

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2004

N°106M

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Par

Marie-Laure ALLIX

Née le 19 janvier 1975

Qualification en dermatologie et vénéréologie

Présentée et soutenue publiquement le 11 mars 2004

***AUTOIMMUNITE ET INTERFERON
DANS LE MELANOME STADE I :***

Jury :

Président et directeur de thèse: Mme le Professeur B. DRENO

M. le Professeur JF. STALDER

M. le Professeur JY. MULLER

Docteur S. BRIAND-MARQUES

Docteur M. RIMBERT

A mes parents, François-Xavier et Guillaume,

Que je remercie pour leur soutien attentif pendant toutes mes années d'études.

A Nicolas,

A ma famille,

A mes amis.

A Madame le Professeur Brigitte Dréno,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse.

Votre enseignement et votre aide dans l'élaboration de ce travail m'ont été précieux.

Je vous prie de trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-François Stalder,

Vous m'avez accueillie dans votre service,

Vous m'avez donné les moyens pour que ma formation soit la meilleure possible,

Je vous prie de trouver le témoignage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Müller,

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de juger ce travail,

Recevez le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sonia Marquès-Briand,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

A Mademoiselle le Docteur Marie Rimbart,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,

Veillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mes maîtres d'internat,

Monsieur le Professeur Bernard Planchon

Madame le Docteur Brigitte Milpied

Monsieur le Docteur Philippe Célerier.

A Gaëlle Quéreux, Sébastien Barbarot et Phryné Coutant-Foulc.

A Pierre Pottier.

A Fabrice Ribaudeau et Hervé Maillard.

A mes collègues pour leurs encouragements et leur soutien.

Aux équipes de dermatologie pour leur accueil.

Table des matières

I. Introduction

p10

- Présentation des objectifs du travail

II. Rappel sur le mélanome

p13

II.A. Epidémiologie p14

II.B. Diagnostic p15

II.C. Classification des mélanomes p17

II.D. Traitement p19

♦ Dans les mélanomes stade I

♦ Dans les mélanomes avec envahissement loco-régional (stade II)

1- *stade IIA = métastases en transit*

2- *stade IIB = envahissement ganglionnaire loco-régional.*

♦ Dans les mélanomes au stade métastatiques (stades III)

III. Interféron : Historique et point sur le sujet

p23

III.A. Indication de l'interféron alpha dans le mélanome. P25

III.A.1. Interféron en traitement adjuvant dans le mélanome stade I et II.

III.A.1.a. mélanome stade I

III.A.1.b. mélanome stade II

III.A.2. Interféron en traitement curatif dans le mélanome métastatique (stade III).	
III.B. Effets secondaires de l'interféron	p33
III.B.1. Effets secondaires cliniques	p34
III.B.2. Effets secondaires biologiques	p42
III.C. Interféron et auto-immunité	p43
III.C.1. Mécanismes immunologiques de l'interféron	p43
III.C.2. Manifestations cutané-viscérales d'auto-immunité	p48
III.C.2.a. Les bulloses	
III.C.2.b. Sarcoïdose	
III.C.2.c. Lichen plan	
III.C.2.d. Psoriasis	
III.C.2.e. Autres	
Toxidermie bulleuse	
Atrophie blanche	
Vitiligo	
III.C.3. Thyroïde	p58
III.C.4. Polyarthrite inflammatoire	p63
III.C.5. Lupus	p64

IV. Etude prospective **p67**

IV.A. Objectifs de l'étude p68

IV.B. Méthode p69

IV.B.1. Critères d'inclusion des patients p69

IV.B.2. Bilan immunologique p70

IV.B.3. Suivi clinique des patients p72

IV.C. Analyse statistique p74

IV.C.1. Méthode statistique p74

IV.C.2. Caractéristiques de la population p77

V. Résultats **p81**

V.A. Etude de la prévalence d'apparition des anticorps anti-nucléaires p82

V.B. Etude de la prévalence d'apparition de dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques p89

V.C. Etude de la prévalence des anticorps antinucléaires et/ou de dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques p94

V.D. Prévalence de rechute et de décès en fonction de la positivité des AAN p97

V.E. Prévalence de décès et de rechute en fonction de la dysthyroïdie p98

V.F. Prévalence de décès et de rechute en fonction des AAN et/ou dysthyroïdie p99

V.G. Prévalence d'apparition d'autres manifestations auto-immunes	p100
---	------

VI. Discussion **p102**

VI.A. Données de la littérature	p103
---------------------------------	------

VI.B. Discussion des résultats de l'étude	p110
---	------

VI.B.1. Avant traitement	p110
--------------------------	------

VI.B.2. Après 6 mois et 1 an de traitement	p113
--	------

- Induction d'une auto-immunité p114
- Réponse au traitement en fonction d'une auto-immunité induite. p120
 - 1- Interféron prescrit pour une hépatite chronique
 - 2- Interféron prescrit en cancérologie
- Etude de la survie en fonction d'une auto-immunité induite. p123
 - 1- Interféron prescrit pour une hépatite chronique
 - 2- Interféron prescrit en cancérologie

VII. Conclusion **p125**

Annexe **p128**

Références **p131**

I.

Introduction

I Introduction

Le mélanome est une tumeur maligne cutanée (ou muqueuse) développée aux dépens des mélanocytes, cellules pigmentées de la peau. Après son exérèse et en fonction de sa dissémination à distance, il est caractérisé en différents stades : tumeur primitive (stade I), envahissement loco-régional (stade IIA et IIB), envahissement à distance (stade III) .

En fonction de ces derniers, un traitement (adjuvant ou curatif) est proposé : l'interféron alpha prend une place importante dans les différents traitements (un rappel sur les modalités thérapeutiques sera fait ultérieurement).

Toutefois, dans le traitement curatif, l'interféron alpha n'a montré qu'une efficacité modérée en monothérapie, avec seulement 15% de réponse environ ⁽¹⁾.

Par contre, il a montré une certaine efficacité lorsqu'il est utilisé en traitement adjuvant.

• Présentation des objectifs du travail

Le but de ce travail est de définir la prévalence d'induction d'anticorps anti-nucléaires (AAN) et d'anticorps antinucléosomes par un traitement par interféron alpha (INF α) à faible dose chez des patients atteints d'un mélanome stade I et mis

sous traitement adjuvant par INF à la dose de 3 millions 3 fois par semaine pendant 18 mois et de l'existence ou non d'une corrélation avec la rechute clinique.

Les objectifs secondaires consistent à déterminer la prévalence d'apparition de manifestations cliniques de maladies auto-immunes associées, ainsi que la modification parallèle des hormones thyroïdiennes.

II.

Rappel sur le mélanome

II Rappel sur le mélanome

II.A Epidémiologie :

Le mélanome est une tumeur maligne cutanée (ou muqueuse) avant tout induite par l'exposition solaire excessive, surtout pendant la petite enfance.

L'incidence du mélanome double tous les 10 ans depuis 50 ans dans tous les pays du monde qui la mesurent. Une partie de cette augmentation est probablement artificielle, liée à des exérèses systématiques débouchant assez fréquemment sur un diagnostic de mélanomes intra-épidermiques.

En France, l'incidence actuelle est de 7 à 9 nouveaux cas par an pour 100000 habitants, soit 8000 à 9000 nouveaux cas chaque année.

Cette incidence varie en fonction de certains facteurs : exposition solaire, caractéristiques ethniques des populations, prédisposition familiale, facteurs génétiques, âge.

C'est une tumeur qui touche tous les âges, en dehors de l'enfant chez qui le mélanome est exceptionnel.

La mortalité est de 1,2 à 1,5 pour 100000 en France, autour de 5 pour 100000 en Australie, pays où l'incidence est la plus élevée (40/100000) avec la Nouvelle-Zélande (77/100000). Elle tend à augmenter moins que l'incidence, ce qui peut être attribué au diagnostic plus précoce⁽²⁾.

II.B Diagnostic

Le diagnostic est principalement clinique. Il convient avant tout d'identifier et de surveiller les sujets à risque : antécédents familiaux de mélanomes, présence de nævi multiples, phototype clair, multiples coups de soleil dans l'enfance.

Les circonstances de diagnostic sont multiples : apparition ou modification récente d'une tâche pigmentaire, examen systématique de la peau chez un patient identifié comme appartenant à un groupe « à risque », découverte d'une tâche pigmentée suspecte lors d'un examen clinique pratiqué pour un autre motif.

Le diagnostic clinique précoce du mélanome demeure essentiel pour une prise en charge efficace. Il repose avant tout sur l'analyse sémiologique d'une lésion le plus souvent pigmentée de la peau.

Les critères de malignité, formulés en A (asymétrie), B (bords irréguliers), C (couleur hétérogène), D (diamètre supérieur à 6 mm), E (extension) sont une aide

au diagnostic, bien que non spécifiques. C'est l'association de plusieurs de ces critères ou la notion d'évolutivité qui doit attirer l'attention du clinicien. Ce dernier pourra s'aider de la dermatoscopie pour étayer son diagnostic.

Dans tous les cas, la connaissance des signes cliniques devant faire suspecter le diagnostic de mélanome doit faire pratiquer l'**exérèse** de cette lésion pour étude anatomopathologique, l'anatomopathologie étant le seul examen permettant de confirmer le diagnostic de mélanome.

Le compte rendu anatomopathologique doit comporter les informations suivantes : indice de Breslow (correspond à l'épaisseur tumorale maximale mesurée de la partie supérieure de la couche granuleuse de l'épiderme jusqu'à la cellule tumorale la plus profonde), niveau de Clark (définit le niveau d'invasion du mélanome), présence ou non d'une ulcération, signes de régression, type histologique, activité mitotique, présence d'embols ; cette étude est parfois complétée par l'immunohistochimie(protéines HMB 45 et PS 100).

Une fois le diagnostic de mélanome posé, il conviendra de rechercher l'existence de localisations secondaires par un examen clinique minutieux (nodules en transit, adénopathies périphériques) et par la réalisation d'examens complémentaires d'imagerie (radiographie pulmonaire, échographie abdomino-pelvienne, scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral) qui seront déterminés par l'indice de Breslow et l'examen clinique.

A l'issue de tout cela, le mélanome pourra être classé.

II.C Classification des mélanomes

Deux classifications sont essentiellement utilisées pour définir le stade évolutif du mélanome.

La classification française (cf tableau 1) et la classification AJCC⁽³⁾ (cf tableau 2) qui a été récemment modifiée en mars 2000 pour tenir compte de l'existence ou non d'une ulcération et du ganglion sentinelle. Toutefois, si elle permet d'affiner le pronostic, elle reste excessivement complexe. C'est pourquoi nous utiliserons au cours de ce travail la classification française.

Tableau 1 : La classification française

Stades	Critères
I	Maladie localisée au mélanome primitif isolé
II	Maladie loco-régionale IIA : Nodule de perméation (dans un rayon < 5cm autour de la cicatrice) IIB : Atteinte ganglionnaire régionale
III	Métastases à distance

Tableau 2 : La classification AJCC (nouvelle classification TNM utilisée depuis mars 2000)

Classification T :épaisseur tumorale		
T1	≤ 1 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération ou niveau IV ou V de Clark
T2	1,01 à 2 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T3	2,01 à 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
T4	> 4 mm	a : sans ulcération b : avec ulcération
Classification N		
N1	1 ganglion envahi	a : micrométastase * b : macrométastase **
N2	2-3 ganglions envahis	a : micrométastase * b : macrométastase ** c : métastase en transit ou microsatellite, sans métastase ganglionnaire
N3	4 métastases ganglionnaires ou plus, ganglions infectés ou association avec des métastases en transit /microsatellite ou mélanome ulcéré et ganglions métastatiques	
Classification M		
M1	Métastase à distance cutanée, ganglionnaire ou osseuse	LDH normale
M2	Métastase pulmonaire	LDH normale
M3	Autres métastases viscérales ou métastases à distance	LDH normale LDH élevée

* atteinte du ganglion sentinelle

** envahissement du ganglion loco-régional

LDH : lacticodéshydrogénases

Regroupement par stades :

	Classification clinique			
Mélanome localisé	0	Tis	N0	M0
	IA	T1a	N0	M0
	IB	T1b et T2a	N0	M0
	IIA	T2b et T3a	N0	M0
	IIB	T3b et T4a	N0	M0
	IIC	T4b	N0	M0
Métastases régionales	IIIA	Tout T1-4a	N1b	M0
	IIIB	Tout T1-4a	N2b	N0M0
	IIIC	Tout T	N2c et N3	M0
Métastases à distance	IV	Tout T	Tout N	Tout M

II.D Traitement

Une fois le stade évolutif du mélanome déterminé, plusieurs modalités de traitement vont pouvoir être proposées.

♦ Dans les mélanomes stade I, le traitement est avant tout chirurgical avec exérèse de la tumeur et respect des marges d'exérèse, celles-ci étant définies en

fonction de l'épaisseur de la tumeur (indice de Breslow) mesurée en fonction de l'examen histologique ; la reprise chirurgicale avec marges est généralement effectuée dans un second temps car il est impossible d'apprécier cliniquement l'épaisseur de la tumeur.

Cette conduite à tenir résulte de la conférence de consensus de juin 1995 et n'a pas subi de modification à ce jour⁽⁴⁾.

Ensuite, un traitement adjuvant est proposé dans un délai inférieur à 6 semaines après l'exérèse chirurgicale de la tumeur primitive et en l'absence de contre-indications ; le traitement de référence à l'heure actuelle est l'interféron alpha à faible dose.

Nous reparlerons de cette molécule ultérieurement et de ses modalités d'administration.

♦ Dans les mélanomes avec envahissement loco-régional (stade II), nous distinguons 2 sous-groupes : stade IIA et stade IIB.

1- stade IIA = métastases en transit

Il s'agit de récurrences cutanées survenant dans les 5 cm autour de l'exérèse de la tumeur primitive.

Si le ou les nodules peuvent être traités chirurgicalement, nous choisissons cette solution chirurgicale, en y associant éventuellement un traitement adjuvant

par interféron alpha pendant 18 mois, surtout lorsqu'il s'agit de récurrences fréquentes et/ou rapprochées, mais aucune étude de la littérature n'a formellement démontré son intérêt à ce stade.

Si les nodules de perméation sont multiples et la chirurgie non réalisable, un traitement par vaccins soit multiantigéniques (broyat de cellules mélaniques irradiées), soit avec un antigène spécifique (Mage 1, Mage 3, NA17A2) est proposé dans le cadre de protocoles cliniques. Pour pouvoir en bénéficier, le patient doit être HLA compatible et la tumeur doit exprimer les antigènes tumoraux concernés.

Si ce protocole de vaccination n'est pas envisageable, un traitement par chimiothérapie (dacarbazine, vindésine, ...) associé éventuellement à de l'interféron est proposé.

2- stade IIB = envahissement ganglionnaire loco-régional.

Si le ganglion sentinelle prélevé lors de la reprise chirurgicale initiale est le siège de micrométastases ou en cas d'apparition d'une adénopathie suspecte dans l'aire de drainage du mélanome primitif, la réalisation d'un curage chirurgical de l'aire ganglionnaire concernée est conseillée et reste le traitement de choix.

Ensuite, en l'absence de contre-indication, un traitement adjuvant par interféron alpha y est adjoint, à la dose de 10 millions d'unités par jour le premier mois puis trois fois par semaine pendant 11 mois puis 3 millions trois fois par semaine pendant 6 mois.

L'immunothérapie adjuvante par Til (immunothérapie passive) et interleukine 2 (immunomodulateur) après curage ganglionnaire lorsqu'il n'existe qu'un seul

ganglion envahi pourrait être une autre alternative thérapeutique ayant un impact positif sur la survie globale⁽⁵⁾. Des protocoles d'essais thérapeutiques sont à l'heure actuelle en cours de validation.

♦ Dans les mélanomes au stade métastatiques (stades III), plusieurs schémas thérapeutiques existent, pouvant utiliser et associer différents types de molécules : chimiothérapie (en mono ou polychimiothérapie), immunothérapie (cytokines (interféron alpha et interleukine 2), vaccination et cellules dendritiques) encore au stade d'études cliniques mais qui représente un nouvel espoir thérapeutique avec la mise en place de protocoles.

A l'heure actuelle, le traitement de référence reste la dacarbazine en monochimiothérapie et ce depuis plus de 20 ans. Les autres cytostatiques à notre disposition sont la vindésine, le muphoran, le cisplatine et le témozolomide. En l'absence de métastases cérébrales, l'interféron alpha peut y être adjoint : nous parlons alors de biochimiothérapie.

Un traitement chirurgical est toutefois proposé dans un stade III lorsqu'il s'agit d'une métastase unique.

Par contre, le traitement par thérapie génique « piétine » et reste encore du domaine de la recherche⁽⁶⁾.

III.

Interféron :

Historique et point sur le sujet

III Interféron : Historique et point sur le sujet

Les interférons sont des glycoprotéines appartenant au groupe des cytokines et dotés de propriétés anti-virales, antitumorales et immunomodulatrices.

Ce sont Isaacs et Lindenmann qui, en 1957, ont démontré l'existence de ces glycoprotéines qui, produites par une cellule infectée par un virus, étaient capables d'induire une résistance à l'infection chez d'autres cellules non encore infectées. Parallèlement, les interférons modifiaient d'autres activités cellulaires : multiplication, différenciation, régulation de l'immunité cellulaire et humorale.

Leur production par génie-génétique sous la forme d'interférons recombinants, hautement purifiés, a permis leur utilisation thérapeutique au cours de diverses pathologies tumorales, infectieuses et dysimmunitaires.

Ils se divisent en 3 classes :

- L'interféron alpha (INF- α), commercialisé sous la forme α -2a (Roféron*-A, Laraféron) et α -2b (Introna*, Viraféron). Il s'agit de l'interféron le plus largement prescrit.

Ces principales indications thérapeutiques actuelles sont : les hépatites virales B ou C chroniques actives, la leucémie à tricholeucocytes, le sarcome de Kaposi au cours du sida et le mélanome malin.

Une forme pégylée est actuellement disponible sur le marché.

- L'interféron béta (INF- β), utilisé sous la forme β -1a au cours du traitement de la sclérose en plaques.
- L'interféron gamma (INF- γ), utilisé sous la forme γ -1b dans le traitement de la granulomatose septique familiale.

Le premier essai dans lequel l'interféron a été utilisé au cours du traitement de mélanome métastasé a été rapporté par Creagen et coll. aux Etats-Unis en 1983⁽⁷⁾.

III.A Indication de l'interféron alpha dans le mélanome.

