999

par

**Nancy KELADA
épouse MANSOUR**

née le 6 juillet 1962 au Caire (Egypte)

EXAMINATEURS de la THESE

Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	PRESIDENT
Monsieur le Professeur BERTIN Philippe	JUGE
Monsieur le Docteur PREUX Pierre-Marie	JUGE
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	JUGE
Madame le Docteur SOL Caroline	MEMBRE INVITE

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CATANZANO Gilbert	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger	REANIMATION MEDICALE
HUGON Jacques (C.S)	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VERGNEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel 3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A notre Président et Directrice de thèse

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE

Hématologie et Transfusion

Médecin des Hôpitaux

Chef de Service

Qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail, de bien vouloir accepter de nous diriger dans sa rédaction et de présider notre jury de thèse.

Nous vous remercions vivement pour votre aide et vos conseils judicieux et pour le temps que vous nous avez consacré au cours de la rédaction de ce travail.

Nous avons eu la chance d'apprécier au cours de nos études et nos stages hospitaliers, la qualité de vos enseignements.

Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et l'assurance de notre profond respect.

A notre Jury de thèse**Madame le Professeur Elisabeth VIDAL**

Médecine Interne
Chef de Service

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger notre thèse.
Nous avons eu la chance d'apprécier votre expérience et votre gentillesse au cours de nos études.
Soyez assuré de nos sincères remerciements et de nos respectueuses considérations.

Monsieur le Professeur Philippe BERTIN

Docteur en Médecine
Docteur en Sciences
Rhumatologue des Hôpitaux

Vous avez bien voulu faire partie de notre jury.
Nous sommes très touchés de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger cette thèse.
Hommages très respectueux.

Monsieur le Docteur Pierre-Marie PREUX

Maître de conférences des Universités
Praticien Hospitalier

Qui nous a accueilli dans son service, qui a bien voulu nous aider avec une extrême gentillesse, avec ses connaissances statistiques et ses qualités d'analyse.
Nous vous sommes reconnaissants de l'aide que vous nous avez apportée, pour le temps que vous nous avez consacré et pour votre bienveillant accueil.
Nous vous prions de trouver ici le témoignage de notre profonde gratitude.

A Madame le Docteur Caroline SOL

Chef de Clinique

Assistant des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous diriger dans notre travail.

*Nous vous sommes reconnaissants de
votre gentillesse, votre disponibilité au
cours de l'élaboration de ce travail, et de
l'aide que vous nous avez apportée.*

*Soyez assuré de nos sincères
remerciements et de nos respectueuses
considérations.*

A mon mari, Chérif, et mes enfants Marc et Alexandra ;

Qui m'apportent beaucoup de soutien et de bonheur.

Vifs remerciements ; avec tout mon amour

A mes Parents, Papa Fouad et Maman Isis ;

Qui m'ont toujours encouragés et soutenus, qui m'ont toujours entourés de leur amour et qui m'ont appris qu'il faut d'abord apprécier et aimer le travail pour le réussir.

Tous mes meilleurs sentiments vous sont destinés avec ma profonde gratitude.

A ma soeur Mervat

mon beau-frère Raouf

et mes nièces Christina et Marina ;

En témoignage de mon affection.

A mes beau-parents et mon beau-frère ;

Qui m'ont encouragés, mes remerciements profonds vous sont adressés.

A mon oncle William Kelada et à la mémoire de mon oncle Barthoum Nawar ;

Je leur dédie ce travail.

A toute ma famille

Avec tout mon amour

A tous nos amis.

AVANT-PROPOS :

L'histoire de la médecine commence-t-elle au moment où l'homme a exercé un geste sur ses semblables pour les soulager d'une douleur ou les guérir d'un mal ? ou bien doit-elle débiter avec la mise en place d'une médecine rationnelle ? (161).

Depuis la médecine décrite sur les papyrus égyptiens « ...et je suis Horus, fils d'Osiris à l'intérieur de son château. Je suis venu pour voir ce qui était arrivé... » (8) ou comme l'a si joliment exprimé l'immortel poète du De Natura Rerum : « *Et quasi cursores vitae lampada tradunt** » (174), on voit les tributs apportés à la construction de la médecine, afin qu'elle traverse les millénaires, portée sur la pensée des générations.

* « Et tels des coureurs au flambeau, ils transmettent la flamme de la vie... » Lucrèce, De Natura Rerum, II, 79.

PLAN

INTRODUCTION

I - RAPPEL

A - INTERFERON

- 1 - Historique
- 2 - Effets biologiques
- 3 - Les effets secondaires en dehors des manifestations auto-immunes

B - AUTO-IMMUNITE

C - HEMOPATHIES MALIGNES ET AUTO-IMMUNITE

D - INTERFERON ALPHA ET AUTO-IMMUNITE

- 1 - Revue de la littérature
- 2 - Imputabilité de l'Interféron alpha

II - SERIE PERSONNELLE

A - PRESENTATION DES PATIENTS

- 1 - Age et sexe
- 2 - Pathologie hématologique initiale
- 3 - Type d'Interferon alpha recombinant
- 4 - Présentation selon les hémopathies

B - LE BILAN IMMUNOLOGIQUE SERIQUE

- 1 - Dosage et valeur de référence
- 2 - Le résultat de cette étude

C - LES ANOMALIES DYSIMMUNITAIRES CLINIQUES

- 1 - Les phénomènes dysimmunitaires retrouvés
- 2 - Incidence de dysimmunité et facteurs favorisants
- 3 - Discussion des résultats

CONCLUSION

INTRODUCTION

Les interférons font partie d'une nouvelle famille thérapeutique : les modificateurs de réponse biologique, composés de protéines d'origine endogène.

Depuis leur description en 1957, ils ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux permettant de caractériser leur activité et leur intérêt thérapeutique. Ils sont médiateurs biologiques et en se fixant sur des récepteurs membranaires, ils déclenchent une réponse cellulaire pléiotropique. Il en résulte une activité antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

Parmi les cinq familles d'interférons actuellement connues (alpha, bêta, gamma, tau et oméga), l'interféron alpha est actuellement le plus utilisé et ses domaines d'application couvrent la pathologie cancéreuse, notamment les hémopathies malignes et la pathologie virale (40).

En hématologie, les interférons ont de nombreuses indications ; citons-les brièvement :

- leucémie myéloïde chronique
- leucémie à tricholeucocytes
- myélome multiple
- lymphome non hodgkinien
- thrombocytémie essentielle
- splénomégalie myéloïde
- maladie de Vaquez
- syndrome d'hyperéosinophilie essentielle
- mastocytose
- purpura thrombopénique idiopathique.

Les phénomènes dysimmunitaires sont retrouvés de plus en plus fréquemment dans la littérature chez les malades traités par interféron. Des anticorps très variés ont été retrouvés avec des fréquences très différentes. En plus de l'induction d'auto-anticorps, le traitement par interféron alpha peut aggraver, voire induire, une maladie auto-immune (36), tels la polyarthrite rhumatoïde, le lupus systémique (151), la vascularite (149), la maladie de Biermer (146), l'anémie hémolytique auto-immune (3), la thrombopénie auto-immune (109), l'hépatite aiguë auto-immune, les glomérulonéphrites (6) et enfin les dysthyroïdies qui sont les plus fréquentes (30). L'incidence de ces pathologies induites est encore mal définie en raison de la variabilité dans les différentes études publiées, des indications thérapeutiques, du terrain sous jacent, des doses utilisées, des durées de traitement et des modalités de surveillance.

Nous nous proposons d'étudier les effets secondaires dysimmunitaires induits par interféron alpha sur une série homogène de malades atteints d'hémopathies et traités dans le Service d'Hématologie du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, pendant une durée de douze ans (de janvier 1986 à décembre 1997). Après une revue de la littérature, les résultats d'une cohorte de 223 patients avec un suivi immunitaire exploitable sont présentés. Afin de clarifier cette présentation, il est apparu opportun d'intégrer les méthodes, les résultats et de discuter ceux-ci dans chacune des parties de ce travail.

RAPPEL

- A -

L'INTERFERON

1 - HISTORIQUE DE L'INTERFERON

Il est bien connu que l'homme et l'animal sains sont rarement atteints de plusieurs infections virales simultanées. Il existe donc un phénomène de protection exercé par une infection virale contre une autre infection virale chez le même sujet. De même *in vitro* ; une culture cellulaire infectée par un virus s'avère résistante à une infection par d'autres virus.

En 1957, A. ISAACS et J. LINDENMANN (83) démontrent que ce phénomène est en rapport avec la production par les cellules infectées d'une substance protéique, différente d'un anticorps, qui est transférable et qui permet à des cellules non encore infectées de résister à l'infection virale. Ils lui donnent le nom d'interféron.

Plusieurs molécules ont ainsi été isolées, dont les principales sont l'Interféron-I leucocytaire ou Interféron alpha (IFN- α), l'IFN-I fibroblastique ou IFN- β et l'IFN-II ou IFN immun appelée IFN- δ . Ces molécules rentrent dans le groupe des cytokines, dans lequel on retrouve, outre les interférons, les interleukines, les facteurs de nécrose tumorale (TNF), les facteurs de croissance hématopoïétique (Colony Stimulating Factors ou CSFs) et probablement encore bien d'autres (22).

C'est un virologue américain, I. GRESSER (70) qui fut le premier à remarquer l'effet antitumoral de l'IFN- α . L'IFN- α a été la première cytokine utilisée en thérapeutique chez l'homme. Ces premiers essais ont été réalisés par H. STRANDER (167) dans les années 1965-1970. Il utilisait alors l'IFN- α leucocytaire humain en faible quantité, préparé par CANTELL (27). STRANDER, utilisant des cultures de cellules tumorales, a observé l'effet de cette molécule *in vitro* dans un premier temps. Il mit en évidence l'inhibition de la multiplication des cellules tumorales et supposa que le défaut d'inhibition sur certaines cellules s'expliquait

probablement par une attache inefficace de la protéine à la membrane cellulaire suggérant l'existence de récepteurs à l'IFN- α . Dans un second temps, l'expérimentation s'est étendue à l'animal avec des effets intéressants sur diverses tumeurs, mais avec un effet dose-dépendant. Enfin, l'administration de l'IFN- α chez l'homme est réalisée dans le cadre de diverses pathologies tumorales. Son étude principale s'orientait surtout chez des patients porteurs d'ostéosarcomes où il put observer une augmentation de la survie ainsi qu'un développement moins important des métastases chez les patients traités par IFN- α par rapport aux autres traitements utilisés jusque là.

C'est à partir de 1979 que l'IFN- α a été synthétisé en grande quantité et de qualité quasiment pure grâce au clonage du gène de l'IFN- α chez *Escherichia Coli* (122, 171).

Les principaux interférons utilisés en thérapeutique sont les recombinants alpha-2a (Roferon®) et alpha-2b (Intron-A®). Ces deux sous-types d'IFN- α recombinants sont différents par leurs composition en acides aminés ; leur activité clinique est identique :

- l'IFN- α -2a (Roferon®) : l'acide aminé en position 23 est la lysine.
- l'IFN- α 2b (Intron-A®) : l'acide aminé en position 23 est l'arginine.

II - EFFETS BIOLOGIQUES DE L'INTERFERON ALPHA

1 - Généralités

a - Production d'interféron

La nature de l'interféron dépend de la cellule qui le synthétise, de par leurs propriétés, trois groupes distincts d'interféron ont été déterminés : l'Interféron α , β , et δ .

Les gènes qui codent pour les interférons sont normalement silencieux. La dérepression se produit sous l'effet d'inducteurs variés (58, 178), comme : les virus, les ARN bicaténaires, les antigènes présentés par certains lymphocytes T activés, les mitogènes, comme la phytohémagglutinine (PHA) et la concanavaline A (ConA), et des substances diverses comme la kanamycine et les endotoxines bactériennes.

Cependant, il existerait une production « naturelle » en faible quantité d'interféron en dehors de toute stimulation virale. L'interféron- α a été mis en évidence dans le liquide amniotique humain (100).

Le gène codant pour le récepteur aux interférons α et β est porté par le chromosome 21, expliquant que chez les sujets ayant une trisomie 21, l'augmentation de la sensibilité aux infections est en rapport avec une diminution de l'efficacité des interférons α et β .

La production d'interféron (α et β) est diminuée durant les trois premiers mois chez les transplantés rénaux et cardiaques ainsi que chez les sujets ayant eu une greffe de moelle osseuse. Durant cette période, le risque d'infection virale sévère est élevé.

Un certain nombre d'hémopathies malignes s'accompagne d'un déficit ou d'une augmentation de la production d'interférons α et δ telles les leucémies lymphoïdes chroniques et aiguës.

Il a été démontré que la production d'interféron est apparemment anormale, voire déficiente dans certains états hyperallergiques et dans les maladies autoimmunes.

b - Pharmacocinétique (37, 175)

La demi-vie d'élimination de l'IFN- α 2 recombinant est courte, de 4 à 5 heures. Cependant, l'activité biologique se poursuit pendant 2 à 3 jours après son administration, traduisant un phénomène d'accumulation. Cette particularité permet des administrations quotidiennes ou trois fois par semaine.

L'IFN- α 2 est totalement filtré au niveau des glomérules rénaux puis il subit une dégradation protéolytique pendant sa résorption tubulaire. Ceci explique la valeur de sa clairance rénale 1,8 fois supérieure à la clairance normale de la créatinine.

2 - Les propriétés biologiques de l'interféron α

(10, 25, 31, 38, 58, 86, 119, 132, 164, 166, 178)

a - Activité antivirale

Agent de défense naturel de l'organisme contre les infections virales, l'interféron α est produit par les cellules en réponse à l'induction virale. La fixation de l'interféron sur les récepteurs membranaires spécifiques est la première étape,

constituant un signal qui, agissant sur le génome cellulaire, provoquerait la transcription d'ARN et la synthèse des protéines.

La nature du signal est mal élucidée mais le rôle de l'AMP cyclique est évoqué. Par ailleurs, les modifications du cytosquelette portant sur l'épaisseur, le volume et la motilité pourraient jouer un rôle dans la transmission du signal de la membrane au noyau. Enfin, l'interféron α provoque des modifications de la membrane cellulaire tant dans sa composition (chaînes d'acides gras), ses fonctions (transport d'ions) que dans son aspect morphologique.

L'état antiviral est transitoire et dose dépendant. L'interféron α induit la production intracellulaire d'un certain nombre de facteurs régulateurs de la transcription génique, et qui peuvent ainsi, soit activer l'expression des gènes situés en aval de certaines régions spécifiques du génome, soit inhiber l'expression d'autres gènes.

b - Activité anti-proliférative

L'activité antiproliférative correspond à l'inhibition de l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les mécanismes normaux de la prolifération cellulaire. L'effet maximal se produit au niveau des phases G0 et G1 du cycle cellulaire avec diminution du taux d'entrée des cellules de la phase G1 à la phase S.

Dans diverses lignées tumorales, l'interféron α réprime l'expression de certains oncogènes, impliqués dans la prolifération cellulaire, tel l'oncogène c-myc. Il est intéressant de noter que cet oncogène localisé sur le chromosome 8 humain intervient, par exemple, dans la prolifération des cellules de Burkitt et dans certaines lignées leucémiques en culture.

Il est probable que ce soit cet effet d'inhibiteur qui intervient dans les résultats obtenus par l'interféron α dans certaines tumeurs hématologiques. Dans la leucémie à tricholeucocytes, il y a inhibition de la production d'un facteur de croissance autocrine des lymphocytes B du clone leucémique. Cela explique pourquoi les patients rechutent en général à l'arrêt du traitement par interféron α , puisque cette boucle autocrine de prolifération peut réapparaître lorsque l'interféron α n'est plus administré (54).

De même, l'effet de l'interféron α dans le myélome est apparemment lié à une inhibition de l'interleukine 6, cytokine intervenant de façon autocrine ou paracrine dans la prolifération des plasmocytes myélomateux.

Dans la leucémie myéloïde chronique (LMC), où l'interféron α obtient des résultats thérapeutiques spectaculaires, cet effet de régulation génique directe est probablement aussi en cause. Dans la LMC existe une anomalie chromosomique constante, le chromosome philadelphie, qui correspond à une translocation entre les chromosomes 9 et 22. Dans cette translocation, se trouvent juxtaposés un oncogène cellulaire (c-abl) intervenant normalement de façon réversible dans les mécanismes de prolifération cellulaire et une fraction de gène normalement située sur le chromosome 22, le gène bcr. Il en résulte la fabrication d'une protéine de fusion abl-bcr produite de façon importante dans les cellules leucémiques de la LMC. Cette protéine exerce une activité non régulable et permanente d'activation de la prolifération cellulaire. L'interféron α inhiberait directement la production de cette protéine de fusion en empêchant la transcription de l'oncogène remanié. Ainsi, l'interféron α agit ici en inhibant la prolifération du clone leucémique (170).

Cette action directe de l'interféron α sur la prolifération cellulaire explique la myélosuppression observée en thérapeutique avec des fréquentes

leucopénies et thrombopénies, due aux effets inhibiteurs de l'interféron α sur les lignées hématopoïétiques (85).

c - Activité immunomodulatrice

L'interféron α exerce une activité immunomodulatrice complexe qui concerne l'immunité humorale et l'immunité à médiation cellulaire.

* Immunité humorale

L'interféron α augmente la synthèse des IgG et diminue la synthèse des IgE. Ces propriétés sur la synthèse des anticorps s'opposent à celles observées avec une autre cytokine produite par les lymphocytes T, l'interleukine 4 (IL 4) qui active la production d'IgE en diminuant la production d'IgG. Ces différences semblent correspondre à l'existence physiologique de deux populations différentes de lymphocytes T CD 4 + : les lymphocytes TH 1 producteurs d'IL 2 et d'IL 4 et les lymphocytes TH 2 producteurs d'IL 2 et d'INF- α .

* Immunité à médiation cellulaire

- Activation de la fonction macrophagique :

Il est probable que le facteur décrit autrefois sous le nom de macrophage activation factor (MAF) corresponde en fait à l'interféron α . L'interféron α stimule la production et l'activation par les macrophages d'un certain nombre de cytokines telles que l'IL 1, l'IL 6 et le Tumor Necrosis Factor (TNF) intervenant dans les mécanismes de l'inflammation.

- Expression de molécules du système HLA :

L'interféron α augmente l'expression membranaire des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (antigènes HLA A, B et C). Ainsi, un traitement par l'interféron α stimule la capacité des lymphocytes T cytotoxiques à rejeter des cellules allogéniques ou infectées par un virus.

Un autre type de coopération cellulaire implique la présentation d'un peptide antigénique par le macrophage aux lymphocytes T helper inducteurs. Celle-ci se fait par l'intermédiaire des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. L'interféron α augmenterait l'expression de certains antigènes de classe II. Dans ces différents phénomènes de coopération cellulaire et d'augmentation d'expression des molécules HLA, l'interféron α agit en synergie avec une autre cytokine, le TNF.

- Activité cytotoxique :

L'interféron α augmente l'activité cytotoxique à médiation cellulaire dépendante d'anticorps (ADCC), (cellules natural killer - NK). Ce phénomène est lié à l'augmentation sur les lymphocytes des récepteurs pour les parties constantes des immunoglobulines. Ceux-ci permettent à des cellules tueuses de capter des immunoglobulines qui vont servir de pont entre ces cellules tueuses et leurs cellules cibles.

Les cellules NK sont aussi capables de produire de l'interféron α sous l'effet de divers agents inducteurs (virus, cellules tumorales).

Cette action stimulant la lymphocytotoxicité, aussi bien des lymphocytes T que des lymphocytes NK, est apparemment favorisée par l'addition simultanée d'interféron α et d'IL 2.

Principaux effets de l'interféron sur le système immunitaire

- Augmentation de la synthèse d'Ig, à faible dose (130)
- Diminution de la synthèse d'Ig, à forte dose (131)
- Inhibition de la sensibilité retardée (93)
- Inhibition de la réaction de greffon contre l'hôte (77)
- Augmentation de l'activité « naturel killer » (80)
- Augmentation du nombre de récepteurs pour le fragment Fc des Ig (55)
- Augmentation de la cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) (75)
- Maturation des lymphocytes cytotoxiques (33)
- Intégration dans un réseau de cytokines (14)
- Augmentation du nombre de récepteurs du TNF (16)
- Induction de molécules du CMH de classe I sur les lymphocytes (45)
- Modulation du nombre de molécules de CMH de classe II (141)
- Majoration de sécrétion d'histamine par les basophiles (59)
- Augmentation du nombre de molécules du CMH de classe I (56)

La perturbation de l'activité biologique de l'interféron peut entraîner des phénomènes d'auto-immunité. Par exemple, il est susceptible d'induire la présence aberrante de molécules du CMH à la surface de cellules habituellement non présentatrices de l'antigène, comme les thyrocytes, les érythrocytes ou les cellules pancréatiques. La présentation d'un auto-antigène est alors rendue possible et pourrait conduire à une réponse lymphocytaire effectrice délétère in situ, par exemple à une thyroïdite (23), un lupus (62) ou un diabète non insulino-dépendant (181). Son action au niveau des lymphocytes T cytotoxiques pourrait entraîner aussi des phénomènes d'auto-immunité.

L'interféron α pourrait aussi entraîner des perturbations du réseau de régulation d'autres cytokines, par exemple en induisant l'augmentation du nombre de récepteurs pour le facteur de nécrose tumorale (TNF) (16).

Par ailleurs, l'interféron α a été reconnu comme stimulant sélectivement une population de lymphocytes B particulière, de phénotypes CD 5, connue à la fois pour être responsable de la sécrétion d'auto-anticorps rhumatoïdes ou lupiques et pour être en cause dans les syndromes lymphoprolifératifs de type LLC (28, 82, 169).

Enfin, les modifications du cytosquelette induites par l'interféron α pourraient provoquer l'exposition d'épitopes auto-antigéniques cryptiques (88).

3 - Effets secondaires de l'IFN- α

(en dehors des manifestations auto-immunes)

a - Les signes généraux

Ils forment un syndrome pseudo-grippal d'apparition précoce. MANNERING, en 1986, exposait que les signes généraux, accompagnant une infection virale, sont dus à une production d'interféron endogène induite par le virus lui-même (113).

La fièvre, présente dans 80 à 100 % des cas, est diversement accompagnée de sueurs, de myalgies, d'arthralgies, de céphalées et de troubles digestifs [cf tableau suivant] :

Fièvre	80-100 %
Asthénie	60 %
Myalgies	50 %
Céphalées	40 %
Arthralgies	15 %
Vomissements (dose dépendant)	20-50 %
Hypo ou hypertension (dose dépendant)	5-15 %

Toxicité aiguë : incidence des différents symptômes (180).

b - L'asthénie

Son incidence est estimée d'un tiers à deux tiers des patients (180). Elle peut s'accompagner d'une perte de poids (10 % du poids du corps ou plus), et

également d'une baisse de la libido. Cet état est variable d'un sujet à l'autre, en raison notamment de l'état général antérieur lié à la pathologie sous jacente.

Pour QUESADA (138), cet état nécessite une diminution des posologies et c'est une raison fréquente d'arrêt du traitement. La tolérance est également améliorée par les schémas d'administration discontinues.

Certains ont préconisé une prise vespérale de l'interféron afin d'atténuer les symptômes.

c - Toxicité neuropsychiatrique

Les principaux symptômes décrits sont l'irritabilité et les troubles des fonctions cognitives, qui se superposent à l'asthénie. Le début des troubles est souvent insidieux et se situe vers le troisième mois de traitement. VIAL (180) en 1994, a recensé douze études prospectives entre 1983 et 1992, comprenant un examen clinique régulier, une étude électroencéphalographique et une évaluation neuropsychologique. Les troubles décrits, tant avec des doses de 18 MU/jours qu'avec de petites doses (3 MU x 3/semaine), sont très variables. Ils peuvent également aggraver une pathologie psychiatrique sous jacente. Il peut s'agir d'un ralentissement psychomoteur, d'une léthargie avec hypersomnie, d'une perte d'intérêt et de spontanéité verbale, d'accès maniaque ou dépressif. Des encéphalopathies graves avec hallucinations visuelles, délirium, ou des dépressions sévères avec potentiel suicidaire important, ont même été observées.

Bien que les signes électroencéphalographiques prédominent dans les lobes frontaux, il n'existe pas de corrélation avec les atteintes cliniques. Peu d'auteurs pensent à une toxicité directe de l'interféron sur les neurones. Il est probable qu'il s'agisse d'un mécanisme lié à la perturbation biochimique des neurotransmetteurs. En

effet, l'étiologie de la neurotoxicité de l'interféron n'est pas encore élucidée et plusieurs hypothèses sont relevées (13, 176) :

- L'interféron entraîne une modification de la production des hormones neuro-endocriniennes, avec augmentation des taux de cortisol, l'hormone adrénocorticotrophique (ACTH) et les bêta-endorphines.

- Les interférons possèdent une analogie structurelle avec les hormones neuro-endocriniennes avec lesquelles il partage des voies cellulaires communes. Les hormones vraisemblablement partagées entre les deux systèmes (système nerveux central et système immunitaire) sont les ACTH, thyrotropine, gonadotropine chorionique, hormone de croissance et l'hormone luteinisant. Parmi les récepteurs hormonaux en commun entre les deux systèmes, se situent les récepteurs à ACTH et aux opioïdes.

Une communication bidirectionnelle est ainsi établie entre le système immunitaire et le système hormonal ; et ainsi l'ACTH exerce un effet inhibiteur sur les lymphokines et les anticorps, l'hormone de croissance augmente la production des lymphocytes T cytotoxiques... et l'interleukine 1 exerce des effets pyrogènes, l'interleukine 2 augmente les taux d'ACTH et de cortisol...

L'analogie structurelle entre l'IFN et les hormones neuro-endocriniennes (ACTH et bêta-endorphine) soulève l'hypothèse que l'interféron soit un précurseur de ces hormones ou bien, qu'il soit synthétisé à partir d'un précurseur commun avec ces substances.

Les mécanismes de la neurotoxicité de l'interféron restent encore dans le domaine de l'hypothèse et la spéculation.

d - Toxicité neurologique périphérique

Les paresthésies distales sont le plus souvent rapportées, avec une incidence de 7 %, mais avec des dosages importants d'interférons. Cependant, des

neuropathies sensitives ou des polyneuropathies motrices aiguës confirmées par l'électromyogramme, ont également été décrites avec des posologies moindres.

e - Toxicité cardiovasculaire

Certains de ces effets doivent être rapportés à la réaction fébrile initiale, puisqu'il peut exister de façon concomitante une tachycardie, une vasoconstriction distale avec cyanose des extrémités et une hypotension (162).

Au cours de cette période initiale, le risque, pour les patients ayant une réserve cardiaque fonctionnelle limitée, est de développer une insuffisance cardiaque congestive. Il faut donc être prudent, notamment en cas de posologie importante et le sujet âgé.

f - Toxicité hépatique

Une cytolyse hépatique asymptomatique existe dans environ 30 % des cas et atteint 80 % des patients lorsque les posologies sont élevées (50 à 80 MU deux fois/semaine). Ces anomalies s'observent en général au début du traitement et s'atténuent progressivement ou lors d'une diminution des posologies. Les atteintes hépatiques sévères sous interféron sont rares et les hépatopathies pré-existantes constituent un terrain favorisant.

g - Troubles digestifs

Nausées et vomissements, associés ou non à une anorexie, sont des effets secondaires fréquents et sont doses-dépendantes. Des diarrhées peuvent survenir et

sont volontiers hydriques. Des dysgueusies avec goût métallique ou salé ont été rapportées.

h - Toxicité hématologique

Elle découle directement de l'activité myélodépressive de l'IFN- α et les trois lignées peuvent être atteintes. Dans certains cas (thrombocytémie essentielle, leucémie myéloïde chronique), cette toxicité hématologique peut être bénéfique.

i - Atteintes cutanées

De nombreuses lésions non spécifiques, allant du rash cutané aux réactions urticariennes diffuses, sont retrouvées dans la littérature (138, 162). Elles ne sont pas doses-dépendantes, mais sont souvent fonction d'une susceptibilité personnelle. L'alopecie a aussi été décrite.

j - Désordres hormonaux et métaboliques

Sur le plan hormonal, outre les désordres thyroïdiens développés dans le chapitre suivant, on retrouve une élévation du cortisol plasmatique, en agissant directement sur les cellules du cortex surrénalien (147), avec une élévation concomitante de l'ACTH. Les lymphocytes représentent une autre origine possible à cette sécrétion d'ACTH puisque les lymphocytes T ou B activés synthétisent l'ACTH ainsi que d'autres hormones hypophysaires (18). Un effet de SIADH (sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) peut être responsable d'hyponatrémie (180).

Sur le plan métabolique, les anomalies du métabolisme lipidique sont les plus fréquentes. On recherche une diminution du taux de cholestérol touchant les LDL et les HDL. Ces anomalies existent, que les patients soient normo ou hypercholestérolémiques. Les triglycérides, quant à eux, augmentent après un traitement de longue durée par IFN- α . Ces constatations trouvent une explication dans le fait qu'il existe une hypertriglycéridémie dans les infections, et qu'il a été montré une corrélation entre l'interféron plasmatique endogène et l'augmentation du taux de triglycérides au cours du SIDA (71).

k - Toxicité rénale de l'interféron

Les atteintes les plus souvent retrouvées avec l'IFN- α sont, soit des insuffisances rénales aiguës (IRA) ou rapidement progressives associées ou non à des syndromes néphrotiques, soit des syndromes néphrotiques isolés conduisant à la réalisation d'une biopsie rénale. Les pathologies initiales sont variées, même si le myélome est plus fréquemment retrouvé. On estime à 20 % l'incidence de protéinurie isolée de moyenne abondance lors du traitement par IFN- α (60, 138, 162). Un mécanisme immunologique est probablement impliqué (Cf. Chapitre IFN et auto-immunité).

4 - Interféron et grossesse

Dans les modèles expérimentaux, aucun effet tératogène ou mutagène n'a été retrouvé. Il semblerait que l'interféron ne traverse pas le placenta sur une expérience menée par perfusion plasmatique ex vivo (41).

Sur l'étude de VIAL (180), sept patientes atteintes de LMC ou de thrombocytémies essentielles ont été traitées par IFN- α à différents stades de leur grossesse, incluant un traitement lors du premier trimestre dans cinq cas. Tous les nourrissons sont nés à terme, excepté un prématuré de 34 semaines. Avec un recul de deux à trois ans, aucun effet secondaire sur l'enfant n'est à déplorer.

- B -

AUTO-IMMUNITÉ

L'auto-immunisation est une réponse immunitaire liée à la production d'auto-anticorps contre des structures présentes dans l'organisme, liée à un trouble de régulation lymphocytaire. Certains auto-anticorps sont dirigés contre des déterminants spécifiques d'un organe (thyroïde, surrénale, pancréas, coeur, rein...) et il s'agit d'auto-anticorps spécifiques d'organes. D'autres sont dirigés contre des déterminants cellulaires (anticorps anti-nucléaires, anticytoplasmiques...) impliqués dans la réplication, la transcription ou la traduction et il s'agit d'auto-anticorps non spécifiques d'organes.

Il existe un certain nombre de facteurs favorisant la survenue d'une auto-immunisation :

- l'âge (sujets âgés)
- le sexe (la femme est plus fréquemment touchée)
- les facteurs génétiques (relation avec le système HLA)
- les infections (Ebstein-barr virus, mycobactéries, rétrovirus...)
- les médicaments (lupus induit).

Les principales manifestations cliniques témoignant d'une activité auto-immune sont :

1/ *Maladies non spécifiques d'organes*

- lupus érythémateux disséminés (LED), lupus induit, lupus subaigu cutané, lupus néonatal
- syndrome de Sjögren
- sclérodermie et CREST syndrome
- dermatomyosite
- syndrome de Sharp (connectivite mixte)
- cirrhose biliaire primitive (CBP)
- hépatite auto-immune
- polyarthrite rhumatoïde (PR)

2/ Maladies spécifiques d'organes

- Maladies endocriennes
 - thyroïdite auto-immune : myxoedème, thyrotoxicose, maladie de Basedow par anticorps antithyroïdiens
 - hypoparathyroïdie primitive par auto-anticorps antihypoparathyroïdiens
 - maladie d'Addison par anticorps anticortico-surrénale
 - diabète par anticorps anti-ilôts de Langerhans pancréatiques
- Maladies du tractus gastro-intestinal
 - par anticorps anti-canaux salivaires : syndrome de Sjögren
 - estomac : gastrite atrophique (anticorps anti-cellules pariétales)
 - anémie de Biermer (anticorps anti-facteur intrinsèque)
 - intestin : colite ulcéreuse, maladie coeliaque, maladie de Crohn
- Atteintes hépatiques (hépatite chronique active, cirrhose biliaire primitive) : anticorps anti-muscle lisse, anticorps anti-microsome de foie, anticorps anti-mitochondrie.
- Myasthénie par anticorps anti-muscles striés, anticorps anti-récepteurs de l'acétyl-choline.
- Syndrome de Goodpasture par anticorps anti-membrane basale glomérulaire.
- Peau : (pemphigus) anticorps anti-substance intercellulaire, anticorps anti-membrane basale (pemphigoïde bulleuse), anticorps anti-réticuline (dermatite herpétique).
- Nerfs : anticorps anti-myéline (sclérose en plaque).

