

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**LES EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX
AU COURS DES HÉPATITES VIRALES C**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur DOUHI ZAKIA

née le 10 Décembre 1981 à AIN BENI MATHAR

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE**

**Sous la direction de :
Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA**

Session Mai 2014

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

A mon maître

Madame le Professeur MERNISSI Fatima Zahra

Nous avons eu le grand plaisir de travailler sous votre direction, et nous avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide qui nous a reçus en toute circonstance. Vos compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous. Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.

Veillez, chère Maître, trouver dans ce modeste travail, l'expression de ma haute considération, de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A Tous Nos Maîtres

Vous avez guidé nos pas et illuminé notre chemin vers le savoir. Vous avez prodigués avec patience et indulgence infinie, vos précieux conseils. Vous étiez toujours disponibles et soucieux de nous donner la meilleure formation qui puisse être.

Qu'il nous soit permis de vous rendre un grand hommage et de vous formuler notre profonde gratitude.

PLAN

Introduction	6
Objectifs de l'étude	9
I. Objectif général	10
II. Objectifs spécifiques.....	10
Matériels et méthodes	11
I. Matériels	12
1- Type de l'étude.....	12
2- Lieu de l'étude.....	12
3- Date de l'étude	12
4- Population cible	12
4-1- Critères d'inclusion	12
4-2- Critères d'exclusion.....	13
II. Méthodes	13
1- Recueil des données	13
2- Analyse des données	19
Résultats	20
I- Etude descriptive	21
1- Caractéristiques générales	21
1-1- Répartition des patients selon l'âge	21
1-2- Répartition des patients selon le sexe	21
1-3 Antécédents pathologiques	22
1-3-1- Antécédents généraux	22
1-3-2- Antécédents dermatologiques.....	22
1-4- Phototype.....	23
2- Caractéristiques biologiques, histologique, radiologiques et thérapeutique des hépatites virales C	24
2-1 –Caractéristiques virologiques	24
2 -1-1- Charge virale	24
2 -1-2- Génotype.....	24
2-2- Caractéristiques biochimiques	25
2-3- Caractéristiques histologiques	25
2-4- Caractéristiques radiologiques.....	27
2-4-1- Echographie hépatique	27
2-4-2- Fibroscaner.....	28

2-5- Traitement antiviral	28
2-6- Réponse thérapeutique	29
3- Effets secondaires dermatologiques du traitement antiviral	30
3-1- Effets secondaires locaux	31
3-2- Effets secondaires systémiques	32
3-3- Effets secondaires infectieux	37
II Etude analytique	39
1- Corrélation entre les atteintes dermatologiques et les données épidémiologiques	39
1-1- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de l'âge ..	39
1-2- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du sexe ..	40
2- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction des antécédents b dermatologiques	41
3- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du phototype .	41
4- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la cytolys Hépatique	41
5- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la charge virale	42
6- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du génotype du virus de l'hépatite C	43
7- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la fibrose hépatique	43
8- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la cirrhose hépatique	44
9- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la réponse antivirale	44
10- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la durée de traitement	45
11- analyse multivariée	45
Discussion	46
Conclusion	56
Résumé	58
Bibliographie	61

INTRODUCTION

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) [3], 170 millions de porteurs chroniques de VHC (soit 3% de la population générale) est présent dans toutes les régions du monde mais avec des variations géographiques entre l'Afrique (5.3%), l'Amérique (1.7%), la Méditerranée Orientale (4.6%), l'Europe (1%), l'Asie du Sud-est (2.2%) et le Pacifique Occidentale (3,9%) [1]. Au Maroc, Sa prévalence serait de 0,9 à 1,2 % [2].

L'ampleur du problème de l'hépatite virale C ne découle pas seulement de sa fréquence, mais également de son potentiel évolutif et donc de ses complications, essentiellement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [1].

Le traitement de l'hépatite chronique C'est bien codifié et repose actuellement sur la bithérapie associant un interféron pégylé alpha et de la ribavirine, qui reste un traitement onéreux dans les pays sans couverture sanitaire généralisée comme le Maroc. Cette association permet d'obtenir une guérison dans plus de la moitié des cas [1].

Malgré ces succès thérapeutiques, un pourcentage non négligeable de patients reste en échec thérapeutique, au moins sur le plan virologique. Parmi les causes de cet échec, une mauvaise compréhension de la maladie et de ses implications, mais surtout une diminution des doses optimales du traitement ou de la durée de celui-ci secondaire aux effets indésirables de la bithérapie antivirale.

L'interféron (IFN) alpha peut être à l'origine de nombreux effets secondaires généralement non dose-dépendants notamment neuropsychiatriques, hématologiques, cardio-vasculaires et pulmonaires mais également cutanéomuqueux. L'interféron alpha peut également induire, révéler, aggraver ou modifier le cours évolutif de plusieurs dermatoses ou maladies inflammatoires. Ces manifestations cutanées sont mieux connues avec l'utilisation croissante des IFN.

Les formes pégylées de l'IFN ont été développées pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule. Ces propriétés permettent de réduire le nombre d'injection à une par semaine.

La mise à disposition de nouveaux modes d'administration par stylo, de nouvelles formes d'IFN retard (formes pégylées ou PegIFN) et l'association de l'IFN alpha à de nouveaux traitements, notamment la ribavirine, participent à l'apparition ou, au contraire, à limiter certaines manifestations cutanées.

