



TROUBLES HORMONAUX

Modérateurs :
Bernard Cardon, généraliste (Paris)
Marek Korzec, Actions Traitements, TRT-5

Dysfonctionnements thyroïdiens au cours de l'infection à VIH

Bruno Fève, Hôpital Bicêtre (Le Kremlin-Bicêtre)

Au tout début de l'épidémie, lorsque les multithérapies antirétrovirales (HAART) n'étaient pas disponibles, les maladies de la thyroïde dont souffraient les personnes infectées par le VIH étaient principalement liées aux infections opportunistes. Depuis l'arrivée des HAART, le traitement anti-hépatite C et une restauration immunitaire inadaptée sont les deux premières causes de problèmes thyroïdiens.

Fonction thyroïdienne

La thyroïde est une glande qui produit deux hormones – triiodothyronine ou T₃ et thyroxine ou T₄ – sécrétées dans le sang. T₃ et T₄ exercent leurs effets biologiques sur la quasi-totalité des tissus de l'organisme, et notamment au niveau du cœur, du système nerveux central, du muscle, des actions métaboliques... La production d'hormones thyroïdiennes est contrôlée par une hormone provenant de l'anté-hypophyse – la TSH ou hormone thyroïdienne – qui se fixe sur des récepteurs spécifiques et stimule la sécrétion de T₃ et T₄.

Un système d'équilibration, de « rétrocontrôle », est assuré par les hormones thyroïdiennes elles-mêmes : T₃ exerce un rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypophyse en freinant la sécrétion de TSH et en la maintenant à un certain niveau. On parvient ainsi, en situation de normalité, à un état d'équilibre des taux des différentes hormones.

Quand l'équilibre est rompu, il peut y avoir hyperthyroïdie – excès de sécrétion des hormones thyroïdiennes – ou hypothyroïdie – déficit de sécrétion des hormones thyroïdiennes.

Les dysthyroïdies : hyperthyroïdies et hypothyroïdies

On distingue deux stades dans l'hyperthyroïdie :

- l'hyperthyroïdie débutante ou infraclinique, sans manifestation clinique,
- l'hyperthyroïdie franche avec une traduction clinique nette.

Dans le premier cas, l'augmentation discrète de la sécrétion de T₃-T₄ est suffisante pour freiner la production de TSH. Le premier signe biologique de cette hyperthyroïdie est

donc la diminution du taux plasmatique de TSH. Puis, après un certain délai, cette diminution de la TSH conduit à une augmentation des taux de T₃-T₄, l'hyperthyroïdie se déclare de manière beaucoup plus franche, et les manifestations de l'hyperthyroïdie apparaissent.

L'hypothyroïdie est une image en miroir de l'hyperthyroïdie, avec une forme débutante et une forme franche avec manifestation clinique.

Dans l'hypothyroïdie débutante, on observe une discrète diminution de T₃-T₄. Il en résulte une augmentation de la TSH. Après un certain délai pendant lequel la production de T₃-T₄ reste normale, l'hypothyroïdie franche s'installe, avec à la fois augmentation de la TSH et diminution des taux de T₃-T₄.

Cas de l'infection par le VIH

Comment faire le diagnostic et essayer de déterminer la cause de l'hyperthyroïdie et de l'hypothyroïdie dans le contexte de l'infection par le VIH ?

Dans le cas de l'hypothyroïdie, nous avons vu qu'une élévation de la TSH, accompagnée d'un maintien temporaire des taux de T₃-T₄, caractérisait le stade initial. Dans un second temps, les taux de T₃-T₄ s'effondrent. Puisqu'il s'agit souvent d'hypothyroïdie auto-immune, le diagnostic étiologique peut être complété par le dosage des anticorps antithyroglobuline et anti-thyroperoxydase dirigés contre certaines protéines de la thyroïde. L'échographie thyroïdienne n'est pas d'une franche utilité pour ce diagnostic. Pour l'hyperthyroïdie, le diagnostic biologique est posé sur

la base d'une TSH abaissée, voire indétectable, et des hormones thyroïdiennes normales à un stade initial, puis augmentées au stade clinique franc. On peut également rechercher des anticorps anti-récepteurs de la TSH, qui sont associés à une cause particulière d'hyperthyroïdie : la maladie de Basedow.

Mais l'examen clé permettant de diagnostiquer la cause de l'hyperthyroïdie est la scintigraphie thyroïdienne. Cette technique consiste à administrer un traceur - de l'iode 123 ou du technetium 99 - qui se fixe sur la glande thyroïde :

- dans une situation normale, la fixation est homogène, d'intensité intermédiaire ;
- dans le contexte d'une thyroïdite, une inflammation qui détruit la glande thyroïde, la glande fixe beaucoup moins le traceur et l'on obtient ce qu'on appelle une scintigraphie blanche ;
- dans le cas d'une maladie de Basedow, c'est-à-dire une maladie auto-immune où des anticorps stimulent le captage du traceur par la glande thyroïde, l'image est complètement opposée.