L'auto-immunité en terme de morbidité et de mortalité touche 5 - 7 % de la population générale.

La pathogénie auto-immune est multifactorielle. L'association à certains déficits immunitaires est bien décrite ; ainsi l'incidence du lupus est augmenté en cas de déficit en IgA ou en complément et chez les mères de patients atteints de granulomatose septique familiale.

Il existe d'ailleurs de nombreux arguments pour penser que l'auto-immunité pathologique, en particulier dans le lupus, peut dériver de l'auto-immunité physiologique (158).

Les principaux acteurs moléculaires de la tolérance sont (126) :

- a) Les récepteurs spécifiques pour l'antigène, l'immunoglobuline pour la cellule B et récepteur T des lymphocytes T.
- b) Les molécules de présentation de l'antigène, HLA de classe I et II
- c) L'antigène lui-même, le plus souvent dégradé sous forme de peptides au sein des cellules présentatrices (processing).

- C -

**HEMOPATHIES MALIGNES
ET MANIFESTATIONS
AUTO-IMMUNES**

Les hémopathies malignes sont connues comme pouvant être associées soit à une maladie auto-immune, soit à des anomalies immunitaires surtout en ce qui concerne les maladies lymphoprolifératives. Les maladies myéloprolifératives peuvent aussi être concernées, et nous citons, à titre d'exemple, des cas de périartérite noueuse au cours de leucémies à tricholeucocytes (47, 57, 64, 81, 102). La leucémie à tricholeucocytes pourrait être un facteur favorisant (44) par le biais d'une altération de l'élimination des antigènes circulants et des complexes immuns par le système réticulo-endothélial.

D'ailleurs, au cours des myélofibroses, des anomalies immunitaires ont aussi été soulignées et indépendamment de tout traitement (97), comme une anergie cutanée, une diminution fréquente des lymphocytes T formant des rosettes, et la présence de cellules LE et d'anticorps anti-tissus. Une étude sur 18 myélofibroses (65) a retrouvé des complexes immunes circulants dans 9 cas, une hypocomplémentémie dans 4 cas, un test de Coombs direct positif dans 5 cas, des FAN dans 3 cas et des facteurs rhumatoïdes dans 2 cas.

Les anomalies immunologiques biologiques ont été retrouvées moins fréquemment dans la polyglobulie, par rapport à la myélofibrose (143).

- D -

**INTERFERON ALPHA
ET AUTO-IMMUNITE**

1 - Revue de la littérature sur les maladies auto-immunes aggravées ou induites par interféron alpha

a - Lupus érythémateux disséminés [LED] (144)

Une augmentation des taux circulants d'interféron a été démontrée à plusieurs reprises dans le lupus, en particulier au cours des poussées et de façon corrélée aux signes d'activité, comme la fièvre (87) ou le titre des anti-ADN (79, 156). Les auto-anticorps circulants peuvent stimuler davantage les globules blancs, la production d'interféron et l'activité de la maladie (151). Le taux d'immuns complexes circulants est corrélé directement avec le taux d'interféron alpha chez les malades lupiques en phase active (91, 128). Les taux circulants d'interféron alpha, élevés dans le lupus spontané, seraient normaux dans le lupus induit par les médicaments (134).

Des cas de lupus sous traitement par interféron ont été recensés dans les études de RONNBLOM (146) {n = 1} sur 135 patients traités pour des tumeurs carcinoïdes, de SACCHI (148) {n = 3} sur 581 patients traités pour une LMC, et dans l'étude de CELLI (30) {n = 1} sur 81 patients traités pour une LMC. SCHILLING (151) rapporte un cas de LED chez un jeune homme de 19 ans, 45 mois après le début de traitement par interféron alpha pour une LMC. L'arrêt de l'interféron et l'instauration d'une corticothérapie sont suivis d'une amélioration.

b - Les arthropathies inflammatoires et la fibromyalgie

Arthropathies inflammatoires :

Des taux élevés d'interféron alpha circulant, sous une forme probablement fragmentée car sans activité antivirale, ont été retrouvés chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (74).

Des manifestations rhumatologiques, allant d'une polyarthrite séronégative à un tableau sérologique de polyarthrite rhumatoïde ou de lupus, ont été rapportées au cours d'un traitement par interféron alpha chez des malades cancéreux (181).

Des manifestations à type d'arthralgie ou d'arthrite ont été rapportées aussi sous la forme de cas cliniques isolés chez des malades traités pour une hépatite chronique. On trouve ainsi un cas de polyarthrite symétrique d'allure lupique (32), une monoarthrite séronégative de la hanche (90), et une polyarthrite rhumatoïde séropositive régressive à l'arrêt de l'interféron alpha (21).

Concernant le cas de monoarthrite séronégative de la hanche (90), il s'agit d'une monoarthropathie aiguë transitoire liée à l'effet immunogène et non pas à la toxicité directe de l'IFN- α . L'auteur de cet article cite que très peu de cas d'arthralgie ou arthrite sous IFN- α sont rapportés (28 cas jusqu'en septembre 1993) malgré la très bonne documentation de la symptomatologie musculo-squelettique sous traitement par interféron alpha.

Fibromyalgie

L'étiologie du syndrome polyalgique sous interféron a été attribuée à la libération probable d'une substance inflammatoire des leucocytes, sous l'effet de l'interféron et observée dans une série de patients traités pour une leucémie myéloïde chronique, chez ceux devenant réfractaires à l'interféron (121).

Ce syndrome, d'étiologie encore mal élucidée, est connu aussi sous les termes de polyenthésopathie, fibrosite ou de fibromyalgie et fréquemment envisagé dans le diagnostic différentiel de la polymyosite. Les patients se plaignant de sensibilité musculaire focale ou diffuse, de gênes douloureuses ou de faiblesse, parfois confondues avec des douleurs articulaires. Chez d'autres patients, il peut exister des signes de collagénose à minima, tels qu'une augmentation de la vitesse de sédimentation, la présence d'auto-anticorps antinucléaires ou de facteurs rhumatoïdes et parfois, une élévation modérée des taux sériques de CPK. La biopsie musculaire

montre occasionnellement quelques cellules inflammatoires interstitielles. Lorsqu'il existe une « zone de déclenchement » focale, la biopsie peut montrer une infiltration inflammatoire du tissu conjonctif. Rarement, ce syndrome évolue vers une polymyosite franche et le pronostic est donc meilleur que celui de la polymyosite (185).

Les symptômes évoquant la fibrosite sont possibles chez des patients ayant une PR ou une autre maladie de système (24).

c - Cytopénies immunologiques

Purpura thrombopénique auto-immune [PTA]

Des thrombopénies auto-immunes sous IFN ont été rapportées avec mise en évidence d'anticorps anti-plaquettaire et un myélogramme normal (107, 108).

La survenue d'une thrombocytopénie sévère a été rapportée chez deux patients, traités par interféron alpha 2A pour une leucémie myéloïde chronique (192). Des anticorps associés aux plaquettes (PA Ig) ont été détectés chez ces deux patients. L'arrêt de l'interféron et la corticothérapie ont été suivis par une amélioration, ce qui soulève l'hypothèse que l'interféron pourrait induire une thrombocytopénie par un mécanisme autre que l'antiprolifération.

Anémie hémolytique auto-immune et allo-immune

L'apparition d'anticorps anti-érythrocytaires dépistés par test de Coombs direct ou indirect, est retrouvée chez 5 à 15 % des patients traités pour cancer par interféron alpha (50). Selon une étude sur neuf patients ayant des maladies hématologiques différentes, traitées par interféron alpha, et développant une

anémie hémolytique auto-immune, sur une période de dix ans (3), on a pu suggéré deux modes de survenue de l'anémie :

- a) Survenue précoce (1 à 21 jours d'intervalle) chez les patients ayant des anticorps anti-érythrocytaires avant le début du traitement par interféron.
- b) Survenue tardive (3-38 mois d'intervalle) chez les patients n'ayant pas d'anticorps anti-érythrocytaires en début de traitement. L'arrêt de l'interféron et le traitement par prednisone sont suivis d'une amélioration hématologique rapide avec persistance des anticorps anti-érythrocytaires dans le premier groupe de patients et leur disparition dans le deuxième groupe. Ce qui suggère que l'interféron est responsable de l'apparition et l'entretien des cellules B auto-réactives.

Un cas d'anémie hémolytique post-transfusionnelle sévère a été décrit chez un patient traité par interféron alpha ; cette allo-immunisation était particulière par l'existence de 5 spécificités d'anticorps différents (anti-E, anti-C, anti-JKa, anti-K et anti-S) développés en cours de traitement chez un patient qui avait reçu une seule transfusion 25 ans auparavant (110).

Anémie de Biermer

Quatre cas ont été décrits par Ronnblom en 1991 sur une série de 135 patients traités pour des tumeurs carcinoïdes malins (146).

Aplasie médullaire auto-immune

Un cas d'aplasie médullaire survenue au dixième jour d'un traitement par interféron alpha a été cité dans la littérature (112). La culture des précurseurs érythroïdes était compatible avec une suppression à médiation lymphocytaire T. L'analyse phénotypique des lymphocytes médullaires a révélé une expansion de lymphocytes cytotoxiques. Il s'agit là d'une femme de 42 ans, traitée par IFN- α

leucocytaire pour un lymphome non hodgkinien. Deux semaines plus tard, une aplasie médullaire s'installe avec une infiltration lymphocytaires diffuse. Devant la non-amélioration sous corticothérapie et androgènes, la patiente bénéficie d'une cure de 10 jours de sérum antilymphocytaire (ATG) de cheval en intraveineux avec effet favorable sur les lignées érythroïdes et myéloïdes. La lignée mégacaryocytaire reste quasi-réfractaire au traitement. Un échange plasmatique (9 litres) n'améliore pas la situation et une splénectomie est réalisée après une forte corticothérapie avec réponse favorable.

L'effet antiprolifératif de l'interféron est lié à l'activation intracellulaire de l'enzyme 2'5-oligoadenylate synthétase qui amorce une série de réactions aboutissant à la dégradation de la m-RNA et l'inhibition de la synthèse protéique. L'aplasie est donc expliquée par l'activité accrue de cette enzyme suite à l'administration de l'IFN, et sa persistance est liée à l'activation des cellules T ou NK sous l'effet immunomodulateur de l'interféron.

d - Hépatites auto-immunes

Les hépatites chroniques auto-immunes sont classées en deux groupes principaux selon leur profil sérologique. Le type 1 est défini par la présence d'anticorps anti-muscle lisse et le type 2 par celle d'anticorps anti-LKM1 (Liver/Kidney microsome) (78).

L'hépatite auto-immune de type 1 (127) et de type 2 (179) ont été décrites sous interféron alpha.

Il existe des observations chez des malades ne présentant aucun stigmata d'auto-immunité ni d'infection virale active où l'apparition brutale d'anomalie du bilan hépatique sous IFN- α reste inexplicable (155, 186).

e - Sclérose en plaques [SEP]

La physiopathologie de la SEP est multifactorielle. Elle serait le résultat d'une auto-immunisation contre la myéline (43). L'induction d'une auto-immunité anti-myéline par une infection virale paraît bien documentée (184).

L'exacerbation de la sclérose en plaque sous interféron alpha a été rapportée chez un patient suivi pour une hépatite C (98).

Les taux circulants d'interféron alpha sont significativement plus élevés dans la SEP que dans un groupe de sujets sains (76). Les interférons ont des effets variables en fonction de la classe et la voie d'administration utilisée ; les interférons alpha et gamma peuvent avoir des effets délétères, favorisant l'apparition d'une poussée à très court terme (128).

f - Thyroïdites auto-immunes

Ronblom (145) en 1991 décrit les trois aspects cliniques que peut prendre la maladie thyroïdienne sous interféron : hypothyroïdie, hyperthyroïdie et évolution biphasique ressemblant à une maladie de Hashimoto.

Prévalence de dysthyroïdie dans la population générale

Les thyroïdites auto-immunes sont fréquentes, touchant 0,5 à 4 % de la population générale (125). La prévalence d'auto-anticorps antithyroïdiens anti-thyroglobulines et anti-microsomes est encore plus grande, atteignant respectivement 15,4 et 13,4 % dans une population âgée de plus de 70 ans (99).

Incidence sous Interféron alpha

Les hyperthyroïdies et les formes biphasiques apparaissent en moyenne plus précocement que les hypothyroïdies (respectivement 4,5 - 7 et 12 mois). La prévalence des formes biphasiques est certainement sous-estimée, la phase d'hyperthyroïdie précédant l'hypothyroïdie ayant pu être méconnue lorsque les contrôles hormonaux et cliniques étaient très espacés (34).

L'existence de dysthyroïdie auto-immune induite par l'interféron alpha a été mise en évidence précocement (49). Dans la première étude prospective concernant les patients traités pour des métastases de tumeur carcinoïde, une dysthyroïdie est survenue chez 7 des 49 patients (14 %) : 5 malades ont développé une hypothyroïdie, dont un cas avec une phase d'hyperthyroïdie transitoire au troisième mois de traitement ; chez les deux autres, une hyperthyroïdie s'est installée après 3 et 12 semaines respectivement ; chez 5 % des patients, une élévation franche des anticorps antimicrosomes (appelé maintenant anti-thyropéroxydase) a été notée et chez 14 % une élévation des anticorps anti-thyroglobulines (26). Plusieurs études par la suite ont confirmé ces résultats (181), avec les caractéristiques et l'incidence des dysthyroïdies diversement appréciées, en raison des modalités de surveillance différentes. Le lien évoqué entre le virus de l'hépatite C et une pathologie thyroïdienne auto-immune reste très contesté (17, 29, 66).

Valeur prédictive des anticorps antithyroïdiens sur la survenue d'une dysthyroïdie

L'existence des anticorps antithyroïdiens a des conséquences pratiques importantes, car l'incidence de la pathologie thyroïdienne est de seulement 3,6 % chez les malades n'ayant pas d'auto-anticorps avant le début du traitement, mais elle est de 59 % chez ceux initialement positifs pour ces auto-anticorps. Ainsi, la valeur prédictive positive de la présence d'anticorps antithyroïdiens n'est que de 59 %

alors que la valeur prédictive négative atteint 96,4 %. Le risque de survenue d'une dysthyroïdie est donc très augmenté lorsque les auto-anticorps sont présents avant traitement, mais leur absence ne permet pas d'exclure un risque ultérieur de dysthyroïdie. De plus, même si 70 % des malades chez lesquels apparaissent des anticorps antithyroïdiens au cours du traitement vont développer une dysthyroïdie, leur apparition ne s'accompagne pas toujours d'anomalie clinique. Aucune étude récente n'a trouvé de lien entre la survenue des anomalies thyroïdiennes, la présence d'anticorps antithyroïdiens et la réponse thérapeutique (85, 146, 187).

Evolution de la dysthyroïdie sous interféron

a - *L'hypothyroïdie* n'est pas spontanément résolutive durant le traitement par interféron alpha. Elle est parfois modérée, ne nécessitant pas de traitement (114). Plus fréquemment, elle nécessite une substitution hormonale (26, 49). Après arrêt de l'interféron, la résolution peut être spontanée (114) ou l'hypothyroïdie persister, nécessitant la poursuite de la substitution hormonale (105). L'évolution du taux d'anticorps ne pouvant réellement servir de guide (34).

b - *L'hyperthyroïdie* sous interféron alpha peut être transitoire, ne nécessitant pas de traitement particulier (26, 153). Quand elle est plus sévère, un traitement antithyroïdien est proposé, par antithyroïdiens de synthèse (26, 105, 153) ou par iode 131 (36, 105). L'utilisation des antithyroïdiens de synthèse et de l'iode 131 s'appuie sur l'analogie avec la maladie de Basedow : hyperfixation isotopique (26) ou présence d'anticorps antirécepteurs de la thyroestimuline TSH (TRAB) à des titres significatifs (36, 105). Après arrêt de l'interféron, une résolution spontanée de l'hyperthyroïdie (114) et une disparition des TRAB (53, 105) ont été décrites. Cela permet de ne pas envisager d'emblée un traitement radical de l'hyperthyroïdie par iode 131 si le traitement par interféron peut être interrompu. Les bêtabloquants ont souvent paru suffisants. (A noter que la prévalence des TRAB sous interféron alpha

apparaît plus faible que celle des anticorps antithyroïdiens. Cependant, leur recherche est rarement systématique, notamment en l'absence d'hyperthyroïdie, et donc leur prévalence peut être sous estimée (34).

c - Au cours des formes biphasiques, l'hypothyroïdie succédant à l'hypothyroïdie peut persister sous interféron (26) et parfois même après son arrêt (15, 114) ou disparaître à l'arrêt du traitement.

**Dysthyroïdies chez les patients traités par interféron alpha.
Résultats de différentes études**

Auteurs	Affection initiale	Nombre de malade	Dysthyroïdie	Sexe ratio F/M	Hypothyroïdie	Hyperthyroïdie	Forme biphase
BERRIS (15)	hépatite chronique C	54	3 (5,5 %)	0/3	1	1	1
LISKER MELMAN (105)	hépatite chronique C	237	4 (2,5 %)	2/2	2	2	0
MEKKAKIA- BENHABIB (118)	hépatite chronique C	300	35 (12 %)	24/11	22	8	5
RONNBLÖM (145, 146)	tumeur carcinoïde	135	18 (13 %)	13/5	8	2	3
CELLI (30)	LMC	81	5 (6 %)		3	2	0
SCHÜLZ (153)	hépatite non A, non B	20	2 (10 %)		0	2	0
PATERON (129)	hépatite C	22	2 (9 %)		1	1	0
FENTIMAN (49)	cancer du sein	10	4 (40 %)		4	0	0
MARCELLIN (115, 114)	hépatite C	39	17 (12 %)		7	4	7

g - Diabète

Selon les données expérimentales, l'interféron alpha peut accélérer les phénomènes de destruction auto-immune aboutissant au diabète insulino-dépendant (165). KRUG et al. (96) ont observé l'apparition d'anticorps anti-insuline de type IgE et IgG associés à la survenue d'une allergie à l'insuline chez un malade diabétique traité de façon continue par de l'insuline humaine et recevant depuis six semaines de l'interféron alpha pour un carcinome rénal. Des anticorps anti-cellules d'ilôts de Langerhans ont été trouvés dans quelques observations au moment de la révélation du diabète (46, 116, 183). Ces anticorps ont été négatifs avant le début du traitement dans la seule observation où ils ont été cherchés de façon rétrospective (72).

Par ailleurs, des anticorps anti-insuline à titre faible ont été détectés chez quelques malades, soit au moment du diagnostic (67), soit avant le début du traitement (46), ce qui suggère l'existence d'un terrain prédisposant. Enfin, l'haplotype HLA DR4, classiquement corrélé au diabète de type I a été trouvé chez tous les malades testés (46, 72, 183). Il a aussi été suggéré que l'interféron alpha pouvait accélérer la destruction des cellules bêta stimulées par l'intermédiaire de l'induction d'une résistance à l'insuline (95). Deux observations décrivant l'apparition d'un diabète de type II, chez des malades ayant une glycémie post-prandiale élevée, sont en faveur de cette hypothèse (89, 106), ce qui laisse penser que les malades ayant une intolérance au glucose avant traitement sont plus à risque de développer un tel diabète au cours du traitement, à moins qu'il ne s'agisse d'un diabète auto-immune d'apparition lente au cours duquel l'insulino-dépendance pourrait n'apparaître que secondairement (181).

h - Phénomène de Raynaud

La survenue d'un phénomène de Raynaud, régressif à l'arrêt de l'interféron alpha, sans autre manifestation d'auto-immunité, a aussi été signalée (5). Une observation de syndrome de Raynaud grave des quatre extrémités compliqué de gangrène digitale a été rapportée (104) chez un patient atteint du syndrome hypereosinophilique, traité avec succès par l'interféron alpha. L'examen histopathologique a montré des thromboses artérielles et artériolaires sans signe de vascularite.

L'interféron alpha endogène circulant serait élevé dans certaines vascularites nécrosantes systématiques, comme la granulomatose de Wegener, la périartérite noueuse et la maladie de Churg et Strauss (69). Quelques cas de vascularites cutanées leucocytoclastiques induites par l'interféron alpha ont d'ailleurs été rapportés (145, 146, 149).

i - Cryoglobulinémie

Quelques observations ont montré l'aggravation d'une cryoglobulinémie au cours du traitement par interféron alpha (20, 73, 191).

j - Sarcoïdose

La sarcoïdose a été décrite sous Interféron alpha dans une série de patients traités pour carcinome rénal par ABDI (1). D'autres observations de sarcoïdose cutanée ou généralisée, possiblement secondaire à un traitement par interféron alpha ont par la suite été détaillées. On trouve aussi l'apparition de

multiples nodules hypodermiques isolés au cours du traitement d'une hépatite virale C (19) ou associés à une ébauche de granulome épithéloïde bronchique au cours d'une leucémie myéloïde chronique (35), ou à des signes généraux et une hémolyse auto-immune chez un malade leucémique (103) ou un coombs direct positif sans hémolyse (30) aussi chez un malade traité pour une LMC.

k - Myasthénie

L'apparition d'une myasthénie typique a été signalée chez trois malades traités par des doses d'interféron alpha allant de 9 à 30 MU/semaine pour un cancer (11) ou une hépatite chronique C (139). Les premiers symptômes sont survenus entre 3 et 5 mois de traitement, et un suivi de plusieurs mois montrait la persistance des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine à un titre faible d'où la nécessité de maintenir un traitement anti-myasthénique.

l - Glomérulopathies

Les seules observations de protéinurie importante ou de syndrome néphrotique ont été notées chez des malades traités pour cancer, généralement un myélome, et recevant alors souvent de fortes doses d'interféron (154). Il y a aussi des cas d'insuffisance rénale aiguë liée à une glomérulopathie (101) ou à une néphropathie interstitielle (6).

Certaines des observations de glomérulopathies ont été attribuées à un mécanisme immunologique (augmentation de l'immunité cellulaire, augmentation de l'expression des antigènes HLA de classe II sur les cellules rénales) plutôt qu'à un effet néphrotoxique direct de l'interféron alpha (181).

La survenue d'une insuffisance rénale aiguë parfois irréversible, attribuable à un syndrome hémolytique et urémique (152, 168) ou à une microangiopathie thrombotique (84) a été rapportée chez des malades traités par interféron alpha pour une leucémie myéloïde chronique ou une leucémie à tricholeucocytes. Le rôle respectif de la pathologie et du traitement est difficile à établir ; à ce jour, aucune observation de ce type n'a été décrite chez des malades traités pour une hépatite chronique virale (181).

m - Psoriasis

Le psoriasis est une affection génétiquement déterminée, révélée par des facteurs d'environnement. Parmi ceux-ci, on retrouve certains médicaments tels que le lithium, les bêtabloquants, les AINS ou les antipaludéens de synthèse (2).

De nombreux arguments plaident pour une participation immunologique dans le psoriasis, qu'il s'agisse de l'infiltrat lymphocytaire, de l'augmentation de l'expression des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, du lien génétique avec le groupe HLA, ou de l'efficacité des traitements immunosuppresseurs (9). C'est sur la base théorique d'un effet anti-prolifératif sur les kératinocytes que l'interféron a été proposé en thérapeutique (124). La possible relation entre ce traitement et la survenue ou l'aggravation d'un psoriasis pré-existant a été largement confirmée (181). QUESADA et GUTTERMAN ont rapporté en 1986 les premiers cas de psoriasis imputables à l'interféron alpha (137). NGUYEN et al. ont recensé 33 cas de psoriasis aggravés (26 cas) ou induits (7 cas) par l'interféron dans la littérature (123). Bien que la rémission après arrêt du traitement soit constante, il paraît important de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis. Les mécanismes d'action de l'interféron alpha dans la physiopathologie du psoriasis sont probablement multiples. Il semble que la concentration cutanée

d'interféron alpha soit augmentée dans la peau psoriasique et que celui-ci puisse induire une hyperprolifération kératinocytaire.

D'autres mécanismes d'action de l'interféron alpha dans la génèse du psoriasis pourraient également intervenir :

* L'interféron alpha peut induire une prolifération kératinocytaire en induisant la synthèse de l'activité de la calmoduline intra-cellulaire, dont la concentration dans l'épiderme psoriasique est 30 fois supérieure à celle d'un épiderme sain (177, 188).

* L'interféron alpha agit sur d'autres cellules, comme les cellules de Langerhans, les dendrocytes dermiques, les macrophages, en leur faisant synthétiser de l'interleukine I, du TNF alpha et du TGF alpha, ce qui peut contribuer à la formation de lésions psoriasiques (68).

n - Toxidermie bulleuse

La survenue d'affections dermatologiques vésiculo-bulleuses à composante auto-immune a été exceptionnellement décrite chez des malades recevant de l'interféron alpha. Une observation de pemphigus paranéoplasique, confirmé par l'histologie, l'immunofluorescence indirecte et l'immunoprécipitation, et chronologiquement compatible avec l'utilisation de l'interféron alpha a été rapportée chez un malade traité pour une maladie de Waldenström (92). Trois autres observations de pemphigus ont aussi été rapportés dans la littérature, chez des malades traités par interféron alpha, dont l'implication dans la survenue d'une maladie bulleuse associée à des auto-anticorps circulants reste cependant à confirmer (181).

o - Porphyrie cutanée tardive [PCT]

Trois patients ont été décrits dans la série de SACCHI, KANTARJIAN et al (148) présentant une PCT après une durée médiane de 26 mois de traitement par Interféron alpha pour une leucémie myéloïde chronique.

p - Atteintes cardiaques

Plusieurs mécanismes ont été proposés dans la littérature pour expliquer la cardiotoxicité de l'interféron, comme une inhibition de la néogénèse d'une protéine de contraction musculaire, une réaction auto-immune, une augmentation de la consommation d'oxygène et un vasospasme coronaire ou une réaction inflammatoire induite par le complexe interféron-tissu cardiaque (94, 159, 160), mais aucune hypothèse n'a été confirmée. Par la suite, une élévation du taux plasmatique du TNF a été démontrée ; une cytokine corrélée avec une diminution de la contractibilité du ventricule gauche (7, 52, 189) avec gêne de la relaxation vasculaire, dépendante de l'endothélium (4, 142, 157). Il est donc bien probable que l'interféron exogène agisse par le biais de la perturbation des cytokines, comme le TNF (39), pour induire une myocardiopathie ou une crise d'angor vasospastique. Le mécanisme pathogène exacte reste néanmoins à être élucidé (172, 190).

La cardiotoxicité de l'interféron dans le traitement des cancers est estimée de 5 à 25 % (190) et à 3 % dans le traitement de l'hépatite chronique C (172).

Un choc cardiogène suite au traitement par interféron alpha a été signalé chez une patiente de 57 ans, traitée pour une hépatite chronique C (173). Une périmyocardite aiguë a été attribuée comme étiologie du choc cardiogène, devant l'apparition d'un bloc atrioventriculaire complet, une dyskinésie ventriculaire et un épanchement péricardique.

Sur des biopsies endomyocardiques chez un autre patient présentant une cardiotoxicité réversible sous interféron, seules des vacuolisations focalisées et légères des myocytes ont été retrouvées (39).

Quelques observations de péricardite aiguë sous IFN- α ont aussi été rapportées dans la littérature (111, 120, 121, 133).

2 - Les auto-anticorps sans traduction clinique

L'apparition des auto-anticorps a été recherchée par MAYER et al en 1989 chez 31 patients traités par IFN- α recombinant pour une hépatite chronique active liée au virus B (117). Les anticorps recherchés systématiquement comprenaient les facteurs antinucléaires, les anticorps anti-DNA, anti-ECT (extrait de cellule thymique), anticorps antimuscles lisses, anti-mitochondries, anti-cellules pariétales gastriques, antimicrosomes thyroïdiens, anti-thyroglobulines, anti-ilôts de Langerhans, antimicrosomes hépatique et rénal. Tous ces auto-anticorps étaient négatifs avant le début du traitement. 27 patients sur 31 développaient au moins un auto-anticorps. Les auto-anticorps les plus souvent retrouvés étaient : les antimuscles lisses (21 sur 31), les FAN (11 sur 31), les antimicrosomes thyroïdiens (9 sur 31), les antithyroglobulines (5 sur 31) et les anti-cellules pariétales gastriques (3 sur 31). Aucun des 31 malades n'a présenté de signes évocateurs de maladie auto-immune. Il n'y avait pas de corrélation positive entre la réponse de l'hépatite à l'IFN et l'apparition d'auto-anticorps.

BURMAN (26) sur une étude de 49 patients, observe l'apparition d'anticorps antinucléaires chez 3 de ces malades recevant l'interféron alpha pour une tumeur carcinoïde.

RÖNNBLOM (146), sur un effectif de 135 patients traités pour la même indication rapporte l'apparition de l'anticorps antinucléaires dans 18 % des cas.

Les patients traités par IFN- α et positivant des auto-anticorps au cours du traitement, ne développent pas tous une pathologie vraie. A l'inverse, des symptômes de dysimmunité peuvent être constatés sans trace biologique (30, 140). L'incidence des phénomènes dysimmunitaires des patients traités par interféron alpha est très variable avec une fréquence plus importante d'auto-anticorps que de maladies immunologiques.

Dans l'étude de RÖNNBLOM (146), 37 patients présentaient des sérologies positives avant traitement et 47 ont développé des anticorps pendant le traitement. Pour les 37 premiers patients, le titre des anticorps a augmenté au cours de la thérapeutique. 25 maladies auto-immunes sont apparues durant le traitement sur le total de 135 patients.

Il semble que la pathologie initiale, pour laquelle la thérapeutique par interféron alpha est instaurée, retentisse sur le délai d'apparition des désordres immunologiques. Les anticorps apparaissent plus tardivement dans les hémopathies traitées par interféron alpha que dans les pathologies telles que les hépatites ou les tumeurs rénales ayant la même thérapeutique (30, 42).

Dans l'étude de REMENIERAS (140), sur 56 patients présentant des hémopathies variées, la médiane de durée de traitement jusqu'à l'apparition des désordres immunologiques était de 7,3 mois [\geq 12 mois (n = 27), 6 mois (n = 18), 3 mois (n = 11)]. Dans l'étude de RÖNNBLOM (146), sur 135 cas de tumeurs carcinoïdes, la médiane a été de 9 mois avec une amplitude de 3 à 54 mois. DUPONT (42) ressort que le temps d'apparition des désordres auto-immunes varie de quelques jours à 45 voire 72 mois. Il a répertorié différentes études regroupant des patients

traités par interféron alpha pour des pathologies variées. Il trouve dans le cas des tumeurs carcinoïdes que le délai s'étend de 12 à 17 mois en moyenne ; de 2 à 72 mois dans les hémopathies et de 2 à 5 mois dans les tumeurs rénales. Dans l'étude de CELLI (30) sur les LMC, le délai observé s'étend de 6 à 80 mois.

3 - Les anticorps anti-interféron

On distingue, pour l'IFN- α , deux classes différentes d'anticorps , qui sont, soit neutralisants et volontiers de classe IgG, ou non neutralisants et plutôt de classe IgM. Les anticorps neutralisants sont capables, in vitro, d'inhiber l'activité antivirale.

La fréquence des anticorps non neutralisants semble plus importante et elle précède l'apparition des anticorps neutralisants (182). D'ailleurs, des anticorps ont été détectés chez des patients sains, indemnes de tout traitement, de même qu'au cours d'infections virales aiguës, de cancers, d'atteintes hépatiques chroniques et de pathologies auto-immunes (163).