L'interféron alpha est utilisé pour ces propriétés antitumorales dans le traitement du mélanome à ses différents stades : il est utilisé soit en adjuvant dans les stades I (après exérèse large de la tumeur initiale lorsque l'indice de Breslow est $\geq 1.5\text{mm}$), IIa (après exérèse des nodules de perméation) et IIb (après curage ganglionnaire), soit en curatif dans les stades métastatiques (stade III ou II lorsque la chirurgie n'est pas réalisable), associée à une mono ou polychimiothérapie.

Ses mécanismes d'action restent mal connus et pourrait être multiples. Il apparaît que les effets de l'interféron sur les cellules tumorales mélaniques feraient intervenir à la fois son action antiproliférative par la voie d'une augmentation de l'expression des antigènes de classe I (CMH I)⁽⁸⁾ ainsi que l'expression de certains antigènes de tumeurs, rendant les cellules tumorales plus sensibles à l'action des cellules T spécifiques, mais également son action immunomodulatrice, en stimulant les cellules natural killer (NK) et les cellules macrophagiques.

Toutefois, l'activité prédominante, entre inhibition de la prolifération et immunomodulation, reste mal connue. On peut supposer qu'en situation adjuvante, la fonction modulatrice joue un rôle essentiel.

III.A.1 Interféron en traitement adjuvant dans le mélanome stades I et II

III.A.1.a mélanome stade I

La conduite à tenir lors du diagnostic d'un mélanome primitif (stade I) résulte de la conférence de consensus de juin 1995 et n'a pas subi de modification depuis⁽⁴⁾.

Le traitement repose, après exérèse chirurgicale de la tumeur avec des marges définies en fonction de l'indice de Breslow (épaisseur de la tumeur mesurée lors de l'examen histologique) en un traitement adjuvant par interféron alpha à faible dose (3 millions d'unités en sous-cutané, 3 fois par semaine pendant 18 mois), et ce uniquement pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est supérieur ou égal à 1,5 mm.

Pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est inférieur à 1,5 mm, et une fois l'exérèse avec marges faite, une surveillance clinique simple associée éventuellement à une radiographie pulmonaire et une échographie abdomino-pelvienne de départ doit être proposée, l'un des risques majeurs chez ces sujets étant la survenue d'un deuxième mélanome ; il convient donc, avant tout de surveiller les naevi pigmentaires du patient.

Par contre, pour les mélanomes dont l'indice de Breslow est $\geq 1,5$ mm, l'utilisation d'un traitement adjuvant par interféron alpha à faible dose doit être proposé. Cette indication correspond à une AMM (autorisation de mise sur le marché) obtenue à partir de 2 études multicentriques.

Tout d'abord, une première étude multicentrique française randomisée⁽⁹⁾ (interféron alpha-2a donné aux doses de l'AMM versus abstention) portant sur 480 malades a démontré, avec une moyenne de suivi de 5 ans, une différence significative sur la survie sans rechute ($p < 0.002$) entre les malades traités et le

bras contrôle avec une diminution du risque relatif de rechute de 25% dans le groupe traité. Par contre, à ce jour, une différence significative sur la survie globale n'a pas été obtenue.

Une deuxième étude d'origine autrichienne⁽¹⁰⁾ portant sur la même population de patients avec un schéma voisin (phase d'induction le premier mois à 3 millions d'unités par jour en sous-cutané puis 3 fois par semaine pendant 11 mois) a retrouvé des résultats similaires avec une diminution du nombre des rechutes dans le bras traité ($p=0.02$), sans bénéfice démontré sur la survie globale.

A noter que, dans ces 2 études, l'interféron alpha était débuté dans les 6 semaines qui suivaient l'exérèse de la tumeur primitive.

L'intérêt de l'interféron alpha à faible dose en adjuvant se confirmera si les analyses ultérieures de ces 2 études ou si de nouveaux essais cliniques démontrent un effet sur la survie globale des malades.

En effet, à ce jour, nous ne pouvons éliminer l'hypothèse que l'interféron retarde uniquement la survenue des rechutes.

A noter qu'à ces doses, le retentissement sur la qualité de vie des malades demeure modéré, permettant le plus souvent de poursuivre une activité professionnelle.

Les effets secondaires cliniques les plus fréquents sont le syndrome grippal, les arthralgies, les troubles digestifs et surtout un syndrome dépressif. Les effets secondaires biologiques les plus fréquents sont la neutropénie et la cytolyse hépatique.

III.A.1.b mélanome stade II

Il s'agit du stade de l'envahissement loco-régional. Nous distinguons 2 stades :

- **stade IIa** correspondant à une récurrence cutanée survenant dans les 5 cm autour de l'exérèse de la tumeur primitive.

Le traitement de première intention est la chirurgie tant que les lésions peuvent être enlevées complètement, et peut être complété par un traitement adjuvant par interféron alpha à la même dose que pour les stades I, bien qu'aucune étude de la littérature n'ait formellement démontré son intérêt à ce stade.

Lorsque la chirurgie est impossible, une chimiothérapie ou une vaccination soit multi-antigénique soit par un antigène spécifique dans le cadre de protocoles cliniques est proposée.

- **stade IIb** correspondant à une récurrence ganglionnaire loco-régionale.

Le traitement de choix au stade d'envahissement ganglionnaire loco-régional est le curage ganglionnaire.

L'interféron alpha a une AMM en adjuvant à ce stade mais suivant un schéma thérapeutique différent de celui décrit précédemment. Les données de la littérature sont beaucoup moins claires concernant les doses à administrer et la durée du traitement.

Le schéma actuellement retenu est celui utilisant l'interféron alpha à fortes doses (20 millions d'unités par m² par jour en intraveineux 5 jours sur 7 pendant un mois en induction puis 10 millions d'unités par m² sous-cutané 3 fois par semaine pendant 11 mois en entretien).

Cette AMM découle des résultats d'une étude américaine randomisée versus abstention (ECOG 1684)⁽¹⁾ qui a démontré l'efficacité de l'interféron à forte dose à la fois sur la fréquence des rechutes et sur la survie globale. Par rapport au groupe témoin, on a observé une amélioration significative dans le groupe sous interféron alpha-2b de la survie sans rechute (1.72 versus 0.98 ans ; p=0,005) et de la survie globale (3,82 versus 2,78 ans ; p=0.047).

Mais ces résultats demeurent discutés du fait des résultats d'une deuxième étude (ECOG 1690)⁽¹¹⁾ qui, si elle confirme l'effet des fortes doses d'interféron alpha-2b sur les rechutes, ne retrouve plus l'effet sur la survie globale. Par contre aucun effet n'était démontré dans le bras faible dose ni sur les rechutes, ni sur la survie globale.

Récemment, une troisième étude randomisée (ECOG 1694)⁽¹²⁾ a comparé un schéma forte dose d'interféron à un vaccin gangliosidique sur un groupe de 774 patients. De nouveau, un effet à la fois sur la survie sans rechute et la survie globale a été démontré comparativement au groupe vaccin. Par contre, cette étude ne comprenait pas de groupe contrôle. Du fait des résultats obtenus lors d'une analyse intermédiaire, cette étude a dû être interrompue.

Le retentissement de l'interféron à fortes doses sur la qualité de vie est important⁽¹³⁾, une hospitalisation étant le plus souvent nécessaire le premier mois.

Dans la première étude (ECOG 1684), plus de 50% des patients traités par interféron avaient ainsi dû avoir une réduction des doses, et deux sont décédés de toxicité hépatique.

A ce stade d'envahissement ganglionnaire loco-régional, toutes les études de la littérature (ECOG 1690, WHO 16, EORTC 18871) ont démontré l'inefficacité de l'interféron alpha à faible dose, que ce soit sur la fréquence des rechutes et sur la survie globale.

L'absence d'efficacité des faibles doses d'interféron au stade ganglionnaire loco-régional de la maladie, associée aux résultats contradictoires sur la survie globale obtenus avec de fortes doses d'interféron et un retentissement important sur la qualité de vie a amené à tester récemment l'intérêt des doses intermédiaires (étude EORTC 18952⁽¹⁴⁾ portant sur 1418 patients divisés en 3 bras : A= 10 millions UI/jour en sous-cutané (SC) 5 jours/semaine pendant 4 semaines (induction), puis 10 millions UI, 3 fois/semaine pendant 1 an – B= même dose d'induction, puis 5 millions UI x3/semaine pendant une plus longue période (2 ans) – C= abstention). Des résultats préliminaires, non encore publiés, après une moyenne de suivi de 1,5 ans seulement indiquent qu'il n'y a pas de différence sur la survie sans rechute entre le bras abstention (C) et le bras A, mais par contre qu'il y a une différence significative entre le bras abstention et le bras B, en faveur de ce dernier. Le suivi à ce jour est trop court pour évaluer la survie globale des malades.

L'intérêt de ces posologies intermédiaires demande donc à ce jour encore confirmation de leur effet sur la survie globale.

De toute façon, quels que soient les discussions et les désaccords sur l'utilisation de l'interféron alpha en adjuvant au stade de tumeur primitive ou d'envahissement ganglionnaire loco-régional, l'existence d'AMM justifie d'un droit d'information auprès des malades.

III.A.2 Interféron en traitement curatif dans le mélanome métastatique (stade III).

L'interféron alpha a perdu récemment son AMM dans l'indication du mélanome au stade métastatique, les résultats de l'analyse des données de la littérature ne montrant pas de réponse thérapeutique supérieure à 15%, le traitement de référence restant la dacarbazine avec un taux de réponse globale de 14 à 25% depuis plus de 20 ans. Il était alors utilisé à des doses variant entre 9 et 18 millions d'unités et semblait plus actif sur les métastases cutanées que viscérales.

Aujourd'hui, des études essaient de démontrer l'intérêt des cytokines, notamment de l'interféron alpha, pour maintenir une réponse thérapeutique

obtenue avec la chimiothérapie. Mais la dose nécessaire d'interféron et la chronologie par rapport à la chimiothérapie reste à déterminer⁽⁶⁾.

Les études concernant l'utilisation de la biochimiothérapie (association cytokines-chimiothérapie) donnent des premiers résultats encourageants à la phase II, avec des taux de réponse de 40 à 60% dont 10 à 20% de rémissions complètes, rémissions qui sont prolongées au-delà de cinq ans dans environ 10% des cas⁽¹⁵⁾. La dacarbazine, le cisplatine, la vindésine, le BCNU ont été associés de manière variable les uns avec les autres et avec soit l'interféron alpha soit l'interleukine 2, soit les deux, avec globalement une augmentation du taux de réponse, mais au prix d'effets secondaires importants.

III.B Effets secondaires de l'interféron

Des effets secondaires divers, en particuliers généraux et hématologiques, sont rapportés au cours des traitements par interféron, quelles que soient leurs classes thérapeutiques. Ils sont bien connus et sont dose-dépendant et réversibles à la diminution ou à l'arrêt du traitement.

Le plus fréquemment décrit est un syndrome pseudo-grippal, associant fièvre, frissons, céphalées, myalgies, malaise général : il est quasi constant au début du

traitement, mais s'atténue très vite, dès une à deux semaines de traitement, et répond très bien au paracétamol.

Les autres effets secondaires ont été rapportés avec des fréquences variables. Ils peuvent être divisés en effets secondaires cliniques et biologiques :

III.B.1 Effets secondaires cliniques

- manifestations dermatologiques : elles représentent 5 à 12% des effets indésirables rapportés⁽¹⁶⁾, et sont considérées comme mineures.

Elles se regroupent sous forme de

- *manifestations générales* :
 - Prurit et xérose.
 - Altérations des phanères : les troubles des phanères semblent classiques avec dans 20% des cas une chute des cheveux de type effluvium télogène⁽¹⁶⁾. Elle survient 1 à 4 mois après le début du traitement. A l'arrêt du traitement, l'évolution est habituellement une amélioration lente. Son mécanisme est mal connu.

Une hypertrichose ciliaire est signalée dans quelques observations, parfois avec irrégularité de longueur de cils. Elle apparaît 3 mois environ après le début du traitement. Son incidence est difficile à évaluer car l'hypertrichose ciliaire doit échapper souvent au dépistage clinique⁽¹⁷⁾. De manière ponctuelle est signalée une hypertrichose isolée des bras, et un cas de pelade de la barbe associée à une hypertrichose diffuse au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite C est rapporté⁽¹⁶⁾.

- Eczéma, urticaire et rash cutané
- Erythème polymorphe : un cas a été rapporté sous interféron alpha⁽¹⁶⁾.

○ *manifestations locales au site d'injection :*

- Erythème, induration et sclérose cutanée : les réactions cutanées locales communément observées aux sites d'injection sous-cutanée ou intramusculaire des interférons sont un érythème ou une induration de survenue précoce quelques heures après l'injection et transitoires. Elles sont présentes dans 65 à 80% des cas après injection d'interféron β et entre 5 et 12% avec l'interféron α ⁽¹⁸⁾. Elles n'ont pas de conséquence clinique ou thérapeutique particulière.

La survenue de plaques rouge-orangées, surélevées, à bordure mal limitée, d'une infiltration sous-cutanée étendue,

d'une sclérose cutanée, de nodules sensibles est rare⁽¹⁸⁾. Chacune de ces lésions peut persister plusieurs semaines ou mois.

- Nécrose cutanée et ulcération : la survenue de telles lésions aux sites d'injection de l'interféron est un effet secondaire rare mais classique, initialement rapporté en 1989, avec depuis, plus d'une cinquantaine de cas publiés⁽¹⁹⁾. Le risque de survenue est estimé entre 1,5 à 20% au cours du traitement de la sclérose en plaques par interféron β . L'incidence de cas isolés, rapportée avec l'interféron α est croissante. En revanche, aucune observation liée à l'interféron γ n'a été rapportée dans la littérature⁽¹⁹⁾. La symptomatologie survient en moyenne 1 à 2 jours après l'injection (parfois jusqu'à un mois).

La présentation clinique est stéréotypée, quel que soit le type d'interféron incriminé : la lésion débute au site d'injection par une macule ou un nodule érythémateux ou orangé, sensible, qui devient nécrotique en quelques jours.

- Bulles : nous reviendrons ultérieurement sur ce type de lésions.

- Eczéma et allergie de contact : l'induction de lésions d'eczéma aux sites d'injection de l'interféron alpha au cours de traitement de l'hépatite chronique C a été récemment documentée⁽¹⁸⁾; une première étude⁽²⁰⁾ mentionne 4

observations chez des malades atopiques, avec un délai d'apparition retardé de 3 semaines à 6 mois. Les lésions étaient rythmées par les injections, disparaissaient à l'arrêt du traitement et pouvaient diffuser à d'autres sites. La possibilité d'une allergie de contact était peu probable mais non formellement éliminée. Une autre étude⁽²¹⁾ décrit 6 patients non atopiques, ayant vu survenir des lésions eczématiformes aux sites d'injection 4 à 14 jours après le début du traitement, et de regression spontanée en 2 semaines, malgré sa poursuite, suggérant un mécanisme immunologique non allergique.

- Alopecie : la survenue de plaques de dépilation strictement localisées aux sites d'injections d'interféron alpha-2b au cours du traitement d'une hépatite chronique C a été récemment décrite⁽²²⁾. Cette réaction, caractérisée par une perte de poils en plaques mal limitées, asymptomatiques, survenait entre 3 à 7 mois après le début du traitement.

La présence histologique d'un infiltrat lymphocytaire péri et intrafolliculaire laisse supposer la production locale de cytokines pro-inflammatoires induite par l'interféron⁽¹⁸⁾.

- Vasculite : des lésions de vasculite ont été rapportées au site d'injection d'interféron alpha au cours du traitement de l'hépatite C⁽²³⁻²⁴⁾ avec un délai de survenue variant de 3 à 6 semaines après le début du traitement. Des papules

purpuriques ou non, apparaissent au point d'injection, puis se dispersent secondairement à distance.

Dans un cas, la présence d'une cryoglobulinémie associée pouvait constituer un facteur favorisant et sa présence devrait donc être recherchée dans ces cas. L'arrêt de l'interféron et une corticothérapie générale courte permettent l'amendement des signes cutanés.

- **Abcès sous cutané** : la survenue de complications infectieuses locales au site d'injection à type d'infection sous-cutanée dermo-hypodermique est peu mentionnée dans la littérature. Une observation d'abcès sous-cutané isolé à mycobacterium avium intracellulaire chez une malade souffrant d'un lymphome a été décrite⁽²⁵⁾.

Il a également été rapporté une induction ou une aggravation de maladies cutanées et/ou auto-immunes (psoriasis, vitiligo, eczéma atopique, lichen, granulome annulaire, pelade, maladies bulleuses et maladies systémiques type lupus érythémateux).

Nous reviendrons plus en détail sur les lésions bulleuses et les lésions cutanées auto-immunes.

- manifestations endocriniennes : les plus fréquentes sont les dysthyroïdies avec une prévalence survenant lors d'un traitement par

interféron alpha d'environ 10%⁽²⁶⁾ dont 5% d'hypothyroïdie secondaire à une thyroïdite de Hashimoto, 3% d'hyperthyroïdie associée à des anticorps anti-récepteur de la TSH, compatibles avec une maladie de Basedow, et 2% de formes biphasiques (hyper puis hypothyroïdie).

Les autres manifestations endocriniennes regroupent le diabète, une perturbation de métabolisme des lipides, des troubles des fonctions sexuelles (baisse de la libido, plus rarement impuissance).

- manifestations digestives, hépatiques et pancréatiques⁽²⁷⁾: les fortes doses d'interféron alpha sont fréquemment responsables de troubles digestifs importants à type de nausées, de vomissements ou de diarrhée. Aux posologies employées dans le traitement des hépatites chroniques et du mélanome, ces troubles sont généralement peu intenses et nécessitent rarement une modification de posologie.

En cancérologie, une augmentation isolée et asymptomatique de l'activité sérique des aminotransférases durant les premières semaines de traitement a été observée chez 25 à 30% des malades traités par de fortes doses d'interféron alpha. Ces anomalies régressent habituellement malgré la poursuite du traitement ou peuvent nécessiter, parfois de façon seulement temporaire, une diminution de la posologie. Le mécanisme est inconnu.

L'utilisation de l'interféron alpha est susceptible d'aggraver différentes affections hépatiques.

Surtout, un traitement par interféron alpha peut aggraver ou révéler une hépatite auto-immune sous-jacente, dont le diagnostic différentiel est parfois difficile avec une hépatite virale chronique C lorsqu'il est prescrit pour cette affection.