Ce traitement est long et non dénué d'effets secondaires pouvant constituer une entrave à la réussite du traitement. Le praticien doit être en mesure de suivre les patients en collaboration avec le spécialiste hépatologue. Par conséquent, il est important qu'il connaisse ces effets secondaires et leur gravité pour pouvoir les gérer en pratique [3].

Nous nous sommes limités dans ce travail à analyser les manifestations cutanées des traitements antiviraux.

Par la présente étude, nous allons décrire et analyser les effets secondaires cutanéomuqueux des traitements anti viraux au cours de l'HVC et proposer des solutions pratiques visant à prévenir et à gérer ces derniers afin d'optimiser le traitement.

OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL

I- OBJECTIF GENERAL :

Notre travail s'inscrit dans le cadre d'un programme national, qui a comme objectif la lutte contre l'hépatite virale C pour les personnes démunies, allant de la prévention et du dépistage à la prise en charge thérapeutique.

II- OBJECTIFS SPECIFIQUES :

Ils sont multiples :

- * Etudier le profil épidémiologique des patients présentant une hépatite virale chronique C et recevant un traitement à base d'INF pégylé et de la ribavirine.

- * Evaluer l'incidence des effets secondaires cutanéomuqueux chez ces patients.

- * Déterminer l'existence ou non d'une éventuelle corrélation entre les effets secondaires cutanéomuqueux et les caractéristiques virologiques, biochimiques, radiologiques et histologiques des hépatites virales C; ainsi que la corrélation avec la réponse thérapeutique et la durée du traitement.

- * Proposer des solutions pour ces effets secondaires ainsi que le suivi dermatologique systématique de ces patients, afin de prévenir et mieux gérer ces manifestations pour une meilleure adhésion des patients au traitement.

- * Comparer nos résultats avec ceux des autres études nationales et internationales.

MATERIELS ET METHODES

I- MATERIELS :

1- Type de l'étude :

Notre travail est une étude prospective, monocentrique, descriptive et analytique, portant sur les effets secondaires dermatologiques des traitements anti-viraux au cours des HVC, étalée sur une durée de 1 an et faite en collaboration entre le service de dermatologie, d'hépatogastro-entérologie et de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire HASSAN II de FES ; et le service d'hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Provincial (CHP) Al Ghassani.

2- Lieu de l'étude :

Le recrutement des malades a été fait au service d'hépatogastro-entérologie du CHP Al Ghassani durant la consultation hebdomadaire d'hépatologie.

3- Date de l'étude :

Cette étude s'est étendue sur une période de 1 an, du mois d'Avril 2013 au mois d'Avril 2014.

4- Population cible:

4- 1- Critères d'inclusion:

- * Tout patient consultant aux services d'hépatogastro-entérologie du CHU Hasssan II et du CHP Al Ghassani ayant une HVC.
- * Candidat au traitement antiviral à base d'INF pegylé et la ribavirine.
- * Bénéficiaire d'un Régime d'Assistance Médicale pour les Economiquement démunis (RAMED).

4- 2- Critères d'exclusion :

Ont été exclus tous les patients qui avaient :

- * une co-infection avec l'hépatite virale B ou une co-infection avec le virus de l'immunodéficience humaine,
- * une Insuffisance viscérale (hépatique, rénale)
- * Ainsi que ceux qui reçoivent un autre protocole thérapeutique que l'association INF pegylé et la ribavirine.

II- METHODES :

1- Recueil des données

Un interrogatoire et un examen clinique (examen dermatologique et somatique complet) initiaux étaient réalisés de façon systématique chez tous nos patients, présentant ou pas une atteinte cutanée.

Ensuite, pour les patients admis dans l'étude ont été recueillis sur une fiche d'exploitation préétablie (figure 1), les paramètres cliniques ainsi que les données biologiques, virologiques, radiologiques et histologiques.

Une consultation dermatologique était préconisée chez tous les patients à un mois après le début du traitement antiviral puis chaque trimestre, à la fin du traitement et trois mois après l'arrêt du traitement.

Le recueil des données, se faisait par le dermatologue et l'hépatogastroentérologue. Pour chaque patient inclus dans l'étude, on évaluait les paramètres démographiques (l'âge et le sexe), les antécédents pathologiques (généraux et dermatologiques en particulier de vitiligo et de psoriasis, personnels et familiaux), les données virologiques (la charge virale, le génotype: 1 à 6), biologiques (transaminases), radiologiques (le Fibroscan et l'échographie hépatiques), histologiques (score de Métavir), la durée traitement (allant de 24 à 72

semaines en fonction du génotype), la réponse au traitement, les effets secondaires cutanéomuqueux locaux, systémique et infectieux ; ainsi que leurs délais d'apparition.

La charge virale était effectuée avant le début du traitement, à 1 mois et à 3 mois après le début de traitement et à la fin de ce dernier. Elle est dite fortement élevée quand l'ARN du VHC est $>600\,000$ UI/ml et modérée si l'ARN du VHC est $<600\,000$ UI/ml. Une réponse complète au traitement est définie par la négativation complète et durable de la virémie (= charge virale) en fin de traitement est négative.