Lors de traitement par interféron, l'incidence d'apparition des anticorps est d'environ 10 % mais elle peut aller jusqu'à 40 % dans certaines séries, notamment chez des patients traités pour un carcinome rénal (138).

Une diminution de l'effet thérapeutique serait plus particulièrement importante dans les pathologies induisant des perturbations dans la régulation des lymphocytes B, comme les lymphomes ou la leucémie à tricholeucocytes (51).

Les anticorps anti-interférons ne sont pas corrélés à l'émergence d'auto-anticorps (comme le FAN, les facteurs rhumatoïdes, les anticorps antithyroïdiens et les anticorps anti-globules rouges).

Dans les affections auto-immunes dont le LED, une variété particulière d'interféron- α est présente dans le sang périphérique en quantité importante. D'autre part, les maladies auto-immunes ont pour caractéristique commune la présence d'auto-anticorps circulants variés. Etant donné cette présence constante et inhabituelle de l'antigène et cette propension à développer des auto-anticorps contre de nombreux produits cellulaires normaux, il n'est pas étonnant de trouver des auto-anticorps anti-interféron- α chez de tels malades (37).

Les auto-anticorps anti-interféron- α pourraient représenter une tentative immunologique pour neutraliser la libération chronique d'interféron dans les maladies auto-immunes, dans l'hypothèse où l'interféron- α jouerait un rôle critique dans l'induction et la perpétuation des processus immunologiques (135, 136). Des préparations d'anti-interféron- α ont même été utilisées pour soulager des malades avec une polyarthrite rhumatoïde.

4 - Imputabilité de l'interféron alpha

a - Rappels de pharmacovigilance (12)

L'imputabilité est l'appréciation d'un lien possible entre un produit et un événement, l'imputabilité n'implique donc pas obligatoirement la responsabilité du produit puisqu'il existe d'autres facteurs à prendre en compte dans la genèse d'un événement (terrain génétique, facteur environnemental, contexte pathologique). La méthode d'imputation des effets inattendus ou toxiques des médicaments envisage séparément l'imputabilité intrinsèque (critères chronologiques et sémiologiques) concernant exclusivement la possibilité de cause à effet d'un médicament face à un événement clinique et/ou paraclinique déterminé, et l'imputabilité extrinsèque seulement basée sur les connaissances bibliographiques.

b - Les facteurs favorisant la survenue des phénomènes dysimmunitaires sous interféron alpha

Dans une étude italienne rétrospective de 73 centres, sur 11 241 patients traités par interféron alpha pour une hépatite virale chronique, la relation entre la survenue des effets secondaires et la dose totale d'interféron, ainsi que la durée du traitement ont été étudiées (48). Une faible dose a été définie comme inférieure à 200 millions unités et une dose moyenne/élevée comme supérieure à cette valeur. Les durées courtes de traitement ont été définies comme inférieures à 16 semaines, des durées moyennes entre 16 et 52 semaines et des durées longues comme supérieures à 52 semaines. La plupart des patients présentant des maladies auto-immunes sous interféron a reçu des doses moyennes/élevées ou a été traité pour des durées supérieures à 16 semaines, ce qui suggère un effet dose-dépendant ou bien durée-dépendant du traitement dans la survenue des phénomènes auto-immunes. Seule l'étude prospective sera de valeur probante pour confirmer ou infirmer cette hypothèse (61). Les modalités de suivi des patients n'étant pas précisées, ni les moyens de recueil des données, les résultats de cette étude sont à prendre à titre indicatif (181). Les méthodes appliquées peuvent servir comme modèle pour des études ultérieures.

Dans cette étude, un test de X^2 a été utilisé pour comparer la fréquence de survenue des effets secondaires en fonction de l'âge, du sexe, du type de l'interféron et l'étiologie de l'hépatite. Il a été trouvé que l'âge et le sexe féminin constituent des facteurs significatifs dans la survenue des phénomènes dysimmunitaires.

Le lien entre l'apparition des effets secondaires et le traitement par interféron alpha, dans cette étude, a été défini de la façon suivante :

a) Probable, si le délai entre le début du traitement et l'apparition de l'effet secondaire est compatible avec un lien de causalité avec l'interféron alpha et si

le phénomène n'a aucune explication alternative clinique, toxique ou environnementale.

b) Possible, si le délai entre le début du traitement et l'apparition de l'effet secondaire est compatible avec un lien de causalité avec l'interféron, mais d'autres facteurs cliniques, toxiques ou environnementaux pourraient aussi bien être à l'origine du problème.

Dans l'étude prospective de WATANABE (187) sur les facteurs favorisant la survenue des dysthyroïdies sous interféron, chez 109 patients traités pour une hépatite C, en utilisant un modèle de régression multiple (incluant âge, sexe, schéma thérapeutique, présence d'auto-anticorps antithyroïdiens), il s'avère que seule la présence d'anticorps antimicrosomes de la thyroïde constitue un facteur de risque significatif dans la survenue ou l'exacerbation d'une pathologie thyroïdienne. Cependant, une proportion non négligeable de malade (23 %) ont développé une dysthyroïdie en l'absence d'anticorps anti-thyroïdien. Cette notion a aussi été retrouvée chez des patients traités par Interféron alpha pour un syndrome myéloprolifératif (63).

L'obtention ou non d'une réponse cytogénétique dans la leucémie myéloïde chronique n'est pas corrélée avec la survenue des effets secondaires sous interféron alpha selon l'étude de SACCHI et al. (148). Par contre, un lien est possible entre la façon avec laquelle l'interféron supprime les clones philadelphie positive et induit des effets immunologiques mais la propriété pléiotrope de l'interféron responsable de la suppression de la clone philadelphie + n'est pas encore précisée. Les auteurs ont constaté une baisse du taux des complications chez les patients ayant reçu une association d'interféron avec l'aracytine expliquée soit par l'utilisation d'un autre schéma thérapeutique, avec d'autres doses d'interféron, soit par un manque de recul suffisant chez les malades traités par ces protocoles ou possiblement par l'effet de la chimiothérapie sur la suppression des complications immunologiques. Dans

cette même étude, le délai approximatif pour la survenue d'une hémolyse auto-immune a été estimé à 12 mois, et pour la survenue d'une connectivite ou une hypothyroïdie à 24 mois.

A la lumière de l'ensemble des études rapportées dans la littérature (181), il apparaît que les malades prédisposés à la survenue de manifestations auto-immunes sont les malades asymptomatiques possédant des haplotypes HLA fortement associés à une maladie auto-immune particulière et les malades asymptomatiques ayant des auto-anticorps ou ayant présenté des symptômes de maladie auto-immune avant traitement.

SERIE
PERSONNELLE

- A -

**PRESENTATION DES
PATIENTS**

Nous rapportons ici une étude rétrospective, sur 223 patients, traités dans le service d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges entre janvier 1996 et décembre 1997.

Une fiche de saisie a été établie pour chaque patient [Cf annexe].

L'interféron alpha est livré aux patients inclus dans cette étude ; soit à la pharmacie centrale du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges (pour la grande majorité des patients), soit à la pharmacie centrale du Centre Hospitalier Général de Brive.

Ainsi, pour recenser les patients inclus dans cette étude, nous nous sommes servis d'une façon exhaustive des deux listes de patients :

1. Celle fournie par la pharmacie centrale du CHU de Limoges (122 patients) comportant les patients recevant l'interféron alpha en 1995, 1996 et 1997, dont ceux ayant débuté le traitement antérieurement.
2. Celle de l'UFIM du CHU de Limoges (171 patients).

Nombre de patients sur la liste de l'UFIM recevant toujours de l'interféron à partir de 1995 : 115

Donc, pour estimer le nombre de patients manquant de l'étude, on utilise le tableau suivant :

		Pharmacie centrale	
		oui	non
UFIM	oui	72	43
	non	50	?

Une estimation du nombre de patients manquant de l'étude est calculée de la façon suivante (méthode de capture-recapture) : $50 \times 43 / 72 = 29$ patients.

Deux dossiers sont ajoutés par la suite et le nombre de patients manquant est estimé à 27. Le taux d'exhaustivité de notre étude peut donc être estimé à 88 %.

1 - Age et sexe (figure 1)

L'âge des patients varie de 18 à 85 ans, au moment du diagnostic de la maladie hématologique, avec une moyenne d'âge de 58,5 ans, un écart type de 12,6 ans et une médiane de 61 ans.

Ces 223 patients se répartissent en 99 femmes et 124 hommes.

	hommes	femmes	Total
Nombre	124	99	233
Moyenne d'âge	58,6	58,0	58,5
Médiane d'âge	62	60	61
Ecart-type	12,5	12,7	12,6
Extrême d'âge	25 - 85	18 - 81	18 - 85

2 - Pathologie hématologique initiale (figure 2)

Tous ces patients ont été suivis dans le service d'hématologie clinique et traités par Interféron alpha pour les pathologies suivantes :

- 1 - leucémie myéloïde chronique (LMC)..... 65 patients
- 2 - myélome (MM) 63 patients
- 3 - leucémie à tricholeucocytes (LAT) 38 patients
- 4 - lymphome non hodgkinien (LNH)..... 33 patients
- 5 - autres - splénomégalie myéloïde..... 6 patients
 - thrombocytémie essentielle..... 5 patients
 - syndrome hyperéosinophilique essentiel..... 4 patients
 - purpura thrombopénique idiopathique 2 patients
 - mastocytose 2 patients

- leucémie aiguë lymphoblastique
(avec réarrangement Bcr/Abl) 1 patient
- amylose primitive de type A (secondaire à
dysglobulinémie non monoclonale) : 1 patient
- dyscrasie lymphoplasmocytaire atypique
sécrétante 1 patient
- maladie de Castleman 1 patient
- leucémie chronique à éosinophiles..... 1 patient

3 - L'interféron alpha

a - Le type d'interféron alpha

Tous les patients ont reçu l'Interféron alpha recombinant, produit par génie génétique.

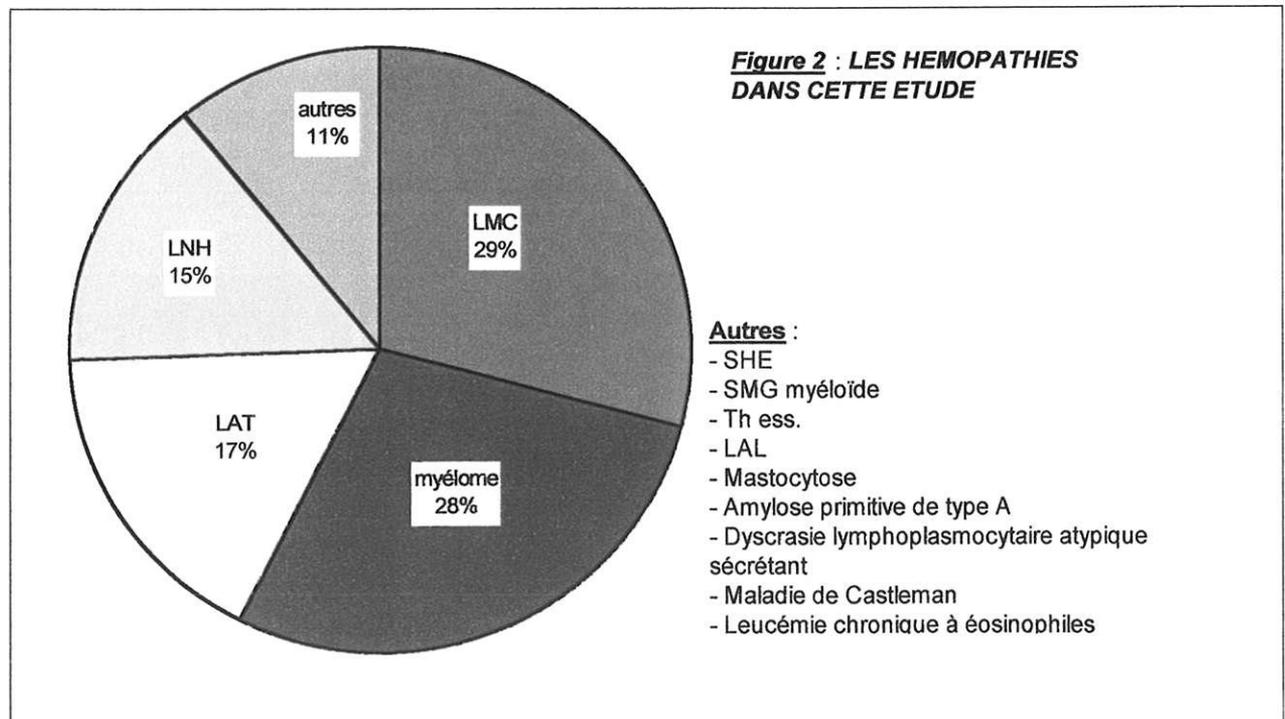
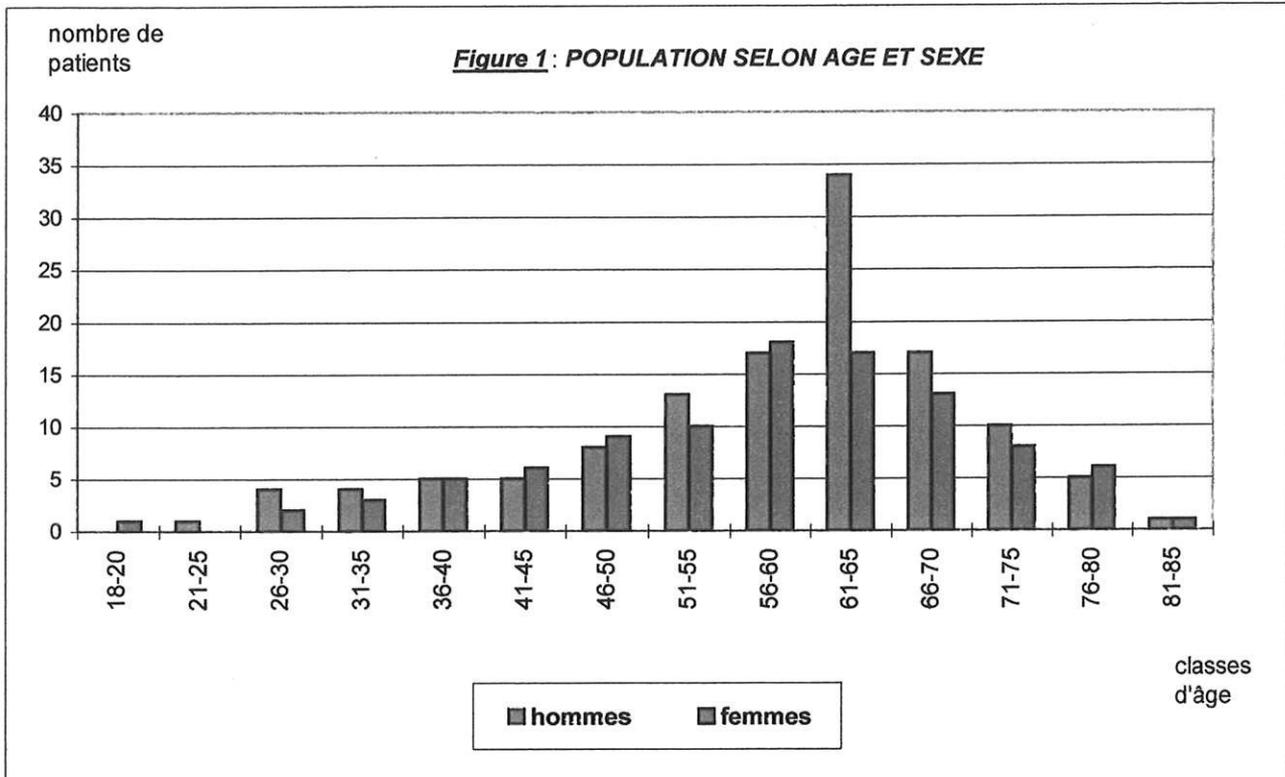
139 patients ont été traités par l'Interféron alpha 2b (Schering-Plough) [Intron A*] (63 %).

25 patients ont été traités par l'Interféron alpha 2a (Roche) [Roferon*] (11 %).

11 patients ont reçu successivement les deux types d'Interféron recombinant, dont 5 ayant une leucémie myéloïde chronique, ayant été inclus d'abord dans le protocole LMC 91, puis dans le protocole Roferon-ATRA (4 %).

Chez 48 patients, le type d'Interféron n'est pas précisé (22 %).

Type d'Interféron	Nombre de patients
Intron A	139
Roferon	25
Intron A + Roferon	11
Non précisé	48



b - La dose cumulative totale (figure 3)

La plupart des patients recensés dans cette étude a reçu des doses inférieures à 500 MU au total. L'histogramme montre une baisse progressive du nombre de patients recevant des doses de plus en plus élevées. Ceci s'explique en partie par les doses basses et dégressives dans la LAT, les traitements courts du LNH, avec des doses en moyenne de 15 MU/semaine. Cette posologie est souvent aussi retrouvée dans les myélomes. En ce qui concerne la LMC, la réduction de la posologie, pour améliorer la tolérance à l'interféron vis-à-vis de sa toxicité directe, n'est pas rare. D'ailleurs, lors de l'acutisation de la pathologie des traitements plus intenses sont mis en route et l'interféron interrompu. La survie des patients est aussi à considérer.

c - La dose moyenne par semaine (figure 4)

La plupart des patients se situe dans les deux tranches de traitement les plus bas : inférieur à 10 MU/semaine et entre 10 et 20 MU/semaine ; pour les mêmes raisons citées ci-dessus (petites doses pour les hémopathies, problèmes d'intolérance directe).

d - La durée du traitement (figure 5)

On note également un pic à la tranche inférieure à 6 mois de traitement. Le nombre de patients poursuivant le traitement au delà de 6 mois baisse progressivement avec un deuxième pic noté entre 30-36 mois, surtout chez les hommes. Les traitements les plus longs dans cette étude sont retrouvés dans la leucémie à tricholeucocytes et notre échantillon montre une prépondérance masculine dans cette pathologie.

Figure 3 : DOSE TOTALE D'INTERFERON RECUE

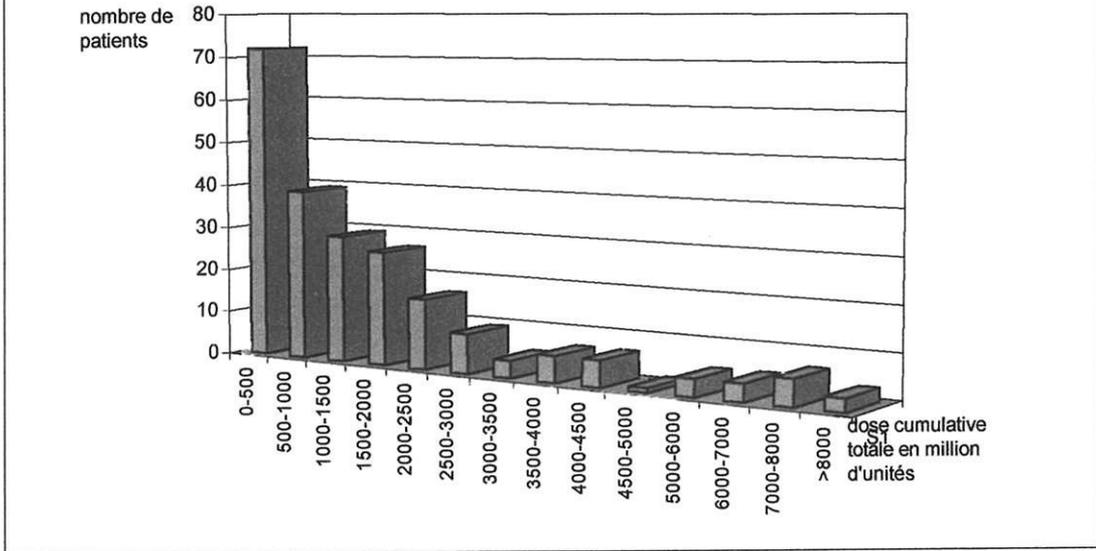


Figure 4 : DOSE MOYENNE D'INTERFERON/SEMAINE

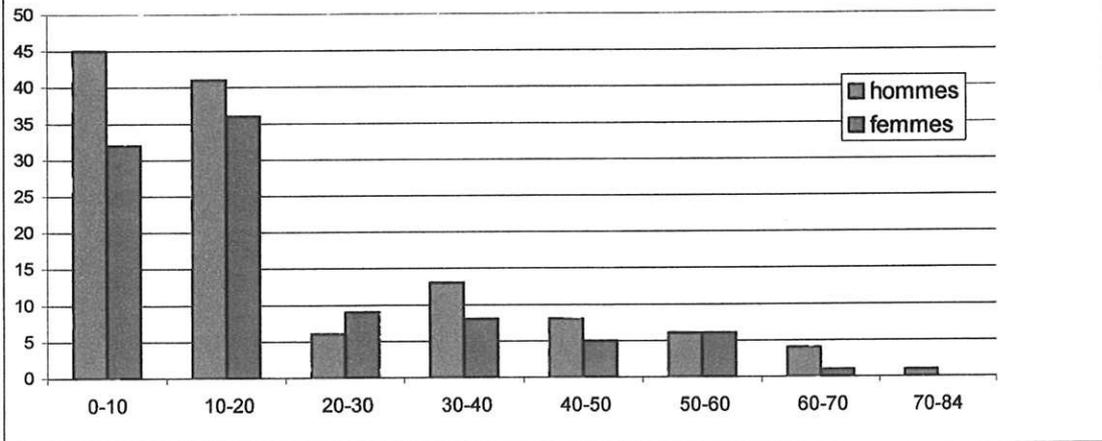
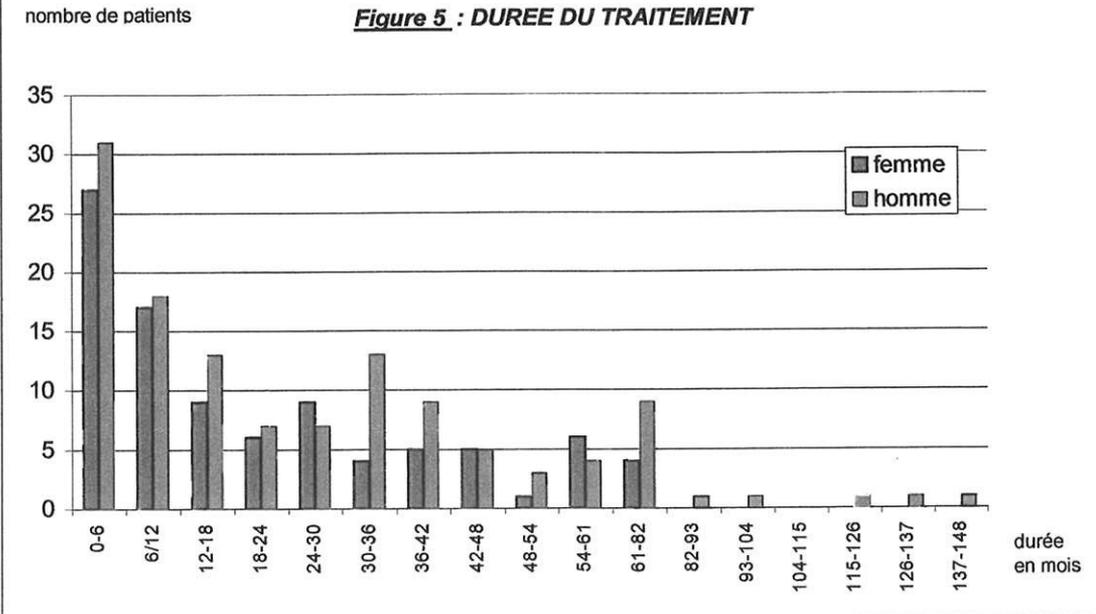


Figure 5 : DUREE DU TRAITEMENT



4 - Présentation selon les hémopathies

a - Leucémie myéloïde chronique

65 patients ont été inclus dans cette étude dont 38 hommes et 27 femmes.

	hommes	femmes	Total
Nombre	38	27	65
Moyenne d'âge	55,5	53,0	54,5
Médiane d'âge	60	50	58
Ecart-type	14,7	14,0	14,0
Extrême d'âge	25 - 77	28 - 80	25 - 80

- 6 patients ont été traités par Interféron seul (4 H, 2 F), dont un patient ayant reçu de l'Hydréa puis Misulban, puis deux ans d'abstention thérapeutique.
- 19 patients ont été traités par Interféron associé à l'Hydréa (12 H, 7 F), dont deux patients après Misulban et un patient après Hydréa puis Purinéthol puis irradiation splénique.
- 5 patients ont été traités par Interféron associé à l'Aracytine (3 H, 2 F) dont un après Hydréa puis Purinéthol puis Aracytine puis Vercyte et un autre patient, après Hydréa et Misulban.
- 27 patients ont été traités par Interféron, Hydréa et Aracytine (18 H, 9 F) dont un après Purinéthol, un après Misulban et Endoxan et un après acutisation en LAM, remise en phase chronique.
- 6 patients ont été traités par l'association Interféron-Hydréa-Aracytine puis Interféron ATRA (2 H, 5 F).
- 2 patients ont été traités par l'association Interféron-Hydréa puis Interféron ATRA (2 F).

La dose moyenne reçue d'Interféron, par ces 65 patients, est de 39,8 MU/semaine, avec une durée moyenne de traitement de 23 mois.

	Hommes	Femmes	Total
Dose moyenne (MU/semaine)	40,0	39,0	39,8
Ecart-type	17,0	12,7	15,0
Extrêmes	14 - 103	20 - 63	14 - 84
Durée moyenne de traitement (mois)	21,8	25,6	23,0
Ecart-type	22	18	20
Extrêmes	1 - 103	3 - 74	1 - 103

➤ 22 patients présentent une réponse cytogénétique [Cf tableau].

Les 22 patients présentant une réponse cytogénétique sous Interféron

Numéro du patient	Pourcentage de la réponse cytogénétique	Durée du traitement en mois (au moment du contrôle cytogénétique)
5	93	12
6	80 87 puis rechute après arrêt de l'Interféron pour effet secondaire	6 12
8	100	15
10	77 rechute majeure	12 18
11	65 35 40	36 42 48
34	55	12
38	100 % puis Interféron arrêté devant une cytopénie 90 % puis reprise de l'interféron	40 62
39	91 100 arrêt de l'interféron à 36 mois toujours RC à J1 + 59 mois	12 16
41	65 100	6 12
42	100	12
29	100 et rechute 28 mois après arrêt de l'interféron	27
30	86 86 97	8 14 27
31	50 100	6 10
32	15	18
33	60 70 94	12 18 24
17	5 3 25	6 12 32
26	100 % de disparition de Ch. Philadelphie mais persistance des cassures chromosomiques	24
49	10	64
50	100	16
23	5 66 44	6 14 26
16	65 rémission mineure	20 32
43	52	48

b - Myélome

63 patients ont été incorporés dans cette étude dont 27 hommes et 36 femmes.

	hommes	femmes	Total
Nombre	27	36	63
Moyenne d'âge	61,5	62,3	62,0
Médiane d'âge	62	63	62
Ecart-type	8	10	9
Extrêmes d'âge	48 - 77	37 - 78	37 - 78

- 26 patients ont reçu l'Interféron en deuxième intention :
 - après protocole Alexanian ou Alexanian renforcé chez 14 patients
 - après protocole VAD chez 11 patients
 - après protocole Pouillard chez 1 patient.
- 12 patients ont reçu l'Interféron en troisième intention :
 - après VAD et protocole Alexanian chez 7 patients
 - après radiothérapie et protocole VAD chez 2 patients
 - après Alkeran puis protocole Alexanian chez 2 patients
 - après VAD et Endoxan haute dose chez 1 patient.
- 11 patients ont reçu l'Interféron en quatrième intention :
 - après VAD, Alexanian et Endoxan chez 4 patients
 - après Alkeran, Alexanian et VAD chez 2 patients
 - après VAD, Endoxan et autogreffe chez 1 patient
 - après radiothérapie, VAD et Alexanian chez 1 patient
 - après Alexanian, VAD et Pouillard chez 1 patient
 - après radiothérapie, VAD et VMCP/VBAP chez 1 patient
 - après Alexanian, VMCP et Endoxan chez 1 patient.
- 7 patients ont reçu l'Interféron en cinquième intention :
 - après VAD, Alexanian, Endoxan, VMCP/VBAP chez 2 patients
 - après VAD, Endoxan, autogreffe, VMCP/VBAP chez 1 patient
 - après VAD, Endoxan, autogreffe et VMCP chez 1 patient

- après Alexanian, radiothérapie, VMCP/VBAP et VAD chez 1 patient
- après VAD, Alexanian, Endoxan et autogreffe chez 1 patient
- après radiothérapie, Alexanian, VAD et Endoxan chez 1 patient.
- 2 patients ont reçu l'Interféron en deuxième et quatrième intention :
 - après Alexanian et après VAD.
- 2 patients ont reçu l'Interféron en deuxième et cinquième intention :
 - après VAD et après Endoxan et autogreffe chez 1 patient
 - après VAD et après VAD, VMCP/VBAP chez 1 patient.
- 1 patient a reçu l'Interféron en deuxième et septième intention :
 - après VAD et après Endoxan, Alkeran + Dexaméthasone, Dexaméthasone et autogreffe.
- 1 patient a reçu l'Interféron en sixième et huitième intention :
 - après VAD, Alexanian, Endoxan haute dose, radiothérapie, VMCP et après VMCP/VBAP.
- Chez un patient, l'ordre chronologique n'est pas précisé.

La dose moyenne d'Interféron reçue chez ces patients est de 11,6 +/- 3,4 MU/semaine. La durée moyenne de traitement est 22,6 +/- 18 mois.

Six de ces patients ont été autogreffés avant traitement par Interféron.

	Hommes	Femmes	Total
Dose moyenne (MU/semaine)	12,0	11,0	11,6
Ecart-type	3,6	3,2	3,4
Extrêmes	6 - 21	4,5 - 15	4,5 - 21
Durée moyenne de traitement (mois)	23,8	21,7	22,6
Ecart-type	15	20	18
Extrêmes	2 - 51	0,25 - 64	0,25 - 64

c - Leucémie à tricholeucocytes

38 patients ont été incorporés dans cette étude, dont 29 hommes et 9 femmes.

	hommes	femmes	Total
Nombre	29	9	38
Moyenne d'âge	62	63	62
Médiane d'âge	63	63	63
Ecart-type	7,5	8,6	8,6
Extrêmes d'âge	42 - 78	46 - 81	42 - 81

La dose moyenne d'Interféron reçue par ces patients est de 7 +/- 5,5 MU/semaine. La durée moyenne du traitement est de 50,3 +/- 37 mois.

35 de ces patients ont bénéficié de l'interféron en première intention.

2 patients ont subi préalablement une splénectomie.

1 patient a reçu du chloraminophène puis a été splénectomisé avant le traitement.

	Hommes	Femmes	Total
Dose moyenne (MU/semaine)	7,3	6,7	7,0
Ecart-type	5,3	6,4	5,5
Extrêmes	0,55 - 21	0,7 - 21	0,55 - 21
Durée moyenne de traitement (mois)	49,4	53,0	50,3
Ecart-type	38,5	33,7	37,0
Extrêmes	2 - 144	2 - 110	2 - 144

d - Lymphomes non hodgkiniens de faible malignité

34 patients ont été inclus dans cette étude dont 18 hommes et 16 femmes.

	hommes	femmes	Total
Nombre	17	16	33
Moyenne d'âge	56,7	57,4	57,0
Médiane d'âge	61	62	61
Ecart-type	16,6	13,0	14,7
Extrêmes d'âge	30 - 85	26 - 72	26 - 85

➤ 22 patients ont comme diagnostic initial un lymphome folliculaire :

- 16 d'entre eux reçoivent l'Interféron en première intention, dont 15 dans le cadre du protocole GELF et 1 associé à CTVP
- 2 patients reçoivent l'Interféron en deuxième intention ; l'un après CTVP et l'autre dans le cadre du protocole GELF, après Fludarabine
- 1 patient reçoit l'Interféron en troisième intention, associé au protocole CHOP, après CHOP et Endoxan haute dose pour recueil de cellules souches périphériques.
- 1 patient reçoit l'Interféron en quatrième intention, après CHOP, DHAP et VAD.
- 1 patient reçoit l'Interféron en huitième intention, après CHVP, radiothérapie, une cure de CVP, puis protocole CEP, puis Endoxan, puis DHAP et splénectomie.
- 1 patient a comme diagnostic un lymphome folliculaire mixte et reçoit l'Interféron en quatrième intention après des protocoles ACVBP, CHOP puis mini- CHVP.