Par ailleurs, une toxicité pancréatique potentielle par l'intermédiaire de l'hypertriglycéridémie induite par l'interféron alpha a été évoquée.

- Manifestations neuropsychiatriques⁽²⁷⁾: ces manifestations, variées, sont observées presque constamment au cours du traitement par interféron alpha.

Les plus fréquentes s'associent au syndrome grippal survenant au début du traitement. C'est le cas des céphalées, de l'asthénie, des malaises, de la somnolence et des troubles mnésiques. Ces signes sont précoces et sont dose-dépendants. Leur intensité est très variable selon les malades. Ils sont généralement transitoires et régressent ou disparaissent après les premières injections.

Par contre, des manifestations neuropsychiatriques subaiguës ou chroniques peuvent apparaître, parfois dès la 2^e ou 3^e semaine de traitement. Elles regroupent une grande variété de symptômes, associant des troubles thymiques, des troubles de l'affectivité, du comportement, de la personnalité, ainsi que des perturbations des fonctions cognitives. Elles sont souvent difficiles à mettre en évidence et doivent être recherchées spécifiquement à l'interrogatoire.

La fréquence de ces symptômes est élevée, de 7 à 17%, voire 35% si sont incluses les manifestations d'irritabilité et d'anxiété.

Les manifestations dépressives sont les plus préoccupantes par leur fréquence et leur risque potentiel, en particulier de suicide.

Ces symptômes neuropsychiatriques régressent habituellement complètement lors de la diminution de la posologie d'interféron, mais les atteintes les plus graves justifient un arrêt du traitement.

- manifestations cardiovasculaires et pulmonaires⁽²⁷⁾: les effets secondaires cardiaques de l'interféron alpha sont généralement dose-dépendants et peuvent alors comporter une hypertension ou une hypotension artérielle modérée, et une tachycardie bien tolérée. Ces signes surviennent plus fréquemment au cours du syndrome grippal initial, et plus fréquemment chez les sujets âgés.

Quelques observations de tachycardie supraventriculaire bénigne ou de fibrillation auriculaire ont aussi été rapportées.

Des complications plus rares mais graves ont été décrites : arythmie, à type de fibrillation ou de tachycardie supraventriculaire ou de mort subite.

Des cas isolés de bloc auriculo-ventriculaire ont aussi été signalés et les accidents coronariens, avec ischémie myocardique sont exceptionnels.

Les cas de cardiotoxicité sévère ont été presque exclusivement décrits chez des malades traités pour cancer ou exposés antérieurement à des médicaments cardiotoxiques.

Pour ce qui est des manifestations pulmonaires⁽²⁷⁾, il s'agit presque exclusivement de pneumopathie interstitielle, dont le diagnostic est confirmé par la radiographie pulmonaire et le lavage broncho-alvéolaire. Un cas de bronchiolite oblitérante rapidement régressive sous corticoïdes et après arrêt de l'interféron a été décrit par Ogata et al en 1994⁽²⁸⁾.

III.B.2 Effets secondaires biologiques

- Perturbations biologiques hépatiques (cytolyse, augmentation des γ GT) : elles sont quasi constantes au début du traitement (cf supra).
- Perturbations biologiques hématologiques (anémie, thrombopénie, neutropénie)⁽²⁷⁾ : le traitement par interféron alpha est à l'origine, chez la majorité des malades, d'une leuco-neutropénie et d'une thrombopénie, avec une diminution moyenne de 30 à 50% des valeurs de base, au cours des premières semaines de traitement. Une anémie peut également s'observer, surtout chez les malades recevant un traitement de longue durée. D'une façon générale, cette dépression médullaire est modérée, dose-dépendante, transitoire et bien tolérée si les malades n'ont pas d'atteinte hématologique préalable. La diminution de la dose ou l'arrêt du traitement sont, cependant, parfois nécessaires.

Plus exceptionnellement, un mécanisme auto-immun a été mis en cause dans des observations de purpura thrombopénique ou d'anémie hémolytique.

- Perturbations biologiques glycémiques
- Apparition d'auto-anticorps sériques : anticorps antinucléaires, anticorps anti thyroglobuline, anticorps anti-peau ...

Nous reviendrons plus en détail sur l'apparition de ces auto-anticorps ultérieurement puisqu'une partie de notre travail est basée sur ces auto-anticorps.

III.C Interféron et auto-immunité

III.C.1 Mécanismes immunologiques de l'interféron

Les interférons (alpha, bêta et gamma) sont dotés de différentes propriétés qui sont : anti-virales, antitumorales et immunomodulatrices.

➤ Action anti-virale

Les interférons (alpha, bêta et gamma) induisent une résistance des cellules vis-à-vis de la plupart des virus. Ils favorisent la lyse des cellules

infectées et permettent aux autres cellules d'acquérir une résistance à la pénétration du virus.

L'interféron alpha, en augmentant la résistance des cellules à l'infection virale et en augmentant l'expression des molécules de classe I du CMH, favorise l'activation des lymphocytes T cytotoxiques, ce qui explique son utilisation en pathologie infectieuse dans le traitement des formes chroniques de l'infection à VHC

➤ Action anti-proliférative

Les interférons (alpha, bêta et gamma) inhibe la croissance et la différenciation des cellules tumorales et des cellules hématopoïétiques.

Ils représentent peut-être un des facteurs régulant la croissance cellulaires.

➤ Action immuno-modulatrice

Leurs actions immuno-modulatrices s'exercent sur l'expression des antigènes de surface cellulaire et sur les cellules immuno-compétentes.

Tous les interférons majorent l'expression des antigènes de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et de la β 2-microglobuline dont sont pourvues la plupart des cellules.

Ils augmentent également l'expression de certains antigènes de surface tumoraux.

L'interféron gamma augmente l'expression des antigènes de classe II du CMH sur les lymphocytes T et les macrophages ; il peut en outre induire l'apparition de ces antigènes sur des cellules qui en sont normalement dépourvues.

Enfin, les interférons stimulent l'action des cellules cytotoxiques : lymphocytes T, natural killer (NK), macrophages ; ils renforcent la cytolyse dépendant des anticorps.

Ces dernières actions appartiennent principalement à l'interféron gamma qui, de surcroît, stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes T et B.

Les propriétés anti-virale et anti-proliférative de l'interféron alpha expliquent son utilisation dans le traitement de certaines hémopathies et cancers.

Les études cliniques ont démontré l'intérêt thérapeutique des actions anti-virales et anti-tumorales de l'interféron alpha.

L'interféron alpha apparaît surtout comme un promoteur de l'immunité cellulaire, en favorisant la filière lymphocytaire T de type auxiliaire Th1 ou la différenciation des cellules dendritiques⁽⁸⁾.

Les effets immunologiques de l'interféron sont nombreux, « débordant » l'activité proprement anti-virale, et représentant autant de niveaux théoriques

pouvant impliquer l'interféron alpha dans les phénomènes d'auto-immunité⁽⁸⁾ : augmentation du nombre de molécules du CMH de classe I, modulation du nombre de molécules du CMH de classe II, augmentation de l'activité natural-killer, maturation des lymphocytes cytotoxiques ...

L'utilisation thérapeutique de l'interféron alpha recombinant s'accompagne d'effets latéraux auto-immuns, hautement dépendants de la dose administrée et du contexte pathologique.

Le spectre des manifestations auto-immunes observées sous interféron s'étend de l'apparition isolée d'auto-anticorps chez un patient asymptomatique à la survenue d'une maladie auto-immune parfois sévère, comme par exemple un lupus systémique⁽⁸⁻²⁹⁾. Un traitement par INF- α peut induire la production d'auto-anticorps chez plus de la moitié des patients traités pour une hépatite C chronique active⁽⁸⁻³⁰⁾, les auto-anticorps les plus fréquents étant les anticorps anti-thyroïdiens et anti-nucléaires (sans activité anti-DNA ou anti-antigène nucléaire soluble).

Il existe plusieurs études portant sur de grandes séries de patients (>100) qui étudient l'auto-immunité induite (ou aggravée) par l'interféron qui est donné dans diverses indications (pathologies virales et cancéreuses principalement)⁽⁸⁻³¹⁾. Nous reviendrons ultérieurement sur ces études.

La plupart du temps, l'apparition d'auto-anticorps de spécificité variée a été rapportée chez les patients traités par interféron alpha, le plus souvent en l'absence de symptômes cliniques.

Une étude dans laquelle plusieurs auto-anticorps ont été dosés à multiples reprises chez 31 patients a montré que 27 patients (87%) ont développé au moins un auto-Ac pendant un traitement par interféron- α prescrit pour une hépatite B⁽³²⁻³³⁾. Chez la majorité de ces patients avec auto-anticorps, aucune maladie auto-immune n'est survenue. Cependant, chez ces patients sensibles, une maladie auto-immune peut apparaître. Dans la majorité des cas, ces auto-anticorps ont disparu après la fin du traitement.

Il semblerait néanmoins que l'existence de manifestations auto-immunes cliniques induites ou aggravées par l'interféron alpha soit plus fréquente lorsque que l'interféron est prescrit à forte dose⁽⁸⁾.

La cible antigénique des auto-Ac est variée : cellules sanguines (leucocytes, hématies, plaquettes), facteurs de la coagulation (facteur VIII, antiprothrombinase), immunoglobulines (activité rhumatoïde avec ou sans cryoglobulinémie), composants intra-cellulaires (noyau, enzymes), hormones (thyroïdiennes, insuline), facteurs intrinsèques, épiderme ...⁽⁸⁾.

Récemment, plusieurs cas montrent que l'interféron alpha est associé au développement de maladies auto-immunes, comme une éruption bulleuse avec anticorps circulant pemphigus-like, mais également purpura thrombocytopénique,

thyroïdite auto-immune, anémie hémolytique, vascularite cutanée, syndrome néphrotique, néphrite interstitielle ...

Nous allons détailler les principales maladies auto-immunes induites par un traitement par interféron alpha.

III.C.2 Manifestations cutané-viscérales d'auto-immunité

Certains effets indésirables de l'interféron ont des manifestations cliniques, mais dans certains cas, il s'agit uniquement d'anomalies sérologiques isolées.

III.C.2.a Les bullozes

Sur le plan dermatologique, moins de dix observations de maladies bulleuses ⁽³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷⁾ ont été rapportées au cours d'un traitement par interféron alpha.

En 1993, il a été rapporté 2 cas de patients traités par interféron alpha à faible dose pour un sarcome de Kaposi, et qui ont présenté des lésions bulleuses et des anticorps anti-substance intercellulaire, dit « pemphigus-like »⁽³⁴⁾. Cliniquement, un des deux patients a présenté une éruption faite de bulles sous-épidermiques avec à l'immunofluorescence, un mélange de dépôts immuns de pemphigus et de

pemphigoïde bulleuse. Bien que peu commune, l'association d'un pemphigus et d'une pemphigoïde bulleuse a déjà été décrite.

D'autres cas de maladies bulleuses ont été rapportés au cours de traitement par interféron alpha, avec en particulier un cas de pemphigus foliacé⁽³⁵⁾ survenu chez un homme de 63 ans traité par interféron alpha pour une hépatite chronique C active ; il a présenté des lésions bulleuses et des anticorps anti-substance intercellulaire après 3 mois d'interféron. L'immunofluorescence directe était caractéristique de pemphigus, et l'immunofluorescence indirecte, qui était négative avant le début du traitement, est devenue positive à 3 mois. L'immunoblot montrait des bandes non spécifiques.

Un cas de pemphigus paranéoplasique a été rapporté par Kirsner en 1995⁽³⁶⁾, survenu chez un homme de 69 ans porteur d'une macroglobulinémie de Waldenström et traité par interféron alpha-2a pour de multiples cancers cutanés. Il a présenté une éruption bulleuse généralisée. L'histologie, l'immunofluorescence et l'immunoprécipitation étaient en faveur du diagnostic de pemphigus paranéoplasique.

Une autre maladie bulleuse étant rapportée comme un effet indésirable de l'interféron est la pemphigoïde bulleuse : elle est survenue chez une femme de 75 ans, sous interféron alpha, pour une maladie de Kaposi méditerranéenne⁽³⁷⁾. Le diagnostic était porté sur la clinique, l'histologie, l'immunofluorescence directe et indirecte, l'immunoélectrophorèse et l'immunotransfert. La guérison avait été rapide à l'arrêt de l'interféron.

Nous pouvons donc dire qu'il a été récemment rapporté plusieurs observations isolées de maladies bulleuses auto-immunes survenues au cours d'un traitement par interféron alpha. Cependant, le mécanisme par lequel l'interféron alpha pourrait induire la production d'anticorps anti-substance intercellulaire reste non élucidé.

Toutefois, une étude concernant l'induction d'auto-anticorps contre l'épiderme au cours d'un traitement prolongé par interféron alpha a été faite et rapportée en 1996⁽³⁸⁾. Cette étude portait sur 47 patients traités par interféron alpha à faible dose pour un mélanome ou un lymphome cutané T épidermotrope. Les anticorps anti-peau étaient recherchés chez tous les patients par immunofluorescence indirecte (IFI).

Au bout de 6 mois de traitement, 32% (15 patients /47) avaient des anticorps anti-peau, le plus souvent du type ant substance intercellulaire, anticorps que l'on retrouve dans le pemphigus, mais également du type anti-membrane basale (confirmation par immunoblot) ; à noter toutefois que 9 patients (soit 19%) avaient des auto-anticorps (immunofluorescence indirecte positive) à taux faible avant la mise en route du traitement.

Par immunoblot, 4 types d'anticorps étaient mis en évidence : un antigène de 130 kD (comme l'antigène de 130 kD du pemphigus vulgaire), présent chez les patients ayant un anticorps anti-substance intercellulaire en IFI, un antigène de 165 kD (desmoglérine-1), présent chez les patients ayant un anticorps anti-substance intercellulaire en IFI, un antigène de 150 kD, différent de la

desmogléine-1, et une bande correspondant à une protéine de 190-200 kD, dont la nature (de même que la protéine de 150 kD) est inconnue.

Parallèlement, les sérums d'une population témoin composée de 15 sujets indemnes de pathologie cutanée et/ou de maladie auto-immune étaient testés par la même méthode.

Aucun de ces patients n'a présenté d'éruption bulleuse.

III.C.2.b Sarcoïdose

D'autres pathologies cutanées auto-immunes, que des maladies bulleuses ont été rapportées au cours de traitement par interféron alpha. La plus fréquente semble être la sarcoïdose.

Le premier cas a été rapporté par Abdi et al en 1987⁽³⁹⁾ chez un patient traité par interféron bêta pour un cancer du rein. Depuis, plus de 20 cas ont été rapportés dans la littérature⁽⁴⁰⁾, avec l'hypothèse qu'il existe un rapport entre la survenue d'une sarcoïdose et un traitement par interféron. Dans environ la moitié des cas, il existe des signes cutanés associés à une sarcoïdose pulmonaire, la peau étant le seul organe atteint chez seulement 3 patients.

Le délai d'apparition après initiation du traitement est variable (5 semaines – 49 mois) et l'âge de survenue est généralement supérieur à 45 ans. Dans plus de

50% des cas, l'interféron est prescrit pour une hépatite C chronique active et dans 75%, il s'agit de l'interféron alpha.

La survenue d'une sarcoïdose lors d'un traitement par interféron alpha suppose qu'une réponse immune exagérée des lymphocytes T helper 1 (Th1) à une variété d'antigènes exogènes ou d'auto-antigènes est présente chez ces patients. Le virus de l'hépatite C pourrait être un des antigènes qui, en association avec l'interféron, conduirait à un désordre granulomateux multisystémique.

Comme l'interféron alpha régule la différenciation des cellules T helper par suppression de l'activation des Th2 et induction de la production d'interféron gamma, de l'expression des récepteurs de l'interleukine 12 (Il-12) et la signalisation de L'Il-12, cela suppose que cette puissante protéine immuno-régulatrice pour la réponse Th1 joue un rôle dans la pathogénèse de la sarcoïdose⁽⁴⁰⁾.

III.C.2.c Lichen plan

L'apparition ou l'exacerbation d'un lichen plan cutané ou muqueux après traitement par interféron alpha est actuellement bien admis, comme l'attestent plusieurs observations rapportées chez des malades traités pour une hépatite virale chronique⁽²⁷⁻³³⁻⁴¹⁾. Il est remarquable de constater que la majorité de ces

observations a été décrite dans le cadre d'un traitement d'une hépatite chronique C.

Par contre, la relation entre la survenue ou l'aggravation d'un lichen plan et l'hépatite C non traitée est possible mais non démontrée. D'ailleurs, ce lien éventuel a fait l'objet de plusieurs publications contradictoires et une étude cas-témoins réalisée par Cribier en 1994⁽⁴²⁾ n'a pas trouvé d'association significative entre la prévalence des anticorps anti-VHC et le lichen plan ou d'autres dermatoses. Néanmoins, le développement d'un lichen plan constaté chez des malades traités pour d'autres pathologies (myélome à Ig G, lymphome folliculaire), est un argument indirect en faveur du rôle de l'interféron alpha.

Le délai d'apparition des lésions de lichen plan est variable, généralement de quelques mois. Par contre, la réapparition des lésions après la reprise du traitement est rapide et l'augmentation de la posologie de l'interféron alpha entraîne généralement une aggravation des lésions : ces constatations confirment donc la responsabilité de l'interféron.

L'évolution du lichen plan cutanéomuqueux est variable, et la guérison est généralement observée plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Dans la majorité des cas, les lésions restent modérées et ne justifient pas l'interruption du traitement⁽⁴¹⁾ ; mais en cas d'atteinte sévère, le traitement a dû être stoppé.

La pathogénie du lichen plan cutanéomuqueux reste inconnue, même si une origine immunnologique est probable. Il est actuellement reconnu que l'interféron

alpha joue un rôle dans la survenue ou l'aggravation des lésions. Le mécanisme pourrait impliquer une augmentation de l'expression kératinocytaire des antigènes HLA de classe II ou une stimulation de la production de l'interféron gamma par les lymphocytes⁽²⁷⁾. Dalekos⁽⁴¹⁾ en 1998 montre dans une étude prospective que l'interféron alpha peut rarement (3,3%) induire des dermatoses auto-immunes, et en particulier un lichen plan. Il montre également que l'apparition de ces lésions laisserait transparaître chez ces patients l'existence d'une maladie auto-immune infraclinique comme le suggère, bien qu'à un taux faible, la présence d'anticorps antinucléaires avant l'initiation du traitement.

Suite à ces constatations, un examen cutané et muqueux est justifié chez tout patient allant recevoir un traitement par interféron, surtout si les anticorps antinucléaires sont positifs⁽⁴³⁾ avant la mise en route du traitement.