Effets secondaires dermatologiques des traitements antiviraux au cours des HVC

15

*Génotype :

*GOT:

GPT :

*Score Métavir : A0 A1 A2 A3
 F0 F1 F2 F3 F4

Autres:

Traitement proposé:

*Interferon seul : > Standard

> Pégylé

*INF + Ribavirine

Date de debut de TTT :

Durée de TTT préconisée :

Suivi:

	1 mois après début de TTT	1 ère trimestre	2 ème trimestre	3 ème trimestre	4 ème trimestre	Fin de traitement
Plaintes fonctionnelles						
Observance						
Examen clinique * Cutanée Local : °Inflammation °Macules achromiques °Induration °Nécrose °Autres : Siège : General : °Sécheresse cutanée °Vitiligo (VS ou VNS) °Psoriasis (plaque, goutte..) °Dermatite eczématiforme °Toxidermie : + type: + SC : + Grade : °DBAI : °Sarcoidose °Infection (bactérienne, mycosique, virale, parasitaire) : Siège : Autres (sd sec, livedo, érythème						

palmaire...) : * Phanères : Pois : > cuir chevelu : -Efflevium télogène - Plaque alopécique -Modification de couleur/ Texture -Hypertrichose > Reste : Ongles: * Muqueuses : Buccale : Génitale : Conjonctivale : Anale :						
Durée d'évolution						
Examen somatique						
Paraclinique						
Arrêt/diminution/ pas de modification du ttt						

Evolution :

*Guérison : partielle totale au bout de :

*Rechute : oui non au bout de :

*Décès : oui non

2- Analyse des données

Les données recueillies sur des fiches d'exploitation préalablement Imprimées ont été saisies sur un fichier Excel. Le logiciel Epi info V.3.4 a permis l'analyse statistique descriptive de notre série selon les caractéristiques démographique, les caractéristiques de l'HVC, les différents effets secondaires dermatologiques dû au traitement antiviral.

Par la suite tous les paramètres recueillis ont été croisé dans des tableaux avec la donnée de présence ou non d'effet secondaire cutanéomuqueux, afin d'évaluer l'existence ou non d'une association significative entre l'atteinte cutanéomuqueuse et les différentes caractéristiques de l'infection par l'HVC ainsi que la durée et la réponse au traitement.

RESULTATS

Sur une période de 12 mois, un total de 58 patients ont été recensés lors de notre étude prospective (soit 5 nouveaux cas/ mois).

I- Etude descriptive

1 - Caractéristiques générales

1-1- Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen nos patients sous traitement antiviral pour une HVC et répondant à nos critères d'inclusion, était de 59 ans, avec des extrêmes qui se situaient entre 23 et 83 ans, une médiane de 60 ans et un écart-type de 12,5.

La répartition en fonction de la tranche d'âge à objectivait que 53,5 % de nos patients avaient un âge supérieur à 60 ans (soit 31 cas).

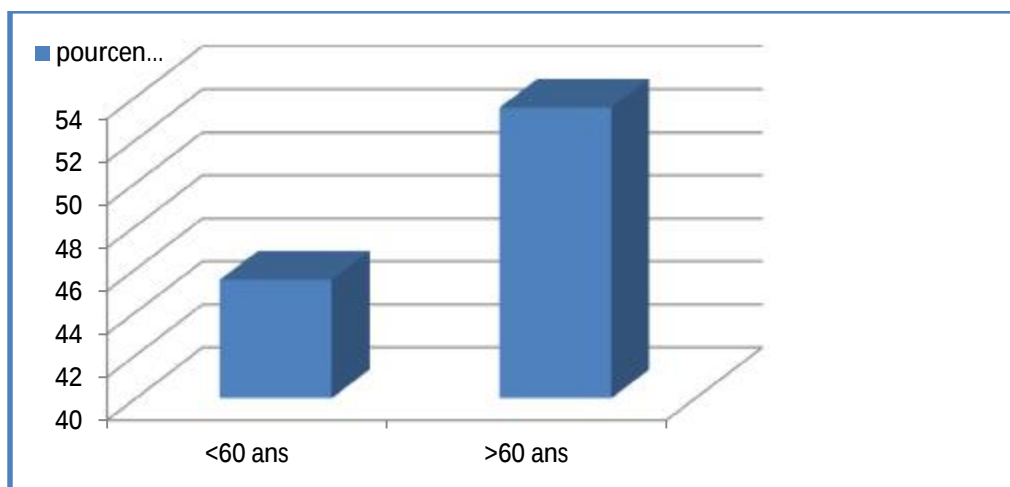


Figure 2 : Répartition des malades selon la tranche d'âge

1-2- Répartition selon le sexe

Le sex ratio H/F dans notre échantillon était de 0,61, avec une légère prédominance féminine : 62,1% (soit 36 femmes).

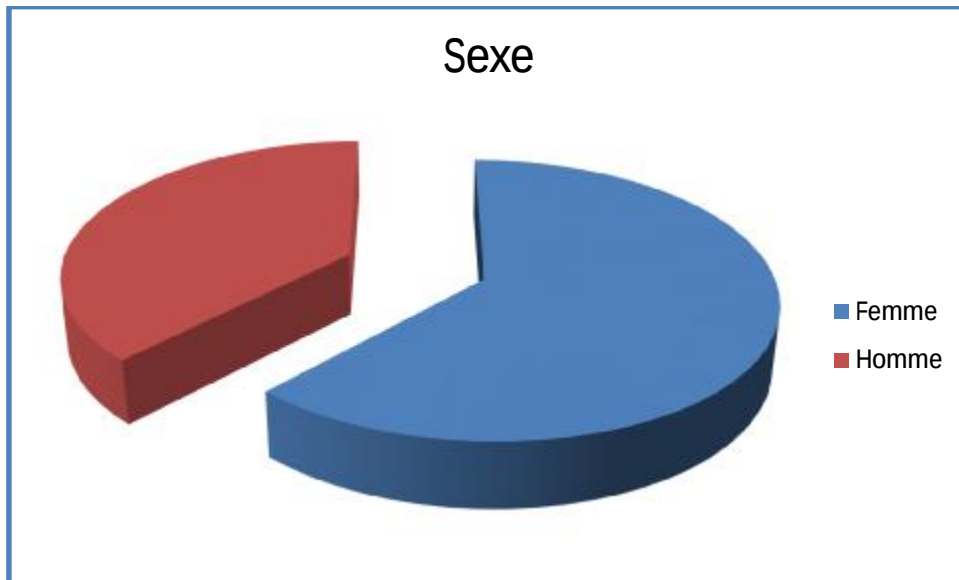


Figure 3: Répartition selon le sexe

1-3 Antécédents pathologiques :