➤ 2 Patients présentent des LNH lymphoplasmocytaires :

- 1 patient reçoit l'Interféron en quatrième intention, après des cures de type CHOP, suivies d'abstention thérapeutique, puis des cures de CEP et Endoxan.
- 1 patient reçoit l'Interféron en cinquième intention, après six cures de type CEP, six cures de type CHOP, suivies par des cures d'Endoxan, une abstention thérapeutique pendant 8 mois, trois cures de CHOP et une allogreffe.

➤ 1 patient a comme diagnostic initial un lymphome centrocytique type B, de grade intermédiaire, à expression myélomateuse.

- Il reçoit l'Interféron en troisième intention, après ACVBP et Endoxan haute dose.

- 4 patients présentent comme diagnostic initial un lymphome T :
 - 1 patient présentant comme diagnostic initial un lymphome T bas grade reçoit l'Interféron en troisième intention après CEP et CVTP.
 - 1 patient présente un LNH à prédominance cellules T EBV positives, il reçoit l'Interféron en troisième intention après CEOP et CHOP. Il reçoit par la suite des cures type EHSAP et Interféron en cinquième intention.
 - 1 patient ayant comme diagnostic initial un lymphome T cutané, reçoit l'Interféron en quatrième intention après puvathérapie, caryolysine locale, corticothérapie locale et Endoxan.
 - 1 patient ayant un lymphome T de type LENNER (petites cellules épithéloïdes) reçoit l'Interféron en septième intention, après des cures de CTVP, Endoxan, CTVP, CVP, CHOP sans Adriamycine et Chloraminophène. L'Interféron est d'abord pris en monothérapie puis associé aux cures de CVP.
- 3 patients ont comme diagnostic initial un lymphome de haut grade de malignité :
 - 1 patient reçoit l'Interféron en quatrième intention, après protocole GELA 93 groupe II, bras A, suivies de deux cures de type COPADEM et une cure CIV ainsi qu'une autogreffe.
 - 1 patient reçoit l'Interféron en cinquième intention, après des protocoles CEP, mBACOD, Holoxan-VP16 et Aracytine.
 - 1 patient reçoit l'Interféron en septième intention, après des protocoles ACVBP, VP16-Holoxan, Asparaginase, Aracytine, DHAP et CEP.
- 1 patient présente un lymphome prolymphocytaire B associé à un adénocarcinome rénal gauche stade III de Robson.
 - Il reçoit l'Interféron en deuxième intention après CTVP, puis associé au VELBE puis associé au protocole mini-CHVP.

	Hommes	Femmes	Total
Dose moyenne (MU/semaine)	13,0	11,6	12,4
Ecart-type	6,3	3,7	5,3
Extrêmes	3,5 - 33	3,5 - 17,5	3,5 - 33
Durée moyenne de traitement (mois)	14	14	14
Ecart-type	11,0	7,5	9,4
Extrêmes	2 - 48	3 - 33	2 - 48

La dose moyenne d'Interféron reçue par ces patients est de 12,4 MU/semaine. La durée moyenne de traitement est de 14 mois.

e - Splénomégalie myéloïde

Six patients, dont 4 hommes (âgés de 56, 58, 63 et 67 ans) et 2 femmes (âgées de 47 et 60 ans). 4 patients reçoivent l'interféron en première intention et 2 patients en deuxième intention après Hydréa chez l'un et Vercyte chez l'autre.

La dose moyenne reçue est de 15,6 MU/semaine. La durée moyenne du traitement est de 7 mois.

f - Thrombocytémie essentielle

Cinq patientes (5 femmes) âgées de 35, 45, 55, 56 et 60 ans dont 3 qui reçoivent l'Interféron en première intention, associé à Hydréa chez deux patientes. Une patiente reçoit l'interféron en deuxième intention après Hydréa et Purinéthol. La cinquième patiente reçoit l'interféron plus tard, son diagnostic remontant à 1984.

La dose moyenne d'Interféron reçue chez les quatre premières patientes est de 15,5 MU/semaine. La durée moyenne du traitement est de 47 mois.

g - Syndrome d'hyperéosinophilie essentielle

Quatre hommes, âgés de 31, 32, 54 et 55 ans.

- Le premier reçoit de l'Hydréa au diagnostic. Il est perdu de vue pendant 8 ans. Par la suite, il reçoit l'interféron seul pendant 12 mois et associé à Hydréa pendant 25 mois.
- Deux patients reçoivent l'interféron en troisième intention après Cortencyl et Hydréa.
- Un patient reçoit l'interféron en quatrième intention, associé aux corticoïdes, après corticoïdes, Vincristine et Danatol.

La dose moyenne d'Interféron reçue est de 11 MU/semaine. La durée moyenne de traitement est de 35 mois.

h - Mastocytose

Deux hommes, âgés de 70 et 72 ans ; le premier recevant l'Interféron en première intention pendant 8 mois avec une dose moyenne de 30 MU/semaine. Le deuxième, après splénectomie et pendant 44 mois à une dose moyenne de 7 MU/semaine.

i - Purpura thrombopénique idiopathique

Deux patientes : Une, âgée de 18 ans au diagnostic, reçoit l'Interféron en septième intention après Imurel et Solupred, Veinoglobulines, Cyclosporine, une splénectomie, sérum lymphocytaire, Androgènes et Colchicine. Elle reçoit l'Interféron pendant 6 mois à une dose moyenne de 13,5 UI/semaine qui s'avère efficace sur la thrombopénie et sur une hépatite C découverte au cours du traitement.

La deuxième patiente, âgée de 73 ans, présente une thrombopénie périphérique, ainsi qu'une hépatite C chronique. Dose moyenne reçue : 9 MU/semaine, avec une durée de 9 mois. Elle reçoit l'interféron en deuxième intention après Solupred, seul dans un premier temps puis associé à Vincristine.

j - Dyscrasie lymphoplasmocytaire atypique sécrétante

Une patiente de 65 ans. Elle reçoit l'interféron en sixième intention après Alkeran et Prednisone, suivis de 9 ans d'abstention thérapeutique puis VAD, Endoxan haute dose, Alkeran + Endoxan et VMCP/VBAP alternés.

Dose moyenne reçue : 15 MU/semaine. Durée du traitement : 6 mois.

k - Leucémie chronique à éosinophilies

Un homme de 55 ans. Il reçoit l'interféron en troisième intention associé à l'Hydréa et l'Erythropoïétine, après corticothérapie et Hydréa.

Dose moyenne reçue : 8,6 MU/semaine. Durée du traitement : 67 mois.

l - Amylose primitive de type AL

(secondaire à une dysglobulinémie non-monoclonale)

Un patient de 46 ans, a reçu l'interféron en troisième intention, après VAD et protocole Alexanian.

Dose moyenne reçue : 9,4 MU/semaine. Durée du traitement : 25 mois.

m - Maladie de Castleman

Un patient de 68 ans.

Le traitement est arrêté avec moins de 15 MU au total sur une durée inférieure à 5 semaines.

n - Leucémie aiguë lymphoblastique pré-B2 avec réarrangement Bcr/Abl

Une patiente de 53 ans, traitée pendant 6 mois, a reçu une dose moyenne de 6,4 MU/semaine en quatrième intention après Velbé, Chloraminophène, Endoxan et Tagamet.

Toutes pathologies confondues, la dose moyenne de traitement par Interféron alpha au cours de cette étude est de 19,4 MU/semaine.

La durée moyenne de traitement est de 26 mois.

- B -

**LE BILAN
IMMUNOLOGIQUE
SERIQUE**

1 - DOSAGE ET VALEURS DE REFERENCE

Le bilan immunologique sérique a été réalisé dans le service d'Immunologie au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Les anticorps recherchés au cours de cette étude sont les suivants :

Anticorps anti-noyaux sériques (AAN) ou facteurs antinucléaires (FAN) par immunofluorescence indirecte sur cellules Hep 2+. Le seuil de positivité significative correspondant à un titre supérieur à 1/160.

Différents aspects de fluorescence sont observés au niveau des différentes structures nucléaires : membranaire périphérique, homogène (chromatine), mouchetée, nucléolaire, ponctuée.

Anticorps anti-DNA par méthode immuno-enzymatique : ELISA, par le biais de plaques recouvertes d'ADN natif purifié. C'est une technique indirecte avec révélation par des anticorps anti-IgA, anti-IgG et anti-IgM.

Etalons les anti n-DNA calibrés par rapport au premier standard international Wo/80.

Les résultats sont exprimés en unités arbitraires, définies par des sérums de référence positifs et négatifs. Les sérums normaux sont généralement à 0 unité et pratiquement toujours inférieurs à 15 unités. Le seuil de positivité est de 30 unités pour chaque classe d'immunoglobuline.

Les seuils de positivité ont été modifiés au cours de la période considérée dans cette étude. Actuellement, un résultat inférieur à 40 UI/ml est considéré comme négatif et entre 40 et 60 UI/ml équivoque nécessitant un contrôle et supérieur à 60 UI/ml considéré comme positif.

Les anticorps anti-ENA (anti-SSA, SSB, Sm, RNP, ScL 70, P M ScL) en immunodiffusion radiale.

Il en résulte une révélation d'une ou plusieurs bandes antigéniques constituant le profil auto-immune.

Les anticorps antimicrosomes

Les auto-anticorps anti-LKM (Liver-Kidney-Microsomes) réagissent sur le foie, sur le rein et permettent le diagnostic d'hépatites auto-immunes médicamenteuses.

L'anti-LKM1 est également retrouvé dans l'hépatite auto-immune de type II, les atteintes hépatiques après réaction du greffon contre l'hôte et l'hépatite C.

Anticorps anti-muscles lisses sériques

La recherche des anticorps anti-muscles lisses fait partie du diagnostic des hépatites chroniques actives auto-immunes. Ces anticorps sont dirigés contre l'actine et sont de nature IgG.

La recherche est effectuée par immunofluorescence indirecte.

Le titrage est effectué au 1/20 et au 1/100 (titres faibles) et aux dilutions supérieures dans le diagnostic d'hépatite auto-immune.

Auto-anticorps antimitochondries

Ces anticorps ne sont pas spécifiques d'organe, mais sont recherchés dans diverses maladies auto-immunes et en particulier dans la cirrhose biliaire primitive.

La recherche est réalisée par immunofluorescence.

Les sérums sont titrés au 1/20 et 1/80 (taux faibles) puis les dilutions supérieures sont réalisées dans les taux plus élevés.

Auto-anticorps anti-muscle strié

La recherche est réalisée par immunofluorescence indirecte.

Auto-anticorps antithyroïdiens

Les auto-anticorps antithyroglobulines et les auto-anticorps anti-microsomes (antithyroperoxydases) sont recherchés dans les affections thyroïdiennes et auto-immunes.

Le dosage est effectué par technique radio-immunologique.

Les valeurs de référence :

- pour les auto-anticorps anti-thyroglobuline 1/100 UI
- pour les auto-anticorps antimicrosomes : 1/400 et pour les anti-thyroperoxydase : 100 UI avec des taux entre 100 et 180 U/ml considérés comme une augmentation non spécifique.

Le dosage des auto-anticorps anti-TPO est plus sensible et spécifique que la détermination des auto-anticorps microsomaux.

Auto-anticorps anti-récepteurs de la TSH

Le dosage est effectué par technique radio-immunologique avec une valeur de référence inférieur à 10 mU/ml.

Auto-anticorps anti-phospholipides

Ils sont essentiellement de deux natures :

- anticoagulants circulants de type lupique,
- anticorps anticardiolipines.

Ils sont recherchés par :

- test à la thromboplastine diluée
- neutralisation PE phase hexagonale.

Anticoagulants circulants pathologiques

Ces anticorps acquis sont des immunoglobulines (IgG le plus souvent).

Auto-anticorps anti-cardiolipine

Les auto-anticorps anti-cardiolipines sont dosés dans cette étude par technique immuno-enzymatique (ELISA). Les résultats sont exprimés en unités arbitraires, par ml, définis par des sérums de référence positifs et négatifs.

Résultat < 10 => négatif
entre 10 et 20 unités => douteux
> 20 => positif

Les auto-anticorps anti-muqueuse gastrique

Les auto-anticorps anti-muqueuse gastrique sont mis en évidence par une technique d'immunofluorescence indirecte qui permet la recherche des anticorps anti-cellules pariétales de l'estomac. Seuil de positivité : 1/20.

Les auto-anticorps anti-îlots de Langerhans

En immunofluorescence indirecte. Le seuil de positivité est fixé à 1/4.

Facteurs rhumatoïdes

Le facteur rhumatoïde représente un groupe d'anticorps anti-immunoglobulines que l'on retrouve à titre élevé dans la polyarthrite rhumatoïde.

Dans cette étude, le dosage a été effectué par :

* Réaction de Waaler Rose par hémagglutination en microplaques. VR < 50 UI/ml.

* Dosage néphélométrique au latex. VR < 50 UI/ml.

Les méthodes classiques mettent en évidence une IgM anti-IgG.

Compléments et ses fractions

Au cours des maladies auto-immunes, une diminution du complément par consommation est observée.

- Complément C3 :

Le C3 est dosé par néphélométrie. Les valeurs de référence sont comprises entre 750 et 1 400 ng/l (à partir de 1994), comparées à un étalon international. Auparavant, au cours de cette étude, les valeurs normales ont été comprises entre 550 et 1 200 ng/l.

- Complément C4 :

Le C4 est dosé par néphélométrie. Les valeurs de référence sont comprises entre 100 et 340 mg/l (et entre 200 et 500 g/l avant 1994), comparées à un étalon international.

- Complément total :

Le dosage est effectué par détermination de l'activité hémolytique au point d'hémolyse 50 % ou par immuno-hémolyse radiale. Les valeurs de référence sont comprises entre 400 et 520 unités vargues.

Complexes immuns circulants (CIC)

La mise en évidence de CIC sériques est réalisée par un dépistage de complexes contenant de l'IgG.

La mise en évidence de CIC tissulaires est réalisée par immunofluorescence pour le dépistage des complexes déposés.

La valeur normale a été modifiée au cours de cette étude consécutive à un changement de lot de réactif :

- Jusqu'en août 1991 : la valeur normale a été < 5
- Jusqu'en février 1992 : la valeur normale a été < 1,5
- Jusqu'en novembre 1992 : la valeur normale a été < 3,5
- Jusqu'en avril 1994 : la valeur normale a été < 7
- Depuis cette date, la valeur normale est < 5,3.

Coombs direct

On recherche une agglutination qui met en évidence la présence d'anticorps fixés sur les hématies. Le titre de l'anticorps est défini par des dilutions de l'antiglobuline utilisée et la classe de l'anticorps est définie par l'utilisation de sérums anti IgG, anti IgM et anti C3.

- On reconnaît des anticorps fixés sur les hématies de classe :
 - IgG : anticorps chauds se fixant à 37°C
 - IgM : anticorps froids actifs à température ordinaire
 - C3 : complexes immuns fixés à la surface des hématies.

Cryoglobulines

Les cryoglobulines sont des protéines sériques qui précipitent à une température inférieure à 37°C. On les classe en cryoglobulines :

- Monoclonales
- Mixte
- Mixtes polyclonales.

L'identification de la cryoglobuline se fait à partir des cryoprécipités par immuno-électrophorèse.

II - RESULTATS DE CETTE ETUDE

32 % des patients ayant un bilan immunologique initial négatif positivent au moins un auto-anticorps au cours du traitement par interféron alpha. L'auto-anticorps le plus fréquemment retrouvé est l'anticorps anti-muscle lisse (n = 42) dont 14 au bilan initial, c'est-à-dire (n = 28) au cours du traitement. Par la suite, se situent les anticorps antinoyaux (n = 37) dont 6 au bilan initial, c'est-à-dire (n = 31) au cours du traitement. Autrement dit, les anticorps antinoyaux sont les plus souvent

rencontrés sous interféron dans notre étude, d'aspect de fluorescence le plus souvent moucheté ou homogène.

Dans la littérature, ces deux types d'anticorps sont aussi les plus souvent retrouvés (26, 30, 117, 145, 146).

a - Incidence des auto-anticorps retrouvés au cours de l'étude :

Citons donc les auto-anticorps retrouvés par ordre de fréquence :

1 - Anticorps anti-noyaux sériques (AAN)

n = 6 au bilan initial

n = 31 au cours du traitement (dont 12 non précisés au départ)

Au bilan initial, 115 patients ont eu un contrôle des AAN. Six patients, soit 5,2 % ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha. La positivité des AAN est survenue progressivement avec le temps.

Au contrôle de 3 mois, un patient de plus sur 35 s'avère positif, soit 3 %.

Au contrôle de 6 mois, 8 patients de plus sur 68 s'avèrent positifs, soit 12 %.

Au contrôle de 12 mois, 11 patients de plus sur 74 soit 15 %.

Au contrôle de 24 mois, deux patient de plus sur 66 soit 3 %.

Au contrôle de 36 mois, 4 sur 41 soit 10 %, à 48 mois : 1 patient sur 16 soit 6,3 % et au delà de 48 mois de traitement, 4 patients sur 35 contrôlés s'avèrent positifs.

Le bilan initial n'étant pas précisé chez 12 sur 31 patients ayant positivé le bilan au cours du traitement ; on constate que chez 109 patients au départ contrôlés négatifs pour les AAN, 17 positivent l'anticorps, soit 16 %, avec un maximum à 12 mois de traitement.

2 - Anticorps antimuscles lisses (AML)

n = 14 au bilan initial

n = 28 au cours du traitement dont 12 non précisés au départ.

Au bilan initial, 101 patients ont eu un contrôle des AML, 14 patients sur 101, soit 14 % ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha. La positivité des AML est survenue progressivement avec le temps.

Au contrôle de 3 mois, 5 patients sur 30 s'avèrent positifs, soit 16,6 %.

Au contrôle de 6 mois, 5 patients sur 43 s'avèrent positifs, soit 11,6 %.

Au contrôle de 12 mois, 9 patients sur 60 s'avèrent positifs, soit 15 %.

Au contrôle de 24 mois, 2 patients sur 52, soit 4 % et à 36 mois, un patient sur 34, soit 3 %. Au contrôle de 48 mois, 1 sur 12, soit 8,3 % et au delà 5 sur 27, soit 18,5 % des patients.

Le bilan initial n'étant pas précisé chez 12 des 28 patients ayant positivé le bilan au cours du traitement, on constate que chez les 87 patients au départ contrôlés négatifs pour les AML, 16 positivent l'anticorps, soit 18,4 %, avec un maximum au delà de 48 mois de traitement, mais avec un premier pic à 12 mois de traitement.

3 - Anti-ADN natif

n = 2 au bilan initial

n = 16 au cours du traitement dont 4 non précisés au départ.

Au bilan initial, 9 patients ont eu un contrôle avec 2 positifs, soit 22 %.

A 3 mois, 1 sur 4 soit 25 % s'avère positif.

A 6 mois, 2 sur 6 soit 33 %.

A 12 mois, 6 sur 14 patients contrôlés s'avèrent positifs, soit 43 %.

A 24 mois du traitement, un patient sur 12 contrôlés présente l'anticorps, soit 8,3 %.

A 36 mois, 4 sur 6 patients contrôlés s'avèrent positifs.

A 48 mois, 1 sur 3 patients et au delà de 48 mois, un patient sur 8, soit 12,5 % est positif.

Il faut noter que souvent les anticorps anti-ADN natifs ont été contrôlés chez des patients présentant une positivité des AAN ; donc il s'agit probablement de patients sélectionnés, expliquant le fort pourcentage de positivité de l'anti-ADN natif retrouvé.

4 - Les anticorps antithyroglobulines (anti-TG)

n = 2 au bilan initial

n = 8 au cours du traitement ; dont 3 non précisés à J1

Au bilan initial, 64 patients ont eu un contrôle de l'anti-TG, deux patients, soit 3 % ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha. Aucun patient ne positive l'anticorps au contrôle des 3 mois et 6 mois, puis à 12 mois du traitement, 4 patients sur 34, soit 12 % présentent un contrôle positif. A 24 mois, 2 patients sur 19 positivent l'anticorps, soit 10,5 % ; à 36 mois, 2 patients sur 13 contrôlés s'avèrent positifs, soit 15 % et aucun patient au delà de cette durée.

Le bilan initial n'étant pas précisé chez 3 sur 8 patients ayant positivé le bilan au cours du traitement, on constate que chez 61 patients contrôlés négatifs au départ, 5 positivent l'anticorps anti-TG, soit 8 % avec un maximum à 36 mois de traitement.

5 - Les anticorps anti-thyroperoxydases (anti-TPO)

n = 2 au bilan initial

n = 6 au cours du traitement

Au bilan initial, 17 patients ont eu un contrôle de l'anti-TPO, 2 patients, soit 12 %, ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha. La positivité des anti-TPO est survenue progressivement avec le temps.

Au contrôle de 3 mois, un patient sur 5 s'avère positif, soit 20 %.

Au contrôle de 6 mois, un patient sur 13, soit 8 % s'avère positif.

A 12 mois, un patient sur 18 contrôlés présente un anti-TPO positif, soit 5,6 %.

A 24 mois, 2 patients sur 20 sont contrôlés positifs, soit 10 %.

A 36 mois, un patient sur 13 s'avère positif, soit 8 % et au delà de cette durée, aucune positivation est détectée.

Donc, au total, chez 15 patients contrôlés négatifs en début de traitement, 6 patients positivent le bilan, soit 40 % (mais en tenant compte du fait que les antithyroïdes ainsi que l'hormonémie thyroïdienne sont très étroitement surveillés chez les patients à risque, il existe donc une forte probabilité de surestimation dans cette sous population sélectionnée).

6 - Les facteurs rhumatoïdes (FR)

n = 4 au bilan initial

n = 4 au cours du traitement.

Au bilan initial, 70 patients ont eu un contrôle des FR, 4 patients, soit 5,4 % ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha. Au contrôle de 3 mois, un patient sur 18 s'avère positif, soit 5,6 % ; aucun patient ne positive l'anticorps à 6 mois ; puis à 12 mois, un patient sur 49, soit 2,2 %, positive l'anticorps. Aucun patient à 24 mois, 2 patients sur 28, soit 7 %, à 36 mois et aucun patient contrôlé ne positive l'anticorps au delà de cette durée.

On constate donc que chez 66 patients retrouvés négatifs au départ, pour 4 patients, soit 6 %, les FR se positivent au cours du traitement par interféron alpha avec un maximum à 36 mois de traitement.

7 - Le test de Coombs direct

n = 1 au bilan initial

n = 6 au cours du traitement.

Au bilan initial, 77 patients ont eu un contrôle du test de Coombs direct. Un seul patient, soit 1,3 %, a été positif avant tout traitement par interféron alpha. La positivité survient progressivement avec le temps.

A 3 mois, aucun patient ne s'avère positif. A 6 mois, un patient sur 35 positive le test de Coombs, soit 3 %. A 12 mois, 2 patients sur 34, soit 6 %, présentent un test positif. Aucun patient à 24 mois. Un patient sur 23 à 36 mois, soit 4,3 %. Aucun patient à 48 mois puis 2 patient sur 17 au delà de cette durée, soit 12 %.

On constate donc, chez 76 patients contrôlés négatifs au bilan initial, 6 patients traités pour des hémopathies myéloprolifératives positivent le test de Coombs direct, soit 8 %, avec un maximum à une durée de traitement supérieure à 48 mois. Seulement 3 de ces patients présentent une anémie hémolytique, 2 patients présentent cliniquement une polyarthralgie et 2 patients n'ont pas de traduction clinique.

8 - Les antimitochondries

n = 2 au bilan initial

n = 4 au cours du traitement dont un non précisé au départ.

Au bilan initial, 98 patients ont eu un contrôle des anticorps antimitochondries. Deux patients, soit 2 %, ont été positifs avant tout traitement par interféron alpha.

Aux 3 mois, 6 mois et 12 mois de traitement, aucun patient ne positive l'anticorps puis à 24 mois, un patient sur 53, soit 2 %, présente un contrôle positif.

A 36 mois, 2 patients sur 30, soit 7 %, s'avèrent positifs.

Aucun patient à 48 mois ; puis un patient sur 30, soit 3 %, à une durée supérieure à 48 mois de traitement.

Le bilan initial n'étant pas précisé chez un patient sur 4 ayant positivé le bilan au cours du traitement, on constate que chez 96 patients au départ contrôlés négatifs, 3 positivent l'anticorps, soit 3 %, avec un maximum à 36 mois de traitement.

9 - Les autres anticorps retrouvés

- anticardiolipines, n = 5 (dont 1 douteux).
- agglutinines froides, n = 4
- hypocomplémentémie, n = 3
- les complexes immuns circulants, n = 3
- antimuqueuses gastriques, n = 2
- les antimicrosomes, n = 1
- les antithyroïdes, n = 1
- antirécepteurs TSH, n = 1
- cryoglobulines, n = 1

b - Discussion de l'incidence des auto-anticorps

L'incidence des auto-anticorps est très variable dans la littérature. Cette incidence varie de 87 % dans l'étude de MAYER (117) où 27 des 31 patients traités par interféron alpha dans le cadre d'une hépatite chronique virale B, présentaient des anticorps antimuscles lisses (n = 21), des anticorps antinucléaires (n = 11), des anticorps anticellules pariétales (n = 3) et des anticorps antithyroïdiens (n = 12). Aucun de ces patients ne présentait d'auto-anticorps avant traitement.

Dans l'étude de CELLI (30), 32 % de la population de patients traités pour une LMC a développé des auto-anticorps : AAN (n = 19), anti-ADN natifs (n = 4), AML (n = 2), test de Coombs positif (n = 6), antiprothrombinase (n = 2), antimitochondrie (n = 2), anti-colloïde thyroïdienne (n = 3), anticytoplasme thyroïdien (n = 3), et antipéroxydase (n = 1).

SARACCO (150) retrouve, sur une étude de 115 patients traités pour une hépatite chronique, uniquement 15 patients (soit 13 %) AML (n = 13), antithyroïdien (n = 2).

Dans notre étude, on retient l'importance de l'incidence des AAN (n = 17 soit 16 %) et AML (n = 16 soit 18,4 %) ainsi que l'apparition maximum des auto-anticorps à 12 mois de traitement avec un deuxième pic vers 36 mois.

En suivant l'évolution des anticorps antimuscles lisses positifs chez 42 patients, dont 14 dès le bilan initial, on constate une négativation par la suite chez 19 patients (45 %) dont 4 après l'arrêt du traitement et 15 en cours de traitement. Une diminution de la positivité est constatée aussi chez un patient.

En suivant l'évolution des anticorps antinoyaux sériques positifs chez 37 patients, dont 6 dès le bilan initial, on constate une négativation chez 4 patients en cours de traitement, une négativation puis une positivation secondaire chez 2 patients en cours de traitement et une diminution de la positivité des anticorps chez 3 patients.

Donc, la positivation des auto-anticorps sous interféron alpha n'est pas toujours définitive. Une négativation ou au moins une diminution peut survenir en cours ou après l'arrêt du traitement. Ceci a aussi été constaté par VIAL (181) dans son recensement de 11 études :

Résultat (avant traitement / au cours du traitement)

	Nombre de malades testés	positif / inchangé	positif / augmenté	positif / diminué	négatif / positif
anticorps antimuscles lisses	237	25	1	6	19
anticorps antinoyaux sériques	362	41	10	3	28

Les auto-anticorps spécifiques de la thyroïde ont été détectés chez plus de la moitié des patients manifestant une dysthyroïdie, avec des valeurs montant aux taux très significatifs juste avant ou concomitants au diagnostic de dysthyroïdie. Par contre, six patients possédant des anticorps spécifiques de la thyroïde n'ont pas eu de traduction clinique à l'issue de l'étude et leur surveillance ultérieure pourrait révéler des anomalies thyroïdiennes. Par ailleurs, deux patients possédant des anti-TG accompagnés d'AAN et d'anti-ADN natifs présentent une cardiomyopathie associée à un épanchement péricardique et un patient ayant un anti-TPO, antimuscle lisse, AAN et anti-ADN natif, ne présente qu'un acrosyndrome non précisé et peu grave. Les caractéristiques et incidence des dysthyroïdies sont diversement décrites dans la littérature ainsi que le lien avec l'apparition préalable d'un anticorps spécifique de la thyroïde sous interféron alpha (cf introduction).

Sur 108 patients n'ayant pas d'auto-anticorps au bilan initial et contrôlés au moins une fois au cours du traitement par interféron alpha, 34 patients ont positivé au moins un anticorps. Autrement dit, un tiers de la population de patients traités par l'interféron alpha pour des hémopathies diverses, aux doses et durées de traitement variables a développé au moins un auto-anticorps, ce qui n'est pas négligeable.

III - FACTEURS FAVORISANTS

Des tests statistiques analytiques ont été par la suite réalisés pour étudier l'influence possible de tous les facteurs cités ci-dessus sur la positivation du bilan immunologique sous interféron alpha :

- 1 - Le test de Student permettant la comparaison de deux moyennes.
- 2 - Le test de X² et le test exact de Fischer pour comparer les pourcentages
- 3 - Le calcul du coefficient de corrélation linéaire pour tester le lien entre 2 variables quantitatives.

1 - Facteurs favorisant selon la population

a - âge

L'âge moyen des 34 patients positivant au moins un auto-anticorps au cours du traitement est égal à 56,8 ans (écart type = 23).

L'âge moyen des 74 patients ne positivant aucun auto-anticorps au cours du traitement est égal à 60,4 ans (écart type = 21).

La différence d'âge entre les deux échantillons est de 3,6 ans, avec une moyenne d'âge plus jeune chez les patients positivant des auto-anticorps ce qui n'est pas classique car l'auto-immunité augmente avec l'âge. La différence s'avère non significative. L'âge n'a donc pas d'influence sur l'auto-immunité sous interféron alpha.

b - sexe

		hommes	femmes	
auto-immunité	oui	37	37	74
	non	21	13	34
		58	50	

La différence entre les deux sexes s'avère non significative.

c - Pathologie initiale

Le test de X2 réalisé sur l'effet des cinq groupes de pathologie (LMC, MM, LAT, LNH, autres hémopathies) est significatif ($p = 0,0124$). La signification vient de la colonne « autres hémopathies » regroupant un ou deux patients de plusieurs hémopathies diversifiées, ce qui est trop hétérogène pour conclure. Excluant cette colonne, la valeur s'avère non significative pour les quatre groupes de pathologies (LMC, MM, LAT, LNH).

2 - Facteurs favorisants selon l'interféron

a - Dose moyenne en MU/semaine

La dose moyenne reçue chez les patients ne positivant pas les auto-anticorps est égale à 17,867 +/- 9 MU/semaine.

La dose moyenne reçue chez les patients positivant les auto-anticorps est égale à 23,718 +/- 7 MU/semaine.

La différence observée entre les doses moyennes reçues en MU/semaine chez les deux groupes de patients est non significative: $p = 0,1203$.

b - Dose cumulative totale reçue

La moyenne des doses totales reçues chez les patients ne positivant pas les auto-anticorps est égale à 1291 +/- 1473 MU.

La moyenne des doses totales reçues chez les patients positivant les auto-anticorps est également à 1953 +/- 2515 MU.

Différence non significative : $p = 0,09$. La dose cumulative totale ne joue pas sur l'apparition d'auto-anticorps.

c - Durée du traitement

La moyenne de la durée totale du traitement chez la sous population ne positivant pas les auto-anticorps est égale à 22 +/- 19 mois.

La moyenne de la durée totale de la sous population positivant les auto-anticorps est égale à 24 +/- 21 mois.

La différence $p = 0,7121$ est non significative.

d - Type d'interféron alpha recombinant

Concernant l'effet du type d'interféron alpha recombinant sur la survenue de dysimmunité sérique sur un total de 83 patients, avec 56 sous Intron A dont 7 présentant des auto-anticorps et 27 sous Roféron dont 5 développent des auto-anticorps, la différence est non significative ($p = 0,4651$).

Au total, sur les sept variables considérées ci-dessus, il n'existe aucune corrélation significative avec l'apparition des auto-anticorps sous interféron alpha.

L'étude de FATTOVITCH et Coll. (48) n'a pas montré d'effet dose ou durée dépendant sur la survenue de dysimmunité sous interféron alpha. Le type d'interféron alpha n'a pas été retrouvé comme facteur favorisant dans l'étude de VIAL non plus (181).