III.C.2.d Psoriasis

Les premiers cas de psoriasis induit ou aggravé par l'interféron alpha ont été rapportés par Quesada et Gutterman en 1986⁽⁴⁴⁾ chez trois patients traités par interféron alpha recombinant pour un cancer rénal métastatique. Ces observations ont donné lieu à de multiples polémiques car l'interféron alpha avait été initialement évalué dans le traitement du psoriasis par quelques auteurs en raison

de son effet antiprolifératif sur les kératinocytes et de l'amélioration de la différenciation kératinocytaire in vitro.

Depuis, une trentaine d'observations mentionnent effectivement l'induction possible ou l'aggravation du psoriasis mais leur fréquence est probablement sous-estimée⁽¹⁹⁾.

Cependant, des améliorations ou des innocuités ont été également décrites.

Il semble actuellement impossible de dégager une incidence exacte des différentes influences de l'interféron alpha sur le psoriasis du fait d'un biais dans les publications et de l'absence d'étude prospective.

Le délai de survenue des lésions est variable, selon qu'il s'agit de l'induction d'un psoriasis chez un malade sans antécédent de psoriasis ou de l'aggravation d'un psoriasis préexistant. Par contre, il semble indépendant de la dose administrée.

Les lésions sont localisées dans les topographies classiques, mais aussi sur les sites d'injection. L'aspect des lésions est identique à celui observé dans le psoriasis spontané.

Dans quelques observations, il a été signalé la survenue de douleurs articulaires évocatrices de rhumatisme psoriasique, régressant à l'arrêt de l'interféron. Un cas de syndrome de Reiter incomplet a également été rapporté chez un malade HLA B27 traité pour une hépatite C⁽⁴⁵⁾.

L'évolution du psoriasis ainsi induit ou aggravé serait difficilement contrôlable en l'absence de l'arrêt de l'interféron alpha⁽¹⁶⁾.

Si la responsabilité de l'interféron alpha dans la survenue de ces psoriasis apparaît incontestable, le mécanisme en cause est encore inconnu. Il est cependant actuellement admis que l'interféron alpha joue un rôle prépondérant dans la pathogénie du psoriasis. Son effet sur les lymphocytes Th1, probablement impliqués dans le psoriasis, est une explication possible ⁽²⁷⁾.

III.C.2.e Autres

- **Toxidermie bulleuse**

La survenue d'affections dermatologiques vésiculo-bulleuses à composante auto-immune a été rarement décrite chez des malades recevant de l'interféron alpha.

De rares cas de pemphigus foliacé⁽³⁵⁾, pemphigus paranéoplasique⁽³⁶⁾ ont été rapportés, pouvant être regroupés sous le terme de toxidermie bulleuse (cf § III.C.2.a. Bullozes). Néanmoins, un cas de toxidermie bulleuse à l'introna⁽⁴⁶⁾ a été rapporté en 1993. Les bulles survenaient au site d'injection, après apparition auparavant d'un placard érythémateux, infiltré. Les prick-tests à l'albumine humaine et à l'œuf étaient négatifs, et l'histologie montrait un décollement bulleux intra-épidermique associé à une nécrose des kératinocytes et une exostose

d'éléments mononucléés et de polynucléaires neutrophiles. Par contre, les différents examens réalisés ne retrouvaient aucun argument en faveur d'une auto-immunité.

- **Atrophie blanche**

Un cas d'atrophie blanche associée à un traitement adjuvant par interféron alpha dans le cadre d'un mélanome⁽⁴⁷⁾ a été rapporté en 2002 chez une femme de 54 ans.

L'hypothèse évoquée est que la nécrose cutanée aux sites d'injection de l'interféron, ainsi que l'atrophie blanche sont secondaires à l'activité procoagulante de l'interféron chez des individus prédisposés, ce qui est un effet indésirable rare de l'interféron.

- **Vitiligo**

Le vitiligo, rapporté comme étant une complication d'un traitement par interféron pour une hépatite C⁽³³⁾, pourrait être le résultat d'une induction de l'auto-immunité. Dans un cas, les lésions ont totalement disparu à l'arrêt du traitement.

III.C.3 Thyroïde

Au cours des traitements par interféron alpha, des manifestations biologiques et parfois cliniques d'auto-immunité ont été décrites. Parmi ces manifestations, l'apparition d'anticorps dirigés contre la thyroïde et l'émergence de dysthyroïdies hormonales tiennent une place importante.

Depuis les premières observations d'hypothyroïdie décrites chez des malades traités par interféron alpha pour un cancer du sein⁽⁴⁸⁾ ou une tumeur carcinoïde, de très nombreuses publications de cas isolés ou de séries de malades ont été consacrées aux pathologies thyroïdiennes induites par ce traitement. Plusieurs revues générales récentes⁽²⁶⁾ ont fait le point sur ce problème.

Les caractéristiques et l'incidence de ces dysthyroïdies ont été diversement appréciées selon les études, surtout en raison de modalités de surveillance différentes. Les thyroïdites auto-immunes sont fréquentes, touchant 0,5 à 4% de la population générale⁽⁸⁾.

Quatre types de dysfonction thyroïdienne ont été rapportés : une hypothyroïdie, une hyperthyroïdie, une forme biphasique au cours de laquelle une hypothyroïdie a succédé à une hyperthyroïdie, une élévation isolée d'anticorps anti-microsome et anti-thyroglobuline.

Dans les séries publiées, la fréquence des dysthyroïdies survenant lors d'un traitement par interféron varie entre 9,5 et 40% selon les auteurs⁽⁴⁹⁾. Il s'agit plus

souvent d'une hypothyroïdie que d'une hyperthyroïdie. Ces dysthyroïdies peuvent être cliniquement sévères imposant un traitement approprié, soit substitutif thyroïdique, soit anti-thyroïdien.

Le délai de survenue est de 2 à 23 mois après le début de l'interféron (moyenne de 9 à 12 mois)⁽⁴⁹⁾. Les hyperthyroïdies surviennent plus précocément que les hypothyroïdies. Les données de la littérature ne permettent pas de savoir si la posologie de l'interféron est un paramètre important : toutefois, le type d'interféron et la dose administrée ne semblent pas jouer de rôle dans la survenue des anomalies thyroïdiennes⁽⁵⁰⁾.

La prédominance féminine est retrouvée pour chaque type de dysthyroïdie, avec 4 femmes pour un homme pour l'ensemble des dysthyroïdies⁽²⁶⁾.

L'évolution de la dysthyroïdie est rarement précisée, ne permettant pas d'appréciation objective de la fréquence des divers modes évolutifs. Ceux-ci apparaissent très variables⁽²⁶⁻⁴⁹⁾.

L'hypothyroïdie n'est pas spontanément résolutive durant le traitement par interféron alpha. Elle est parfois modérée, ne nécessitant pas de traitement substitutif. Plus fréquemment, elle nécessite une substitution hormonale. Après arrêt de l'interféron, la résolution peut être spontanée, ou l'hypothyroïdie persister, nécessitant la poursuite de la substitution hormonale.

L'hyperthyroïdie sous interféron alpha peut être transitoire, ne nécessitant pas de traitement particulier. Quand elle est plus sévère, un traitement antithyroïdien est proposé par antithyroïdiens de synthèse ou par iode 131⁽²⁶⁾.

Cependant, lorsque la fonction thyroïdienne a pu être évaluée après l'arrêt de l'immunothérapie, on observe une guérison de l'hypo ou de l'hyperthyroïdie dans la plupart des cas⁽⁴⁹⁾.

La physiopathologie des dysthyroïdies est loin d'être élucidée. Plusieurs arguments plaident pour la responsabilité, au moins partielle, de l'induction ou de la stimulation de phénomènes auto-immuns. L'interféron alpha est capable d'induire l'apparition d'anticorps antithyroïdiens ou d'en augmenter le titre lorsqu'ils existaient avant le traitement⁽²⁶⁾. Avant tout traitement, la prévalence des anticorps antithyroglobuline et/ou antimicrosomes varie de 0 à 20%, avec des fréquences trouvées plus élevées chez les malades atteints de maladie cancéreuse⁽²⁶⁾.

Un certain nombre de malades positivent leurs anticorps antithyroïdiens sous interféron. En moyenne, 27% des malades ont soit des anticorps antithyroglobuline, soit des anticorps antimicrosomes détectables sous interféron, contre seulement 13,7% avant traitement⁽²⁶⁾.

La présence d'anticorps antithyroglobuline et/ou antimicrosome semble constituer un facteur de risque majeur de survenue de dysthyroïdie sous interféron⁽⁵⁰⁻⁵¹⁾. Si on cumule les différentes études, 75% des malades ayant des anticorps antithyroïdiens détectables avant le traitement développent une thyroïdite⁽⁵⁰⁾. L'existence de ces anticorps antithyroïdiens a des conséquences pratiques importantes, car l'incidence de la pathologie thyroïdienne est seulement

de 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⁽²⁷⁾.

Ainsi, la valeur prédictive positive de la présence d'anticorps antithyroïdiens n'est que de 60% alors que la valeur prédictive négative est supérieure à 90% (96,4% dans l'étude de Vial⁽²⁷⁾, 93% pour Chedin⁽²⁶⁾).

Le risque de survenue d'une dysthyroïdie est donc très augmenté lorsque des 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 par interféron vont développer une dysthyroïdie, leur apparition ne s'accompagne pas toujours d'anomalie clinique⁽²⁷⁾.

En pratique, il semble raisonnable de rechercher systématiquement la présence d'anticorps antithyroïdiens et de faire un bilan thyroïdien avec dosage systématique de la TSH avant la mise en route d'un traitement par interféron afin de définir une population à risque⁽⁸⁻²⁷⁻⁵⁰⁾ (l'anticorps anti-péroxydase semble le mieux corrélé au risque de survenue d'une dysthyroïdie) : en cas de positivité des anticorps antithyroïdiens, l'indication du traitement doit être soigneusement pesée en fonction de la sévérité de la maladie à traiter et du bénéfice attendu du traitement par interféron.

La surveillance systématique de la TSH doit être effectuée chez tous les malades pendant la durée du traitement et après son arrêt ; par contre, la

recherche systématique des anticorps antithyroïdiens pendant le traitement ne semble pas nécessaire chez les malades n'ayant pas d'anticorps avant le traitement car la TSH suffit pour détecter une dysthyroïdie.

Il n'existe pas de consensus sur le rythme de surveillance de la fonction thyroïdienne au cours du traitement et après son arrêt.

Le mécanisme de survenue de ces dysthyroïdies reste spéculatif, même si une origine auto-immune semble le plus probable (cf supra). Néanmoins, une action directe de l'interféron alpha sur le fonctionnement de la thyroïde et la libération de la TSH, ou une action cytotoxique sur les thyrocytes médiée par différents effecteurs immunologiques (cellules tueuses naturelles par exemple) ne peut être exclue et pourrait expliquer certaines observations où les auto-anticorps sont absents⁽²⁷⁻⁵⁰⁾.

Il a été montré que l'interféron alpha induisait l'expression des antigènes de classe I à la surface des thyrocytes⁽²⁶⁻⁴⁸⁾. La physiopathologie des dysthyroïdies sous interféron alpha pourrait peut-être passer par une sur-expression des antigènes de classe I qui faciliterait l'activation directe des cellules T cytotoxiques.

Enfin, l'apparition d'auto-anticorps sous traitement pourrait constituer un bon « marqueur » d'efficacité thérapeutique : dans une étude récente portant sur 329 patients atteints d'adénocarcinome rénal métastasé et traités par interféron alpha et interleukine 2, il a été montré que la présence d'anticorps antithyroïdiens à la huitième semaine restait un marqueur de pronostic favorable avec une survie à 5

ans chez 54% des patients avec anticorps antithyroïdiens contre 15% chez les patients sans anticorps antithyroïdiens ($p < 0.0001$)⁽⁵²⁾.

III.C.4 Polyarthrite inflammatoire

L'induction ou le réveil de maladies auto-immunes variées par l'interféron alpha est bien connue depuis 1990⁽⁵³⁾. Parmi ces affections, les rhumatismes inflammatoires figurent parmi les plus rares.

Plusieurs cas sporadiques ont été rapportés ds la littérature : Colon en 1990 (5 cas)⁽⁵³⁾, Ronnblom en 1991⁽⁵⁴⁾, Chazerain en 1992 (3 cas)⁽⁵⁵⁾, Ueno en 1992 (1 cas), Carli en 1995 (2 cas)⁽⁵⁶⁾, Chung en 1997 (1cas)⁽⁵⁷⁾.

L'interféron est susceptible de déclencher une polyarthrite rhumatoïde avec ou sans auto-anticorps. L'auto-immunité n'est pas toujours décelable, et il peut y avoir un délai important entre la fin du traitement par interféron et l'apparition des manifestations⁽⁵⁶⁾.

La responsabilité de l'interféron alpha est probable, même si des auto-anticorps et des troubles rhumatologiques ont été associés à une hépatite chronique ou à un syndrome myéloprolifératif.

Une prédisposition à ce type de complications, non étudiée dans la littérature, est suggérée par l'appartenance au groupe HLA DR4.

Certains auteurs⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾ recommandent d'exclure d'un traitement par interféron les patients ayant un rhumatisme inflammatoire ou des auto-anticorps, et d'arrêter celui-ci lorsque surviennent des manifestations articulaires⁽⁵³⁾.

Selon Carli⁽⁵⁶⁾, cette attitude doit être nuancée pour deux raisons : d'une part, l'arrêt de l'interféron ne permet pas toujours de guérir le rhumatisme inflammatoire ; d'autre part, le bénéfice attendu de l'interféron prescrit peut prévaloir sur une complication rhumatismale qui ne menace pas le pronostic vital.

Dans tous les cas, il est recommandé de rechercher des auto-anticorps avant de débiter un traitement par interféron alpha et de reconsidérer le traitement dans l'indication requise (maladie maligne ou non) chez ces patients ayant une anomalie du bilan auto-immun à la base⁽⁵⁵⁾.

Si ce traitement doit être mis en route, une surveillance particulièrement attentive devra être faite.

III.C.5 Lupus

Une augmentation des taux circulants d'interféron a été démontrée à plusieurs reprises dans le lupus⁽⁸⁾, en particulier au cours des poussées et de façon corrélée aux signes d'activité, comme la fièvre ou le titre des anti-DNA.

In vitro, le serum de sujets lupiques induit une synthèse de novo d'interféron alpha par les cellules mononuclées de sujet sain⁽⁸⁾.

Plusieurs hypothèses ont été émises sur l'augmentation des taux d'interféron dans le lupus : une infection virale responsable de la production d'interféron interviendrait dans la pathogénie lupique, les complexes immuns stimuleraient la production d'interféron, une dérégulation de l'interféron serait source d'auto-immunité ...⁽⁸⁾.

Par ailleurs, il existe de nombreux arguments expérimentaux en faveur d'un rôle de l'interféron alpha dans la pathogénie lupique.

Récemment, une étude in vitro a permis de montrer que l'interféron alpha présent dans le sérum des patients était capable de promouvoir la différenciation des cellules dendritiques, susceptibles de présenter les (auto-)antigènes, émanant de cellules en apoptose, aux lymphocytes T CD4⁽⁵⁸⁾.

La survenue d'un lupus clinique, si elle est plus rare que l'apparition d'une sérologie lupique, a néanmoins été rapportée. Ainsi, Rönnblom⁽⁵⁹⁾ rapporte en 1990 l'observation d'une femme de 23 ans dont les symptômes lupiques sont apparus au troisième mois d'un traitement par interféron alpha, prescrit pour une tumeur carcinoïde. Le diagnostic de lupus érythémateux systémique a été porté sur la coexistence, en contexte général altéré, d'une polyarthrite avec myalgies, d'une leucopénie et d'une élévation des anticorps anti-nucléaires et anti-DNA. L'arrêt de l'interféron s'est accompagné d'une régression des symptômes et d'une

franche diminution du titre des anticorps. L'épreuve de réintroduction de l'interféron alpha a entraîné la réapparition des signes cliniques et l'élévation du titre des anticorps avec nouvelle amélioration prolongée à l'arrêt du traitement.

Schilling⁽⁶⁰⁾ rapporte un an plus tard un cas similaire chez un homme de 19 ans traité par interféron alpha pour une leucémie myéloïde chronique (LMC).

La survenue d'un lupus érythémateux systémique avec manifestations cliniques a été rapportée chez une dizaine de patients sans prédominance de sexe⁽⁸⁾. Dans une série de 125 patients atteints de LMC, 70% des patients avaient des anticorps anti-nucléaires sous interféron, dont 12% étaient symptomatiques⁽⁶¹⁾. Il est à noter, dans ces cas, que l'induction d'anticorps anti-DNA natifs par l'interféron alpha rapprocherait plus ces anomalies lupiques des formes spontanées que des lupus induits, dont la majorité ne s'accompagne pas d'anticorps anti-DNA.

Ainsi, de nombreux arguments mettent en cause l'interféron dans la pathogénie lupique. Il n'était donc pas inattendu que l'induction d'une sérologie lupique voire d'un véritable lupus clinique, soit rencontrée au cours d'un traitement par interféron alpha.

Il apparaît a fortiori clairement qu'un traitement par interféron, quellequ'en soit l'indication, ne devra être entrepris qu'avec de grandes précautions chez un sujet lupique connu, ce d'autant qu'il est prescrit à forte dose.

IV.

Etude prospective

IV Etude prospective

IV.A Objectifs de l'étude

L'**objectif principal** de cette étude est le suivant :

- Définir le nombre de patients atteints d'un mélanome stade I chez lesquels apparaissent des anticorps antinucléaires (AAN) et des anticorps antinucléosomes lors d'un traitement par interféron alpha à faible dose (3 millions d'unités, 3 fois par semaine pendant 18 mois) (AMM officielle).
- Existence ou non d'une corrélation avec la rechute.

Les **objectifs secondaires** sont les suivants :

- Définir la prévalence d'apparition de manifestations cliniques associées à l'apparition des anticorps (maladies thyroïdiennes, lupus, autres maladies auto-immunes).
- Evaluer les modifications en parallèle du taux des hormones thyroïdiennes (TSH – T4).