1-3-1- Antécédents généraux

Nos patients avaient un antécédent non dermatologique dans leurs histoires de la maladie dans 79,3% ; ce pourcentage élevé est expliqué par l'âge avancé de nos malades.

1-3-2- Antécédents dermatologiques

Un antécédent dermatologique était noté chez 12,1% des patients, à type d'eczéma de contact dans 5,1%, un lichen pigmentaire dans 1,7%, une rosacée dans 1,7% et une vascularite leucocytoclasique dans le cadre d'HVC dans 1,7%. Mais aucun cas de vitiligo ou de psoriasis n'a été noté.

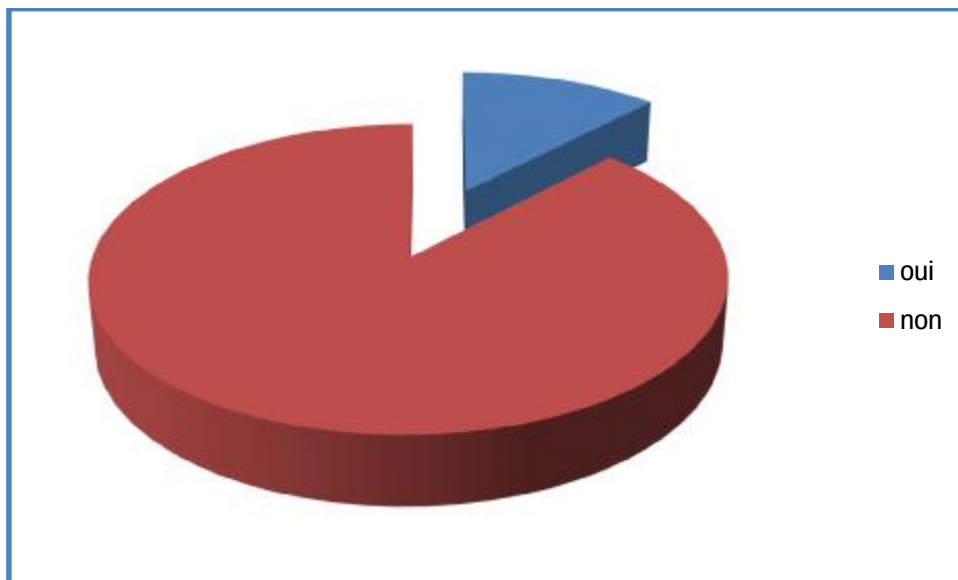


Figure 4 : Antécédents dermatologiques

Un antécédent familial de vitiligo non segmentaire a été retrouvé chez un seul patient.

1-4- Phototype

La majorité de nos malades était de phototype 4 selon la classification de Fitzpatrick (75,9%).

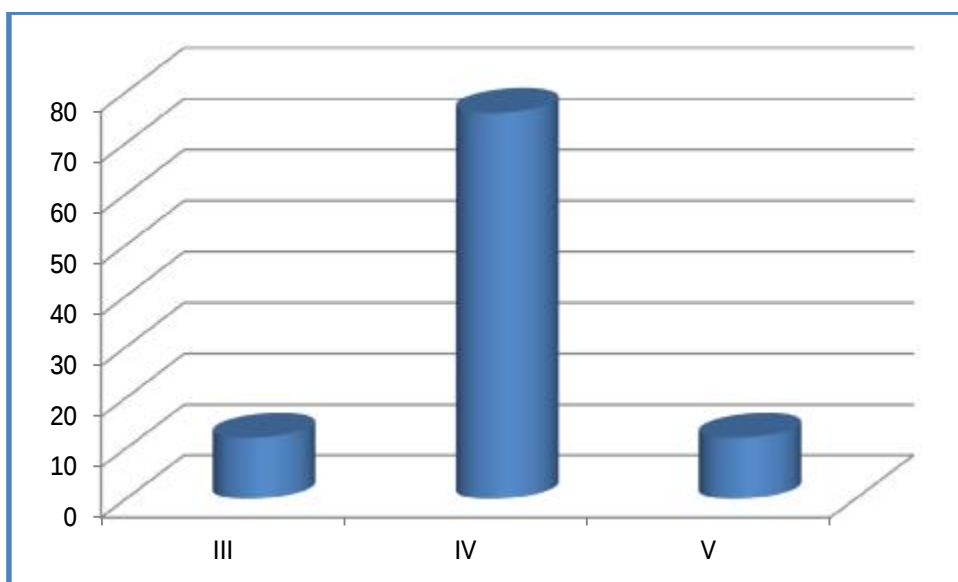


Figure 5 : répartition selon le phototype

2- Caractéristiques biologiques, histologique, radiologiques et thérapeutique de l'hépatite virale C

2-1- Répartition selon les caractéristiques virologiques de l'HVC

2-1-1 La charge virale :

La charge virale de nos patients était fortement élevée ($> 600\,000$ UI/ml) chez 53,4% des malades (soit 31 cas), alors qu'elle était modérée ($< 600\,000$ UI/ml) chez 46,6% (soit 27 cas).