Cette scintigraphie thyroïdienne permet donc de connaître la cause de l'hyperthyroïdie et de mettre en place le traitement le plus adapté.

Dans le contexte de l'infection par le VIH, les maladies de la thyroïde ont changé avec l'arrivée des multithérapies (HAART).

Dans la période pré-HAART, les affections thyroïdiennes étaient relativement rares, liées aux infections opportunistes : il s'agissait de thyroïdites au cours des infections à pneumocystis ou au cours des infections à cytomégalovirus, qui pouvaient entraîner soit des hyper- soit des hypothyroïdies. De la même façon, il y avait des atteintes de Kaposi au niveau de la thyroïde. Ces cas ont aujourd'hui heureusement régressé.

Depuis l'arrivée des HAART, deux éléments nouveaux ont émergé. D'une part, on observe très souvent des complications thyroïdiennes liées au traitement par interféron de l'hépatite C. D'autre part, de façon plus rare et plus récente, on observe également des dysthyroïdies liées au phénomène de restauration immunitaire. Ces dysthyroïdies se manifestent d'ailleurs souvent à distance de la restauration immunitaire, puisqu'elles sont souvent diagnostiquées un à deux ans après la fin de l'épisode.

Premier cas clinique

Il s'agit d'un homme de 47 ans, co-infecté VIH - VHC qui a reçu entre septembre 2003 et mars 2004 un traitement par interféron-alpha. En mars 2004, dans le cadre de la surveillance du traitement par interféron, on détecte une baisse de la TSH, avec une valeur à 0,04 $\mu\text{U}/\text{mL}$ (la fourchette de normalité est établie à 0,3-4). Les taux de T₃-T₄ sont normaux. Cette baisse isolée de TSH indique une hyperthyroïdie fruste, infraclinique.

On réalise une scintigraphie, qui revient blanche. Il s'agit d'une destruction de la glande thyroïde, donc d'une thyroïdite. L'absence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH écarte également le diagnostic d'une maladie de Basedow.

Le patient se porte bien et n'a pas de manifestation clinique d'hyperthyroïdie. La conduite à tenir est de surveiller et de ne pas traiter la dysthyroïdie. Il n'est pas nécessaire de prescrire un traitement par bêta-bloquant, utilisé en principe comme traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie, en particulier au niveau cardiaque. Le bilan de ce patient s'est normalisé en quelques mois, entre mars et mai.

Mais l'histoire ne s'arrête pas là.

En septembre 2004, le patient a une récurrence manifeste de son hyperthyroïdie. Il maigrit, et mange pourtant beaucoup. Il est nerveux, dort mal, a des palpitations, des tremblements, est gêné par la chaleur... : bref, il présente un tableau clinique d'hyperthyroïdie confirmé par les dosages. La TSH a baissé, signe d'hyperthyroïdie, et il est observé une augmentation de T₃ à 2,5 fois la normale et une augmentation plus modérée de T₄.

Il ne s'agit plus d'une thyroïdite, car les anticorps anti-récepteurs de la TSH sont positifs, ce qui est en faveur de la maladie de Basedow. La scintigraphie thyroïdienne hyperfixante confirme ce diagnostic.

Cette fois, il faut intervenir : le patient se voit prescrire un traitement par anti-thyroïdiens de synthèse, des molécules qui vont diminuer la production des hormones thyroïdiennes et de restaurer une fonction thyroïdienne normale.

Ce cas montre que, chez une même personne, la cause de l'hyperthyroïdie peut évoluer au cours du temps. Chez ce patient, la vigilance s'impose : il peut récidiver, non seulement sur le mode de l'hyperthyroïdie, mais il peut également évoluer vers une hypothyroïdie transitoire ou définitive. Il faut donc poursuivre la surveillance de la TSH et des hormones thyroïdiennes, mais aussi les anticorps, anti-thyroperoxydase en particulier, qui sont le signe d'un risque accru d'hypothyroïdie.

Plus généralement, quelle attitude avoir face à ces dysthyroïdies qui surviennent à la suite ou pendant un traitement par interféron-alpha ?

Tout d'abord, avant d'initier un traitement par interféron, il faut établir un état de la fonction thyroïdienne en dosant T₃-T₄ et TSH et en dosant les anticorps, anti-thyroperoxydase en particulier. En effet, les personnes qui possèdent, avant le traitement par interféron, des anticorps anti-thyroperoxydase positifs, ont un risque à peu près dix fois supérieur de développer ensuite une hypothyroïdie.

Pendant le traitement par interféron, il faut essayer de détecter le plus précocement possible un problème thyroïdien. L'examen le plus sensible est le dosage régulier, tous les 2 à 3 mois, de la TSH.

- Si une hypothyroïdie s'installe, il convient de donner des hormones thyroïdiennes en ajustant la posologie sur le dosage de la TSH.