IV.B Méthode

IV.B.1 Critères d'inclusion des patients

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Mélanome stade I (selon la classification française)
- Opéré depuis 6 semaines maximum
- Breslow $\geq 1.5\text{mm}$ lors de l'examen anatomopathologique .
- Bilan d'extension négatif.
- Pas de contre-indication à la mise en route d'un traitement par interféron alpha (antécédents de maladie cardiaque, insuffisance rénale, médullaire ou hépatique sévère, épilepsie non contrôlée, syndrome dépressif sévère et/ou non contrôlé, hépatite chronique évoluée et décompensée ou cirrhose hépatique, antécédents d'hypersensibilité à l'interféron alpha-2b recombinant ou à l'un des excipients) et être âgé de moins de 75 ans.

Avant la mise en route du traitement, chaque patient bénéficiait d'un examen clinique et d'une imagerie comprenant une échographie abdomino-pelvienne et un scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral (afin d'éliminer la présence d'une localisation secondaire asymptomatique), ainsi qu'un bilan cardiaque comprenant un électrocardiogramme et une échographie cardiaque et un bilan biologique comprenant une numération formule sanguine, un dosage des plaquettes, un

ionogramme sanguin, urée, créatinine, un bilan hépatique et enfin pour finir, un bilan thyroïdien (TSH et T4) et un dosage des anticorps anti-nucléaires (AAN).

La mise en route du traitement se faisait en milieu hospitalier dans l'unité de semaine du service d'onco-dermatologie du CHU de Nantes (Pr B Dréno): chaque patient était hospitalisé deux jours et la première injection était faite le soir par une infirmière à la posologie de 3 millions d'unités en sous-cutané.

Au moment de l'injection d'interféron alpha, un traitement par paracétamol (1g) était systématiquement proposé à chaque patient afin d'atténuer le syndrome pseudo-grippal.

IV.B.2 Bilan immunologique

Celui-ci comprenait :

1- Une recherche des anticorps anti-nucléaires par immunofluorescence indirecte indirecte (IFI) sur cellules HEp-2 (sérum au 1/80^{ème}) effectuée dans le laboratoire d'immunologie du Pr JY Müller du CHU de Nantes.

- si le dépistage était positif, ce bilan était complété par :
 - a): un titrage des anticorps anti-nucléaires sur cellules HEp-2 par IFI.
 - b) une recherche des anti-dsDNA par EIA (EnzymoImmunoAssay).

- 2- Une recherche des anti-nucléosomes par technique ELISA (EnzymeLinked ImmunoSorbantAssay) dans le laboratoire d'immunologie du Pr JY Müller.

- 3- Un bilan thyroïdien comprenant T4 et TSH était effectué par la méthode de Radio-Immunologie Assay (RIA) dans le service de radio-immunologie, dépendant du service de biochimie spécialisée du Pr. M. Denis.

Ces dosages ont eu lieu au début du traitement (M0), au sixième mois (M6), au douzième (M12), dix-huitième (M18) et vingt-quatrième mois (M24) (soit 6 mois après l'arrêt de l'interféron).

Pour les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-nucléosomes, 5cc de sang ont été recueillis sur tube sec, et pour le bilan thyroïdien, 10cc sur tube sec.

Les patients n'avaient pas besoin d'être à jeun.

Sur les bons de demande concernant les dosages des AAN et des anticorps anti-nucléosomes était apposée une étiquette mentionnant « **PROTOCOLE – m. stade1 INF-sérothèque** » par une infirmière.

Les tubes ainsi identifiés étaient envoyés au laboratoire d'immunologie du CHU de Nantes (Pr Müller), et conservés en sérothèque tout au long de l'étude (après les différents dosages effectués).

Les tubes concernant les dosages des hormones thyroïdiennes étaient envoyés au laboratoire de radio-immunologie du CHU de Nantes (Pr Denis) sans identification particulière et les tubes n'étaient pas conservés en sérothèque.

IV.B.3 Suivi clinique des patients

Chaque patient bénéficiait à la mise en route du traitement puis tous les trois mois d'un examen clinique à la recherche:

- de signes cliniques de récives
- d'un deuxième mélanome
- des effets secondaires de l'interféron (cliniques et biologiques)
- de l'apparition de signes en faveur de l'émergence d'une maladie auto-immune (en particulier de maladie lupique).

Cet examen était complété par une imagerie semestrielle comprenant une échographie abdomino-pelvienne et une radiographie pulmonaire, un deuxième

scanner thoraco-abdomino-pelvien et cérébral étant réalisé à l'arrêt du traitement adjuvant (à M18).

A l'issue de chaque visite était ainsi précisée s'il y avait rechute ou non, et si rechute il y avait, de quel type elle était : locale, ganglionnaire, métastatique.

Pour chaque patient, une fiche était remplie à la mise en route du traitement (cf figure 1 : modèle) , sur laquelle était notée le nom, le prénom, le sexe, la date de naissance, le phototype, le siège du mélanome et son indice de Breslow et le Clark.

Elle était ensuite complétée tous les 6 mois : on y retrouvait le dosage des anticorps anti-nucléaires (et des antinucléosomes), le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH et T4), et y était précisé s'il y avait des signes de maladies auto-immunes (dysthyroïdie, maladie lupique, autres), ainsi qu'une rechute en précisant le stade.

IV.C Analyse statistique

IV.C.1 Méthode statistique

L'étude a été menée selon un **mode prospectif**.

L'inclusion des patients a eu lieu sur une période de quinze mois, s'étalant du 2 mai 2001 au 30 août 2002.

Le modèle utilisé est le **modèle de régression logistique** : les modèles de régression logistique permettent d'expliquer une variable Y dichotomique (0/1 c'est-à-dire absence/présence d'un événement ; ici il s'agit de la présence anticorps anti-nucléaires et de dysthyroïdies) en fonction de variables qualitatives ou quantitatives. Ils permettent donc d'explorer les associations entre Y et une série de variables.

On procède en 2 étapes :

- la première étape consiste à étudier une à une l'effet de chacune des variables sur Y (modèles univariés).
- la deuxième étape consiste à inclure toutes les variables dans un seul modèle (modèle multivarié), cela permet d'étudier l'effet de chaque variable sur Y en tenant compte des valeurs des autres variables. Cela permet également de tenir compte d'éventuels

facteurs de confusion (c'est-à-dire des variables qui modifient l'effet d'autres variables) et de tester les interactions entre variables.

Toutes les analyses ont été effectuées sur SPLUS.

Variables disponibles

Variables explicatives fixes :

- sexe
- âge à l'inclusion
- indice de Breslow (en mm)
- indice de Clark
- zone photoexposée
- phototype

Variables explicatives mesurées à différentes reprises (dites variables dépendantes du temps) :

- AAN
- T4 (en pg/ml)
- TSH (en μ UI/ml)
- Maladie lupique
- Maladie thyroïdienne

- Autres manifestations auto-immunes

Elles sont mesurées à l'inclusion, à 6 mois, 12 mois, 18 mois et 24 mois.

Tableau 0 : Classification des phototypes cutanés (fondée sur leur sensibilité à l'érythème actinique et leur capacité à développer une pigmentation protectrice) (d'après Fitzpatrick et al⁽⁷¹⁾).

Phototype cutané	Sensibilité solaire	Tendance à l'érythème actinique	Capacité de bronzage	Classement individuel
I	Très sensible	Brûle toujours	Pas de bronzage	Mélano-compromis*
II	Modérément sensible	Elevée	Bronzage léger	Mélano-compromis*
III	Modérément insensible	Modérée	Bronzage moyen	Mélano-compétent
IV	Modérément résistant	Basse	Bronzage foncé	Mélano- compétent
V	Résistant	Très basse	Peau naturellement brune	Mélano-protégé
VI	Très résistant	Extrêmement basse	Peau naturellement noire	Mélano-protégé

* Les individus mélanocompromis présentent un risque bien plus grand de développer des cancers cutanés que les individus mélanocompétents.

IV.C.2 Caractéristiques de la population

Quatre-vingt-quatre patients ont été inclus dans l'étude entre le 2 mai 2001 et le 30 août 2002.

Le groupe était composé de 38 femmes et 46 hommes âgés de 21 à 75 ans (50,4 +/- 15,7).

Aucune population contrôle n'a été prise.

Tous les patients avaient un mélanome confirmé histologiquement.

L'indice de Breslow était connu pour 83 d'entre eux, mais n'a pas été précisé dans un cas (mélanome de l'ethmoïde).

Cinq patients avaient un mélanome avec un Breslow <1,5mm et 4 d'entre eux ont reçu un traitement adjuvant par interféron alpha « par excès ». Par contre, la mise en route du traitement pour le 5^e patient était volontaire car il s'agissait d'un homme jeune présentant d'emblée 3 mélanomes (2 du tronc et 1 de la joue).

Il y avait 88 mélanomes pour 84 patients car deux patients avaient 3 mélanomes d'emblée.

L'indice de Breslow variait de 0,37mm à 15mm, avec une moyenne de 3,285mm (+/- 2,48).

Si nous ne prenons en compte que les mélanomes dont l'indice de Breslow est supérieur ou égal à 1,5mm (AMM pour un traitement adjuvant par interféron alpha), la moyenne de l'indice de Breslow était alors de 3,566mm (+/- 2,46) avec des extrêmes allant donc de 1,5mm à 15mm.

Le siège initial de la tumeur était connu pour tous et était le suivant :

Tableau 1 :

Siège	Nombre
extrémité céphalique :	14
tronc :	39
membres supérieurs (sauf mains)	7
membres inférieurs (sauf pieds)	24
mains :	1
pieds	3
Total	88

Nous avons 88 sièges de tumeur pour 84 patients car deux patients présentaient d'emblée 3 mélanomes dont 2 au niveau du tronc et un sur la joue pour un et 3 au niveau de tronc pour l'autre.

Pour l'analyse statistique, des regroupements ont été faits en zone photoexposée ou non :

- zone photoexposée comprenant extrémité céphalique, mains et pieds : 18 tumeurs (20%).
- zone non photoexposée comprenant tronc, membres supérieurs et membres inférieurs (à l'exclusion des mains et pieds) : 70 tumeurs (80%).

Six patients avaient un deuxième mélanome (ou plus), soit au moment de l'inclusion (2 hommes avaient 3 mélanomes : (cf supra), soit découvert au cours de la surveillance systématique dans le cadre du suivi (4 hommes – Breslow <1,5mm pour les 4). Dans tous les cas, il s'agissait d'hommes.

Le phototype (cf infra) était précisé dans 77/84 cas: dans 81% des cas, les patients avaient un phototype clair (13 cas soit 17% avaient un phototype 1 et 49 cas soit 64% un phototype 2), et dans 19% des cas, les patients avaient un phototype intermédiaire (14 cas soit 18% avaient un phototype 3) ou foncé (1 cas soit 1,3% avait un phototype 4).

Aucun patient noir ou asiatique n'a été inclus.

Le tableau 2 présente la description des variables qualitatives et le choix des codages retenus.

Tableau 2 : Effectifs et pourcentages des modalités pour chaque variable qualitative.

		n	%
Sexe	Femme	38	45
	Homme	46	55
Breslow (mm)	< 4	62	74
	≥ 4	22	26
Clark (4 valeurs manquantes)	II ou III	36	45
	IV ou V	44	55
Zone photoexposée	Non	67	80
	Oui	17	20
Phototype (7 valeurs manquantes)	1 ou 2	62	81
	3 ou 4	15	19

V.

Résultats

V Résultats

V.A Etude de la prévalence d'apparition des anticorps anti-nucléaires

- Descriptif

Les patients ont été suivis en moyenne 22,8 mois (écart-type 5,2).

Les temps de suivi sont compris entre 7,7 et 29,9 mois.

Tableau 3: prévalence des AAN à chaque date de suivi.

	n	%
M0	10	(12)
M6	16	(21)
M12	21	(29)
M18	10	(19)
M24	6	(23)

Tableau 4 : nombre d'apparitions des AAN.

	n	%
0 fois	51	(61)
1	16	(19)
2	8	(9,5)
3	6	(7,1)
4	2	(2,4)
5	1	(1,2)

Tableau 5 : prévalence sur tout le suivi (au moins une apparition des AAN).

	n	%
Non	51	(61)
Oui	33	(39)

- **Régression logistique**

On étudie la variable « prévalence des AAN » sur tout le suivi. Elle vaut « oui » pour les patients dont les AAN sont présents à au moins une date de suivi, et « non » dans les autres cas.

Tableau 6 : résultats des modèles de régression logistique univariés.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	p
Age à l'inclusion	0,009	0,014	1,01	[0,98-1,04]	0,52
Sexe ¹	-0,21	0,22	0,81	[0,52-1,26]	0,35
Phototype ²	-0,43	0,60	0,65	[0,20-2,11]	0,47
Zone photoexposée ³	0,35	0,27	1,42	[0,83-2,43]	0,20
Breslow ⁴	-0,36	0,27	0,70	[0,41-1,19]	0,17
Clark ⁵	-0,27	0,23	0,76	[0,48-1,19]	0,23

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Tableau 7 : résultats du modèle de régression logistique multivarié.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	p
Age à l'inclusion	0,022	0,016	1,02	[0,99-1,05]	0,27
Sexe ¹	-0,091	0,25	0,91	[0,56-1,50]	0,73
Phototype ²	-0,61	0,65	0,54	[0,15-1,95]	0,46
Zone photoexposée ³	0,35	0,31	1,41	[0,77-2,61]	0,15
Breslow ⁴	-0,34	0,31	0,71	[0,39-1,30]	0,19
Clark ⁵	-0,23	0,25	0,80	[0,49-1,31]	0,37

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Aucune des variables étudiées (tableau 6 et 7) n'est significativement liée à l'apparition d'anticorps anti-nucléaires.

- **Analyse de sensibilité**

Dans le modèle de régression logistique, l'évènement étudié est la présence ou non, au moins une fois pendant le suivi, d'anticorps anti-nucléaires.

On fait alors des analyses de sensibilité en augmentant à chaque fois le seuil de positivité des AAN :

- 1) absence ou présence $\leq 1/80$ VERSUS présence $> 1/80$
- 2) absence ou présence $\leq 1/160$ VERSUS présence $> 1/160$
- 3) absence ou présence $\leq 1/320$ VERSUS présence $> 1/320$

Cela permet de voir si les conclusions restent les mêmes quand on augmente le seuil de positivité. Si les conclusions sont modifiées, il se peut alors que l'effet des variables n'intervient qu'au-delà d'un certain seuil.

Pour un patient donné, le seuil peut varier pendant le suivi. On prend en compte, dans cette analyse, le seuil maximal atteint au cours du suivi (cf. tableau 7).

Tableau 8 : répartition des patients selon le seuil maximum atteint pendant le suivi.

	n	%
Absence	51	(61)
Présence 1/80	12	(14)
Présence 1/160	15	(18)
Présence 1/320	1	(1,2)
Présence 1/640	4	(4,8)
Présence 1/1280	1	(1,2)

On présente seulement l'analyse comparant « absence ou présence =1/80 » versus « présence >1/80 » (tableau 8).

En effet, quand on prend un seuil plus élevé (1/160), il ne reste que 6 patients dépassant le seuil au cours du suivi, or un faible nombre d'événement peut poser des problèmes dans l'estimation des paramètres du modèle (c'est le cas ici).

Tableau 9 : résultats du modèle de régression logistique multivarié comparant « absence ou présence =1/80 » des AAN versus « présence >1/80 »

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	p
Age à l'inclusion	0,022	0,018	1,02	[0,99-1,06]	0,28
Sexe ¹	-0,45	0,28	0,64	[0,37-1,11]	0,14
Phototype ²	-0,44	0,74	0,65	[0,15-2,74]	0,57
Zone photoexposée ³	0,44	0,34	1,56	[0,81-3,01]	0,17
Breslow ⁴	-0,011	0,33	0,99	[0,51-1,90]	0,89
Clark ⁵	-0,16	0,28	0,85	[0,49-1,47]	0,57

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Les conclusions sont inchangées : aucune des variables n'est significativement associée à la présence des AAN (avec un seuil >1/80) et l'estimation des paramètres (β) varient peu.

Anticorps antinucléosomes :

La recherche des anticorps antinucléosomes n'a été faite que chez 62 patients sur les 84 inclus (la recherche n'ayant été réalisée que sur les sérums conservés en sérothèque).

Seules 3 patientes (soit 5%), âgées de 36, 68 et 69 ans, avaient des anticorps antinucléosomes positifs dont une avec des valeurs à un seuil douteux.

Dans les 3 cas, les anticorps antinucléosomes étaient négatifs à la mise en route du traitement (M0) et sont apparus dès M6 et étaient persistants à M12 chez ces patientes.

Dans les 3 cas, les anticorps anti-nucléaires étaient négatifs à M0 et le sont restés chez une patiente tout au long du suivi (alors qu'elle avait des anticorps antinucléosomes à un taux significatif). Cette patiente est la seule des 3 qui a récidivé vers un stade IIB après 12 mois de suivi. Les deux autres patientes ont positivées leurs anticorps anti-nucléaires dès M6.

Aucune de ces patientes n'a présenté de dysthyroïdie clinique ou biologique.

Aucune étude statistique n'a été possible car nombre de cas présentant des anticorps antinucléosomes est trop faible.

V.B Etude de la prévalence d'apparition de dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques

Définition :

La dysthyroïdie clinique est la présence de maladie thyroïdienne.

La dysthyroïdie biologique correspond soit à une hypothyroïdie, soit à une hyperthyroïdie :

- hypothyroïdie biologique quand TSH $>4\mu\text{UI/ml}$ et/ou $\text{T4} < 8,5\text{pg/ml}$
- hyperthyroïdie biologique quand TSH $< 0.02\mu\text{UI/ml}$ et/ou $\text{T4} > 18\text{pg/ml}$

- **Descriptif**

- Deux femmes et un homme (soit 4%) avaient des antécédents d'hypothyroïdie, traitée par hormonothérapie substitutive (lévothyrox) et 8 patients (comprenant 4 hommes et 4 femmes) avaient une augmentation isolée de la TSH (soit 10%) à la mise en route de l'interféron alpha.
- 11 patients (soit 13,2%) ont présenté une dysthyroïdie dont 4 (5%) avec des signes cliniques à M6.
- Parmi ces 4 patients, une patiente a développé une hyperthyroïdie nécessitant un traitement par néomercazole ; parmi les 3 patients ayant une hypothyroïdie clinique, un seul a reçu une hormonothérapie substitutive à ce

stade. Dès la mise en route des traitements spécifiques des dysthyroïdies, nous avons pu constater une amélioration rapide des signes cliniques.

- Dans aucun cas (avec ou sans traitement), l'arrêt de l'interféron n'a été nécessaire. Par contre, une surveillance plus rapprochée (clinique et biologique) a été effectuée.
- 10 patients (soit 12%) ont présenté une dysthyroïdie dont 1 (1.2%) avec des signes cliniques à M12. Aucun traitement substitutif n'a été débuté et l'interféron alpha a été poursuivi.