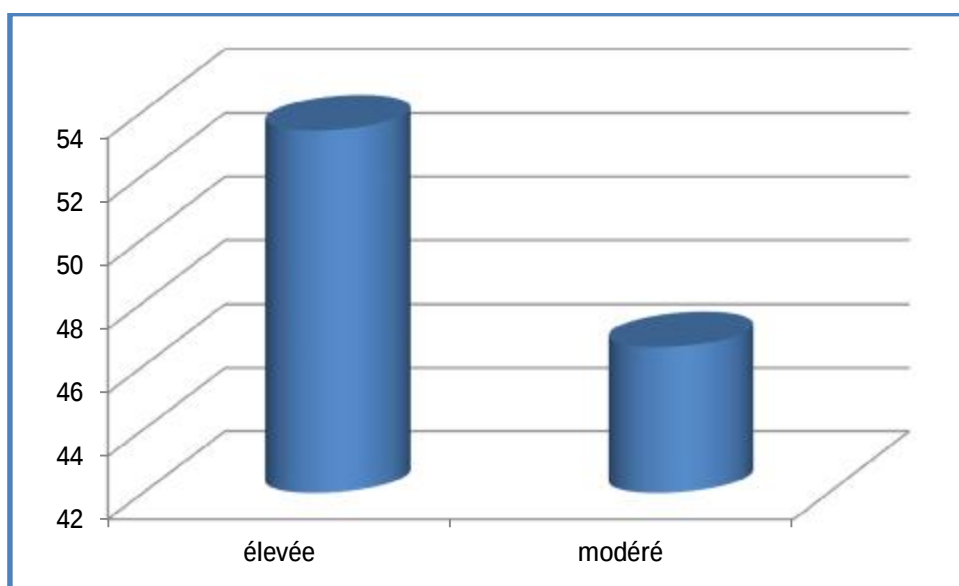


Figure 6: Répartition selon la charge virale

2-1-2 Le génotype :

Le génotype 1 était le plus fréquent dans notre échantillon retrouvé chez 37 patients soit 63,8%. Le génotype 2 vient en deuxième position retrouvé chez 18 patients (soit 31% des cas) puis le génotype 3 dans 2 cas (soit 3,4%). Chez un seul cas le génotype était indéterminé.

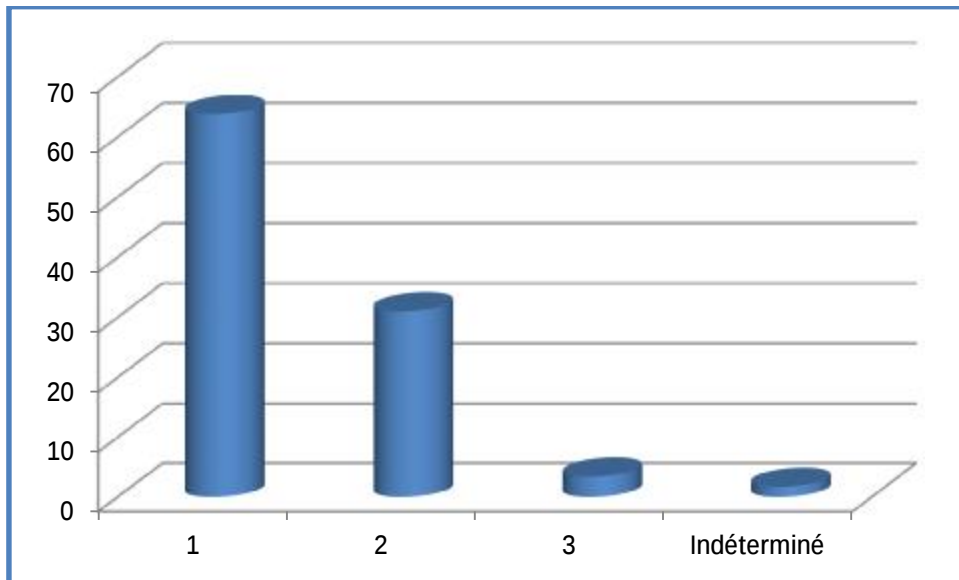


Figure 7 : Répartition selon le génotype

2-2- Répartition selon les caractéristiques biochimiques de l'HVC

La cytolysé hépatique qui signifie un taux élevé de transaminases ($> 1,5$ fois le taux normal) était noté chez 53,4% des patients, alors que 46,6% des patients avaient un taux des transaminases normal.