3 - Cas particulier de la LMC

En ce qui concerne la LMC, on a étudié la liaison possible entre la réponse cytogénétique et l'apparition d'auto-immunité.

$P = 0,0459$, ce résultat est non significatif.

D'ailleurs, aucune corrélation n'a été trouvée entre l'association d'Aracytine ni de ATRA à l'interféron avec l'apparition d'auto-anticorps avec pour l'association à l'Aracytine $p = 0,0344$ et pour l'association à ATRA $p = 0,8655$. Ce résultat va à l'encontre de celui trouvé par CELLI (30) qui confirme la présence d'une corrélation importante et réelle entre l'apparition des auto-anticorps et surtout les AAN et la rémission cytogénétique complète et vraisemblablement encore plus importante dans l'association avec l'Aracytine. SACCHI (148) n'a pas trouvé de corrélation.

INCIDENCE DES AUTO-ANTICORPS AU COURS DU TRAITEMENT PAR INTERFERON ALPHA

	J1	J1 + 3 mois	J1 + 6 mois	J1 + 12 mois	J1 + 24 mois	J1 = 36 mois	J1 + 48 mois	J1 + > 48 mois
antinoyaux sériques	6/115 = 5,2 %	1/35 = 2,9 %	8/68 = 11,8 %	11/74 = 15 %	2/66 = 3 %	4/41 = 9,8 %	1/16 = 6,3 %	4/35 = 11,4 %
anti-ADN natifs	2/9	1/4	2/6	6/14	1/12 = 8,3 %	4/6	1/3	1/8 = 12,5 %
antimitochondries	2/98 = 2 %	0/29	0/41	0/64	1/53 = 1,9 %	2/30 = 6,7 %	0/13	1/30 = 3,3 %
anti-muscles lisses	14/101 = 14 %	5/30 = 16,6 %	5/43 = 11,6 %	9/60 = 15 %	2/52 = 3,8 %	1/34 = 3 %	1/12 = 8,3 %	5/27 = 18,5 %
anti-ENA	1/51 = 2 %	0/12	0/18	0/39	0/22	0/18	0/4	0/21
anti-thyroïdes	3/51 = 5,9 %	0/19	0/20	1/29 = 3,4 %	0/14	0/7	0/1	0/7
antimicrosomes	5/50 = 10 %	0/18	0/20	1/26 = 3,8 %	0/11	0/5	0/1	0/7
anti-TG	2/64 = 3 %	0/25	0/26	4/34 = 11,8 %	2/19 = 10,5 %	2/13 = 15 %	0/4	0/13
anti-TPO	2/17 = 11,8 %	1/5 = 20 %	1/13 = 7,7 %	1/18 = 5,6 %	2/20 = 10 %	1/13 = 7,6 %	0/3	0/8
CH 50	2/100 = 2 %	0/29	1/41 = 2,4 %	1/62 = 1,6 %	0/55	1/32 = 3 %	1/12 = 8,3 %	0/29
C3c/C4	2/104	0/31	0/45	0/64	0/56	0/30	0/13	0/30
FR	4/70 = 5,4 %	1/18 = 5,6 %	0/30	1/49 = 2,2 %	0/46	2/28 = 7 %	0/12	0/29
WR	2/68 = 2,9 %	0/17	0/29	0/51	1/48 = 2 %	1/29 = 3,5%	0/12	0/27
CIC	1/67 = 1,5 %	0/24	1/23 = 4,3 %	0/47	1/32 = 3 %	0/24	1/9 = 11 %	0/18
Coombs direct	1/77 = 1,3 %	0/19	1/35 = 2,8 %	2/34 = 5,9 %	0/31	1/23 = 4,3 %	0/8	2/17 = 11,8 %

- C -

**LES ANOMALIES
DYSIMMUNITAIRES
CLINIQUES**

I - LES PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES

Cette étude rétrospective, étalée sur 12 ans, montre des phénomènes dysimmunitaires cliniques variables en symptomatologie et en gravité chez 35 % de la population étudiée (n = 77) avec 17 patients présentant deux anomalies simultanées ou successives.

1 - Les dysthyroïdies

Les dysthyroïdies représentent les problèmes dysimmunitaires les plus courants sous IFN- α et nos résultats sont compatibles avec les données de la littérature qui citent des fréquences très variées entre 2,4 et 40 % (15, 30, 49, 105, 114, 115, 118, 129, 145, 146, 153).

Dans notre étude, sur la totalité des patients, des dysthyroïdies sont retrouvées chez 9 % de la population étudiée (n = 20). Le pourcentage passe du simple au double si l'on prend seulement en compte les patients bénéficiant d'une recherche d'hormonémie thyroïdienne (115/223 patients) mais là, on risque de surestimer le problème chez notre population car il y a des patients contrôlés devant des doutes cliniques ou devant une dysimmunité sérique donc des patients sélectionnés. De toutes les façons, les dysthyroïdies de 9-18 % de la population correspondent aux données de la littérature d'où la nécessité de contrôler les hormones thyroïdiennes avant, au cours ou même après l'arrêt de l'IFN- α . Le laps de temps où reste encore un risque de dysthyroïdie, après l'arrêt de l'interféron n'est pas encore bien défini et mérite d'être étudié. Dans les 20 observations de dysthyroïdie, 7 patients présentent des antécédents personnels et un patient des antécédents familiaux [voir annexes].

Les hypothyroïdies constituent les dysthyroïdies les plus souvent rencontrées chez nos patients (13/20), confirmant les données de la littérature. La durée moyenne à leur apparition est de 17 mois.

Les hyperthyroïdies ont été retrouvées chez 3 patients à une durée moyenne de 18 mois.

Les dysthyroïdies biphasiques (3/20) sont peut être sous estimées, avec la phase d'hyperthyroïdie passant inaperçue d'où la nécessité d'une surveillance étroite et des contrôles réguliers de l'hormonémie au cours et après l'arrêt du traitement par interféron. Dans notre étude, l'hyperthyroïdie transitoire a été retrouvée à une durée moyenne de 10 mois et l'hypothyroïdie à une durée moyenne de 20 mois de traitement.

La dysthyroïdie ne nécessite pas systématiquement l'arrêt de l'interféron (arrêt seulement chez 3 patients pour hyperthyroïdie) [voir annexes]. Le traitement médical suffit souvent à équilibrer l'hormonémie thyroïdienne tout en poursuivant l'interféron. L'effet bénéfique de l'interféron sur l'hémopathie doit toujours être pesé contre le dérèglement endocrinien retrouvé. Douze patients, au cours de cette étude, ayant des antécédents thyroïdiens personnels, ne présentent aucune aggravation sous interféron [voir annexes]. Les dysthyroïdies ne contre-indiquent pas le traitement par interféron- α . Quatre patients recevant la Cordarone concomitante à l'interféron ne développent pas de dysthyroïdie. Quinze patients sur 20 présentent des auto-anticorps juste avant la survenue de la dysthyroïdie dont 8 ayant des anticorps spécifiques de la thyroïde et 7 ayant des anticorps non spécifiques d'organe. Le bilan immunologique sérique doit être étroitement surveillé avant et au cours du traitement avec dosage régulier de la TSH. Un bilan thyroïdien est indispensable en cas d'asthénie chronique, effet secondaire tardif de l'administration de l'interféron alpha.

2 - Les troubles rhumatologiques

Les arthropathies inflammatoires, séropositives ou séronégatives, sont de plus en plus décrites dans la littérature. Dans notre série, 12 patients présentent des arthropathies avec des auto-anticorps très variés et 11 patients des arthropathies séronégatives. La survenue retardée au cours du traitement par interféron- α , la persistance de la symptomatologie sur plusieurs semaines, l'association chez presque la moitié des patients aux anomalies immunologiques sériques et chez quelques patients aux autres phénomènes dysimmunitaires cliniques, favorisent l'effet immuno-modulateur de l'interféron- α plutôt que la toxicité directe qui se manifeste en début de traitement dans le cadre du syndrome grippal qui est souvent rapidement soulagé par le Paracétamol. Citons les arthropathies recensées (chez 10,5 % de la population) :

- spondylarthropathie séronégative (n = 4) à 34 mois en moyenne
- polyarthralgie (n = 10) à 27 mois en moyenne
- sciatalgie (n = 2) à 24 mois en moyenne
- arthralgie distale (n = 1) à 12 mois en moyenne
- périarthrite scapulo-humérale (n = 5) à 11 mois en moyenne
- gonalgie bilatérale (n = 1) à 3 mois en moyenne.

3 - Les phénomènes vasomoteurs

Dans notre étude, 10 patients présentent un phénomène de Raynaud, à une durée moyenne de 23 mois, dont 7 associés à des auto-anticorps très variés. Un de ces patients aggrave une sclérodermie préexistante nécessitant l'amputation d'une phalange avec arrêt de l'interféron et un autre présente un syndrome de Raynaud, compliqué de gangrène digitale, malgré l'arrêt de l'interféron et des perfusions prolongées d'Iloméline et plusieurs amputations digitales étaient donc

indispensables. Ce patient présentait des anticorps anticardiolipines, des agglutinines froides et des ICC. Selon LIOZON (104), l'hypothèse de thrombose distale in situ liée à une hypercoagulabilité induite par interféron alpha, n'est pas exclue ; avec l'apparition retardée des anticardiolipines circulants liée à une agression endothéliale lors de la reperméabilisation vasculaire. La toxicité directe de l'interféron sur l'endothélium vasculaire est une autre hypothèse proposée par LIOZON. Les autres phénomènes de Raynaud recensés dans notre étude, avec ou sans auto-anticorps, ainsi que le reste des phénomènes vasomoteurs retrouvés, sont d'une gravité minime jusqu'à la fin de l'étude mais nécessitent toujours une surveillance. Les autres phénomènes vasomoteurs sont :

- livido reticularis (n = 3) à 8 mois en moyenne de traitement
- acroparesthésie (n = 1) à 74 mois en moyenne
- acrosyndrome non précisé (n = 5) à 7 mois en moyenne.

Au total : phénomènes vasomoteurs chez 8,5 % de la population.

4 - Les épanchements péricardiques et cardiomyopathie

n = 6 à une durée moyenne de 33 mois de traitement (2,7 % de la population).

L'origine immunitaire du problème n'est, pour l'instant, que suspectée, sans certitude. La moitié de nos patients présentant ce problème (3/6) possède aussi des auto-anticorps et le délai entre l'instauration du traitement et l'apparition du problème va à l'encontre d'un effet toxique direct. Les tests statistiques analytiques réalisés au cours de l'étude ne montrent aucun effet de la dose cumulative totale de l'interféron sur les phénomènes cliniques rencontrés (ce qui est compatible avec un problème dysimmunitaire et contre un effet toxique cumulatif comme celui des anthracyclines sur le coeur). Avec l'appui des données de la littérature, l'association aux auto-anticorps et le mode d'apparition des problèmes périmyocardiques, l'origine dysimmunitaire sous interféron- α est fort suspecte.

L'interféron est arrêté chez 4 patients d'âge moyen 54 ans (1,7 % de la population) pour épanchement péricardique avec cardiomyopathie, dont un patient présentant des antécédents d'insuffisance aortique modérée. Chez 2 patients, la péricardite était minime, mais l'interféron a été arrêté chez un de ces deux patients pour cholestase (antécédents d'œnolisme).

Dans l'étude de SONNENBLICK et coll. (160), sur une revue de 44 cas de cardiotoxicité par interféron utilisé dans des cancers différents, 5 ont présenté des cardiomyopathies et un patient a fait une insuffisance cardiaque congestive. Ils soulèvent la spéculation d'une sous-estimation des problèmes cardiaques sous interféron depuis le premier cas de cardiomyopathie rapportée en 1988 par COHEN, surtout chez les patients recevant des anthracyclines d'une façon concomitante.

Dans l'étude de SACCI (148), sur 581 patients traités pour une LMC, 4 ont présenté une insuffisance cardiaque congestive nécessitant l'arrêt définitive de l'interféron chez 2 patients et l'arrêt temporaire chez 2 autres patients. Un des patients a bénéficié d'une corticothérapie associée au traitement digitalo-diurétique en raison d'une infiltration lymphocytaire du myocarde, disparaissant deux mois après traitement par Prednisone.

D'autres observations isolées de péricardite et de cardiomyopathies ont été décrites dans la littérature (Cf chapitre Interféron et auto-immunité). Nous remarquons que les cardiomyopathies restent néanmoins rares sous interféron.

5 - Le SPID

Ce syndrome, d'étiologie inconnue, mérite davantage d'étude sur son origine et sa physiopathologie. Dans la population de patients étudiés, 10 présentent ce syndrome (4,5 % de la population) dont 6 avec des auto-anticorps. Le SPID touche 2 % de la population générale (3,4 des femmes) mais l'imputabilité de l'interféron dans notre étude est plausible devant les critères chronologiques et sémiologiques.

Le traitement n'a pas été interrompu malgré les douleurs, très difficilement soulagées par des antalgiques et devenant même morphino-dépendantes chez un de ces patients.

La façon avec laquelle ce syndrome est décrit dans la littérature soulève bien l'hypothèse auto-immune dans son étiologie. Le SPID d'une façon générale et aussi sous interféron- α mérite davantage d'études.

6 - Diabète

De novo (n = 2)

Aggravé (n = 2)

Nos résultats confirment la nécessité de la surveillance étroite de la glycémie chez les patients à risques. Il est à souligner que seulement 2/10 patients diabétiques ont aggravé leur diabète sous interféron alpha. Un des deux patient ayant un diabète insulino-dépendant et l'autre non insulino-dépendant devenant insulino-nécessitant au cours du traitement.

Il s'agit, chez les 8 patients, n'aggravant pas leur maladie, d'un diabète non insulino-dépendant. Les données de la littérature favorisant l'hypothèse auto-immune dans le diabète insulino-dépendant sont plus probantes.

Au total donc, diabète aggravé ou apparu chez 1,8 % de la population.

7 - Sécheresse cutanéomuqueuse (sans syndrome de Gougerot-Sjögren)

(n = 4 soit 1,8 % de la population)

La présence d'auto-anticorps chez trois des quatre patients, le délai d'apparition de la symptomatologie sous interféron- α , longtemps après l'arrêt de l'Hydréa chez un patient, et associé à un phénomène de Raynaud chez un autre

patient aggravant en même temps une sclérodermie déjà connue, sont en faveur de l'hypothèse auto-immune sous interféron même si un syndrome sec n'est pas formellement établi, à l'issue de cette étude.

8 - Psoriasis et porphyrie cutanée tardive

Les deux patients développant un psoriasis, et un des deux patients développant une porphyrie cutanée tardive, ont développé aussi des auto-anticorps. Le dernier patient ne possède pas d'auto-anticorps. L'imputabilité de l'interféron- α est vraisemblable dans toutes ces observations [voir annexes].

9 - Anémie hémolytique

L'anémie hémolytique auto-immune sous interféron- α est bien décrite dans la littérature. Deux patients sont concernés dans l'étude où l'imputabilité de l'interféron- α est fort probable.

Les hémopathies peuvent être à l'origine de l'AHAI et cette hypothèse reste toujours possible mais :

1. chez les 2 patients l'hémopathie en question est une LMC où l'AHAI est relativement rare.
2. Chez le patient n°43 sont apparus des auto-anticorps (antimuscles lisses et anticardiolipines) concomitants à la positivité du test de Coombs direct, quelques mois avant l'apparition de l'AHAI et puis s'associe une maladie sérique avec polyarthralgie au tableau d'anémie, le tout régressant un mois après l'arrêt de l'interféron.

3. Apparition de petits signes d'hémolyse chez le patient n°21 dès le sixième mois de traitement par interféron- α et jusqu'au douzième mois où l'AHAI important impose l'arrêt du traitement et une corticothérapie. On assiste alors à une régression de l'hémolyse.

10 - Sarcoïdose avec anémie hémolytique

Il s'agit là d'une jeune patiente ayant une LMC de forte masse tumorale ; qui reçoit donc 2 flashes d'Aracytine en IV suivis de l'interféron- α . Une splénectomie est réalisée et l'interféron poursuivi. Un an plus tard, elle présente une poussée fébrile, des nodules sous cutanés et une polyadénopathie médiastinale, accompagnés d'une augmentation de l'enzyme de conversion d'angiotensine et des signes d'hémolyse intravasculaire avec test de Coombs positif ainsi que d'autres auto-anticorps (antinoyaux, antimuscles lisses et des agglutines froides). Le diagnostic de sarcoïdose associée à une AHAI est retenu d'où l'arrêt de l'interféron avec poursuite par Hydréa et une acutisation en LAL type I un mois plus tard. L'imputabilité de l'interféron dans cette observation est très vraisemblable.

17 patients ont présenté deux anomalies dysimmunitaires cliniques associées simultanées ou successives :

1. Patient n°6 : péricardite + syndrome de Raynaud
2. Patient n° 3 : syndrome de Raynaud + spondylarthropathie séronégative
3. Patient n° 26 : hypothyroïdie + polyarthralgie
4. Patient n° 35 : syndrome de Raynaud + sécheresse cutanéomuqueuse.
Ce patient présente aussi une aggravation de sclérodémie acrale.
5. Patient n° 46 : hypothyroïdie + syndrome de Raynaud
6. Patient n° 62 : syndrome de Raynaud + SPID
7. Patient n° 67 : hypothyroïdie + livido réticularis
8. Patient n° 88 : hypothyroïdie + SPID
9. Patient n° 131 : SPID + sécheresse cutanéomuqueuse
10. Patient n° 182 : syndrome de Raynaud + sciatalgie
11. Patient n° 203 : hyperthyroïdie + acrosyndrome
12. Patient n° 204 : acroparesthésie + spondylarthropathie séronégative
13. Patient n° 213 : hypothyroïdie + périarthrite scapulo-humérale
14. Patient n° 71 : hyperthyroïdie + périarthrite scapulo-humérale
15. Patient n° 221 : syndrome de Raynaud + spondylarthropathie séronégative
16. Patient n° 222 : SPID + diabète
17. Patient n° 37 : sécheresse cutanéomuqueuse + acrosyndrome

Délai d'apparition ou aggravation des manifestations cliniques dysimmunitaires recensées au cours de cette étude

	J1 + 3 mois	J1 + 6 mois	J1 + 12 mois	J1 + 24 mois	J1 + 36 mois	J1 + 48 mois	J1 + > 48 mois	
avec auto-anticorps	aggravation d'anomalies pré-existantes	Hypothyroïdie DNID	Dysthyroïdie biphasique Syndrome de Raynaud Sécheresse cutanéomuqueuse	DNID SPID Aggravation de sclérodémie acrale Cardiomyopathie + épanchement péricardique	Hypothyroïdie (2 patients) Dysthyroïdie biphasique DNID Porphyrie cutanée tardive Polyarthralgie (2 patients) Sciatalgie	Hyperthyroïdie Sécheresse cutanéomuqueuse	SPID	Polyarthralgie
	apparition de novo	Hypothyroïdie Dysthyroïdie biphasique Gonalgie bilatérale Acrosyndrome	Hypothyroïdie (2 patients) Porphyrie cutanée tardive Psoriasis Acrosyndrome Péricardite (2 patients) Périarthrite scapulo-humérale Livido réticularis	Hypothyroïdie Hyperthyroïdie Périarthrite scapulo-humérale Syndrome de Raynaud (3 patients) Anémie hémolytique Sarcidose + hémolyse intravasculaire Acrosyndrome Acro-arthralgie Polyarthralgie	Hypothyroïdie (2 patients) Dysthyroïdie biphasique DNID Porphyrie cutanée tardive Polyarthralgie (2 patients) Sciatalgie	Hyperthyroïdie (3 patients) Syndrome de Raynaud (2 patients) Sécheresse cutanéomuqueuse Spondylarthropathie séronégative Polyarthralgie	SPID Syndrome de Raynaud Spondylarthropathie séronégative SPID	DNID Polyarthralgie SPID (2 patients) Anémie hémolytique
sans auto-anticorps	aggravation d'anomalies pré-existantes		Hyperthyroïdie	Hyperthyroïdie (2 patients)				
	apparition de novo	Syndrome de Raynaud Sécheresse cutanéomuqueuse Spondylarthropathie séro-négative SPID (3 patients)	Périarthrite scapulo-humérale Polyarthralgie (3 patients) Livido-réticularis Troubles vasomoteurs (2 patients)	Hyperthyroïdie Syndrome de Raynaud Livido réticularis Périarthrite scapulo-humérale	Hyperthyroïdie Cardiomyopathie + épanchement péricardique polyarthralgie sciatalgie	SPID (2 patients) Syndrome de Raynaud Périarthrite scapulo-humérale	Syndrome de Raynaud Epanchement péricardique	Acroparesthésie Cardiomyopathie + décollement péricardique Spondylarthropathie séronégative

II - INCIDENCE DE DYSIMMUNITÉ ET FACTEURS FAVORISANTS

Les histogrammes [figures 6, 7, 8, 9, 10] montrent une répartition de la sous population présentant des manifestations dysimmunitaires selon la pathologie initiale, l'âge, le sexe, la durée du traitement, la dose cumulative totale et la dose moyenne en MU/semaine.

Les graphiques obtenus sont quasi superposables à ceux de la totalité de la population étudiée (n = 223) [cf chapitre « présentation des patients »] avec un pic au milieu pour la répartition selon l'âge et le sexe et vers les valeurs les plus faibles concernant la durée et les doses de traitement.

Des statistiques analytiques ont été réalisées pour étudier les facteurs probablement favorisant l'apparition des manifestations dysimmunitaires :

- facteurs selon la population (âge, sexe, la pathologie initiale)
 - facteurs selon l'interféron (type, durée de traitement, dose cumulative totale, dose moyenne en MU/semaine)
 - le cas particulier de la LMC (corrélation entre réponse cytogénétique et manifestations auto-immune sous interféron seul et en association avec Aracytine et ATRA)
1. le test de Student permettant la comparaison de deux moyennes
 2. le test de χ^2 et le test exact de Fischer pour comparer deux pourcentages
 3. le calcul du coefficient de corrélation linéaire pour tester le lien entre deux variables quantitatives
 4. une analyse statistique multivariée par régression logistique pas à pas descendant en incluant l'ensemble des variables significatives en univarié.

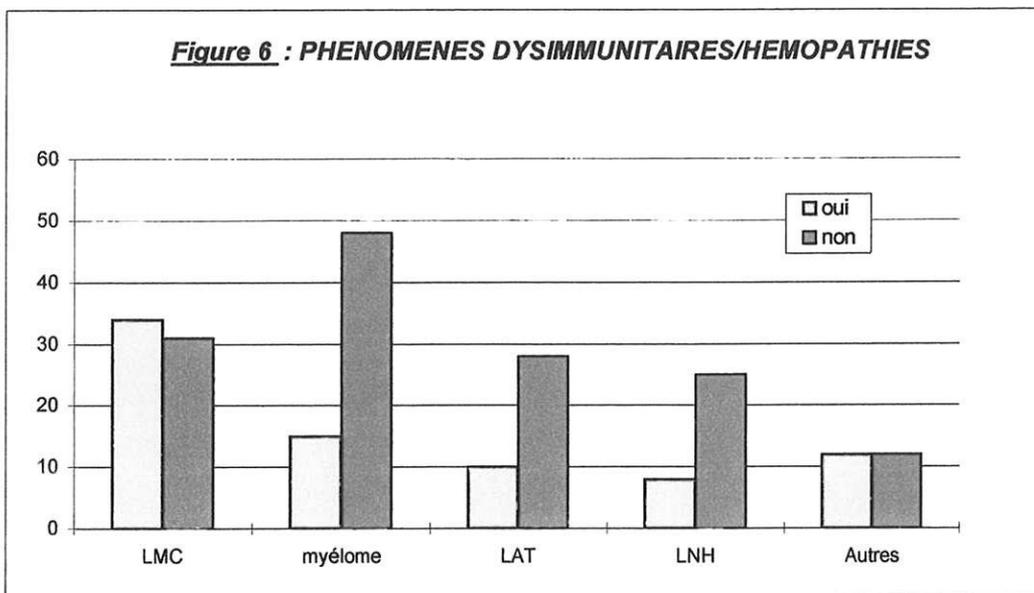
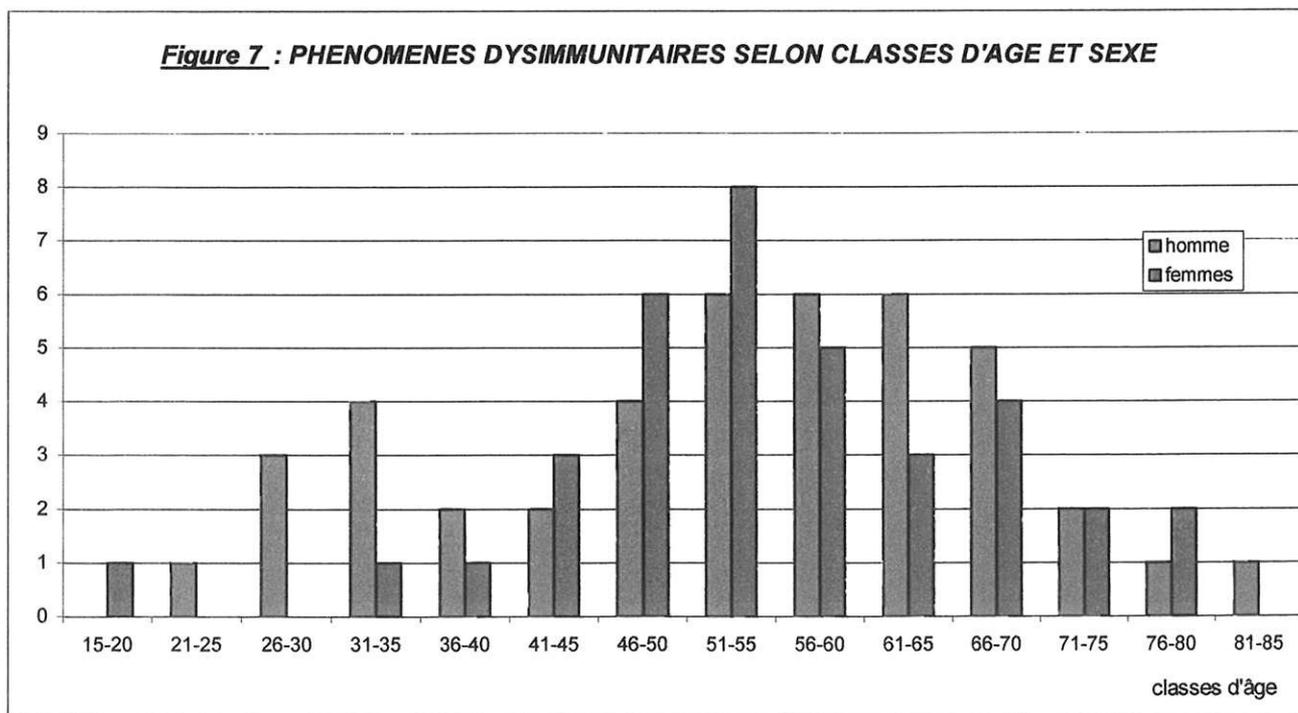
Figure 6 : PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES/HEMOPATHIES**Figure 7 : PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES SELON CLASSES D'AGE ET SEXE**

Figure 8 : DUREE DE TRAITEMENT A L'APPARITION DES PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES

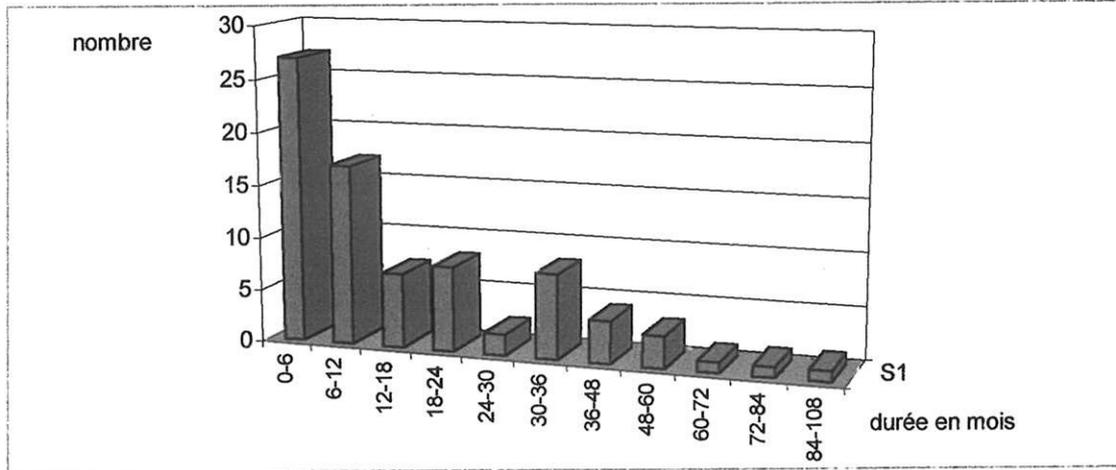


Figure 9 : DOSE TOTALE D'INTERFERON A L'APPARITION DES PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES

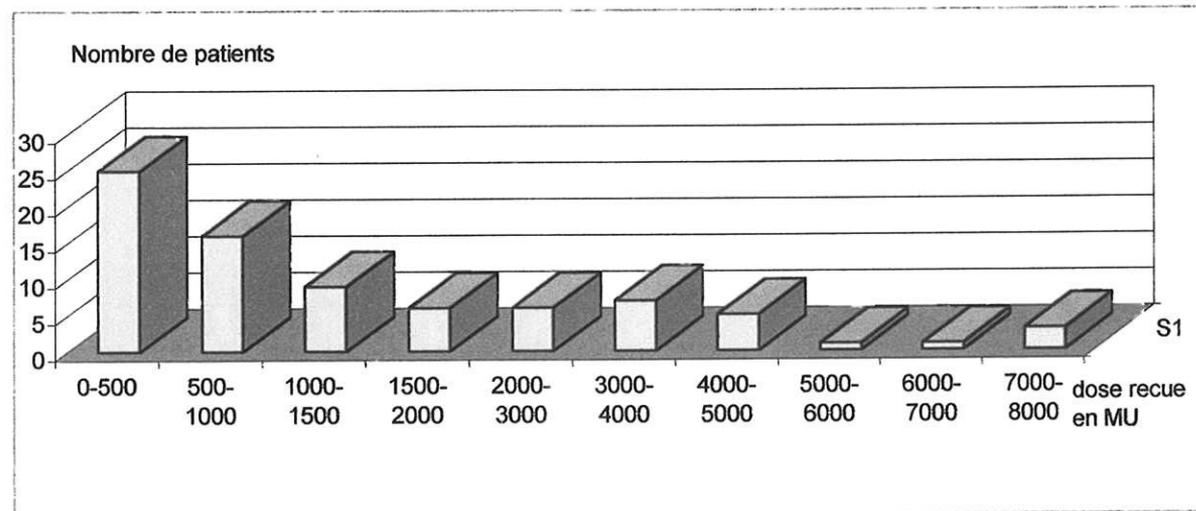
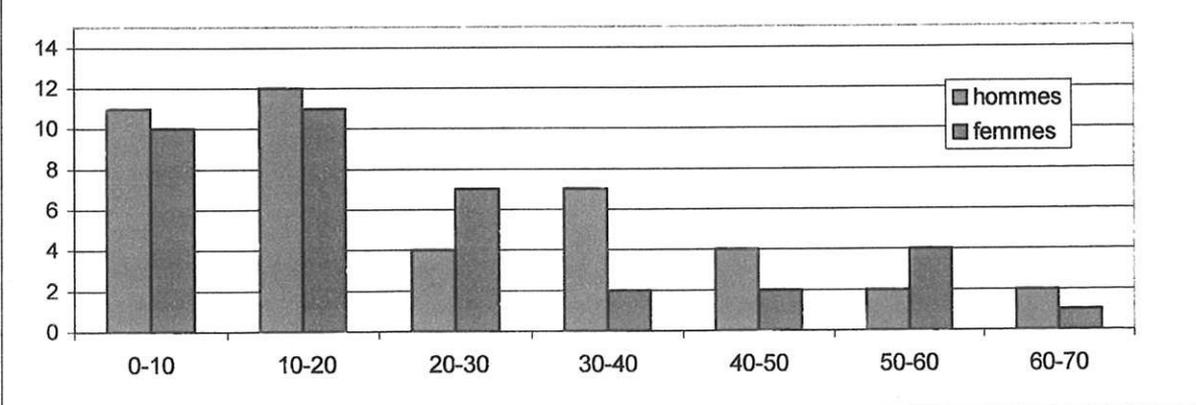


Figure 10 : PHENOMENES DYSIMMUNITAIRES SELON DOSE MOYENNE RECUE



1 - Facteurs liés à la population

a - âge

L'âge moyen des patients sans manifestation clinique est égal à 60,5 +/- 11,5 ans.