Tableau 10 : prévalence de maladie thyroïdienne, hypothyroïdie et hyperthyroïdie biologiques aux différentes dates de suivi.

Date de suivi	Maladie thyroïdienne		Hypothyroïdie biologique		Hyperthyroïdie biologique	
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	Nb de cas	%
M0	0	(0)	9	(11)	0	(0)
M6	4	(5,0)	10	(12)	1	(1,2)
M12	1	(1,3)	10	(12)	0	(0)
M18	0	(0)	9	(11)	0	(0)
M24	0	(0)	3	(3,6)	0	(0)

Tableau 11 : prévalence de dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques pendant tout le suivi.

	Nb de cas	%
Maladie thyroïdienne	4	(4,8)
Hypothyroïdie	29	(35)
Hyperthyroïdie	1	(1,2)
TOTAL*	31	(37)

* cas prévalent (prévalence=1) : le patient a présenté au moins une fois, pendant son suivi, une maladie thyroïdienne, une hyperthyroïdie ou une hypothyroïdie biologique.

Le taux de prévalence de dysthyroïdie est de 37 %, soit 31 patients.

- **Régression logistique**

La variable à expliquer est la dysthyroïdie :

- elle vaut 0 pour les patients qui n'ont pas eu de dysthyroïdie pendant leur suivi ;
- elle vaut 1 pour les patients qui ont eu au moins une fois une dysthyroïdie pendant leur suivi.

On cherche à savoir si l'âge à l'inclusion, le sexe, le phototype... (cf. tableau 12 et 13) sont associés à la dysthyroïdie.

Le tableau 12 présente les résultats du modèle univarié et le tableau 13 présente les résultats du modèle multivarié.

Tableau 12 : résultats des modèles de régression logistique univariés pour la dysthyroïdie.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	p
Age à l'inclusion	-0,0015	0,014	1,00	[0,97-1,03]	0,92
Sexe ¹	-0,41	0,23	0,66	[0,42-1,04]	0,071
Phototype ²	-1,06	0,69	0,35	[0,089-1,35]	0,10
Zone photoexposée ³	-0,044	0,28	0,96	[0,55-1,67]	0,88
Breslow ⁴	0,12	0,25	1,12	[0,68-1,85]	0,65
Clark ⁵	-0,22	0,23	0,80	[0,51-1,26]	0,34

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Tableau 13 : résultats du modèle de régression logistique multivarié pour la dysthyroïdie.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	P
Age à l'inclusion	0,0089	0,0162	1,01	[0,98-1,04]	0,58
Sexe ¹	-0,39	0,25	0,68	[0,41-1,11]	0,12
Phototype ²	-1,06	0,71	0,35	[0,086-1,41]	0,14
Zone photoexposée ³	0,052	0,32	1,05	[0,56-1,98]	0,87
Breslow ⁴	0,0099	0,30	1,01	[0,56-1,81]	0,97
Clark ⁵	-0,24	0,26	0,79	[0,48-1,30]	0,35

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Les tableaux 12 et 13 montrent qu'**aucune** des variables étudiées n'est significativement associées à la dysthyroïdie.

V.C Etude de la prévalence des anticorps antinucléaires et/ou de dysthyroïdies cliniques et/ou biologiques

- **Descriptif**

Tableau 14 : prévalence des AAN et/ou de dysthyroïdie

	n	%
Non	34	(40)
Oui	50	(60)

- Régression logistique

Tableau 15 : résultats des modèles de régression logistique univariés pour AAN et/ou dysthyroïdie.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	p
Age à l'inclusion	0,0079	0,014	1,01	[0,98-1,04]	0,58
Sexe ¹	-0,24	0,23	0,79	[0,51-1,22]	0,29
Phototype ²	-0,80	0,58	0,45	[0,14-1,40]	0,17
Zone photoexposée ³	0,48	0,31	1,62	[0,88-2,99]	0,10
Breslow ⁴	-0,39	0,25	0,68	[0,41-1,11]	0,12
Clark ⁵	-0,21	0,23	0,81	[0,51-1,28]	0,37

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Tableau 16 : résultats du modèles de régression logistique multivarié pour AAN et/ou dysthyroïdie.

	β	S(β)	Odds Ratio	IC _{OR} 95 %	P
Age à l'inclusion	0,027	0,017	1,03	[0,99-1,06]	0,12
Sexe ¹	-0,16	0,27	0,85	[0,50-1,45]	0,54
Phototype ²	-1,24	0,66	0,29	[0,079-1,06]	0,06
Zone photoexposée ³	0,56	0,39	1,76	[0,82-3,75]	0,15
Breslow ⁴	-0,61	0,31	0,54	[0,30-0,99]	0,048
Clark ⁵	-0,20	0,27	0,82	[0,48-1,40]	0,47

¹ : référence femme versus homme

² : référence 1 ou 2 versus 3 ou 4

³ : référence non versus oui

⁴ : référence <4 mm versus ≥4mm

⁵ : référence clark=II ou III versus clark=IV ou V

Aucune des variables étudiées (tableau 15 et 16) n'est significativement liée à l'apparition d'anticorps anti-nucléaires et/ou de dysthyroïdie sauf la variable indice de Breslow en multivarié. Le risque de positivation des anticorps anti-nucléaires ou de dysthyroïdie est plus élevé chez les patients dont l'indice de Breslow est <4 mm par rapport aux autres (p-value à la limite du seuil $\alpha=5\%$ fixé).

V.D Prévalence de rechute et de décès en fonction de la positivité des AAN

Tableau 17 : prévalence de rechute en fonction des AAN.

	n	%
AAN=0	19	(37)
AAN=1	8	(24)

Tableau 18 : prévalence de décès en fonction des AAN.

	n	%
AAN=0	7	(14)
AAN=1	1	(3)

La prévalence de rechute et de décès n'est pas significativement différente selon la positivité des anticorps anti-nucléaires (pour la rechute $p=0,24$ et pour le décès $p=0,14$ – Test de Fisher).

V.E Prévalence de décès et de rechute en fonction de la dysthyroïdie

Tableau 19 : prévalence de rechute en fonction de la dysthyroïdie

	n	%
Dysthyroïdie = 0	16	(30)
Dysthyroïdie = 1	11	(35)

p=0,61 (test du chi-2)

Tableau 20 : prévalence de décès en fonction de la dysthyroïdie

	n	%
Dysthyroïdie =0	6	(11)
Dysthyroïdie =1	2	(6,5)

p=0,46 (test du chi-2)

La prévalence de rechute et de décès n'est pas significativement différente entre les patients qui n'ont pas eu de dysthyroïdie et les autres.

V.F Prévalence de décès et de rechute en fonction des AAN et/ou dysthyroïdie

Tableau 21 : prévalence de rechute en fonction des AAN et/ou dysthyroïdie.

	n	%
AAN et dysthyroïdie =0	13	(38)
AAN ou dysthyroïdie =1	14	(28)

p=0,32 (test du chi-2)

Tableau 22 : prévalence de décès en fonction des AAN et/ou dysthyroïdie.

	n	%
AAN et dysthyroïdie =0	5	(15)
AAN ou dysthyroïdie =1	3	(6)

p=0,26 (test de Fisher)

La prévalence de rechute et de décès n'est pas significativement différente entre les patients qui n'ont pas eu d'anticorps anti-nucléaires ni de dysthyroïdie et les autres.

V.G Prévalence d'apparition d'autres
manifestations auto-immunes

Tableau 23 : prévalence de survenue d'autres maladies auto-immunes à chaque date de suivi

	n	%
M0	0	(0)
M6	0	(1)
M12	0	(0)
M18	0	(0)
M24	0	(0)

Tableau 24 : prévalence de survenue d'autres maladies auto-immunes sur tout le suivi (au moins une apparition)

	n	%
Non	83	(99)
Oui	1	(1,2)

Une patiente a présenté un érythème du visage au cours du traitement, signe qui aurait pu entrer dans un tableau de lupus. Néanmoins, cet érythème était diffus à l'ensemble du visage (non spécifique d'un érythème lupique) et la patiente

n'a présenté aucun autre signe clinique de lupus ; sur le plan biologique, les anticorps anti-nucléaires sont restés négatifs : le diagnostic de lupus n'a donc pas été retenu. D'ailleurs, l'amélioration de cet érytème a été spontanée.

Au cours de cette étude, aucun patient n'a donc présenté de manifestations de maladie auto-immune autre qu'une maladie thyroïdienne.

VI.

Discussion

VI. Discussion

VI.A Données de la littérature

Dans la littérature, il est retrouvé de nombreux cas rapportés et quelques études étudiant l'auto-immunité induite par l'interféron alpha⁽³⁰⁻³¹⁻⁴¹⁻⁶²⁾ portant principalement sur les anticorps anti-nucléaires et les dysthyroïdies.

Les traitements par interférons alpha peuvent induire l'apparition d'auto-anticorps variés, le plus souvent sans traduction clinique.

Mayet et coll⁽³²⁾ notent l'apparition d'auto-anticorps chez 27/31 patients (87%) traités par interféron alpha recombinant (2a ou 2b) pour une hépatite chronique virale B. Il s'agit d'anticorps anti-muscle lisse (n=21), d'anticorps anti-nucléaires (n=11), d'anticorps anti-cellules pariétales (n=3) et d'anticorps anti-thyroïdiens (n=12). Aucun des 31 patients ne présentait d'auto-anticorps avant le traitement.

L'apparition d'auto-anticorps est moins fréquente dans la série de 115 patients traités par interféron alpha-2b recombinant pour une hépatite chronique (B, D,

non A non B) rapportée par Saracco et coll⁽⁶³⁾ puisqu'elle ne concerne que 15 patients (13%). Dans ce travail, le risque d'induction d'auto-anticorps apparaît variable selon le type d'hépatite : 1/25 patients avec une hépatite B, 3/30 patients avec une hépatite D, 11/60 patients avec une hépatite non A non B.

Ces auto-anticorps sont des anticorps anti-muscles lisses et/ou des anticorps anti-cellules pariétales dans 13 cas et des anticorps anti-thyroïdiens dans les 2 autres cas. En outre, une augmentation du titre des auto-anticorps a été notée chez 10 des 21 patients porteurs de tels anticorps avant le traitement.

Les auto-anticorps sont décelés un à deux mois après le début du traitement par l'interféron ; leur titre s'élève pendant le traitement et parfois encore après son interruption. Ils disparaissent au cours des douze mois suivant l'arrêt de l'interféron.

Dans ces deux études, l'apparition des auto-anticorps est demeurée asymptomatique.

La prévalence des auto-anticorps est très variable d'une étude à l'autre, ce dont peuvent rendre compte les différences dans la durée du traitement (12 mois pour Mayet et coll, 12 semaines pour Saracco et coll) et la fréquence des prélèvements (mensuels pour Mayet et coll, semestriels pour Saracco et coll).

Burmann et coll⁽⁶⁴⁾ voient apparaître des anticorps anti-nucléaires chez 3 des 49 patients recevant de l'interféron alpha pour une tumeur carcinoïde.

Dans un collectif de 135 patients traités pour la même indication (tumeur carcinoïde), Rönnblom et coll⁽⁵⁴⁾ rapportent l'apparition d'anticorps antinucléaires dans 18% des cas. Sous traitement, 19% (25/135) développeront une maladie auto-immunes et le risque de maladie auto-immune est identique que les patients soient porteurs ou non d'anticorps anti-nucléaires.

Dans une série portant sur 677 patients traités par interféron alpha à forte dose (6 à 10 millions d'unités par jour pendant 2 semaines puis 3 fois par semaine pendant 22 semaines) pour une hépatite chronique C rapportée par Okanoue en 1996⁽³¹⁾, la prévalence d'anticorps antinucléaires lors de la mise en route du traitement a été évaluée à 13.6% (92 patients). A la fin du traitement, 36 des 92 patients, soit 39,1%, avaient une augmentation des anticorps anti-nucléaires.

Tableau 25 : tableau récapitulatif des études étudiant l'induction d'auto-anticorps sous interféron alpha.

Auteurs	Indications	Nombre patients	Auto-anticorps	
			Avant traitement	Pendant traitement
Mayet ⁽³²⁾	Hépatite chronique B	31	0	27 (87%) dont : AAN= 11 Ac anti-muscle lisse= 21 Ac anti-cellule pariétale= 3 Ac anti-thyroïdiens= 12
Saracco ⁽⁶³⁾	Hépatite chronique : - B = 25 - D = 30 - Non A non B = 60	115	Non précisé	15 (13%) <i>(1/25 B, 3/30 D, 11/60 nonA-non B)</i> dont : Ac anti-muscle lisse et/ou Ac anti-cellule pariétale= 13 Ac anti-thyroïdiens= 2
Burman ⁽⁶⁴⁾	Tumeur carcinoïde	49		3 (6,1%)
Rönnblom ⁽⁵⁴⁾	Tumeur carcinoïde	135	16 (AAN +) (12%)	19 autres pendant traitement soit 25 + (18%)
Okanoue ⁽³¹⁾	Hépatite chronique	677	92 (AAN +) (13,6%)	36/92 ➤ AAN
Franzke ⁽⁵²⁾	Tumeur rénale	329	25	60

	métastasée			
--	------------	--	--	--

Par contre, rares sont les études décrites dans la littérature évaluant le pronostic de la maladie traitée lorsqu'une auto-immunité a été induite.

A priori, seul Franzke et al⁽⁵²⁾ ont rapporté en 1999, à travers une étude portant sur 329 patients traités par interféron alpha et interleukine 2 pour un cancer rénal métastasé que l'apparition d'auto-anticorps sous traitement pourrait constituer un bon « marqueur » d'efficacité.

Rönnblom a également rapporté en 1990⁽⁵⁹⁾ le cas d'une jeune femme de 23 ans ayant présenté un lupus érythémateux systémique (manifestations cliniques et élévation des auto-anticorps anti-nucléaires et anti-dsDNA) probablement induit par un traitement par interféron alpha prescrit pour une tumeur carcinoïde maligne multimétastasée.

Parallèlement à ces manifestations cliniques et biologiques, on pouvait observer une diminution des tumeurs par l'imagerie ainsi qu'une diminution du taux des marqueurs tumoraux (5-HIAA urinaire). Devant l'intensité des manifestations cliniques de lupus, l'interféron a dû être interrompu et une corticothérapie débutée permettant une amélioration rapide des signes cliniques du lupus ainsi qu'une diminution du titre des anticorps anti-nucléaires et anti-dsDNA jusqu'à obtenir un taux indétectable. Parallèlement, les taux de 5-HIAA

urinaire, de α -HCG et β -HCG sont devenus indétectables et les métastases hépatiques invisibles au scanner.

Chez cette patiente, les deux principales observations sont donc, d'une part le développement d'un syndrome ressemblant à un lupus systémique pendant un traitement par interféron alpha, et d'autre part la poursuite de la régression des métastases hépatiques d'une tumeur carcinoïde après interruption de l'interféron.

Il en a été déduit que l'interféron pouvait induire une auto-immunité responsable du syndrome lupique, mais également une immunité anti-tumorale par les mêmes mécanismes que ceux responsables du lupus érythémateux systémique.

Par contre, malgré la multitude d'études portant sur l'auto-immunité induite par l'interféron alpha rapportée, nous pouvons constater que rares sont celles portant sur une population de mélanomes traités par interféron alpha prescrit en traitement adjuvant ou curatif.

La seule étude retrouvée est celle de Becker⁽⁶⁵⁾ publiée en 1994 : dans une série de 40 malades traités pour un mélanome malin métastasé, 12 ont reçu de l'interféron alpha (dont 8 en association avec de l'interleukine 2), 18 de l'interleukine 2 en monothérapie, et 10 une polychimiothérapie. L'apparition d'anticorps anticardiolipine et d'anticoagulant circulant a été observée chez 5 des

12 patients sous interféron, et aucun des 28 autres malades. De plus, 4 parmi ces 5 patients ont développé une phlébite et/ou une embolie pulmonaire.

Aucune autre étude évaluant l'auto-immunité induite par l'interféron alpha lorsqu'il est prescrit en adjuvant ou en curatif pour un mélanome malin n'a été retrouvée.

Nous avons donc cherché au cours de cette étude prospective à évaluer la fréquence d'induction d'une auto-immunité, en particulier de type lupique et/ou thyroïdienne, par un traitement par interféron alpha prescrit en traitement adjuvant dans le mélanome stade I, à faible dose (3 millions d'unité, 3 fois par semaine) pour une durée de 18 mois et, lorsqu'auto-immunité il y avait, s'il s'agissait uniquement d'un syndrome lupique ou thyroïdien biologique ou s'il y avait aussi des signes cliniques.

Nous avons également cherché à savoir si cette auto-immunité induite avait une valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans récurrence.

VI.B Discussion des résultats de l'étude

VI.B.1 Avant traitement

L'inclusion des patients s'est faite sur 15 mois, avec 84 patients inclus (46 hommes et 38 femmes) et le suivi effectué tous les 6 mois, avec un arrêt de ce suivi au bout de 24 mois.

Pour ce travail, le suivi n'a été que de 12 mois pour l'ensemble des patients et seule une partie de la population incluse n'a eu un suivi complet de 24 mois.

A la mise en route du traitement :

- 10% (8 patients) avaient une augmentation isolée de la THS et 4% (2 femmes et 1 homme) avaient des antécédents d'hypothyroïdie, traitée par hormonothérapie substitutive (lévothyrox).
- Aucun patient n'avait d'antécédent de maladie auto-immune (à l'exception d'une dysthyroïdie), en particulier pas d'antécédent de maladie lupique.
- 10 patients (5 hommes et 5 femmes), soit 12%, avaient des anticorps anti-nucléaires positifs ($\geq 1/80$).
- Aucun patient n'avait d'anticorps antinucléosomes.

En reprenant la littérature :

- Dans une série portant sur 677 patients traités par interféron alpha pour une hépatite chronique C rapportée par Okanoue en 1996⁽³¹⁾ la prévalence d'anticorps antinucléaires lors de la mise en route du traitement a été évaluée à 13.6%.

Nos résultats (12% des patients ont des AAN positifs à M0) sont proches de ceux de la littérature (13,6%) pour d'autres pathologies.

Nous pouvons donc dire que la prévalence de patients ayant des anticorps anti-nucléaires avant traitement n'est pas liée au type de pathologies traitées.