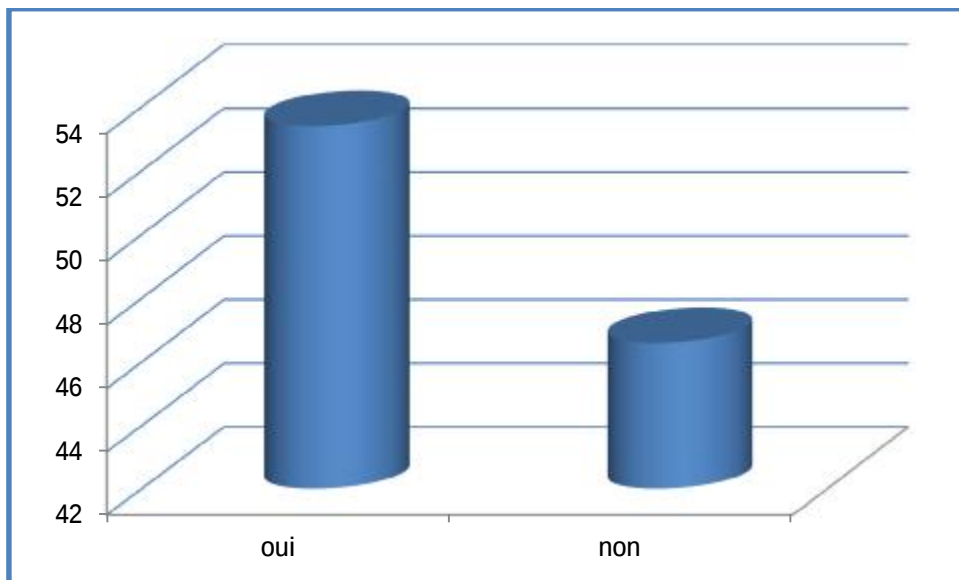


Figure 8 : Répartition selon la cytolysé

2-3- Répartition selon les caractéristiques histologiques de l'HVC

Les caractéristiques histologiques de l'HVC sont déterminées à partir de la classification histologique de Metavir. C'est un score qui évalue d'une part l'activité

liée à la nécrose et à l'inflammation secondaire à la présence du virus de l'hépatite C, et d'autre part la fibrose du tissu hépatique. Ainsi, l'activité est classée en 4 stades d'évolutivité croissante (de A0 à A3) et la fibrose de F0 à F4.

Dans notre série ; la ponction biopsie hépatique était réalisée dans 33 cas (56,9%).

Sur le plan activité, on a trouvé :

*A0 (absence de nécrose et d'inflammation) : chez 2 cas (soit 3,4%)

*A1 (présence minime de nécrose et d'inflammation) : 4 cas (6,9%)

*A2 (présence modérée de nécrose et d'inflammation) : 21 cas (36,2%)

*A3 (présence sévère de nécrose et d'inflammation) : 3 cas (5,2%).

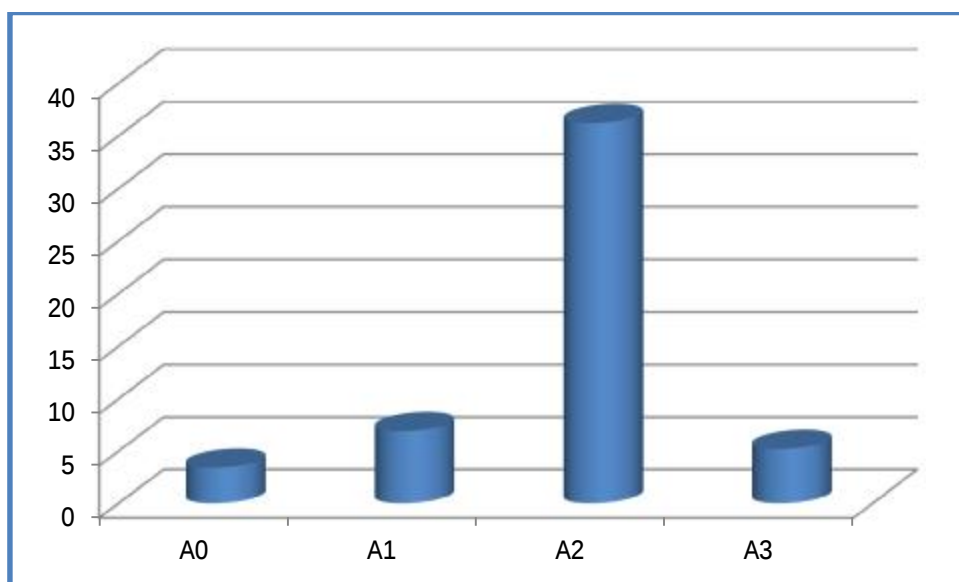


Figure 9: répartition selon l'activité du score Métavir

Sur le plan fibrose :

*F0 (absence de fibrose) : 2 cas (3,4%)

*F1 (présence minime de fibrose) : 3 cas (5,2%)

*F2 (présence modérée de fibrose) : 15 cas (25,9%)

*F3 (présence sévère de fibrose) : 6 cas (10,3%)

*F4 (présence de cirrhose) : 5 cas (8,6%)