L'âge moyen des patients avec manifestations cliniques est égal à 54 +/- 13,6 ans.

La population présentant des problèmes dysimmunitaires est donc plus jeune ce qui n'est pas classique parce que les manifestations auto-immunes surviennent essentiellement chez les personnes âgées avec le vieillissement du système immunitaire.

La différence s'avère significative ($p = 0,0003$). Donc, sous interféron alpha, la dysimmunité se manifeste plutôt chez les plus jeunes **mais** les hémopathies en question ici sont très diversifiées avec des doses et durées de traitement très différentes.

b - Sexe

Sur 124 hommes inclus dans cette étude, 42 présentent des manifestations cliniques de gravité variée (34 %). Sur 99 femmes incluses dans cette étude, 37 présentent des manifestations cliniques de gravité variée (37 %). Dans la population générale, la dysimmunité est de prépondérance féminine.

Dans notre étude, la différence retrouvée entre homme et femme sous interféron alpha est non significative.

c - La pathologie initiale

34 des 65 patients traités pour une LMC présentent une dysimmunité ainsi que 15 des 63 patients traités pour un MM, 10 des 38 patients ayant une LAT, 8 des 33 ayant un LNH et 12 es 24 patients ayant d'autres hémopathies diverses.

Cette différence selon la pathologie est significative : $p = 0,0017$.

Cette signification se conçoit pour la LMC et pour le groupe d'hémopathies sur la colonne « autre ». Mais, là encore, les doses sont très variées ainsi que les durées de traitement selon les hémopathies.

2 - Facteurs selon l'interféron

a - Type d'interféron alpha recombinant

Le type d'interféron alpha est précisé chez 175 patients, 11 ont reçu l'Intron A et le Roferon l'un après l'autre (donc les deux types d'interféron alpha recombinant), 139 patients ont reçu seulement l'Intron A, 25 patients ont reçu seulement le Roferon.

90 % des patients recevant les deux types d'interféron présentent des problèmes dysimmunitaires contre 34 % recevant un seul type ($p = 0,004$).

Parmi les patients recevant un seul type d'interféron, 30 % sous Intron A présentent des problèmes contre 56 % pour Roferon ($p = 0,01$).

On conclut à l'effet significatif du type d'interféron alpha avec beaucoup plus de phénomènes dysimmunitaires sous Roferon.

Est-ce à cause du produit ? de l'excipient ? des doses plus importantes données chez les patients recevant le Roferon ?

Les patients recevant le Roferon dans notre population ont pris des doses plus importantes (suivant les hémopathies) que ceux recevant l'Intron A (la grande majorité des patients traités pour des LAT et LNH (= petites doses) était sous Intron A).

b - Doses

Dose moyenne en MU/semaine

La moyenne des doses reçues chez les patients présentant des signes cliniques est égale à 24 +/- 20 MU/semaine.

La moyenne des doses reçues chez les patients ne présentant pas de signe clinique est égale à 17,5 +/- 15,3 MU/semaine ($p = 0,02$).

Donc, la dose moyenne joue sur la survenue des phénomènes dysimmunitaires sous interféron alpha.

Dose totale en MU

La moyenne des doses totales reçues chez les patients présentant des signes cliniques est égale à 1691 +/- 1832 MU, à l'apparition de la dysimmunité.

La moyenne des doses totales reçues chez les patients ne présentant pas de signe clinique est égale à 1137 +/- 1333 MU.

L'écart moyen est donc de 544 MU, et le test $t = 217$ s'avère significatif avec $p = 0,0109$.

c - Durée totale de traitement

La moyenne des durées totales de traitement chez les patients présentant une dysimmunité est égale à 20,3 +/- 17 mois.

La moyenne des durées totales de traitement chez les patients n'ayant pas de dysimmunité clinique est égale à 22 +/- 18 mois.

L'écart moyen est de 1,7 mois.

Le test t s'avère non significatif avec $p = 0,5922$.

3 - Facteurs liés à la dysimmunité sérique

a - Présence des auto-anticorps

Sur les 223 patients, 77 ont présenté des phénomènes dysimmunitaires cliniques variables dont 26 sans auto-anticorps (35 %) et 51 avec des auto-anticorps (65 %). Par ailleurs, 42 patients ont eu une dysimmunité sérique sans expression clinique.

La dysimmunité sérique peut favoriser l'apparition des signes cliniques sous interféron alpha ($p < 0,0001$).

b - Présence d'auto-anticorps dès le bilan initial

141 patients sont contrôlés à J1 du traitement, 33 s'avèrent positifs et 108 négatifs. Parmi les 33 patients, 17 développent des phénomènes cliniques (51,5 %). Parmi les 108 patients, 34 % développent des phénomènes cliniques ($p = 0,0743$). La différence est non significative.

Analyse multivariée :

De l'ensemble des facteurs probablement prédisposant à la survenue d'auto-immunité clinique, on retient l'âge, la pathologie initiale, la dose moyenne, la dose totale, la présence d'auto-anticorps et le type d'interféron alpha.

Une analyse multivariée par régression logistique, pas à pas descendant est par la suite effectuée en incluant l'ensemble des six variables significatives en univarié.

Ce qui reste significatif :

1. La présence des auto-anticorps (que ce soit dès le bilan initial ou une positivité au cours du traitement) ($p < 0,0001$). La présence d'auto-anticorps augmente de 4,7 (IC 95 % : 2,6 - 8,6) le risque de survenue d'une dysimmunité clinique.
2. La dose moyenne en MU/semaine ($p = 0,0039$). L'augmentation de la dose moyenne de 1 MU/semaine augmentera le risque de 1,025 (IC 95 % : 1,008 - 1,043).

Notre étude affirme donc l'effet de la présence des auto-anticorps sur la survenue de l'ensemble des signes cliniques, montre un petit effet de l'augmentation

de la dose moyenne, quelle que soit la durée du traitement ou la dose cumulative totale. La prépondérance féminine n'a pas été constatée contrairement aux résultats de l'étude de FATTOVITCH (48) mais allant dans le même sens que l'étude de VIAL (181). VIAL dans sa mise au point sur les effets secondaires de l'interféron alpha, d'après les résultats de plusieurs études, conclut que les malades prédisposés aux manifestations auto-immunes sont les malades asymptomatiques possédant des haplotypes HLA fortement associés à une maladie auto-immune particulière et les malades asymptomatiques ayant des auto-anticorps ou ayant présenté des symptômes cliniques avant traitement. Par ailleurs, la présence ou l'apparition des anticorps antithyroïdiens s'avèrent, dans l'ensemble des études regroupées, bien corrélée à la survenue d'une maladie thyroïdienne contrairement à l'existence ou l'apparition des autres auto-anticorps qui ne s'accompagnent généralement pas de signe clinique d'auto-immunité. Mais comme l'a remarqué SACCHI (148), les phénomènes dysimmunitaires cliniques pourraient être sous estimés car les arthralgies, myalgies, sécheresse cutanée ou oculaire, comme petits signes de dysimmunité, ne sont pas souvent pris en compte. Ceci a été confirmé par KIELY (90) qui constate une sous estimation des arthropathies sous interféron alpha.

L'effet bénéfique de l'interféron alpha sur l'hémopathie est beaucoup plus important que ces petits problèmes de dysimmunité, mais même lors de l'apparition d'une maladie auto-immune vraie, ce qui est nettement moins courant, l'interféron n'est pas arrêté avant d'évaluer son effet sur l'hémopathie contre la gravité de la maladie auto-immune.

4 - Cas particulier de la LMC

a - Corrélation entre l'apparition d'une auto-immunité et réponse cytogénétique

Sur un total de 65 patients inclus dans cette étude, 22 patients ont présenté des réponses cytogénétiques de degrés variables dont 10 avec et 12 sans manifestation dysimmunitaire. Le reste des patients n'a pas eu de réponse à l'issue de l'étude pour une partie et l'interféron a été arrêté pour des causes diverses chez l'autre partie. La moitié des patients sans réponse cytogénétique a présenté une dysimmunité clinique. La différence est non significative ($p = 0,7318$).

b - Corrélation entre dysimmunité et association ou non à l'Aracytine

37 patients ont reçu l'Aracytine associée à l'interféron, dont 21 ayant présenté par la suite une dysimmunité. 28 patients ont reçu l'interféron sans Aracytine et 13 ont eu une dysimmunité. La différence est non significative avec $p = 0,4091$.

c - Corrélation entre dysimmunité et association à l'ATRA

Les 7 patients recevant l'ATRA avec l'interféron présentent une dysimmunité contre 27/58 patients ne recevant par l'ATRA ($p = 0,0075$). La différence s'avère significative. Les doses de Roferon reçues par notre population sont plus importantes que les doses reçues d'Intron A, et l'ATRA a toujours été associée au Roferon dans notre étude.

Nos résultats sont comparables à ceux de SACCHI (148) où aucune corrélation n'a été décelée entre dysimmunité et réponse cytogénétique ou entre dysimmunité et association à l'Aracytine.

III - DISCUSSION DES RÉSULTATS

D'abord une question se pose : Pourquoi la dose moyenne s'est elle révélée significative dans la survenue des phénomènes dysimmunitaires cliniques et non pas sériques ?

D'autres étiologies sont bien probablement intriquées pour expliquer cet effet dose dépendant ; surtout en ce qui concerne les phénomènes suivants :

1. Les fibromyalgies : l'étiopathologie n'est pas encore élucidée et plusieurs hypothèses proposées.
2. Les périmyocardites : le mécanisme auto-immune est probable mais là encore plusieurs hypothèses sont soulevées [Cf chapitre interféron et immunité].
3. Les atteintes vasculaires : selon LIOZON (104), cela aussi reste obscure et la toxicité directe de l'interféron sur l'endothélium vasculaire ne peut pas être exclue.
4. Les arthrites séronégatives : qui restent encore sous estimées dans la littérature selon KIELY (90), mais, seraient toutes des arthrites d'apparition tardive et de durée prolongée (3-6 mois), séronégatives et soulagées par le repos et les anti-inflammatoires liées systématiquement à l'effet immunomodulateur de l'interféron. L'effet dose dépendant retrouvé dans notre étude soulève aussi l'hypothèse d'une toxicité directe.
5. Dans le diabète non insulino-dépendant, l'auto-immunité sous interféron alpha est possible, sans épreuve formelle [Cf chapitre interféron et auto-immunité].

Concernant les autres phénomènes cliniques retrouvés, le mécanisme de cause à effet est mieux établi. Au total, prenant en compte tous les phénomènes cliniques dysimmunitaires, d'une façon exhaustive, car jugés sous estimés dans la littérature, on termine sur un petit effet dose-dépendant témoignant probablement aussi d'une toxicité directe de l'interféron. SACCHI (148) conclut à une sous estimation de l'auto-immunité dans sa série de patients car les petits phénomènes cliniques n'ont pas été pris en compte. Dans notre étude, une surestimation n'est pas

exclue, surtout en ce qui concerne les fibromyalgies, les arthrites séronégatives et les phénomènes vasomoteurs. D'ailleurs, l'effet de l'interféron sur l'apparition ou l'aggravation d'un diabète n'est pas encore élucidé non plus et finalement en ce qui concerne les cardiomyopathies, il s'agit ici de patients affaiblis par des hémopathies lourdes et le rôle de l'interféron, la chimiothérapie associée et l'état général des patients bien compromis est toujours à considérer.

Quoi qu'il en soit, les entités pathologiques dysimmunitaires graves, dysthyroïdiennes ou autres, nécessitant l'arrêt de l'interféron restent rares, retrouvées chez 12 seulement de nos patients (5 %) [voir annexes].

Concernant la dysimmunité clinique d'une façon générale, on retient la valeur prédictive de la présence des auto-anticorps sur son apparition. Toutes les maladies dysimmunitaires peuvent apparaître. Les dysthyroïdies sont les plus fréquemment rencontrées.

Dans l'étude de CELLI (30), sur 81 patients traités pour une LMC, 26 présentent des troubles immunologiques avec 8 ayant une pathologie dysimmunitaire: dysthyroïdie (n = 5), chorée lupique (n = 1), sarcoïdose (n = 1) et syndrome de Raynaud (n = 1).

Dans l'étude de RÖNNBLOM (146), sur les 135 patients, il recense 18 cas de dysthyroïdie contre 1 lupus, 4 anémies de Biermer et 2 vascularites.

PAPO (126) a observé 4 cas de dysthyroïdie sur 10 patients présentant des maladies auto-immunes lors du traitement par Interféron alpha.

Dans l'étude de SACCHI (148), sur 581 patients traités pour une LMC, 35 patients ont développé des pathologies cliniques : dysthyroïdies (n = 11) dont 1 dysthyroïdie biphasique et 10 cas d'hypothyroïdie dont 3 présentant par la suite une deuxième maladie (LED, syndrome de Raynaud et hémolyse auto-immune). Par ailleurs, une hémolyse auto-immune a été détectée chez 6 autres patients, une connectivite (n = 10) (LED chez 2 patients, une polymyosite, 2 connectivites mixtes et 5 syndromes de Raynaud). Aussi, porphyrie cutanée tardive (n = 3), insuffisance cardiaque congestive (n = 3), vitiligo (n = 1) et glomérulonéphrite membraneuse

(n = 1). Les arthralgies, myalgies et sécheresse cutanéomuqueuse n'ont pas été recensées avec risque de sous estimation des problèmes dysimmunitaires. L'interféron a été arrêté chez 19 des 35 malades et les doses réduites chez 5. Une réponse cytogénétique existait chez 10 patients ayant une hypothyroïdie et 8 patients présentant une connectivite au moment de la découverte de la maladie dysimmunitaire. La corrélation entre les deux événements n'a pas été prouvée.

Au total, l'arrêt de l'interféron n'est jamais systématique à l'apparition d'une dysimmunité, une dysimmunité grave reste rare et des antécédents de dysimmunité ne contre-indiquent pas le traitement. Dans notre étude, 12 patients ayant des antécédents personnels de dysthyroïdie ou goitre euthyroïdien et 8 patients traités pour un DNID n'ont pas décompensé leurs maladies sous interféron alpha et un patient ayant des antécédents familiaux de psoriasis n'a pas présenté de lésions cutanées sous traitement.

L'incidence des maladies auto-immunes vraies est bien inférieure à l'incidence des auto-anticorps, comme l'ont constaté CELLI (30), REMENIERAS (140) et RÖNNBLÖM (146).

*« Incertitude, ô mes délices
Vous et moi nous nous en allons
comme s'en vont les écrevisses
A reculons, à reculons »*

(Apollinaire).

CONCLUSION

Dans cette étude rétrospective de 223 patients du service d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, étalée sur 12 ans, nous avons observé l'apparition de manifestations cliniques et/ou biologiques dysimmunitaires dans un tiers de la population.

Les manifestations cliniques représentent 77 cas sur 223, soit 34 %. Elles se répartissent essentiellement en dysthyroïdie (n = 20, soit 9 %), anémie hémolytique auto-immune (n = 2, soit 1 %), syndrome de Raynaud (n = 2, soit 1 %), psoriasis (n = 2, soit 1 %), porphyrie cutanée tardive (n = 2, soit 1 %) et sarcoïdose (n = 1, soit 0,5 %) ; ce qui rejoint les données de la littérature. Des phénomènes vasomoteurs, sous la forme de phénomènes de Raynaud peu importants, ou des acrosyndromes d'intensité variée, ainsi que 4 cas de diabète de novo ou aggravé et 4 cas de sécheresse cutanéomuqueuse sans syndrome de Gougerot-Sjögren ont aussi été recensés. Des arthralgies ou arthrites avec ou sans auto-anticorps ont été trouvées dans 23 cas, soit 10,5 % de la population, dépassant donc les données de la littérature jugées sous estimées par KIELY (90). Nous avons rapporté des manifestations cardiaques (n = 6) chez 2,7 % de la population mais l'étiopathologie n'est pas encore élucidée sous interféron alpha et l'auto-immunité reste encore une des hypothèses possible.

Nous avons rarement constaté la nécessité d'interrompre le traitement pour une maladie auto-immune grave (n = 12, soit 5 %) [Cf annexes], ce qui rejoint les données de la littérature.

Les manifestations biologiques sont survenues dans 34 cas sur 108 contrôlés négatifs au bilan initial, soit 32 %, dont les plus fréquemment retrouvés sont les anticorps antimuscles lisses dans 18 % et les anticorps antinoyaux sériques dans 16 % des cas. Nous avons essayé de rechercher s'il y avait des facteurs prédictifs de l'apparition des manifestations dysimmunitaires biologiques ou cliniques.

Concernant les manifestations biologiques, tous les facteurs sont non significatifs :

- selon la population : âge, sexe, hémopathie sous jacente.
- selon l'interféron :
 - type d'interféron alpha recombinant
 - dose moyenne en MU/semaine
 - dose cumulative totale
 - durée de traitement
- cas particulier de la LMC : pas de corrélation avec une réponse cytogénétique retrouvée comme dans l'étude de SACCHI (148) et contrairement à l'étude de CELLI (30) qui a trouvé une corrélation très significative et surtout pour les anticorps antinoyaux sériques.

En ce qui concerne les manifestations cliniques dysimmunitaires :

=> Sont significatives :

- l'apparition des manifestations auto-immunes biologiques
($p < 0,0001$)
- la dose moyenne en MU/semaine ($p = 0,02$).

=> Ne sont pas significatifs :

- âge
- sexe
- pathologie initiale
- type d'interféron alpha recombinant
- dose cumulative totale
- durée de traitement.

Nous n'avons pas trouvé non plus de corrélation dans la LMC avec la réponse cytogénétique, résultat comparable à l'étude de SACCHI (148) contrairement à l'étude de CELLI (30). La corrélation retrouvée entre présence d'auto-anticorps et apparition de dysimmunité clinique correspond aux données de la littérature.

Le petit effet dose dépendant constaté et non retrouvé dans la littérature pourrait survenir de l'inclusion de tous les phénomènes cliniques dysimmunitaires de gravité très variée dans les analyses, dont la plupart d'étiopathogénèse très controversée ; l'origine dysimmunitaire n'étant qu'une des hypothèses possible. Une action toxique directe de l'interféron ne peut pas être exclue, même pour le syndrome de Raynaud (104). De toute façon, les vraies maladies auto-immunes et surtout les pathologies graves restent rares.

Finalement, l'effet bénéfique de l'interféron- α sur les hémopathies et le risque de rechute à son arrêt doivent toujours être pesés contre les effets secondaires comme l'apparition des maladies immunologiques. L'arrêt de l'interféron ne doit jamais être systématique à l'apparition des manifestations dysimmunitaires mais celui-ci doit être discuté.

Il est nécessaire d'effectuer un bilan clinique et biologique avant l'instauration du traitement par interféron- α afin d'éliminer une pathologie auto-immune avec recherche d'anticorps spécifiques et non spécifiques d'organes associés ou non aux maladies auto-immunes. Il sera contrôlé régulièrement, ainsi que le bilan thyroïdien, pendant toute la durée du traitement et même à son arrêt.

Les effets physiopathologiques de l'interféron sont loin d'avoir livrés tous leurs secrets et restent toujours des domaines qui intriguent la recherche et l'exploration ; « et quasi cursores vitai lampada tradunt ».

ANNEXES

Numéro du patient :

Nom Prénom Date de naissance.....

Diagnostic initial..... Date..... Age :

Antécédents :

.....

.....

Traitements par ordre chronologique :

1ère intention.....

2ème intention.....

3ème intention.....

4ème intention.....

5ème intention.....

6ème intention.....

Traitements associés :

.....

.....

Périodes de traitements par interferon alpha :

.....

.....

durée totale :

type :

doses :

.....

dose totale :

dose moyenne :

survenue d'effets secondaires : oui non avec arrêt interferon : oui non

dose totale à la survenue d'effets secondaires :

efficacité :

LES DYSTHYROIDIES AVEC ANTECEDENTS THYROIDIENS

numéro du patient	hémopathie, âge, sexe	antécédent thyroïdien	dysthyroïdie sous interféron et profil immunologique sérique	prise en charge
26	LMC 65/F	hypothyroïdie fruste anti-TPO = 1637 à J1	hypothyroïdie franche à J1 + 24 mois avec anti-TPO = 14 428	levothyrox - poursuite interféron
213	SMG myéloïde 58/M	hypothyroïdie biologique	accentuation de l'hypothyroïdie à 6 mois. Bilan immuno à J1 : FR = 78,8 UV - WR = 64 UV. J1 + 6 mois : AAN 160 moucheté - anti-ADN natif = 109 IgM, 24 IgG	poursuite interféron jusqu'au 10ème mois
93	MM 53/F	goitre multinodulaire euthyroïdien	hypothyroïdie fruste à 6 mois	levothyrox - poursuite de l'interféron
13	LMC 50/F	petit goitre euthyroïdien	hyperthyroïdie à 36 mois, avec antimitochondries à 500 et des anti-TG à 152	poursuite interféron et à 45 mois, elle est mise sous bétabloquants et néomercazole avec arrêt de l'interféron
71	MM 70/F	thyroïdectomie totale avec substitution par levothyrox	hyperthyroïdie à 12 mois	arrêt de l'interféron à 21 mois pour aggravation de l'hyperthyroïdie
82	MM 71/F	hyperthyroïdie traitée par basedène il y a très longtemps (juste après un accouchement)	hyperthyroïdie fruste transitoire à 12 mois	poursuite de l'interféron
72	MM 51/F	hypothyroïdie substituée par levothyrox	hyperthyroïdie à 6 mois puis hypothyroïdie à 24 mois. Bilan immuno : J1 - antithyroïdes + antimicrosomes 1/1600, anti-TG = 1/800. J1+6 mois - anitmicrosomes 1/6400, anti-TG 1/1600	levothyrox remis - interféron poursuivi

LES DYSTHYROÏDIES SANS ANTECEDENTS THYROÏDIENS

numéro du patient	hémopathie, âge, sexe	dysthyroïdie sous interféron et profil immunologique sérique	prise en charge
39	LMC 68/M	hypothyroïdie biologique à J1 + 30 mois. A J1 + 6 mois, il y a des AAN à 500 gros points et à J1+12 mois des AML	interféron poursuivi - surveillance thyroïdienne
67	MM 68/F	hypothyroïdie fruste à 18 mois. pas d'auto-anticorps au bilan initial, puis à J1 + 6 mois : AAN à 500 homogènes avec anti-ADN natifs (IgA 29, IgM 132) ainsi que des anticardiolipines et des anti-TPO à 629. A J1+18 mois : anti-TG 4937, J1+24 mois : anti-TG 3993, J1+30 mois : anti-TG 3360, J1+50 mois : bilan immuno. négatif	interféron poursuivi - surveillance thyroïdienne
56	LMC 59/M	hypothyroïdie biologique à 6 mois. Bilan immuno. initial négatif. A J1 + 3 mois : AML	interféron poursuivi - surveillance thyroïdienne
88	MM 41/F	hypothyroïdie à J1 + 6 mois. J1+12 mois : AAN à fluorescence nucléolaire	levothyrox - poursuite interféron
103	MM 48/M	hypothyroïdie biologique à J1 + 30 mois. Bilan initial négatif. J1 + 3 mois : AAN 500 homogène, anti-ADN natif (IgG > 100, IgM > 100, IgA > 100. J1 + 30 mois : anti-TG 12135	poursuite interféron (arrêté plus tard pour inefficacité)
108	MM 58/M	hypothyroïdie fruste à 3 mois. A J1 : anticorps antimitocondries + anticorps antithyroïdiens + antimicrosomes : 1/6400 A J1+3 mois : antiTG 1/3200, antimitocondries +++, antithyroïdes +++, antimicrosomes 1/10240 A J1 + 6 mois : antimicrosomes 1/2945	levothyrox - poursuite interféron 38 mois au total l'hypothyroïdie régresse vers 18-20 mois
218	mastocytose 77/M	hypothyroïdie fruste à 14 mois. Bilan immuno. initial négatif. J1+6 mois : AML ++, ANN positifs 1/500 homogènes, anti-TG 5555	poursuite interféron - surveillance thyroïdienne
174	LNH 70/F	hypothyroïdie biologique à 39 mois (24 mois après arrêt de l'interféron) Bilan initial négatif puis à 36 mois : anti-TPO 2097 unités	interféron arrêté auparavant - surveillance thyroïdienne
14	LMC 47/F	hypothyroïdie biologique à 12 mois	interféron est arrêté pour inefficacité
46	LMC 30/M	hypothyroïdie fruste à 24 mois	interféron poursuivi
203	Th. ess. 55/F	hyperthyroïdie biologique à 12 mois. Bilan initial négatif, puis à 12 mois, des anti-TPO à 400, anti-TG à 400. A J1 + 24 mois : antimitocondries = 100, anti-ML positifs, anti-TG 800 (dès J1 + 6 mois, elle présente un acrosyndrome	poursuite interféron jusqu'au 36ème mois, arrêté pour aggravation de l'hyperthyroïdie puis repris à 48 mois avec récurrence hyperthyroïdie à 52 mois et donc arrêté définitif
5	LMC 58/F	hyperthyroïdie transitoire à 3 mois. Hypothyroïdie à 24 mois. A J1 : AAN 1/1000 homogène. Anti-ADN natif IgG 10, IgM 133, IgA 10	levothyrox - poursuite de l'interféron
69	MM 53/F	1/ hyperthyroïdie à 12 mois - 2/ aggravation de l'hypothyroïdie vers 40 mois. le bilan immuno. montre des anticorps anti-TSH > 397 à 30 mois alors qu'ils étaient à 13 U à 20 mois	1/néomercazole puis thyroïdectomie à 32 mois (adénome oncocytaire dystrophique) et traitement par levothyrox - 2/adaptation posologie de levothyrox - Poursuite interféron

Au total : Sur les 7 patients avec antécédents thyroïdiens, l'interféron n'est arrêté que chez un seul pour hyperthyroïdie et sur les 13 patients sans antécédent thyroïdien, l'interféron n'est arrêté que chez deux pour hyperthyroïdie.

Les 12 patients présentant des antécédents personnels de dysthyroïdie ou goitre euthyroïdien avant la mise en route du traitement par Interféron alpha, n'aggravant pas leurs anomalies au cours du traitement, il s'agit :

- du patient n°8 (femme traitée pour une LMC), intervention sur adénome vésiculaire bénin suivi de traitement substitutif par Levothyrox.
- du patient n° 16 (femme traitée pour une LMC), lobectomie thyroïdienne gauche et mise sous Levothyrox.
- du patient n° 22 (femme traitée pour une LMC), thyroïdectomie subtotale avec mise sous Levothyrox.
- du patient n° 68 (femme traitée pour un MM), discret goître euthyroïde.
- du patient n° 74 (femme traitée pour un MM), petit goître euthyroïde.
- du patient n°76 : aspect échographique d'une thyroïdite auto-immune associée à la présence d'anticorps antithyroïdes avec des antimicrosomes à 600 avant la mise en route du traitement pour MM chez une femme.
- du patient n° 77 : thyroïdectomie chez une femme traitée pour un MM.
- du patient n° 91 (femme traitée pour un MM) : énucléation de trois nodules thyroïdiens bénins.
- du patient n° 92 (femme traitée pour un MM) : lobo-isthmectomie pour un adénome toxique suivie de traitement par Levothyrox.
- du patient n° 130 : lobo-isthmectomie gauche pour adénome vésiculaire légèrement dystrophique chez un homme traité pour une amylose primitive de type AL, secondaire à une dysglobulinémie non monoclonale.
- du patient n° 181 : (femme traitée pour un LNH) : Exérèse d'un nodule thyroïdien avec mise sous Levothyrox.
- du patient n° 202 : hypothyroïdie chez un homme traité pour une maladie de Castleman.