- Dans une étude réalisée en 1979 par Bjoro et al et portant sur 1643 patients⁽⁶⁶⁾, la prévalence de patients présentant des anticorps antithyroïdiens a été évaluée à 3,4% pour les anticorps anti thyroglobuline et à 7% pour les anticorps antimicrosomes. La présence des anticorps antimicrosomes (mais pas les anticorps anti-thyroglobuline) était liée de façon significative à l'âge et au sexe des patients. Ces patients ne recevaient aucun traitement immunomodulateur, ni d'interféron, et n'étaient pas suivi pour une pathologie chronique virale ni tumorale

Dans la plupart des séries rapportées⁽²⁶⁻⁵⁰⁻⁶⁷⁾, c'est la présence d'anticorps antithyroïdiens (anticorps antithyroglobuline, anticorps antiperoxydase) qui a été recherchée et non pas une modification du taux des hormones thyroïdiennes (THS, T4 +/- T3).

La plupart du temps, ces études regroupent une population de malades traités par interféron alpha pour une hépatite chronique, le plus souvent C⁽⁵⁰⁻⁶⁷⁾. Dans sa série portant sur 300 patients, Mekakia-Benhabib⁽⁶⁷⁾ rapporte 35 cas (12%) de dysthyroïdies sous interféron alpha dont 23% (8/35) avaient des auto-anticorps avant l'initiation du traitement.

Dans la revue de la littérature de Chédin⁽²⁶⁾, l'interféron alpha était prescrit pour deux grands types de pathologies : cancers et hépatites virales chroniques. Cette revue regroupait 542 malades chez qui le statut hormonal était connu. Avant tout traitement, la prévalence des anticorps antithyroglobuline et/ou antimicrosome variait de 0 à 20% selon les études, avec une moyenne de 13,7%. Les fréquences les plus élevées étaient trouvées chez les malades atteints de maladies cancéreuses.

Or, dans notre série, nous avons mesuré le taux des hormones thyroïdiennes (TSH, T4 +/- T3) avant mise en route du traitement puis tous les 6 mois (et plus en cas de perturbations importantes du bilan), et les anticorps antithyroïdiens n'ont été recherchés dans un second temps que chez les patients ayant de fortes perturbations du bilan thyroïdien et après confirmation de ces dernières.

Nous ne pouvons donc pas comparer notre prévalence de dysthyroïdies en fonction des résultats de bilan thyroïdien avec ceux de la littérature avant la mise en route de l'interféron alpha puisque ce ne sont pas les mêmes variables qui ont été étudiées.

Par ailleurs, comme nous l'avons dit précédemment, la survenue des dysthyroïdies sous interféron alpha a, le plus souvent, été étudiée chez des patients traités pour une hépatite chronique C. Or, il semblerait que l'infection chronique par le virus de l'hépatite C puisse induire, à elle seule, une auto-immunité⁽⁵⁰⁻⁶⁷⁾.

VI.B.2 Après 6 mois et 1 an de traitement

- **Au bout de 6 mois de suivi :**

- 21% (soit 16 patients dont 6 hommes et 10 femmes) ont développé des AAN positifs. (Le dosage n'a pas été fait chez 8 patients faute de prélèvement réalisé.)
- des anticorps antinucléosomes positifs ont été mesurés à un seuil douteux chez 2 patientes, et à un taux significatif chez aucun patient.
- 13,2% (soit 11 patients) ont présenté une dysthyroïdie dont 4 (5%) avec des signes cliniques.
- Aucun patient n'a développé de signes de maladie lupique ni de signes de maladie auto-immune (autre que des signes cliniques de dysthyroïdie).

- **Au bout de 12 mois de suivi :**

- 29% (soit 21 patients avec 5 hommes et 16 femmes.) ont des AAN positifs.
- 2 patientes avaient des anticorps antinucléosomes positifs de façon significative et une à un seuil douteux (les deux cas positifs à M6 le sont restés à M12 – 1 seul nouveau cas était positif à M12 (alors qu'il était négatif à M0 et M6), avec d'emblée un taux significatif).
- 10 patients (soit 12%) ont présenté une dysthyroïdie dont 1 (1.2%) avec des signes cliniques.
- Aucun patient n'a développé de signes de maladie lupique ni de signes de maladie auto-immune (autre que des signes cliniques de dysthyroïdie).

➤ **Induction d'une auto-immunité**

En reprenant la littérature, il est fréquemment rapporté (cf supra) que les traitements par interféron alpha peuvent induire l'apparition d'auto-anticorps variés, le plus souvent sans traduction clinique⁽⁴⁹⁾.

Par contre, la fréquence d'induction de ces auto-anticorps est très variable selon les séries : Mayet et col⁽³²⁾ notent l'apparition d'auto-anticorps chez 87% des patients traités par interféron alpha pour une hépatite chronique B (dont 13%

d'anticorps antinucléaires et 14% d'anticorps antithyroïdiens), alors que Saracco⁽⁶³⁾ ne rapporte l'apparition d'auto-anticorps dans une série de 115 patients traités par interféron alpha-2b pour une hépatite chronique (de type B, D, non A non B) que dans 13% des cas⁽⁴⁹⁾. Rönblom et coll⁽⁵⁴⁾ rapportent l'apparition d'anticorps antinucléaires chez 18% des patients d'une série de 135 traités pour une tumeur carcinoïde rénale

Notre prévalence d'induction d'auto-anticorps antinucléaires au cours d'un traitement par interféron alpha pour un mélanome malin (12% à M0, 29% à M12) semble comparable à celle rapportée dans les différentes séries de la littérature.

De plus, nos résultats, bien que confirmant ceux rapportés dans la littérature sont intéressants car notre étude est la première évaluant l'auto-immunité induite (concernant les anticorps anti-nucléaires et les dysthyroïdies) par interféron alpha dans une population de patients traités pour un mélanome en adjuvant, les autres résultats étant rapportés sur des populations de patients traités pour d'autres pathologies, le plus souvent une hépatite chronique (généralement C), mais aussi en cancérologie (tumeur carcinoïde, hémopathies, ...).

Il a néanmoins été retrouvé une étude, rapportée par Becker⁽⁶⁵⁾ en 1994 qui s'est intéressée à évaluer la survenue d'anticorps anti-phospholipides et d'un syndrome des anti-phospholipides chez des patients traités par interféron alpha et/ou interleukine 2 pour un mélanome métastasé, avec pour résultats une augmentation du taux sérique des anticorps anti-phospholipides.

Dans la littérature⁽²⁶⁻⁵⁰⁻⁶⁷⁾, la prévalence des dysthyroïdies observées pendant un traitement par interféron varie de 5 à 12% selon les séries, la prévalence la plus faible étant observée dans les études où le diagnostic d'atteinte thyroïdienne est fondée sur les seules manifestations cliniques, la prévalence la plus élevée (12%) ayant été observée dans l'étude prospective de Marcellin et al⁽⁵⁰⁾ et celle de Mekkakia-Benhabib et al⁽⁶⁷⁾ où les anomalies thyroïdiennes ont été systématiquement recherchées cliniquement et biologiquement.

Dans la série de Mekkakia-Benhabib et al⁽⁶⁷⁾, ainsi que dans la revue de la littérature de Koh⁽⁶⁸⁾, la survenue d'une dysthyroïdie représente une complication relativement fréquente (12%⁽⁵⁰⁾) et semble survenir plus volontiers sur certains « terrains », les facteurs de risque de survenue d'une dysthyroïdie pendant un traitement par interféron étant le sexe féminin, la présence d'anticorps anti-thyroïdiens avant ou pendant le traitement, l'association à un autre traitement immuno-modulateur (interleukine 2). Cependant leur survenue reste largement imprévisible.

Par contre, le rôle de la dose d'interféron administrée et la durée du traitement semble controversée : pour Mekkakia-Benhabib, la survenue d'une dysthyroïdie ne dépend pas du type d'interféron, ni de la dose, ni de la réponse hépatique⁽⁶⁷⁾ (de même pour Marcellin⁽⁵⁰⁾, Krause⁽⁶⁹⁾), alors que pour Koh, la forte dose d'interféron et une durée de traitement prolongée est un facteur de risque de dysthyroïdie.

Par contre, ces études confortent l'idée que la présence d'anomalies thyroïdiennes avant le début du traitement (élévation de la TSH, et notamment la

présence d'anticorps anti-thyroïdiens) augmente le risque d'apparition d'une dysthyroïdie sous interféron et justifie une surveillance rapprochée du bilan thyroïdien pendant le traitement (tous les 2 mois) et après arrêt de l'interféron pendant au moins 6 mois.

Nous rapportons des résultats beaucoup plus élevés puisque la prévalence des dysthyroïdies biologiques et/ou cliniques (à au moins une date donnée) pendant tout le suivi est de 37% (soit 31 patients) avec 4,8% (soit 4 patients) de maladies thyroïdiennes avec signes cliniques.

Cette différence avec les résultats de la littérature, qui sont eux-mêmes très variables selon les différentes études, est probablement multifactorielle ; néanmoins, elle peut s'expliquer en partie par une hétérogénéité assez grande des critères diagnostiques, par les progrès de la surveillance thyroïdienne une fois cette pathologie mieux connue et par une différence du seuil de détection selon les laboratoires.

Les formes mineures, avec une élévation non significative de la valeur de la TSH par exemple, ne sont pas rares dans notre étude.

Notre prévalence serait probablement plus faible si nous avions recherché les anticorps anti-thyroïdiens chez les patients ayant des perturbations hormonales.

Nous pouvons qu'en même dire que nos résultats réalisés sur une population de mélanome, confirment ceux rapportés dans la littérature sur d'autres pathologies (hépatite chronique, autres types de cancer).

Au cours de ce travail, nous pouvons constater qu'il existe une auto-immunité induite par l'interféron alpha lorsqu'il est prescrit à faible dose journalière dans le cadre d'un traitement adjuvant pour un mélanome stade I dont le Breslow est supérieur ou égal à 1,5mm car la prévalence de patients présentant des anticorps anti-nucléaires augmentent avec le temps : 12% des patients ont des anticorps anti-nucléaires positifs à la mise en route du traitement versus 29% après 12 mois de traitement, et 39% des patients ont eu, au moins à un moment donné du suivi, des anticorps anti-nucléaires positifs.

Concernant les antinucléosomes, aucun patient n'en avait à l'initiation de l'interféron et seules 2 femmes sur les 62 prélèvements conservés en sérothèque (soit 3%) en avaient après 12 mois de suivi à un taux significatif (et une à un taux douteux).

Nos résultats sont donc en phase avec ceux rapportés dans la littérature, puisque nous confirmons l'apparition d'une auto-immunité induite lors d'un traitement par interféron alpha.

Cette auto-immunité induite rapportée dans la littérature⁽³¹⁻⁶⁸⁻⁷⁰⁾ était d'autant plus fréquente que l'interféron alpha était prescrit à forte dose et/ou pendant une durée prolongée : dose cumulée supérieure à 200 millions d'unités et/ou durée supérieure à 16 semaines dans le traitement d'une hépatite chronique pour Fattovich⁽⁷⁰⁾, 6 à 10 millions d'unités par jour pendant 2 semaines puis 3 fois par

semaine pendant 22 semaines pour une hépatite chronique C dans la série rapportée par Okanoué⁽³¹⁾.

Il apparaît que ces deux facteurs (forte dose cumulée ou forte dose journalière et durée prolongée) puissent intervenir dans la survenue d'une auto-immunité.

Cette auto-immunité induite décrite dans la littérature peut donc être liée à la dose d'interféron quotidienne (faible ou forte), et/ou à une dose cumulée forte et/ou à une durée de traitement prolongée, sans que les données de la littérature permettent à ce jour de conclure..

Dans notre série, l'interféron alpha était administré pendant une longue période (18 mois) mais à faible dose journalière (3 millions, x3/semaine) ; toutefois la dose cumulée d'interféron alpha administrée pendant la cure est importante puisqu'elle s'élève à 702 millions d'unités (soit 234 MUI/semestre).

De même, nous pouvons dire qu'il existe une auto-immunité anti-thyroïdienne induite par l'interféron alpha prescrit à faible dose sur une longue durée puisqu'au bout de 12 mois de traitement par interféron alpha, 37% des patients ont développé une dysthyroïdie biologique dont seulement 4,8% avec signes cliniques, alors que seuls 10% des patients avaient une TSH augmentée (dont la moitié avec une valeur subnormale) à la mise en route de l'interféron.

➤ **Réponse au traitement en fonction d'une auto-immunité induite.**

1- Interféron prescrit pour une hépatite chronique

L'apparition d'une auto-immunité (biologique +/- clinique) au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique (ou en post-traitement) ne semble pas avoir d'influence sur l'activité virale de l'hépatite chronique ni sur la réponse au traitement⁽³⁰⁻³²⁾.

Par contre, l'apparition d'auto-anticorps ou l'augmentation de ces auto-anticorps préexistants au cours d'un traitement par interféron alpha doit appeler à une certaine vigilance et faire rechercher la survenue de signes cliniques d'une maladie auto-immune en fonction des auto-anticorps. En effet, dans certaines études dont celle de Dalekos⁽⁴¹⁾, la présence d'anticorps anti-nucléaires avant traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique (B ou C) est prédictif de la survenue d'une maladie auto-immune (en particulier dermatologique dont le lichen plan) au cours du traitement. Il en est de même pour l'apparition d'une dysthyroïdie clinique lorsqu'il existe des anticorps anti-thyroïdiens avant ou pendant le traitement⁽²⁶⁻⁵⁰⁻⁵¹⁻⁶⁸⁾.

2- Interféron prescrit en cancérologie

Autant il semble bien établi que la survenue ou l'aggravation d'une auto-immunité induite par l'interféron lors du traitement d'une hépatite virale n'a pas de relation avec la réponse au traitement, autant son influence en cancérologie semble controversée.

Pour Franzke⁽⁵²⁾, l'apparition d'auto-anticorps au cours d'un traitement par interféron alpha et interleukine 2 pour un cancer rénal métastaté, pourrait constituer un bon « marqueur » d'efficacité au traitement avec une amélioration de la survie chez ces patients.

Alors que dans l'étude de Rönnblom⁽⁵⁴⁾, l'induction d'auto-anticorps lors d'un traitement par interféron alpha pour une tumeur carcinoïde n'a apparemment aucune influence sur l'efficacité du traitement.

La constatation de Franzke est donc intéressante mais ne peut être entérinée car il s'agit de la seule étude portant cette conclusion.

En ce qui concerne le mélanome, notre étude prospective portant sur une série de 84 patients traités par interféron alpha à faible dose journalière pour un mélanome stade I montre que l'apparition d'anticorps anti-nucléaires au cours du traitement par interféron alpha à faibles doses mais sur une longue période n'est liée à aucune des variables fixes étudiées, c'est-à-dire ni au sexe ($p=0,14$), ni à

l'âge ($p=0,28$), ni au phototype ($p=0,57$), ni à la zone photoexposée ($p=0,17$), ni à l'indice de Breslow ($p=0,89$), ni au Clark ($p=0,57$). (étude faite selon le modèle de régression logistique multivarié comparant « absence ou présence = 1/80 d'AAN » versus « présence $>1/80$ » ; cf tableau 8).

De même, la survenue d'une dysthyroïdie clinique et/ou biologique n'est significativement associée à aucune des variables fixes étudiées (cf §V.B. tableaux 11 et 12).

Lorsque l'on étudie à la fois l'apparition d'anticorps anti-nucléaires et/ou d'une dysthyroïdie (clinique et/ou biologique), là encore, aucune des variables étudiées n'est significativement liée à la survenue de ces événements (cf §V.C. tableaux 14 et 15), hormis la variable « indice de Breslow » en multivarié (modèle de régression logistique). Le risque d'apparition des anticorps anti-nucléaires ou de dysthyroïdie est plus élevé chez les patients dont le breslow est <4 mm par rapport aux autres (p -value à la limite du seuil $\alpha=5\%$ fixé).

Dans la littérature, il n'est retrouvé aucune étude similaire, c'est-à-dire cherchant à évaluer si certaines variables telles le sexe, l'indice de Breslow, le siège du mélanome, le phototype du patient, son âge jouaient un rôle dans la survenue d'une auto-immunité induite par un traitement par interféron alpha.

➤ **Etude de la survie en fonction d'une auto-immunité induite.**

1- Interféron prescrit pour une hépatite chronique

Autant la réponse au traitement lorsqu'une auto-immunité était induite par l'interféron alpha dans le traitement d'une hépatite virale chronique a été étudiée (cf supra), autant nous pouvons constater qu'aucune étude ne s'est intéressée à la survie en fonction de cette auto-immunité induite.

2- Interféron prescrit en cancérologie.

Mise à part l'étude de Franzke⁽⁵²⁾ qui définit l'apparition d'auto-anticorps au cours d'un traitement par interféron alpha et interleukine 2 pour un cancer rénal métastasé, comme un bon « marqueur » d'efficacité au traitement avec une amélioration de la survie chez ces patients, et donc un facteur de bon pronostic, aucune autre étude similaire ne semble s'être intéressée à la survie en fonction de cette auto-immunité induite.

Toutefois, ces résultats, rapportés pour la première fois en 1999, demandent à être confirmés par d'autres études.

Dans notre série, la prévalence de rechute et/ou de décès n'est pas significativement différente selon la positivité des anticorps anti-nucléaires :

pour la rechute $p=0,24$ et pour le décès $p=0,14$ (Test de Fisher). (Cf §V.D. tableaux 17 et 18)

La prévalence de rechute et de décès n'est pas significativement différente entre les patients qui n'ont pas eu de dysthyroïdie et les autres : pour la rechute $p=0,61$ et pour le décès $p=0,46$ (Test du chi-2). (Cf §V.E. tableaux 19 et 20).

La prévalence de rechute et de décès n'est pas significativement différente entre les patients qui n'ont pas eu d'anticorps anti-nucléaires ni de dysthyroïdie et les autres : pour la rechute $p=0,32$ (test du chi-2) et pour le décès $p=0,26$ (Test de Fisher). (Cf §V.F. tableaux 21 et 22).

Nous pouvons donc dire, à partir de ces résultats, que la survenue de phénomènes auto-immuns (apparition d'AAN, d'une dysthyroïdie biologique et/ou clinique, d'autre maladie auto-immune en particulier un lupus) n'est pas un facteur pronostic de sévérité d'évolution du mélanome (rechute, survie globale) et n'est pas prédictif du pronostic ultérieur du mélanome (comprenant la survie globale et la survie sans rechute).