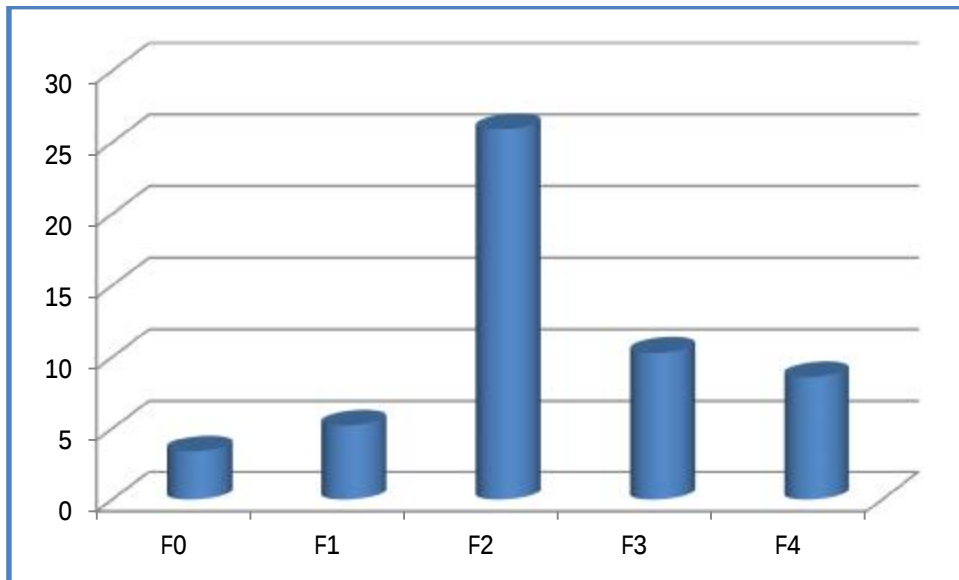


Figure 10: répartition selon la fibrose du score Métavir

2-4- Caractéristiques radiologiques

2-4-1- Echographie hépatique

L'échographie hépatique était réalisée chez tous nos patients ; elle a objectivée un foie de cirrhose chez 22 cas (soit 37,9%), un foie inhomogène chez un cas (1,7%), une stéatose hépatique chez 6 cas (10,3%). Alors qu'elle était normale chez 28 cas (48,3%).

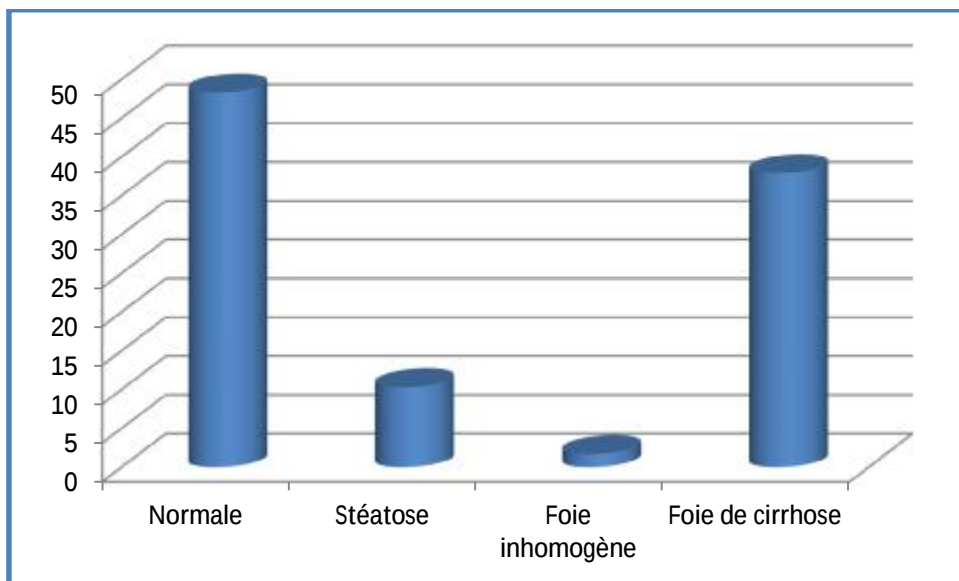


Figure 11 : répartition selon l'échographie hépatique

2-4-2- Fibroscaner

Pour une évaluation plus précise de la fibrose hépatique, un Fibroscaner a été réalisé chez 56 patients. La technique a échoué dans 7 cas (soit 12,1%) à cause de l'obésité de ces patients, le résultat était normal chez 15 cas (soit 25,9%), alors qu'il a objectivé la présence d'une fibrose significative chez 34 cas (soit 58,6%).

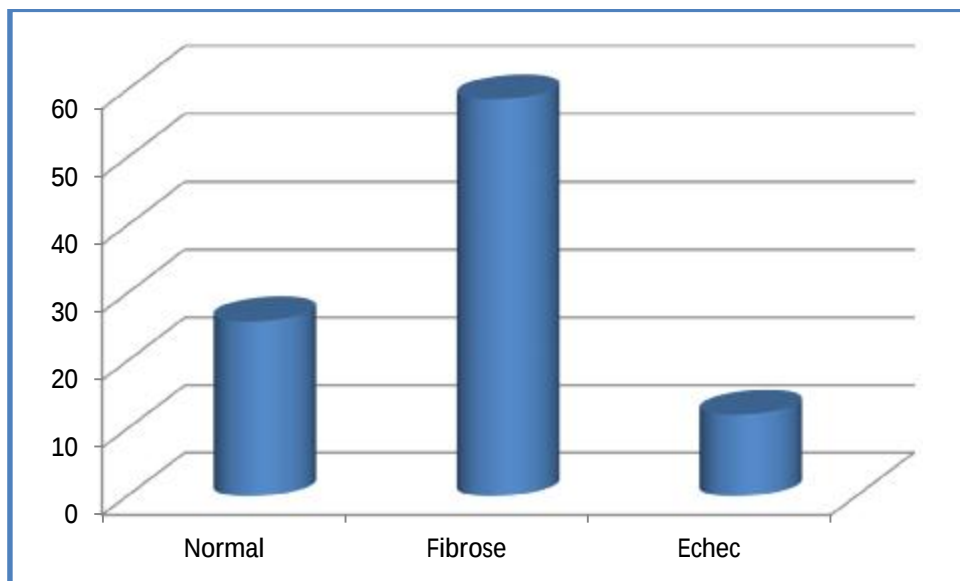


Figure 12 : répartition en fonction du résultat de Fibroscaner

2-5- Traitement antiviral

Tous nos patients recevaient le même protocole de traitement, associant l'IFN pégylé et la ribavirine.