- En cas d'hyperthyroïdie, deux examens doivent être réalisés : le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH et une scintigraphie thyroïdienne. S'il s'agit d'une thyroïdite, la scintigraphie apparaît blanche. Si l'hyperthyroïdie est très modérée, on peut simplement surveiller le patient. S'il existe des manifestations cliniques, un traitement par bêta-bloquant doit être prescrit. Plus rarement, il faudra

interrompre le traitement par interféron. En cas de maladie de Basedow, il faudra avoir recours aux anti-thyroïdiens de synthèse et, rarement, interrompre le traitement par interféron.

Second cas clinique

Le second contexte, sans doute plus rare, concerne les patients qui développent des dysthyroïdies liées au syndrome de restauration immunitaire. La littérature scientifique comporte plusieurs descriptions de cas de patients – notamment par Jean-Paul Viard et Michel Kazatchkine en 2000 – qui ont développé des maladies thyroïdiennes à distance de la restauration immunitaire.

Il s'agit ici de l'exemple d'un jeune homme de 24 ans, au stade SIDA avéré, avec un compte de CD4 effondré, aucun antécédent thyroïdien, des anticorps anti-thyroïdiens négatifs, donc pas de terrain prédisposé. Il est placé sous thérapie antirétrovirale qui a un effet favorable, au bout de deux mois, sur le compte de CD4, avec une diminution franche de la charge virale. Après 11 mois de traitement, on voit apparaître les anticorps anti-récepteurs de la TSH. À 14 mois, alors que l'on a très bien restauré le compte de CD4, il y a non seulement les anticorps positifs, mais surtout un tableau manifeste d'hyperthyroïdie. À la scintigraphie, une hyperfixation indique une maladie de Basedow que l'on traite par des anti-thyroïdiens de synthèse.

Dans ce contexte, la dysthyroïdie se produit après la restauration immunitaire et une thérapie antirétrovirale intensive. Elle semble survenir chez des gens non prédisposés, avec des anticorps négatifs au départ. Ce qui suggère que la restauration immunitaire se fait de manière inadaptée : les patients développent des lymphocytes qui ont une mauvaise tolérance vis-à-vis des protéines du soi, en particulier des protéines de la thyroïde, sans que l'on sache bien pourquoi. En pratique, 12 à 24 mois après cette bonne restauration immunitaire, il faut donc penser à établir un diagnostic de dysthyroïdie.

Conclusion

Actuellement, dans le cadre de l'infection par le VIH, les dysfonctionnements thyroïdiens sont observés essentiellement dans deux contextes :

- le traitement par interféron d'une co-infection par VHC : une exploration de la fonction thyroïdienne (dosage de la TSH tous les 2 à 3 mois) est donc nécessaire avant et pendant un traitement par interféron, afin de détecter le plus précocément possible un éventuel déséquilibre (hypo- ou hyperthyroïdie) ;
- après restauration immunitaire sous HAART : les dysthyroïdies (hypo- ou hyperthyroïdie) surviennent dans ce contexte à retardement par rapport à ce phénomène. Il convient d'exercer une vigilance sur la fonction thyroïdienne à distance de la restauration immunitaire pour dépister au plus tôt une dysthyroïdie. □

Troubles hormonaux féminins : la ménopause

Isabelle Heard, Hôpital Européen Georges Pompidou (Paris)

Plus de 10 % des femmes infectées par le VIH en France seraient concernées par la ménopause. Quelle est l'influence du VIH sur la survenue de cet événement ? L'âge de la ménopause est-il avancé chez les femmes atteintes par le VIH ? Celles-ci ont-elles intérêt à avoir recours aux traitements hormonaux substitutifs de la ménopause ? A l'heure où de grandes études alertent sur les risques liés à ces traitements, ces questions sont plus que jamais d'actualité.

Ménopause

La ménopause associe le fait de ne pas avoir eu de règles pendant au moins un an à une fragilisation des muqueuses génitales. Ces phénomènes sont dus à l'arrêt de fabrication d'oestradiol par l'ovaire. Pour la même raison, les hormones hypophysaires, la FSH et la LH, augmentent et c'est l'association de ces modifications hormonales, des signes cliniques et de l'absence de règles qui définit la ménopause. Elle survient entre 50 et 55 ans dans la population générale.

Trois questions

- Première question : beaucoup de femmes séropositives au VIH sont-elles concernées par la ménopause ?

- Deuxième question : le fait d'être séropositive au VIH modifie-t-il l'âge de survenue de la ménopause, qui interviendrait plus tôt, ou plus tard ?

- Troisième question : comment peut-on traiter les troubles de la ménopause chez les femmes séropositives ?

Y a-t-il beaucoup de femmes séropositives au VIH qui sont ménopausées en France ? En considérant les femmes séropositives ayant plus de 50-55 ans, en réunissant des chiffres issus du DMI2 (cette base comptait 8 % de femmes de plus de 55 ans en 2003), des données de l'Institut de Veille sanitaire (8 % des nouveaux diagnostics de séropositivité au 31 mars 2004 concernaient des femmes de plus de 50 ans), et de l'enquête ANRS Vespa (en 2003, sur un échantillon représentatif de patients vivant avec le VIH, on comptait 9 % de femmes de plus de 55 ans), on peut dire qu'il y a