Cette conclusion demanderait à être confirmée par d'autres études portant sur une plus grande population, d'autant plus que nous ne pouvons nous comparer aux données de la littérature, puisqu'aucune étude de ce type ne semble avoir été faite antérieurement.

VII.

Conclusion

VII Conclusion

Notre étude prospective réalisée sur une population de patients suivis pour un mélanome stade I traités en adjuvant par interféron alpha à faible dose (Roféron^R 3 millions d'unités, 3 fois par semaine pendant 18 mois), avait pour objectif d'étudier l'incidence d'apparition des anticorps anti-nucléaires et des anticorps anti-nucléosomes, ainsi que l'incidence d'apparition des signes de dysthyroïdies biologiques et/ou cliniques (par dosage de la TSH, de la T4 +/- les anticorps anti-thyroïdiens) : après 12 mois de suivi, 29% des patients avaient des anticorps anti-nucléaires positifs (versus 12% à la mise en route du traitement), 5% avaient des anticorps anti-nucléosomes positifs (versus 0% à M0) et 12% développaient une dysthyroïdie. Si nous reprenons les résultats de tout le suivi des patients (pouvant atteindre 24 mois pour certains), 39% des patients ont eu, au moins à un moment donné, des anticorps antinucléaires positifs et 37% une dysthyroïdie (biologique +/- clinique). Par contre, aucun patient n'a présenté de lupus clinique ni une autre maladie auto-immune telle une bullose, une polyarthrite, ...

Ceci confirme donc les données de la littérature sur le rôle inducteur de l'interféron sur la production d'anticorps antinucléaires et l'apparition d'une dysthyroïdie. Par contre, l'interféron induit un taux très faible d'anticorps anti nucléosomes.

Au cours de notre étude prospective, étudiant une population de patients opérés d'un mélanome stade I, nous avons pu montrer que cette auto-immunité

induite par l'interféron alpha n'est liée à aucune des variables fixes étudiées (âge, sexe, phototype, siège du mélanome, indice de Breslow, Clark).

De même, nous pouvons conclure que la survenue d'un phénomène auto-immun n'est pas prédictif du pronostic ultérieur du mélanome (survie globale et survie sans rechute).

Notre étude est donc intéressante par son originalité, car il s'agit de la première étude étudiant la valeur pronostique de l'apparition de certains signes d'auto-immunité sur l'évolution du mélanome (apparition de rechute) .

Dans le futur, il serait intéressant de confirmer les résultats de cette étude sur une population plus importante et un suivi plus long.

Annexe

Figure 1: modèle

FICHE PATIENT

étiquette:

siège du mélanome:

Breslow:

Clark:

zone photoexposée:

phototype:

A M0 = mise sous traitement:

- Immunologie: AAN = Ac anti-nucléosomes =
bilan thyroïdien: T4 = TSH =
- Signes cliniques: - de maladie lupique: non - oui (lesquelles)
- de maladie thyroïdienne: non - oui (lesquelles)
- autres manifestations auto-immunes: non - oui (lesquelles)

A M6

- Immunologie: AAN = Ac anti-nucléosomes =
bilan thyroïdien: T4 = TSH =
- Signes cliniques: - de maladie lupique: non - oui (lesquelles)
- de maladie thyroïdienne: non - oui (lesquelles)
- autres manifestations auto-immunes: non - oui (lesquelles)
- Rechute: non
oui: locale - ganglionnaire - métastatique
stade du mélanome:

A M12

- Immunologie: AAN = Ac anti-nucléosomes =
 bilan thyroïdien: T4 = TSH =
- Signes cliniques: - de maladie lupique: non - oui (lesquelles)
 - de maladie thyroïdienne: non - oui (lesquelles)
 - autres manifestations auto-immunes: non - oui (lesquelles)
- Rechute: non
 oui: locale - ganglionnaire - métastatique
 stade du mélanome:

A M18

- Immunologie: AAN = Ac anti-nucléosomes =
 bilan thyroïdien: T4 = TSH =
- Signes cliniques: - de maladie lupique: non - oui (lesquelles)
 - de maladie thyroïdienne: non - oui (lesquelles)
 - autres manifestations auto-immunes: non - oui (lesquelles)
- Rechute: non
 oui: locale - ganglionnaire - métastatique
 stade du mélanome:

A M24

- Immunologie: AAN = Ac anti-nucléosomes =
 bilan thyroïdien: T4 = TSH =
- Signes cliniques: - de maladie lupique: non - oui (lesquelles)
 - de maladie thyroïdienne: non - oui (lesquelles)
 - autres manifestations auto-immunes: non - oui (lesquelles)
- Rechute: non
 oui: locale - ganglionnaire - métastatique
 stade du mélanome:

Références

Références

- 1- *Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma : the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol 1996 ; 14 : 7-17.*
- 2- *Dréno B, Wallon-Dumont G. Epidémiologie des mélanomes. Presse Med 2003 ; 32 : 30-32.*
- 3- *American Joint Comittee on cancer. A new American Joint Comittee on Cancer Staging System for cutaneous Melanoma. Cancer 2000 ; 6 : 1484-91*
- 4- *Conférence de consensus : suivi des patients opérés d'un mélanome de stade I. Ann Dermatol Venereol 1995 ; 5 : 259-335*
- 5- *Labarriere N, Pandolfino MC, Gervais N et al. Efficacité thérapeutique des lymphocytes T cytotoxiques spécifiques d'antigène dans le mélanome. Journées dermatologiques de Paris 6-9 décembre 2000 Ann dermatol venereol 2000 ; 127 (4S) :36.*
- 6- *Dréno B, Wallon-Dumont G. Traitement des mélanomes. Presse Med 2003 ; 32 : 39-43.*
- 7- *Feyeux C, Rybojad M, Puissant A. L'interféron en dermatologie. Nouv Dermatol 1987 ; 6 (suppl 4) : 471-474.*

- 8- *Papo T. Interferon alpha and auto-immunity. Revue de médecine interne 2002 ; 23 (suppl 4) :501s-510s*
- 9- *Grob JJ, Dreno B, De La Salmonière P et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5mm without clinically detectable node metastase. French cooperative group on melanoma. Lancet 1998 ; 351 : 1905-10.*
- 10- *Pehamberger H, Soyer HP, Steiner A et al. Adjuvant interferon alpha-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian malignant melanoma cooperative group. J Clin Oncol 1998 ; 16 : 1425-29.*
- 11- *Kirkwood JM, Ibrahim JG, SondakVK et al. High and low-dose interferon alpha-2b in high-risk melanoma : first analysis of intergroup trial E1690/S9111/C9190. J Clin Oncol 2000 ; 18 : 2444-58.*
- 12- *Mc Clay EF. Adjuvant therapy for patients with high-risk malignant melanoma. Seminars in oncology 2002 ; 29 : 389-399.*
- 13- *Ravaud A, Bedane C, Geoffrois L et al. Toxicity and feasibility of adjuvant high-dose interferon alpha-2b in patients with melanoma in clinical oncologic practice. Br J Cancer 1999 ; 80 :1767-1769.*
- 14- *Eggermont AM. Strategy of the OERTC-MCG trial programme for adjuvant treatment of moderate-risk and high-risk melanoma. Eur J Cancer 1998 ; 34 :S22-S26.*

- 15- Buzaid A, Atkins M. *Practical guidelines for the management of biochemotherapy-related toxicity in melanoma. Clin Cancer Res* 2001 ; 7 : 2611-19.
- 16- Canillot S, Perrot H. *Les effets cutanés indésirables des interférons. Med et Hyg* 1994 ; 52 : 1358-61.
- 17- Poizot-Martin I, Bouabdallah R, Gastaut JA. *Hypertrichose ciliaire acquise sous interféron alpha. A propos d'un cas. Nouv Dermatol* 1992 ; 11 : 782-3.
- 18- Charron A, Bessis D. *Effets secondaires cutanés locaux des interférons. Objectif peau* 2001 ; 66 : 34-39.
- 19- Charron A, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. *Effets secondaires cutanés locaux des interférons. Presse Med* 2001 ; 30 : 1555-60.
- 20- Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Criks B, Marcellin P, Belaich S. *Eczéma induit par l'interféron alpha chez les malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C : 4 observations. Ann Dermatol Veneréol* 2000 ; 127 : 51-55.
- 21- Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto S, Kiryu H, Hori Y. *Clinical and immunohistochemical studies of skin eruption : relationship to administration of interferon alpha. J Dermatol* 1994 ; 21 : 732-7.
- 22- Lang AM, Nortland AM, Schuneman RL, Tope WD. *Localized interferon alpha-2b-induced alopecia. Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1126-28.

- 23- Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, Soloway RD. *Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alpha for chronic hepatitis C. J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 118-20.
- 24- Koch P,. *Vasculite lymphocytaire au point d'injection d'interféron alpha recombinant au cours d'une hépatite C chronique. Ann Dermatol Venereol* 1999 ; 126 : S154.
- 25- Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. *Abcès sous cutané à mycobacterium avium intracellulaire après injection d'interféron alpha chez une malade traitée pour lymphome. Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 103-5.
- 26- Chedin P, Chanson Ph, Duranteau L, Guillausseau PJ, Lubetzki J. *Dysthyroïdies chez les malades traités par interféron alpha. Presse Med* 1994 ; 23 : 1659-63.
- 27- Vial Th, Bailly F, Descotes J, Trepo C. *Effets secondaires de l'interféron alpha. Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 462-489.
- 28- Ogata K, Koga T, Yagawa K. *Interferon-related bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Chest* 1994 ; 106 : 612-3.
- 29- Schattner A. *Review : Interferons and autoimmunity. Am J Med Science* 1998 ; 295(6) : 532-44.
- 30- Noda K, Enomoto N, Arai K, Masuda E, Yamada Y, Suzuki K, Tanaka M, et al. *Induction of antinuclear antibody after interferon therapy in patient with*

type-C chronic hepatitis : its relation to the efficacy of therapy. Scand J Gastroenterol 1996 ;31 :716-722.

- 31- *Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. J hepatol 1996 ; 25 : 283-91.*

- 32- *Mayet WJ, Hess G, Gerken G, Rossol S, Voth R, Manns M, Meyer zum Buschenfelde K-H. Treatment of chronic type B hepatitis with recombinant alpha-interferon induces autoantibodies not specific for antiimmune chronic hepatitis. Hepatology 1989 ;10 :24-28.*

- 33- *Dusheiko G. Side effects of alpha interferon in chronic hepatitis C. Hepatology 1997 ; 26(suppl 1) : 112S-121S.*

- 34- *Parodi A, Semino M, Gallo R, Rebora A. Bullous eruption with circulating pemphigus-like antibodies following interferon-alpha therapy : Dermatology 1993 ; 186 :155-157.*

- 35- *Niizeki H, Inamoto N, Nakamura K, Tsuchimoto K, Hashimoto T, Nishikawa T. A case of pemphigus foliaceus after interferon alpha-2a therapy : dermatology 1994 ; 189 :129-130.*

- 36- *Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdel FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus : Br J Dermatol 1995 ; 132 : 474-478.*

- 37- Bourrat E, Rybojad M, Ochonisky S, Vignon-Pennamen, Morel P, Lebbe C. *Effets secondaires cutanés rares des interférons alpha et bêta. Ann Dermatol Venereol* 2001 ; HS2 :3S257-3S258.
- 38- Fleischmann M, Célerier Ph, Bernard Ph, Litoux P, Dreno B. *Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis. Dermatology* 1996 ; 192 : 50-55.
- 39- Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN et al. *Pulmonary sarcoïdosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. Cancer* 1987 ; 59 : 896-900.
- 40- Eberlein-König, Hein R, Abecck D, Engst R, Ring J. *Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developing in sites of previous skin injury after systemic interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C (correspondence of british association of dermatologists). Br J Dermatol* 1999 ;140 :358-377.
- 41- Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG et al. *A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998 ; 128 : 933-939.
- 42- Cribier B, Garnier C, Laustriat D, Heid E. *Lichen planus and hepatitis C virus infection : an epedemiologic study. J Am Acad Dermatol* 1993 ; 31 : 1070-72.
- 43- Dalekos GN, Hatzis J, Tsianos EV. *Dermotologic disease during interferon- α therapy for chronic viral hepatitis. Ann intern med* 1998 ; 128 : 409-410.

- 44- Quesada JR, Gutterman JU. *Psoriasis and alpha-interferon. Lancet* 1986 ; 1 :1466-68.
- 45- Cleveland MG, Mallory SB. *Incomplete Reiter's syndrome induced by systemic interferon- α treatment. J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 788-9.
- 46- Andry P, Weber-Buisset MJ, Fraitag S, Brechot C, De Prost Y. *Toxidermie bulleuse à l'introna. Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 843-845.
- 47- Bugatti L, Filosa G, Nicolini M, Filosa A, Verdolini R. *Atrophie blanche associated with interferon-alpha adjuvant therapy for melanoma : a cutaneous side effect related to the procoagulant activity of interferon ? Dermatology* 2002 ; 204 :154.
- 48- Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens BD, Haywardjl. *Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. Lancet* 1985 ; 337 :1166.
- 49- Dupont J, Orgiazzi J, Burger A. *Maladies auto-immunes et traitement par interféron par INF- α : revue de la littérature à propos d'un cas d'hyperthyroïdie. Rev Med Interne* 1993 ; 14 : 93-99.
- 50- Marcellin P, Pouteau M, Messian O, Bok B et al. *Virus de l'hépatite C, interféron alpha et dysthoïdie. Gastroenterol Clin Biol* 1993 ; 17 : 887-891.
- 51- Broussard JF, Tran A, Benzaken S, Quaranta JF et al. *Auto-anticorps anti-thyroïdiens au cours de l'hépatite C : évolution de la fonction thyroïdienne*

- sous traitement par interféron chez 4 malades. *Presse Med* 1995 ; 24 : 1645-47.
- 52- Franzke A, Peest D, Probst-Kepper M, Buer J, Kirchner G, Brabant G et al. Autoimmunity resulting from cytokine treatment predicts long-term survival in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 529-33.
- 53- Colon KC, Urba WJ, Smith JW et al. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990 ; 65 : 2237-42.
- 54- Rönnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Autoimmunity after alpha-interferon therapy for malignant carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1991 ; 115 :178-83.
- 55- Chazeraïn P, Meyer O, Kahn MF. Rheumatoid arthritis-like disease after alpha-interferon therapy. *Ann Intern Med* 1992 ; 116 : 427.
- 56- Carli Ph, De Jauréguiberry JP, Paris JF et al. Polyarthrite au cours d'un traitement par interféron alpha : deux observations. *Presse Med* 1995 ; 24 :1709.
- 57- Chung A, Older SA. Alpha-interferon associated arthritis. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1844-45.
- 58- Blanco P, Palucka AK, Gill M, Pascual V, Bancherau J. Induction of dendritic cell differentiation by INF-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science* 2001 ; 294 : 1540-43.

- 59- Rönneblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med* 1990 ; 227 : 207-210.
- 60- Schilling PJ, Kurzrock R, Kantarjian H, Gutterman JU, Talpaz M. Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1991 ; 68 : 1536-37.
- 61- Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreuzfelder E, Kloke O, Kranzhoff M, et al. Lupus-like auto-immune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin immunol immunopathol* 1992 ; 65 : 70-4.
- 62- Dumoulin FL, Leifeld L, Sauerbruch T, Spengler U. Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed and pharmacother* 1999 ; 53 : 242-54.
- 63- Saracco G, Touscoz A, Durazzo M, Rosina F, Donegani E, Chiandussi L, Gallo V, Petrino R, De Micheli AG, Solinas A, et al. Autoantibodies and response to alpha-interferon in patients with chronic viral hepatitis. *J Hepatol* 1990 Nov; 11(3): 339-43.
- 64- Burman P, Tötterman TH, Oberg K, Karlsson FA. Thyroid autoimmunity in patients on long term therapy with leucocyte-derived interferon. *J Clin Endocrinol Metabol* 1986 ; 63 : 1086-90.

- 65- *Becker JC, Winkler B, Klingert S, Brocker EB. Antiphospholipid syndrome associated with immunotherapy for patients with melanoma. Cancer 1994 ; 73 : 1621-4.*
- 66- *Bjoro T, Gaarder PI, Smeland EB, Kornstad L. Thyroid antibodies in blood donors: prevalence and clinical significance. Acta Endocrinol 1984 ;105(3): 324-9.*
- 67- *Mekkakia-Benhabib C, 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. Ann Endoc 1996 ; 57 : 419-27.*
- 68- *Koh L, Greenspan F, Yeo P. Interferon- α induced thyroid dysfunction : three clinical presentations and a review of the litterature. Tyroid 1997 ; 7(6) : 891-896.*
- 69- *Krause I, Valesini G, Scrivo R, Schoenfeld Y. Autoimmune aspects of cytokine and anticytokine therapies. Am J Med 2003 ; 115 : 390-7.*
- 70- *Fattovich G, Giustina G, Favarato S, Ruol A et al. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. J Hepatol 1996 ; 24 : 38-47.*
- 71- *Deutsches Institut für Normung (DIN) Experimental evaluation of the protection from erythema of external sunscreen products for the human skin. DIN 67501, 1999.*

- 72- Asadullah K, Sterry W, Trefzer U. Cytokines : interleukin and interferon therapy in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2002 ; 27 : 578-84.

NOM : ALLIX

PRENOM : MARIE-LAURE

AUTO-IMMUNITE ET INTERFERON DANS LE MELANOME STADE I :Etude
prospective

RESUME

L'interféron α est utilisé en thérapeutique pour ses propriétés antivirales et antitumorales. En plus de ses propriétés thérapeutiques, l'interféron α est responsable de multiples effets secondaires, comprenant, entre autre, une auto-immunité : induction ou élévation d'auto-anticorps (AAN, anticorps anti-thyroïde, ...) sans manifestation clinique le plus souvent.

Dans cette étude prospective concernant 84 patients traités en adjuvant par interféron alpha pour un mélanome stade I (3 millions x3/sem pendant 18 mois), nous avons pu confirmer cette auto-immunité induite : après 12 mois de traitement, 29% des patients avaient des AAN positifs et 12% une dysthyroïdie, versus, 12% d'AAN positifs et 10% une élévation de la TSH avant traitement.

Dans notre étude, nous avons également cherché à savoir si cette auto-immunité induite avait une valeur pronostique sur la survie globale et la survie sans rechute, d'autant qu'aucune étude de ce genre dans le traitement du mélanome n'a été rapportée antérieurement dans la littérature : nos résultats permettent de dire que la survenue d'un phénomène auto-immun n'est pas prédictif du pronostic global du mélanome.

Mots-clés :

Auto-immunité

Interféron alpha

Mélanome