LES PATHOLOGIES AUTO-IMMUNES (en dehors des dysthyroïdies) NECESSITANT L'ARRÊT DE L'INTERFERON

Numéro du patient	pathologie auto-immune	hémopathie, âge, sexe	antécédents	bilan immunologique sérique	imputabilité de l'interféron
217	syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale à 36 mois	SHE versant myéloprolifératif 32/M		AML fortement positif avant traitement, des FR à 88,3, des icc à 3 fois la normale. A 12 mois, des anticardiolipines à 29 u avec IgG à 24, agglutinines froides à 1/2	très vraisemblable chez ce patient traité par interféron+hydréa (perdu de vue pendant 8 ans après le diagnostic) de SHE et avant mise sous IFN
35	syndrome de Raynaud à 6 mois et aggravation d'une sclérodémie à 12 mois nécessitant l'amputation d'une phalange	LMC 64 / M	sclérodémie cutanée acrale	anticentromères très positifs à J1 avec AAN négatifs puis à 12 mois, les AAN à 1/10240 d'aspect centromère de fluorescence	aggravation d'une auto-immunité pré-existante
24	sarcoïdose et anémie hémolytique à 12 mois	LMC 28/F	hépatite chronique B	AML fortement positif à 6 mois ainsi que des agglutinines froides et test de Coombs direct à spécificité antiglobulines puis AAN à 1/500 moucheté à 12 mois (bilan négatif à J1)	très vraisemblable
21	anémie hémolytique à 12 mois	LMC 71/F		Coombs direct positif de spécificité antiglobulines à 12 mois	amélioration suite à l'arrêt de l'interféron et traitement par Danatrol puis Cortencyl
43	anémie hémolytique et maladie sérique à 66 mois	LMC 30/M		AML très positifs à 200 avec test de Coombs direct positif à spécificité anticomplément à 60 mois de traitement ainsi que des agglutinines froides et anticardiolipines	très vraisemblable
6	épanchement péricardique accompagné d'un syndrome de Raynaud et suivi rapidement d'une insuffisance cardiaque gauche à 15 mois	LMC 60/F	insuffisance aortique modérée	négatif à J1 puis à 12 mois, des AAN à 1/500 moucheté, des anti-ADN natifs (IgM = 75 / IgG < 10), des anti-TG = 430, des anti-TPO = 287	très vraisemblable sur terrain favorable (insuffisance aortique)
4	épanchement péricardique à 48 mois avec hypertrophie ventriculaire gauche	LMC 49 /F		négatif	très vraisemblable d'autant plus que la fonction ventriculaire s'améliore 2 semaines après l'arrêt de l'interféron
15	épanchement péricardique avec hypokinésie ventriculaire gauche à 18 mois	LMC 56/F	rhumatisme articulaire aigu	inconnu (patiente étant à l'étranger lors de la découverte de l'épanchement péricardique)	très vraisemblable
40	décollement péricardique et cardiomyopathie modérée à 83 mois	LMC 50/M		négatif	très vraisemblable, l'interféron est arrêté surtout pour cholestase et réveil de neuropathie

CONCLUSION :

Les maladies auto-immunes nécessitant l'arrêt de l'interféron restent rares

Récapitulation des patients présentant des auto-anticorps sans expression clinique

42 patients présentent des auto-anticorps, dont 14 dès le début de traitement par interféron-alpha et 14 non précisés en début de traitement

Numéro du patient	pathologie initiale âge, sexe	les auto-anticorps	titre	durée de traitement en mois à l'apparition de l'auto-anticorps
1	LMC - 35/F	antithyroglobuline antinoyaux (homogène - gros points)	186 1/640	24 48
25	LMC - 32/F	antinoyaux (moucheté - nucléolaire) anti-ADN natif	1/500 IgM : 52	J1
55	LMC - 64/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	3
60	LMC - 70/M	antimuscles lisses icc	faiblement positifs 7,8 (N < 3,5)	6 24
70	MM - 41/F	antimuscles lisses	faiblement positifs	24
73	MM 68/F	antinoyaux (homogène) anti-ADN	1000 IgG : 47 IgM : 120	36 36
74	MM - 37/F	antinoyaux (homogène)	1/500	J1
76	MM - 73/F	antimicrosomes	600	J1
78	MM 76/F	antinoyaux (homogène) anti-ADN natif	1/500 IgM : 106	36 48
87	MM - 70/F	antimicrosomes	400	J1
95	MM - 67/F	antimuscles lisses	faiblement positifs	12
102	dyscrasie lymphoplasmo- cytaire atypique 65/F	coombs direct	++	30
104	MM - 48/M	FR	113	30
105	MM - 54/M	FR	67	12
114	MM - 64/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	3
115	MM - 72/M	antinoyaux (homogène)	1/160	6
127	MM - 64/M	antinoyaux (homogène)	1/500	6
128	MM - 57/M	hypocomplémentémie	CH 50 : 285	6
130	amylose primitive 47/M	antinoyaux (gros points)	1/500	6
133	LAT 75/F	antimuscule lisse antimucine gastrique	faiblement positifs fortement positifs	6 24
135	LAT 46/F	antinoyaux (moucheté) anti-ADN natif	1/500 puis 1/1000 IgG : 27 IgM : 46	J1 puis 18 18
141	LAT - 78/M	antimuscles lisses	fortement positifs	72
142	LAT 53/M	antinoyaux (gros points) antimuscles lisses	1/500 fortement positifs	84 72
144	LAT - 65/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	96
145	LAT - 63/M	antinoyaux (nucléolaire)	1/160	J1
146	LAT - 50/M	antithyropéroxydase	151	24
148	LAT - 62/M	antinoyaux (moucheté)	1/160	J1
156	LAT 63/M	antinoyaux antimuscles lisses	1/500 fortement positifs	12 J1
157	LAT - 70/M	antimuscles lisses	fortement positifs	12
159	LAT - 63/M	antinoyaux (moucheté)	1/160	132
160	LAT - 53/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	12
165	LAT - 64/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	12
166	LAT 65/M	antinoyaux (homogène) WR	1/640 64	24 24
168	LAT - 64/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	12
175	LNH - 60/F	antimuscles lisses	fortement positifs	J1
185	LNH 80/M	antimuscles lisses hypocomplémentémie	faiblement positifs CH 50 : 350 C4 : 0,03	J1 J1
207	Th. E - 56/F	antimuscles lisses	faiblement positifs	48
209	SM 60/F	FR WR coombs direct	210 256 +de type antiglobu- line avec des Ac anti- GR de type anti-C	J1 J1 J1
210	PTI 73/F	antimuscles lisses anti-TG FR hypocomplémentémie	faiblement positifs 2 234 107 CH 50 < 50 C3c : 0,81 C4 < 0,12	J1 J1 J1 J1
214	SM - 56/M	antimuscles lisses anti-TPO	faiblement positifs 121	J1 J1
215	SM - 63/M	antimuscles lisses	faiblement positifs	3
219	mastocytose - 70/M	antimuscles lisses	fortement positifs	J1

Récapitulation des patients présentant des auto-anticorps avec manifestations cliniques dysimmunitaires

51 patients présentent des auto-anticorps dont 16 dès le bilan initial et 13 non précisés en début de traitement

numéro du patient	pathologie initiale âge, sexe	les auto-anticorps	titre	durée du traitement en mois à la détection des auto-anticorps	manifestations dysimmunitaires et durée du traitement en mois à leur apparition
3	LMC 38/F	antinoyaux (moucheté)	1/500	36	phénomène de Raynaud à 30 mois spondylarthropathie séronégative à 36 mois
		anti-ADN	IgG : 104 IgM : 120	36	
		antimuscles lisses	positifs	24	
5	LMC 58/F	antinoyaux (homogène) anti-ADN	1/1000 IgM : 133	J1 J1	dysthyroïdie biphasique hyperthyroïdie à 3 mois et hypothyroïdie à 8 mois
6	LMC 60/F	antinoyaux (moucheté) anti-ADN anti-TG anti-TPO	1/500 IgM : 75 430 287	12 mois 12 mois 12 mois 15 mois	Syndrome de Raynaud avec épanchement péricardique suivi rapidement d'une insuffisance cardiaque gauche à 15 mois. (antécédents d'insuffisance aortique modérée)
7	LMC 48/F	antinoyaux (homogène) anti-ADN	1/500 IgM : 200	12 mois 12 mois	Phénomène de Raynaud à 12 mois
9	LMC 45/F	antimuscles lisses anti-TPO antinoyaux (moucheté) anti-ADN	positifs 262 1/500 1/1000 IgM : 108	3 mois 3 mois 6 mois 12 mois 6 mois	acrosyndrome à 4 mois
11	LMC 46/F	antimuscles lisses FR WR	positifs positifs+++ 121 64 128	J1 36 mois 36 mois 24 mois 36 mois	polyarthralgie à 36 mois
13	LMC 50/F	antimitochondrie anti-TG	> 500 152	36 mois 36 mois	hyperthyroïdie à 36 mois (antécédents de petit goitre euthyroïde)
21	LMC 70/F	coombs direct ++ à spécificité antiglobuline	++	12 mois	anémie hémolytique à 12 mois
23	LMC 56/F	antimitochondrie anti-ENA	1/1600 +	J1 J1	gonalgie bilatérale depuis le 3ème mois de traitement
24	LMC 28/F	antimuscles lisses coombs direct à spécificité antiglobuline agglutinines froides antinoyaux (moucheté)	positifs +++ +++ 1/500	6 mois 6 mois 12 mois	sarcoïdose et hémolyse intravasculaire à 12 mois
26	LMC 65/F	anti-TPO	1637 14428	J1 24 mois	hypothyroïdie franche à 24 mois (antécédents d'hypothyroïdie fruste)
27	LMC 43/F	antinoyaux (homogène) anti-ADN antimuscles lisses coombs direct à spécificité antiglobulines et anti-complément agglutinines froides	1/100 000 IgM : 131 faibl. positifs ++ +	60 mois 60 mois 60 mois 66 mois 66 mois	polyarthralgie à 60 mois
30	LMC 31/M	icc antinoyaux (moucheté)	10,3 n<5,3 1/160	6 mois 30 mois	sécheresse cutanée à 30 mois
33	LMC 39/M	antimuscles lisses	faibl. positifs	J1	acrosyndrome à 12 mois
35	LMC 64/M	anticentromères antinoyaux (centromère)	+++ 1/10 240	J1 12 mois	sécheresse cutanéomuqueuse et syndrome de Raynaud à 6 mois aggravation d'une sclérodémie à 12 mois
39	LMC 68/M	antinoyaux (gros pts) antimuscles lisses	1/500 faibl. positifs	6 mois 12 mois	hypothyroïdie biologique à 12 mois
41	LMC 40/M	antimuscles lisses antinoyaux (nucléaires)	positifs+++ 1/160	3 mois 12 mois	psoriasis à 6 mois

Récapitulation des patients présentant des auto-anticorps avec manifestations cliniques dysimmunitaires (suite)

numéro du patient	pathologie initiale âge, sexe	les auto-anticorps	titre	durée du traitement en mois à la détection des auto-anticorps	manifestations dysimmunitaires et durée du traitement en mois à leur apparition
43	LMC 30/M	antimuscles lisses coombs direct à spécificité anticomplément anticardiolipines agglutinines froides	très positifs ++ +	60 mois 54 mois 60 mois 54 mois	anémie hémolytique avec tableau clinique de maladie sérique à 66 mois
44	LMC 56/M	antimuscles lisses	positifs+++	12 mois	diabète insulino-dépendant à 12 mois
45	LMC 44/M	antimuscles lisses	faibl. positifs positifs ++	J1 36 mois	porphyrie cutanée tardive à 6 mois
46	LMC 30/M	hypocomplémentémie	CH 50 = 385	36 mois	hypothyroïdie fruste à 24 mois et phénomène de Raynaud à 36 mois
47	LMC 28/M	antinoyaux (moucheté) anti-ADN anticardiolipines anti-TG	1/500 IgM 120 IgG 36 douteux 103	12 mois 12 mois 6 mois 12 mois	péricardite à 6 mois
56	LMC 59/M	antimuscles lisses	positifs	3 mois	hypothyroïdie biologique
65	LMC 44/M	antinoyaux (moucheté)	1/640	6 mois	décollement péricardique à 6 mois
67	MM 68/F	antinoyaux (motte) anticardiolipines anti-ADN anti-TPO anti-TG	1/500 IgM 69 IgA 29 IgG 34 IgM 132 639 4937 3393 3360	6 mois 12 mois 12 mois 12 mois 18 mois 24 mois 30 mois	livido réticulaire à 6 mois et hypothyroïdie fruste à 18 mois
69	MM 53/F	antirécepteurs anti-TSH	397	27 mois	<u>dysthyroïdie biphasique</u> hyperthyroïdie à 21 mois hypothyroïdie à 27 mois
72	MM 51/F	antithyroïdes antithyroblobulines antimicrosomes	+ ++ 800 1600 1600 6400	J1 6 mois J1 6 mois J1 6 mois	<u>dysthyroïdie biphasique</u> hyperthyroïdie à 6 mois hypothyroïdie à 24 mois
83	MM 76/F	antimuscles striés antinoyaux (homogènes) anti-ADN antimuscles lisses	faibl. positifs 1/500 IgG 132 positifs +++	J1 12 mois 12 mois 12 mois	périarthrite scapulo-humérale à 12 mois
88	MM 41/F	antinoyaux (nucléolaire) anti-ADN	IgM > 124	12 mois 12 mois	hypothyroïdie à 6 mois SPID à 12 mois (antécédents de douleurs rhumatismales avec composante psychiatrique)
94	MM 59/F	coombs direct	+ à spécificité antiglobuline et anti-compl.	6 mois	polyarthralgie à 12 mois
103	MM 48/M	antinoyaux (homogène) anti-ADN anti-TG	1/500 IgG > 100 IgM > 100 IgA > 100 12 135	3 mois 3 mois 30 mois	hypothyroïdie biologique à 30 mois
108	MM 58/M	antimitochondrie antithyroïdie antimicrosomes	+ + +++ 1/6 400 1/10 240	J1 J1 3 mois J1 3 mois	hypothyroïdie fruste à 3 mois
116	MM 72/M	antimuqueuse gastrique antinoyaux (homogène)	++ 1/500	3 mois 12 mois	polyarthralgies à 24 mois

Récapitulation des patients présentant des auto-anticorps avec manifestations cliniques dysimmunitaires (suite)

numéro du patient	pathologie initiale âge, sexe	les auto-anticorps	titre	durée du traitement en mois à la détection des auto-anticorps	manifestations dysimmunitaires et durée du traitement en mois à leur apparition
131	LAT 53/F	antimuscles lisses	faibl. positifs	12 mois	sécheresse cutanéomuqueuse à 36 mois et SPID à 48 mois
138	LAT 52/F	antimitochondries	positifs à 50	60 mois	SPID à 84 mois
143	LAT 61/M	antimuscles lisses	faibl. positifs	36 mois	diabète à 65 mois
152	LAT 67/M	antimuscles lisses FR	faibl. positifs 164 120	J1 6 mois 24 mois	psoriasis en goutte à 12 mois
154	LAT 53/M	antimuscles lisses antinoyaux (moucheté)	faibl. positifs 1/500	60 mois 60 mois	SPID à 108 mois
161	LAT 55/M	antimuscles lisses	positifs +++	6 mois	SPID à 6 mois
174	LNH 70/F	anti-TPO	2 087	36 mois	hypothyroïdie biologique à 39 mois
182	LNH 65/F	antimuscles lisses antinoyaux (moucheté) anti-ADN antimitochondries d'aspect atypique	faibl. positifs 1/2000 1/64000 1/10240 IgG 18 IgM 24 1/200 1/100	J1 12 mois 36 mois 48 mois 36 mois 48 mois 36 mois 48 mois	syndrome de Raynaud à 12 mois douleur de type sciatique à 24 mois
190	LNH 70/M	anticardioline	douteux	J1	acroarthralgie à 12 mois
203	Th E 55/F	antithyroïde antimicrosomes anti-TG antimitochondries	faibl. positifs 1/400 1/400 1/800 1/100	12 mois 12 mois 12 mois 24 mois 24 mois	hyperthyroïdie biologique à 12 mois de traitement et clinique à 36 mois acrosyndrome à 6 mois
211	PTI 18/F	hypocomplémentémie icc cryoglobulinémie	CH 50 : 180 9,8 faibl. positifs	12 mois 48 mois 24 mois	polyarthralgie à 84 mois
213	SM 58/M	FR WR antinoyaux (moucheté) anti-ADN	78,8 64 1/160 IgG 24 IgM 109	J1 J1 6 mois 6 mois	hypothyroïdie à 3 mois périarthrite scapulo-humérale à 6 mois
217	SE 32/M	antimuscles lisses FR icc anticardiolipines agglutinines froides	positifs +++ 88,3 9,5 29 avec isotype IgG à 24 1/2	J1 J1 J1 36 mois 36 mois	syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale à 36 mois
218	Mastocytose 77/M	antimuscles lisses antinoyaux (homogène) anti-TG	positifs +++ 1/500 5555	6 mois 12 mois 12 mois	hypothyroïdie fruste à 14 mois
221	SE 55/M	anticardiolipines	24	12 mois	spondylarthropathie séronégative et syndrome de Raynaud à 48 mois
222	SE 54/M	antimuscles lisses antithyroïde antimicrosomes antinoyaux (moucheté)	faibl. positifs faibl. positifs 1/400 1/500	J1 J1 J1 24 mois	aggravation de diabète à 3 mois et SPID à 48 mois

BIBLIOGRAPHIE

1. ABDI E.A., GIA-KAHN N., LUDWIG R.N., DICKOUT W.J.
Pulmonary sarcoïdosis following interferon therapy for advanced renal cancer.
Cancer, 1987 ; 59 : 896-900.
2. ABEL E.A., DI CICCIO L.M., ORENBERG E.K.
Drugs in exacerbation of psoriasis.
J. Am. Acad. Dermatol., 1986, 15 : 1007-1022.
3. ANDRIANI A., BIDAS M., CALLEA V., DE RENZO A., CHIURAZZI F.,
MARCENO R., MUSTO P., ROTALI B.
Auto-immune hemolytique anemia during interferon treatment in nine patients
with hematological diseases.
Haematologica, 1996, 81 (3) : 258-260.
4. AOKI N., SIEGFRIED M., LEFER A.M.
Anti-EDRF effect of tumor necrosis factor in isolated, perfused cat carotid
arteries.
Am. J. Physiol., 1989, 256 : 1509-1512.
5. ARSLAN M., OZYILKAN E., KAYHAN B., TELATAR H.
Raynaud's phenomom associated with alpha interferon therapy.
J. Intern. Med., 1994 ; 235 : 503.
6. AVERBUCH S.D., AUSTIN H.A., SHERWIN S.A., ANTONOUYCH T.,
BUNN P.A., LONGO D.L.
Acute interstitial nephritis with nephrotic syndrome following recombinant
leukocyte A interferon therapy for mycosis fungoides.
N. Engl. J. Med., 1984, 310 : 32-35.
7. BALLIGAND J.L., UNGUREANU D., KELLYR A., et al.
Abnormal contractile fonction due to the induction of nitric oxyde synthesis in
rat cardiac myocytes following exposure to activated macrophage-conditioned
medium.
J. Clin. Invest., 1993, 91 : 2314-2319.
8. BARDINET T.
Les papyrus médicaux de l'Egypte pharaonique.
Libraire Fayard, 1995.
9. BARKER J.N.
The physiopathology of psoriasis.
Lancet, 1991, 338 : 227-230.

10. BARON S. et coll.
The interferons : mechanisms of action and clinical applications.
J.A.M.A., 1991, 266 : 1375-1383.
11. BATOCCHI A.P., EVOLI A., SERVIDEI S., PALMISANI M.T. APOLLO F.
TONALI P.
Myasthenia gravis during interferon alpha therapy.
Neurology, 1995 ; 45 : 382-383.
12. BEGAUD B., EVREUX J.C., JOUGLARD J., et coll.
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de
la méthode en France.
Thérapie, 1985, 40 : 111-118.
13. BENDER C., MONTI E., KERR M.
Potential mechanisms of interferon neurotoxicity.
Cancer Practice, 1966, 4 : 35-39.
14. BERESINI M.H., LEMPert M.J., EPSTEIN L.B.
Overlapping polypeptide induction in human fibroblasts in response to
treatment with interferon-alpha, interferon-gamma, interleukin I alpha, interleukin
I beta and tumor necrosis factor.
J. Immunol., 1988, 140 : 485-492.
15. BERRIS P., FEINMAN V.
Thyroid dysfunction and liver injury following alpha-interferon treatment of
chronic viral hepatitis.
Dig. Dis. Sci., 1991, 36 : 1567-1660.
16. BILLARD C., SIGAUX F., WIETZERBIN J.
Interferon alpha in vivo enhances tumor necrosis factor receptor levels on hairy
cells.
J. Immunol., 1990 ; 145 : 1713-1718.
17. BISOT-LOCARD S., BORNET H., ROUSSET H., CORTEY-BOËNNEC M.L.,
VINDIMIAM M., BONNEVIAL L., et al.
Rôle du VHC dans l'étiologie des thyroïdites auto-immunes dans la région
Rhône-Alpes.
Gastro-Enterol. Clin. Biol., 1995, 19 A 127 (résumé).
18. BLALOCK J.E.
Production of peptide hormones and neurotransmitters by the immune system.
Chem. Immunol., 1992, 52 : 1-24.

19. BLUM L., SERFATY L., WATTIAUX M.J., PICARD O., CABANE J., IMBERT J.C.
Nodules hypodermiques sarcoïdiques au cours d'une hépatite virale C traitée par interféron alpha 2b.
Rev. Med. Int., 1993, 14 : 1161.
20. BOJIC I., LILIC D., RADOJCIC C., MIJUSKOVIC P.
Deterioration of mixed cryoglobulinemia during treatment with alpha interferon 2a.
J. Gastroenterol., 1994 ; 29 : 369-371.
21. BONDU F., JORGENSEN C., BOLOGNA C., SANY J.
Rôle de l'interféron-alpha dans l'induction ou l'aggravation de la polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Rhum. Mal. Ostéoartic. 1993, 10 : 639.
22. BORDEN E.C.
Lymphokines and cytokines as cancer treatment, immunotherapy realized.
Cancer, 1990 ; 65 : 800-814.
23. BOTTAZZO G.F., PUJOL-BORREL R., HANAFUSA T., FELDMANN M.
Role of aberrant HLA-DR expression and antigen presentation in induction of endocrine autoimmunity.
Lancet, 1983 ; 11 : 1115-1118.
24. BRULE C.
Polychondrite atrophiante et arthrites diverses.
Principes de Médecine Interne, HARRISON Tr., Ed. Flammarion, 1995 :
p. 1487.
25. BUNN P.A., FOON F.A., IHDE D.C. et coll.
Recombinant leukocyte A interferon : an active agent in advanced cutaneous T-cell lymphomas.
Ann. Intern. Med., 1984 ; 101 : 484-487.
26. BURMAN P., TOTTERMAN T.H., OBERG K., KARLSSON F.A.
Thyroid auto-immunity in patients on long term therapy with leucocyte-derived interferon.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 1986, 63 : 1086-1090.
27. CANTELL K., HIRVONEN S.
Preparation of human leukocyte interferon for clinical use.
Texas Reports on Biology and Medicine, 1977 ; 35 : 138-144.

28. CASALI P., NOTKINS A.L.
CD5+ B lymphocytes, polyreactive antibodies and the human B-cell repertoire.
Immunol. Today, 1989 ; 10 : 364-368.
29. CASTELNAU C., BENELHADJ S., MARCELLIN P., COLAS-LINHART N.,
POUTEAU M., ERLINGER S., et al.
Prévalence des thyroïdites auto-immunes chez les malades atteints d'hépatite
chronique C non traités.
Gastro-Enterol. Clin. Biol., 1995, 19 : 91 (résumé).
30. CELLI E.
Importance des phénomènes dysimmunitaires au cours du traitement de la
leucémie myéloïde chronique par l'interféron alpha. 146 p.
Thèse de Doctorat en médecine, 1994. Université Henri Poincaré, Nancy I.
n°174.
31. CHANY C.
L'interféron.
Gaz. Méd., 1986 ; 93 : 41-45.
32. CHAZERAIN P., MEYER O., RIBARD P., DE BANDT M.,
MECHELANY C., MARCELLIN P., et al.
Trois cas de polyarthrite survenant au cours d'un traitement par interféron-alpha
recombinant.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic., 1992, 59 : 303-309.
33. CHEN L.K., MATHIEU-MAHUL D., BACH F.H., DAUSSET J.,
BENSUSSAN A., SASPORTES M.
Recombinant interferon alpha can induce rearrangement of T-cell antigen receptor
alpha chain genes and maturation to cytotoxicity in T-lymphocyte clones in
vitro.
Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 1986, 83 : 4887-4889.
34. CHEDIN P., CHANSON P.H., DURANTEAU L., GUILLAUSSEAU P.J.,
LUBETZKI J.
Dysthyroïdies chez les malades traités par interféron alpha.
Presse Med., 1994, 23 (36) : 1659-1663.
35. CHRISTIAN B., DERRIENNIC X., GUILHOT F.
Sarcoïdose au cours d'une leucémie myéloïde chronique traitée par interféron
alpha 2b.
Rev. Med. Int., 1992, 13 S : 462 (résumé).

36. CONLON K.C., URBA W.J., SMITH J.W., LONGO D.L., CLARK J.O.
Exacerbation of symptoms of auto-immune disease in patients receiving alpha interferon therapy.
Cancer 1990 ; 65 : 2237-2242.

37. CORBILLET V.
Développement d'anticorps anti-interféron alpha au cours des traitements par interféron alpha recombinants : fréquence et répercussion en pathologie cutanée.
91 p. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Nantes. 1994.

38. DANIELS H.M., MEAGER A., EDDLESTON A.L.W., ALEXANDER G.J.M., WILLIAM R.
Spontaneous production of tumor necrosis factor and interleukin-1B during interferon alpha treatment of chronic HBV infection.
Lancet, 1990, 335 : 875-877.

39. DEYTON L.R., WALKER R.E., KOVACS J.A., HERPIN B., PARKER M., MASUR H., et al.
Reversible cardiac dysfunction associated with interferon alpha therapy in AIDS patients with kaposi's sarcoma.
N. Engl. J. Med., 1989, 321 : 1246-1249.

40. DORR R.T.
Interferon α in malignant and viral diseases. A review.
Drugs, 1993, 45 (2) : 177-211.
Br. J. Dermatol., 1989, 121 : 543-544.

41. DUMAS J.C., GIROUX M., TEIXEIRA M.G., PUEL J., WAYSBORT A.
Etude du passage transplacentaire de l'interféron alpha-2a sur le modèle du cotylédon perfusé.
Thérapie, 1993, 48 : 73-75.

42. DUPONT J., ORGIAZZI J., GURGER A.
Maladies auto-immunes et traitement par interféron alpha : revue de la littérature, à propos d'un cas d'hyperthyroïdie.
Rev. Med. Int., 1993 ; 14 : 93-99.

43. ELLISON G.W.
Multiple sclerosis : why .
Biomed. Pharmacol. Ther., 1989, 43 : 327-333.

44. ELKON K.B., HUGUES G.R.V., CATOVSKY D., et al.
Hairy cell leukemia with polyarteritis nodosa.
Lancet, 1979, 2 : 280-282.

45. EVERETT E.T., SCORNIC J.C., DAVIS G., KAO K.J.
Induction of erythrocyte HLA expression during interferon treatment and HIV infection.
Hum. Immunol., 1990, 29 : 14-22.
46. FABRIS P., BETTERLE C., FLOREANI A., GREGGION A., LAZZARI F.
Development of type I diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis.
Lancet, 1992 ; 340 (8 818) : 548.
47. FARCET J.P., WESCHLER J., WIRQUIN V., et al.
Vasculitis in hairy cell leukemia.
Arch. Intern. Med., 1987, 147 : 660-664.
48. FATTOVITCH G. et al.
A survey of adverse events in 11 241 patients with chronic viral hepatitis treated with alpha interferon.
J. Hepatology, 1996 ; 24 : 38-47.
49. FENTIMAN I.S., BALKWILL F.R., THOMAS B.S., RUSSEL M.J., TODD I. BOTTAZZO G.F.
An autoimmune etiology for hypothyroidism following interferon therapy for breast cancer.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1988 ; 24 : 1299-1303.
50. FIGLIN R.A., DE KERNINA J.B., MUKAMEL E., PALLERONI A., IRTI L.M., SARNA G.P.
Recombinant interferon alpha-2 in metastatic renal cell carcinoma : assessment of antitumor activity and anti-interferon antibody formation.
J. Clin. Oncol., 1988, 6 : 1604-1610.
51. FIGLIN R.A., ITRI L.
Anti-interferon antibodies : a perspective.
Semin. Hematol., 1988, 25 (3) 3 : 9-15.
52. FINKEL M.S., ODDIS C.V., JACOB T.D., WATKINS S.C., HATTLER B.G., SIMMONS R.L.
Negative inotropic effects of cytokines on the heart mediated by nitric oxide.
Science, 1992, 257 : 387-389.
53. FONSECA V., THOMAS M., DUSHEIKO G.
Thyrotropin receptor antibodies following treatment with recombinant alpha-interferon in patients with hepatitis.
Acta. Endocrinol. (Copenh.), 1991, 125 : 491-493.

54. FOON K.A., MALUISH A.E., ABRAMS P.G., WRIGHTINGTON S., STEVENSON H.C., ALARIF A. et coll.
Recombinant leukocyte A interferon therapy for advanced hairy cell leukemia : therapeutic and immunologic results.
Am. J. Med., 1986 ; 80 : 351-356.
55. FRIDMAN W.H., GRESSER I., BANDU M.T., AGUET M.N., NEAU-PORT-SAUTES C.
Interferon enhances the expression of Fc-gamma receptors.
J. Immunol., 1980, 124 : 2436-2441.
56. FRIEDMAN R.L., STARK G.R.
Alpha-interferon-induced transcription of HLA and metallothionine genes containing homologous upstream sequences.
Nature, 1985, 314 : 637-639.
57. GABRIEL S.E., CONN D.L., PHYLIKI R.L., et al.
Vasculitis in hairy cell leukemia : review of literature and consideration of possible pathogenic mechanism.
J. Rheumatol., 1986, 13 : 1667-1671.
58. GALABRU J. et coll.
Interféron : action antivirale et effets biologiques.
Bull. Inst. Pasteur, 1984 ; 82 : 283-334.
59. GAUCHAT J.F., GASCAN H., RONCAROLO M.G., ROUSSET F., PENE J., DEVRIES J.E.
Regulation of human IgE synthesis : the role of CD4+ and CD8+ T-cells and the inhibitory effects of interferon-alpha.
Eur. Respir. J., 1991, 4 (suppl. 13) : 31s-8s.
60. GAUCI L.
Management of cancer patients receiving interferon alpha-2a.
Int. J. Cancer, 1987, 1 : 21-30.
61. GELLER S.
Statistique.
Masson, 1983, 4ème édition.
62. GILES C.M., WALPORT M.J., DAVID J., DARKE C.
Expression of MHC class I determinants on erythrocytes of SLE patients.
Clin. Exp. Immunol., 1987, 69 : 368-374.

63. GISSLINGER H., GILLY B., WOLOSZCZUK W., MAYR W.R., HAVELEC L., LINKESCH W.
Thyroid auto-immunity and hypothyroidism during long-term treatment with recombinant interferon-alpha.
Clin. Exp. Immunol., 1992, 90 : 363-367.
64. GOEDERT J.J., NEEFE J.R., SMITH F.S., et al.
Polyarteritis nodosa, hairy cell leukemia and splenosis.
Am. J. Med., 1981, 71 : 323-326.
65. GORDON B.R., COLEMAN M., KOHEN P., et al.
Immunologic abnormalities in myelofibrosis with activation of the complement system.
Blood, 1981, 58 : 904-910.
66. GOREZ E., NAKIB I., DELISLE M.J., LARBRE H., DELEMER B., SCHWARTZ C., et al.
Prévalence des anticorps antiviral de l'hépatite C chez 199 patients atteints de maladies thyroïdiennes auto-immunes.
Gastro-Enterol. Clin. Biol., 1995, 19, A 182 (résumé).
67. GORI A., CAREDDA F., FRANZETTI F., RIDOLFO A., RUSCONI A., MORONI M.
Reversible diabetes in patients with AIDS-related kaposi's sarcoma treated with interferon alpha-2a.
Lancet, 1995, 345 : 1438-1439.
68. GOTTLIEB A.B.
Immunologic mechanisms in psoriasis.
J. Am. Acad. Dermatol., 1988, 18 : 1376-1380.
69. GRAU G.E., ROUX-LOMBARD P., GYSLER C., LAMBERT P.H., DAYER J.M., GUILLEVIN L.
Serum cytokine changes in systemic vasculitis.
Immunology, 1989, 68 : 196-198.
70. GRESSER I.
Antitumor effects of interferon preparations in mice.
J. Natl. Cancer Inst., 1970 ; 45 : 365-374.

71. GRUNFELD C., KOTLER D.P., SHIGENAGA J.K., DOERRLER W., TIERNCY A.
Circulating interferon-alpha levels and hypertriglyceridemia in the acquired immunodeficiency syndrome.
Am. J. Med., 1991, 90 : 154-162.
72. GUERCI A.P., GUERCI B., LEVY-MARCHAL C., ONGAGNA J., ZIEGLER O., CANDILOROS H., et al.
Onset of insulin-dependant diabetes mellitus after interferon-alpha therapy for hairy cell leukaemia.
Lancet, 1994, 343 : 1167-1168.
73. HARLE J.R., DISDIER J., PELLATIER J., AZULAY J.P., PERREARD M., WEILLER P.J., et al.
Dramatic worsening of hepatitis C virus-related cryoglobulinemia subsequent to treatment with interferon alpha.
JAMA, 1995, 274 : 126.
74. HASLER F.
Immunoreactive circulating alpha-interferon in rheumatoid arthritis.
Br. J. Rheum., 1990, 29 : 315-316.
75. HERBERMAN R.R., ORTALDO J.R., BONNARD G.D.
Augmentation by interferon of human natural and antibody-dependant cell-mediated cytotoxicity.
Nature, 1979, 277 : 221-223.
76. HERTZOG P.J., WRIGHT A., HARRIS G., LINNANE A.W., MACKAY I.R.
Intermittent interferonemia and interferon responses in multiple sclerosis.
Clin. Immunol. Immunopathol., 1991, 58 : 18-32.
77. HO M.
Recent advances in the study of interferon.
Pharmacol. Rev., 1982, 34 : 119-129.
78. HOMBERG J.C., ABUAF N., BERNARD O., et al.
Chronic active hepatitis associated with anti liver kidney microsome antibody type I : a second type of « auto-immune » hepatitis.
Hepatology, 1987, 7 : 1333-1339.
79. HOOKS J.J., MOUTSOPOULOS H.M., GEIS S.A. et al.
Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease.
N. Engl. J. Med., 1979, 301 : 5-8.

80. HUDDLESTONE J.R., MERIGAN T.C., OLDSTONE M.B.A.
Induction and kinetics of natural killer cells in humans following interferon therapy.
Nature, 1979, 282 : 417-419.
81. HUGUES G.R.V., ELKON K.B., SPILLER R., et al.
Polyarteritis nodosa and hairy cell leukemia.
Lancet, 1979, 1 : 678.
82. IMAGAWA A., ITOH N., HAMAFUSA T., ODA Y., WAGURI M., MIYAGAUVA J.I., et al.
Auto-immune endocrine disease induced by recombinant interferon alpha therapy for chronic active type C hepatitis.
J. Clin. Endocrinol. Metabol., 1995, 80 : 922-926.
83. ISAACS A., LINDENMANN J.
Virus interference : I. The interferon.
Proc. R. Soc. Land. (Biol.), 1957 ; 147 : 258-267.
84. JADOUL M., PIESSEVAUX H., FERRANT A., COSYNS J.P., VAN YPERSELE DE STRIHOUC.
Renal thrombotic microangiopathy in patients with chronic myelogenous leukemia treated with interferon alpha-2b.
Nephrol. Dial. Transplant., 1995, 10 : 111-113.
85. JONES G.J., ITRI L.M.
Safety and tolerance of recombinant interferon α -2a (ROFERON A) in cancer patients.
Cancer, 1986 ; 57 : 1709-1715.
86. KAHN A.
De la membrane au noyau, un couplage direct entre des récepteurs de cytokines et la machinerie transcriptionnelle.
Médecine/Science, 1994 ; 10 : 202-205.
87. KANAYAMA Y., INARIBA T.K., NEGORO N., AKAMURA M., TAKEDA T. INOUE T.
Possible involvement of interferon alpha in the pathogenesis of fever in systemic lupus erythematosus.
Ann. Rheum. Dis., 1989, 48 : 861-863.
88. KARLSSON-PARRA A. et al.
Auto-antibodies to epithelial cells in patients on long term therapy with leucocyte derived interferon alpha.
Clin. Exp. Immunol., 1990 ; 81 : 72-75.

89. KHAN B.A., GORDON S.C.
Development of diabetes during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis.
Am. J. Gastro-Enterol., 1994 ; 89 : 1736.
90. KIELY P.D., BRUCKNER F.E.
Acute arthritides following interferon alpha therapy.
Br. J. Rheumatol., 1994, 33 : 502-503.
91. KIM T., KANAYAMA Y., NEGORO M., OKAMURA M., TAKEDA T., INQUE T.
Serum levels of interferon in patients with systemic lupus erythematosus.
Clin. Exp. Immunol., 1987, 70 : 562-569.
92. KIRSNER R.S., ANHALT G.J., KERDEL F.A.
Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus.
Br. J. Dermatol., 1995, 132 : 474-178.
93. KNOP J., STREMMER R., TABORSKI U., FREITAG W., DE MAEYER-GUIGNARD J., MACHER E.
Inhibition of the T suppressor circuit of delayed-type hypersensitivity by interferon.
J. Immunol., 1984, 133 : 2412-2416.
94. KOBAYASHI T., SATO Y., HASEGAWA Y., et al.
Multiple myeloma complicated by congestive heart failure following first administration of recombinant alpha interferon.
Internal med., 1992, 31 : 936-940.
95. KOIVISTO V.A., PELKONEN R., CANTELL K.
Effects of interferon on glucose tolerance and insulinsensitivity.
Diabetes, 1989, 38 : 641-647.
96. KRUG J., FRITZSCH J., AUST G.
Induction of insulin antibodies and insulin allergy under alpha-interferon treatment of renal cell carcinoma in a patient with insulin-treated diabetes mellitus : a case report.
Int. Arch. Allergy. Immunol., 1995, 106 : 169-172.
97. LANG J.H., OBERLING F., GIRON C., et coll.
Auto-immunité et déficit de l'immunité cellulaire au cours des fibroses primitives de la moelle osseuse.
Ann. Immunol. (Inst. Pasteur), 1977, 128 : 291-293.

98. LARREY D., MARCELLIN P., FRENEAUX E., PESSAYRE D., BENHAMOU J.P.
Exacerbation of multiple sclerosis after the administration of recombinant human alpha interferon.
J.A.M.A., 1989 ; 261 : 2065.
99. LAZARUS J.H., BURR M.L., MCGREGOR A.M., et al.
The prevalence and progression of auto-immune thyroid disease in the elderly.
Acta. Endocrinol., 1984, 106 : 199-202.
100. LEBON P., GIRARD S., THEPOT F., CHANY C.
The presence of alpha-interferon in human amniotic fluid.
J. Gen. Virol., 1982, 59 : 393-396.
101. LEDERER E., TRUONG L.
Unusual glomerular lesion in a patient receiving long-term interferon alpha.
Am. J. Kidney Dis., 1992, 20 : 516-518.
102. LEPOGAMP P., GHANDOUR C., LEPRISE P.Y.
Hairy cell leukemia and polyarteritis nodosa.
J. Rheumatol., 1982, 9 : 441-442.
103. LIOZON E., CRANSAC M., REMENIERAS L., CATRY-THOMAS I., VOVOR D., BORDESSOULE D.
La sarcoïdose : une nouvelle complication de traitement par l'interféron alpha.
Rev. Med. Interne, 1993, 14 : 1160.
104. LIOZON E., DELAIRE L., LACROIX P., LABROUSSE F., LY K., FAUCHAIS A.L., LOUSTAUD-RATT V., VIDAL J., LIOZON F., VIDAL E.
Syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale au cours d'un traitement par l'interféron alpha.
Rev. Med. Int., 1997, 18 : 316-319.
105. LISKER-MELMAN M., DI-BISCEGLIE A.M., USALA S.J., WEINTRAUB B., MURRAY L.M., HOOFNAGLE J.H.
Development of thyroid disease during therapy for chronic viral hepatitis with interferon alpha.
Gastroenterol., 1992, 102 : 2155-2160.
106. LOPES E.P.A., OLIVEIRA P.M., SILVA A.E., FERRAZ M.L., COSTA C., MIRANDA W., et al.
Exacerbation of type 2 diabetes mellitus during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B.
Lancet, 1994, 343 : 244.

107. LOPEZ-MORANTE A.J., SAEZ-ROYUELA F., VALERO F.C., MORAL L.Y., MARTIN LORENTE J.L., GIMENEZ C.O.
Immune thrombocytopenia after alpha-interferon therapy in a patient with chronic hepatitis B.
Am. J. Gastroenterol., 1992, 87 : 809-810.
108. MAC CARTHY D.M., KANFER E.J.
Immune thrombocytopenia and interferon alpha.
Br. Med. J., 1988, 297 (6663) : 1613.
109. MAC LAUGHLIN P., TALPAZ M., QUESADA J.R., SALEEM A. BARLOGIE B., GUTTERMAN J.U.
Immune thrombocytopenia following alpha interferon therapy in patients with cancer.
J.A.M.A., 1985 ; 254 : 1353-1354.
110. MAC NAIR A.N.B., JACYNA M.R., THOMAS H.C.
Severe haemolytic transfusion reaction occurring during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis.
Eur. J. Gastro-enterology Hepatol., 1991, 3 : 193-195.
111. MAHON F.X., FABERES C., MONTASTRUC M., REIFFERS J., et al.
High response rate using recombinant interferon-alpha in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia.
Bone Marrow Transplantation, vol 17, suppl. 3, 1996, P. S33-S37.
112. MANGAN K.F., ZIDAR B., SHADDUK R.K., ZEIGLER Z., WINKELSTEIN A.
Interferon induced aplasia : evidence for T-cell mediated suppression of hematopoiesis and recovery after treatment with horse anti-human thymocyte globuline.
Am. J. Hematol., 1985 : 19 : 401-413.
113. MANNERING G.J., DELORIA L.B.
The pharmacology and toxicity of the interferons.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1986, 26 : 455-515.
114. MARCELLIN P., POUTEAU M., BAUDIN E., et al.
Thyroid dysfunction induced by recombinant alpha interferon in patients with chronic hepatitis C. A prospective study.
Hepatology, 1991, 14 : 77 A.

115. MARCELLIN P., POUTEAU M., RENARD P., et al.
Sustained hypothyroidism induced by recombinant alpha-interferon in patients with chronic hepatitis C.
Gut., 1992, 33 : 855-856.
116. MATHIEU E., FAIN O., SITBON M., THOMAS M.
Diabète auto-immune après traitement par interféron alpha.
Presse Med., 1995, 24 : 238.
117. MAYER W.J., HESS G., GERKEN G., et al.
The treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha interferon induced auto-antibodies not specific for auto-immune chronic hepatitis.
Hepatology, 1989, 10 : 24-28.
118. MEKKAKIA B. H., MARCELLIN P., COLAS-LINHART N.,
CASTELNAU C., BUYCK D., ERLINGER S., BOK B.
Histoire naturelle des dysthyroïdies survenant sous interféron dans le traitement des hépatites chroniques C.
Annales d'Endocrinol., Paris, 1996, 57 : 419-427.
119. MEURS E.
L'interféron : données récentes sur sa biosynthèse et son action biochimique.
Bull. Inst. Pasteur, 1980 ; 78 : 175-212.
120. MONTASTRUC M., REIFFERS J., BILHOU-NABERA C., MARIT G.,
BERNARD P., CONY-MAKHOUL P., GHARBI M.J., BROUSTET A.
Recombinant interferon alpha as initial treatment for chronic myelogenous leukemia.
Chronic Myeloid Leukemia, 2ND Int., Conf. Bologna, Italy, oct., 4-7, 1992,
p. 103.
121. N. A.
Interferon in chronic myelogenous leukemia.
Br. J. Hospital. Med., 1988, 40 (1) : p. 77.
122. NAGATA S., TAIRA H., HALL A. et al.
Synthesis in *E. Coli* of a polypeptide with human leukocyte interferon activity.
Nature, 1980 ; 284 : 316-320.
123. NGUYEN C., MISERY L., TIGAUD J.D., PETIOT A., FIERE D.,
FAURE M., CLAUDY A.
Psoriasis induit par l'interféron alpha. A propos d'une observation.
Annales de Médecine Interne, 1996, 147 : 519-520.

124. NICLOLOFF B.J.
Interferons and psoriasis.
Dermatologica, 1987, 175 : 1-4.
125. ORGIAZZI J., THIVOLET C., MADEC A.M.
Auto-immunité et thyroïde.
Encycl. Med. Chir., 1991, 10 002 G 10. Endocrino-nutrition.
126. PAPO T.
Manifestations autoimmunes induites ou aggravées par l'interféron alpha. 72 p.
Thèse pour le doctorat en médecine. 1991. Université René Descartes. Faculté de médecine Cochin, Port Royal.
127. PAPO T., MARCELLIN P., BERNUAU J., DURAND F., POYNARD T., BENHAMOU J.P.
Auto-immune chronic hepatitis exacerbated by alpha interferon.
Ann. Int. Med., 1991.
128. PAPO T., PIETTE J.C., LE THI HUONG D.U., GODEAU P.
Interferon alpha et auto-immunité.
Ann. Med. Int., 1993, 144 : 357-366.
129. PATERON D., HARTMMAN D.J., DUCLOS-VALLE J.C., JOUANOLLE H BEAUGRAND M.
Latent auto-immune thyroid disease in patients with chronic HCV hepatitis.
J. Hepatol., 1992, 16 : 244-245.
130. PETERS M., WALLING D.M., KELLY K., DAVIS G.L., WAGGONER J.G., HOOFNAGLE J.H.
Immunologic effects of interferon alpha in man : treatment with human recombinant interferon alpha supresses in vitro immunoglobulin production in patients with chronic type B hepatitis.
J. Immunol., 1986, 137 : 3147-3152.
131. PETER M., AMBRUS J.L., SHELEZNYAK A., WALLING D., HOOFNAGLE J.H.
Effects of interferon-alpha on immunoglobulin synthesis by human B cells.
J. Immunol., 1986, 137 : 3153-3157.
132. PETSKA S.
Interferon : A decade of accomplishments, foundations of the future in research and therapy.
Semin. Hematol., 1986 ; 23 (3 suppl.) : 27-37.

133. PICHERT G., JOST L.M., FIERZ W., STAHEL R.A.
Clinical and immune modulatory effects of alternative weekly interleukin-2 and interferon alpha-2 in patients with advanced renal cell carcinoma and melanoma.
Br. J. Cancer, Vol. 63, 1991, p. 287-292.
134. PREBLE O.T., ROTHKO K., KLIPPEL J.H., FRIEDMAN R.M.,
JOHNSTON M.I.
Interferon-induced 2'-5' adenylate synthetase in vivo and interferon production in vitro by lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients with and without circulating interferon.
J. Exp. Med., 1983, 157 : 2140-2146.
135. PRUMMER O., SEYFARTH C., SCHERBAUM W.A., DREES N.,
PORZSOLT F.
Interferon-alpha antibodies in auto-immune diseases.
J. Interferon Res., 1989 (9) : 67-74.
136. PRUMMER O., FRICKHOFEN N., DIGEL W., HEIMPEL H.,
PORZSOLT F.
Spontaneous interferon-alpha antibodies in a patient with pure red cell aplasia and recurrent cutaneous carcinomas.
Ann. Hematol., 1991 (62) : 2-3, 76-80.
137. QUESADA J.R., GUTTERMAN J.U.
Psoriasis and alpha interferon.
Lancet, 1986 ; II : 1466-1 468.
138. QUESADA J.R., TALPAZ M., RIOS A., KURZROCK R.
GUTTERMANN J.U.
Clinical toxicity of interferon in cancer patients : a review.
J. Clin. Oncol., 1986 : 4 : 234-243.
139. QUILICHINI R., MAZZERBO F., BAUME D., AMIEL O.,
LAFEUILLADE A., PELLEGRINO P.
Myasthenie au cours d'un traitement par l'interféron alpha.
Presse med., 1995, 24 : 1178.
140. REMENIERAS L., CRANSAC M., LIOZON E., JAUBERTEAU M.O.,
VIDAL E., BORDESSOULE D.
Autoantibodies during alpha-2b interferon (INF) therapy for hematologic malignancies in 56 patients.
Abstr. 24Th Cong. Int. Soc. Haematol., ISH, London, UK, August 23-27,
1992 ; 150.

141. RHODES J., IVANYI J., COZENS P.
Antigen presentation by human monocytes : effects of modifying major histocompatibility complex class II antigen expression and interleukin I production by using recombinant interferons and corticosteroids.
Eur. J. Immunol., 1986, 16 : 370-375.
142. ROBERT R., CHAPELAIN B., JEAN T., NELIAT G.
Interleukin-1 impairs both vascular contraction and relaxation in rabbit isolated aorta.
Biochem. Biophys. Res. Commun., 1992, 182 : 733-739.
143. RONDEAU E., SOLAL-CELIGNY P., DHERMY D., et al.
Immune disorders in agnogenic myeloid metaplasia : relations to myelofibrosis.
Br. J. Haematol., 1983, 53 : 467-475.
144. RONNBLOM L.E., ALM G.V., ÖBERG K.E.
Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon alpha treatment in a patient with a malignant carcinoïd tumor.
J. Intern. Med., 1990 ; 227 : 207-210.
145. RONNBLOM L.E., ALM G.V., ÖBERG K.E.
Autoimmune phenomena in patients with malignant carcinoïd tumors during interferon alpha treatment.
Acta Oncologica, 1991 ; 30 : 537-540.
146. RONNBLOM L.E., ALM G.V., ÖBERG K.E.
Autoimmunity after alpha interferon therapy for malignant carcinoïd tumors.
Ann. Intern. Med., 1991 ; 115 : 178-183.
147. ROOSTH J., POLLARD R.B., BROWN S.L., MEYER W.J.
Cortisol stimulation by recombinant interferon alpha 2
Neuroimmunol., 1986, 12 : 311-316.
148. SACCHI S., KANTARJIAN H., O'BRIEN S., COHEN P.R., PURCE S., TALPAZ M.
Immune-mediated and unusual complications during interferon alpha therapy in chronic myelogenous leukemia.
J. Clin. Oncology, 1995, 13 : 2401-2407.
149. SANGSTER G., KAYE S.B., CALMAN B.C., TOY J.L.
Cutaneous vasculitis associated with interferon.
Eur. J. Cancer Clin. Oncol., 1983 ; 19 : 1647-1649.

150. SARACCO G., TOUSCOZ A., DURAZZO M., et al.
Auto-antibodies and response to alpha-interferon in patients with chronic viral hepatitis.
J. Hepatol., 1990, 11 : 339-343.
151. SCHILLING P.J., KURZROCK R., KANTARJIAN H., GUTTERMAN J.U., TALPAZ M.
Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia.
Cancer, 1991 ; 68 : 1536-1537.
152. SCHLAIFER D., DUMAZER P., SPENATTO N., MIGNON-CONTE M., BROUSSET P., LUMBROSO C., et al.
Hemolytic-uremic syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia treated with interferon alpha.
Am. J. Hematol., 1994, 47 : 254-255.
153. SCHULTZ M., MULLER R., VON ZUR MULHEN A., BRABANT G.
Induction of hyperthyroidism by interferon alpha 2b.
Lancet, 1989 ; i : 1452 (letter).
154. SELBY P., HOHR J., RAYMOND J., JUDSON I., McELWAIN T.
Nephrotic syndrome during treatment with interferon.
Br. Med. J., 1985, 290 : 1180.
155. SHIMEZU Y., JOHO S., WATANABE A.
Hepatic injury after interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C.
Ann. Intern. Med., 1994, 121.
156. SHOU-NE E., SHU FANG F., YUMEI W., LI FANG H., YAO WING H.
Serum interferon in systemic lupus erythematosus.
Br. J. Dermatol., 1987, 117-115-119.
157. SIEGFRIED M.R., MA X.L., LEFER A.M.
Splanchnic vascular endothelial dysfunction in rat endotoxemia : role of superoxyde radicals.
Eur. J. Pharmacol., 1992, 212 : 171-176.
158. SINHA A.A., LOPEZ M.T., McDEVITT H.O.
Autoimmune diseases : the failure of self tolerance.
Science, 1990, 248 : 1380-1388.
159. SONNENBLICK M., ROSENMAN D., ROSIN A.
Reversible interferon induced cardiomyopathy.
Br. Med. J., 1990, 300 : 1174-1175.

160. SONNENBLIC M., ROSIN A.
Cardiotoxicity of interferon. A review of 44 cases.
Chest., 1991, 99 : 557-561.
161. SOURNIA J.C.
Histoire de la médecine.
Editions « La Découverte », 1992.
162. SPIEGEL R.J.
The alpha interferons : clinical overview.
Semin. Oncol., 1987, 14 : 1-12.
163. SPIEGEL R.J., SPICEHANDLER J.R., JACOBS S.L., ODEN E.M.
Low incidence of serum neutralising factors in patients receiving recombinant alpha-2b interferon.
Am. J. Med., 1986, 80 (2) : 223-228.
164. STEBBING N. et coll.
Preclinical assessment of biological properties of recombinant DNA derived human interferons. In : « Recombinant DNA Products, Insulin, Interferon and Growth Hormone ».
Bollon A.P. ed., CRC Press (Boca Raton, Fla.), 1984 ; 75-114.
165. STEWART T.A., HULTGREN B., HUANG W., PITTS-MEEK S., HULLY J. McLACHLAN N.J.
Induction of type I diabetes by interferon alpha in transgenic mice.
Science, 1993, 260 : 1942-1946.
166. STIEHM E.R. et coll.
UCLA Conference « Interferon : immunobiology and clinical significance ».
Ann. Med. Int., 1982 ; 96 : 80-93.
167. STRANDER H.
Anti-tumour effects of interferon and its possible use as an anti-neoplastic agent in man.
Texas Reports Biol. Med., 1977 ; 35 : 429-435.
168. STRATTA P., CANAVESE C., DOGLIANI M., THEA A., DEGANI G., MAIRONE L., et al.
Hemolytic uremic syndrome during recombinant interferon alpha treatment for hairy cell leukemia.
Ren. Fail., 1993, 15 : 559-561.

169. SUZUKI N., SAKANET, ENGLEMAN E.G.
Anti-DNA antibody production by CD5+ and CD5- B cells of patients with systemic lupus erythematosus.
J. Clin. Invest., 1990, 85 : 238-247.
170. TALPAZ M., KANTARIJIAN H., KURZROCK R., GUTTERMAN J.U.
Update on therapeutic options for chronic myelogenous leukemia.
Semin. Hematol., 1990 ; 27 (3 suppl. 4) : 31-36.
171. TANIGUCHI T.
Expression of the human fibroblast interferon gene in Escherichia Coli.
Proc. Natl. Acad. Sci., 1980 ; 77 : 5230-5233.
172. TERAGAWA H., HONDO T., AMANO H., HINO F., OHBAYASHI M.
Adverse effects of interferon on the cardiovascular system in patients with chronic hepatitis C.
Jpn. Heart. J., 1996 : 905-915.
173. TERAGAWA H., HONDO T., AMANO H., WTANABE H., OHE H., HATTORI N., WATANABE Y., HINO F., OHBAYASHI M.
Cardiogenic shock following recombinant alpha-2b interferon therapy for chronic hepatitis C.
Jpn. Heart. J., 1996 : 137-142.
174. THEIL P.
L'esprit éternel de la médecine. 1965.
175. TROWN P.W., WILLS R.J., KAMM J.J.
The preclinical development of Roferon®-A.
Cancer, 1986, 57 : 1648-1656.
176. VALANTINE A.D., MEYERS C.A., KLING M.A., RICHELSON E., HAUSA P.
Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy.
Seminars in oncology, 1998, 25 (1), suppl. 1 : 39-47.
177. VAN DE KHERKOF P.C.M., VAN ERP P.E.J., MIER P.D., VERHAGEN A.R.
Calmodulin levels in psoriais.
J. Invest. Dermatol., 1989, 82 : 562.
178. VAN DE MORTELLE P.F. et coll.
Interférons : aspects fondamentaux.
Ann. Méd. Int., 1988 ; 139 : 584-617.

179. VENTO S., DI PERRI G., GAROFANO T., COSCO L., CONCIA E., FERRARO T., BASSETTI D.
Hazards of interferon therapy for HBV-seronegative chronic hepatitis.
Lancet, 1989 ; 2 : 926 (letter).
180. VIAL T.
Clinical toxicity of the interferons.
Drug. Saf., 1994 ; 10 (2) : 115-150.
181. VIAL T., BAILLY F., DESCOTE J. TREPO. C.
Effets secondaires de l'interféron alpha : mise au point.
Gastroenterol. Clin. Biol., 1996 ; 20 : 462-489.
182. VON WUSSOW P., FREUND M., BLOCK B., DIEDRICH H., POLIWODA H., REICHER H.
Clinical significance of anti-IFN-alpha antibody titres during interferon therapy.
Lancet, 1987, 2 (8559) : 635-636.
183. WAGURI M., HANAFUSA T., ITOH N., IMAGAWA A., MIYAGAWA J.I., KAWATA S., et al.
Occurance of IDDM during interferon therapy for chronic viral hepatitis.
Diabetes Res. Clin. Prac., 1994, 23 : 33-36.
184. WAKSMAN B.H.
Multiple sclerosis.
Curr. Opin. Immunol., 1989, 1 : 733-739.
185. WALTER G., BRADLEY / RUP TANDAN
Dermatomyosite et polymyosite.
Principes de Médecine Interne : HARRISON Tr., Ed. Flammarion, 1995 : p. 2111
186. WANDL U.B., KLOBE O., NIEDERLE N.
Liver failure due to recombinant alpha interferon for chronic myelogenous leukaemia.
Lancet, 1992, 339 : 123-124.
187. WATANABE U., HASHIMOTO E., HISHAMITSU T., OBATA H., HAYASHI N.
The Risk Factor for Development of Thyroid Disease during Interferon α therapy for chronic hepatitis C.
The American Journal of Gastroenterology, 1994 ; 89 (3) : 399-403.

188. WOLLINA U., KONPF B., KLINGER R.
Topical interferon alpha in psoriasis increases epidermal calmodulin activity.
Arch. Dermatol. Res., 1990, 282 : 270-271.
189. YOKOYAMA T., VACA L., ROSSEN R.D., DURANTE W., HAZARIKA P.,
MANN D.L.
Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor-alpha in
the adult mammalian heart.
J. Clin. Invest., 1993, 92 : 2303-2312.
190. ZIMMERMAN S., ADKINS D., GRAHAM M., PETRUSKA P.,
BOWERS C., VRAHNOS D., SPITZER G.
Case report : irreversible severe congestive cardiomyopathy occurring in
association with interferon alpha therapy.
Cancer biotherapy., 1994, 9 (4): 291-299.
191. ZIMMERMANN R., KONIG V., BANDITZ J., HOPF U.
Interferon alpha in leucocytoclastic vasculitis, mixed cryoglobulinemia, and
chronic hepatitis C.
Lancet, 1993, 341 : 561-562.
192. ZUFFA E., VIANELLI N., MARTINELLI G., TAZZARI P., CAVO M.,
TURA S.
Auto-immune mediated thrombocytopenia associated with the use of
interferon-alpha in chronic myeloid leukemia.
Haematologica., 1996, 81 (6) : 533-535.

TABLE DES
MATIERES

<u>INTRODUCTION</u>	8
<u>RAPPEL</u>	12
A - INTERFERON	13
I - Historique de l'Interféron	14
II - Effets biologiques	16
1 - Généralités	16
a - Production d'interféron.....	16
c - Pharmacocinétique	17
2 - Les propriétés biologiques de l'interféron- α	17
a - Activité antivirale.....	17
b - Activité anti-proliférative	18
c - Activité immunomodulatrice.....	20
- Immunité humorale	20
- Immunité à médiation cellulaire.....	20
3 - Effets secondaires de l'IFN- α	24
a - Les signes généraux	24
b - L'asthénie	24
c - Toxicité neuropsychiatrique	25
d - Toxicité neurologique périphérique	26
e - Toxicité cardiovasculaire.....	27
f - Toxicité hépatique.....	27
g - Troubles digestifs.....	27
h - Toxicité hématologique.....	28
i - Atteintes cutanées	28
j - Désordres hormonaux et métaboliques.....	28
k - Toxicité rénale.....	29
4 - Interféron et grossesse	29
B - AUTO-IMMUNITE	31
C - HEMOPATHIES MALIGNES ET AUTO-IMMUNITE	35

D - INTERFERON ALPHA ET AUTO-IMMUNITE37

1 - Revue de la littérature	38
a - Lupus érythémateux disséminés et polyarthrite chronique.....	38
b - Les arthropathies inflammatoires et la fibromyalgie...	38
c - Cytopénies immunologiques.....	40
d - Hépatites auto-immunes.....	42
e - Sclérose en plaques	43
f - Thyroïdites auto-immunes.....	43
g - Diabète.....	48
h - Phénomène de Raynaud.....	49
i- Cryoglobulinémie.....	49
j - Sarcoïdose.....	49
k - Myasthénie.....	50
l - Gomérulopathie.....	50
m - Psoriasis.....	51
n - Toxidermie bulleuse.....	52
o - Porphyrie cutanée tardive.....	53
p - Atteintes cardiaque.....	53
2 - Les auto-anticorps sans traduction clinique.....	54
3 - Les anticorps anti-interféron.....	56
4 - Imputabilité de l'Interféron alpha	57
a - Rappels de pharmacovigilance	57
b - Les facteurs favorisant la survenue des phénomènes dysimmunitaires sous interféron alpha.....	58

SERIE PERSONNELLE61

A - PRESENTATION DES MALADES	62
1 - Age et sexe.....	64
2 - Pathologie hématologique initiale	64
3 - L'interféron alpha.....	65
a - Le type d'interféron alpha	65
b - La dose cumulative totale.....	67
c - La dose moyenne par semaine.....	67
d - La durée du traitement	67
4 - Présentation selon les hémopathies.....	69
a - Leucémie myéloïde chronique	69
b - Myélome.....	72
c - Leucémie à tricholeucocytes.....	74
d - Lymphomes non Hodgkiniens de faible malignité	75
e - Splénomégalie myéloïde	77
f - Thrombocytémie essentielle.....	77

g - Syndrome d'hyperéosinophilie essentielle.....	77
h - Mastocytose.....	78
i - Purpura thrombopénique idiopathique.....	78
j - Dyscrasie lymphoplasmocytaire atypique sécrétante.....	78
k - Leucémie chronique à éosinophiles.....	78
l - Amylose primitive de type AL.....	79
m - Maladie de Castleman.....	79
n - Leucémie aiguë lymphoblastique pré-B2 avec réarrangement Ber/Abl.....	79
B - LE BILAN IMMUNOLOGIQUE SERIQUE.....	80
I - Dosage et valeurs de référence.....	81
II - Le résultat de cette étude.....	86
<i>Incidence des auto-anticorps retrouvés au cours de l'étude</i>	87
1 - Anticorps antinoyaux sériques.....	87
2 - Anticorps antimuscles lisses.....	88
3 - Anti-ADN natif.....	88
4 - Anticorps antithyroglobulines.....	89
5 - Anticorps antithyroperoxydases.....	89
6 - Les facteurs rhumatoïdes.....	90
7 - Le test de Coombs direct.....	91
8 - Les antimitochondries.....	91
9 - les autres anticorps retrouvés.....	92
<i>Discussion de l'incidence des auto-anticorps</i>	92
III - Facteurs favorisants.....	94
1 - Facteurs favorisants selon la population.....	95
a - âge.....	95
b - sexe.....	95
c - pathologie initiale.....	95
2 - Facteurs favorisants selon l'interféron.....	96
a - Dose moyenne en MU/semaine.....	96
b - Dose cumulative totale reçue.....	96
c - Durée du traitement.....	96
d - Type d'interféron alpha recombinant.....	96
3 - Cas particulier de la LMC.....	97
C - LES ANOMALIES DYSIMMUNITAIRES CLINIQUES.....	99
I - Les phénomènes dysimmunitaires.....	100
1 - Les dysthyroïdies.....	100
2 - Les troubles rhumatologiques.....	102
3 - Les phénomènes vasomoteurs.....	102
4 - Les épanchements péricardiques et cardiomyopathies.....	103
5 - Le SPID.....	104
6 - Diabète.....	105

7 - Sécheresse cutanéomuqueuse	105
8 - Psoriasis et porphyrie cutanée tardive	106
9 - Anémie hémolytique.....	106
10 - Sarcoïdose avec anémie hémolytique.....	107
II - Incidence de dysimmunité et facteurs favorisants.....	110
1 - Facteurs liés à la population.....	113
a - âge	113
b - sexe	113
c - la pathologie initiale	113
2 - Facteurs selon l'interféron.....	114
a - Type d'interféron alpha recombinant.....	114
b - Doses.....	114
c - Durée totale du traitement	115
3 - Facteurs liés à la dysimmunité sérique	115
a - Présence des auto-anticorps.....	115
b - Présence d'auto-anticorps dès le bilan initial.....	116
4 - Cas particulier de la LMC	118
a -Corrélation entre l'apparition d'une auto-immunité et réponse cytogénétique.....	118
b - Corrélation entre dysimmunité et association ou non à l'Aracytine.....	118
c - Corrélation entre dysimmunité et association à l'ATRA ..	118
III - Discussion des résultats	119

<u>CONCLUSION</u>	122
--------------------------------	-----

<u>ANNEXES</u>	126
-----------------------------	-----

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	137
-----------------------------------	-----

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 23

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

KELADA (Nancy, épouse MANSOUR). — Phénomènes dysimmunitaires au cours du traitement par interféron alpha. Etude rétrospective sur 223 patients. — 165 f. ; ill. ; tabl. ; 30 cm (Thèse : Méd. ; Limoges ; 1999).

RESUME :

Ce travail rapporte une étude rétrospective sur douze ans pour établir la fréquence des manifestations dysimmunitaires dans le suivi de patients sous interféron- α recombinant. Les facteurs associés favorisant le processus dysimmunitaire sont recherchés : âge, sexe, dose, durée de traitement, type d'IFN- α recombinant et hémopathie sous jacente. L'étude porte sur une population de 223 patients suivis pour des hémopathies diverses dans le service d'Hématologie Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Les dysthyroïdies constituent les maladies auto-immunes les plus souvent rencontrées et les mieux documentées dans la littérature et sont retrouvées chez 20 sur 115 de nos patients. Des auto-anticorps spécifiques ou non spécifiques d'organe sont apparus chez le tiers de nos patients contrôlés avant et au cours du traitement par IFN- α avec ou sans traduction clinique. Les analyses statistiques ont révélé une corrélation très significative entre la présence des auto-anticorps et l'apparition des phénomènes dysimmunitaires cliniques, et l'absence de corrélation entre la réponse cytogénétique dans la LMC et la survenue de phénomènes dysimmunitaires sous IFN- α . L'effet immuno-modulateur de l'IFN- α dans la survenue des cardiomyopathies mérite davantage de recherche. Les phénomènes dysimmunitaires peu sévères peuvent être annonciateurs de maladies de système et nécessitent aussi une surveillance. Les maladies auto-immunes graves nécessitant l'arrêt du traitement sont néanmoins rares. Il y a beaucoup plus d'auto-anticorps que de signes cliniques de dysimmunité sous interféron. En conclusion : le suivi immunologique des patients avant, pendant et même après arrêt de l'IFN- α (durée non encore établie) est indispensable. L'effet bénéfique sur l'hémopathie sous jacente doit toujours être pesé contre la gravité des maladies auto-immunes engendrées avant de décider d'interrompre le traitement.

MOTS CLES :

- Interféron alpha recombinant.
- Effets immunomodulateurs.
- Hémopathies.
- Phénomènes dysimmunitaires.
- Auto-anticorps.
- Etude rétrospective.
- Facteurs favorisants.

JURY : Président : Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique.
Juges : Monsieur le Professeur BERTIN Philippe.
Monsieur le Docteur PREUX Pierre-Marie.
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth.
Membre Invité : Madame le Docteur SOL Caroline.