L'INF alpha pégylé était administré à la dose de 1 à 1,5 $\mu\text{g/kg/}$ semaine par voie sous-cutanée associé à de la ribavirine à la dose de 800 à 1 200 mg/j par voie orale.

La durée du traitement antiviral est variable selon le génotype viral. Pour les patients naïfs, n'ayant jamais reçu un traitement antiviral auparavant, la durée recommandée est de 24 semaines pour les génotypes 2 et 3, et de 48 à 72 semaines pour les génotypes 1, 4, 5.

Dans notre série la majorité des patients ont reçu un traitement pendant 48 semaines (70,7%). Un total de 20,7% ont eu le traitement pendant 24 semaines et uniquement 8,6% l'ont reçu pendant 72 semaines.

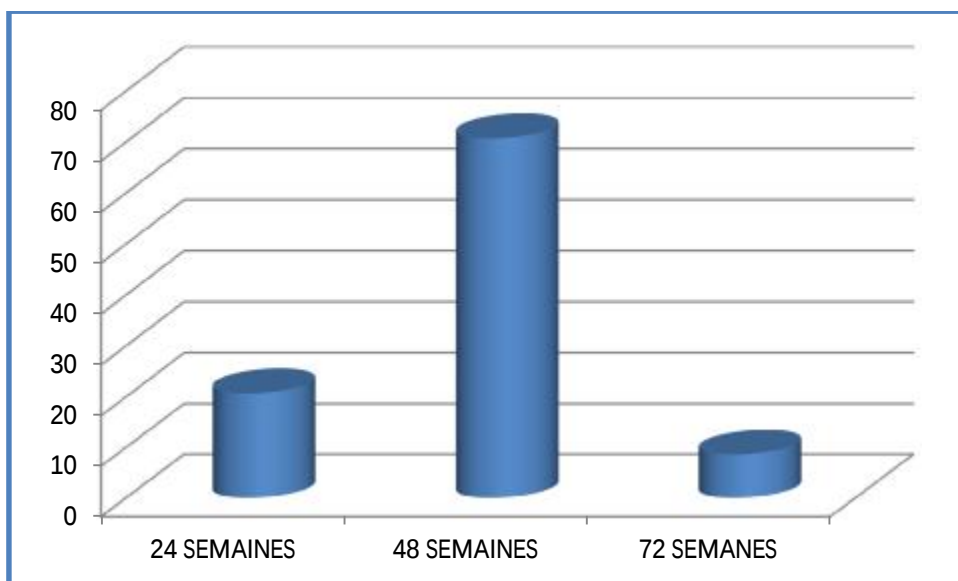


Figure 13: répartition selon la durée du traitement

2-6- Répartition selon la réponse thérapeutique au traitement de l'HVC

La réponse au traitement antiviral était évaluée par la négativation de la charge virale qui a été obtenue chez 48 patients soit 82,6% des cas.

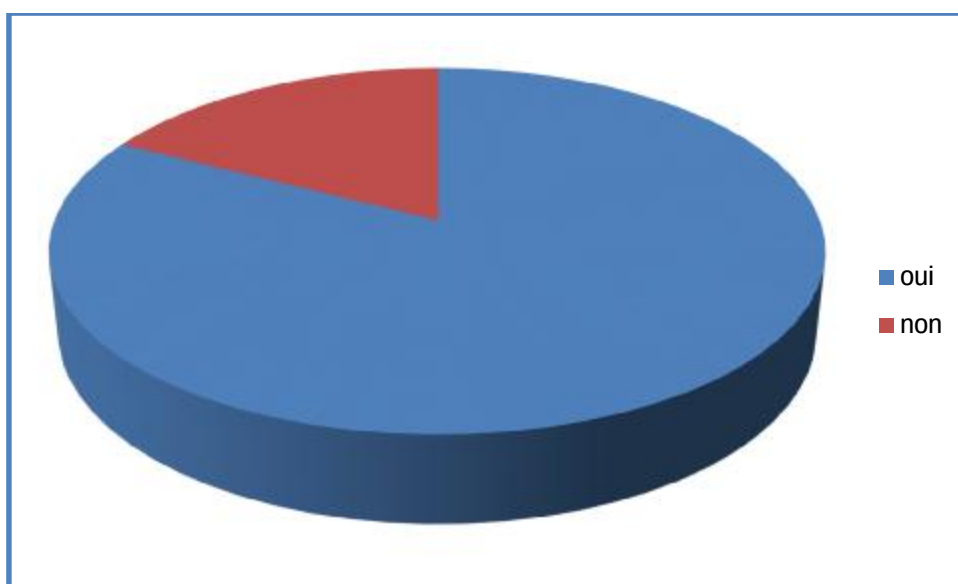


Figure 14: Répartition selon la réponse virale au traitement

3- Effets secondaires dermatologiques du traitement antiviral

Parmi notre échantillon, un nombre global de 52 patients (soit 89,7%) ayant reçu un traitement pour l'HVC, à base de l'INF pégylé et la ribavirine, ont présentait au moins un effet secondaire dermatologique lié au traitement. Ces effets secondaires cutanéomuqueux, étaient soit d'ordre local c.à.d au site d'injection de l'interféron, soit d'ordre général (ou systémique), soit à type de complication infectieuse.

Uniquement 6 patients (soit 10,3% des cas) de notre population n'ont pas présentait d'effet secondaire dermatologique au traitement antiviral.

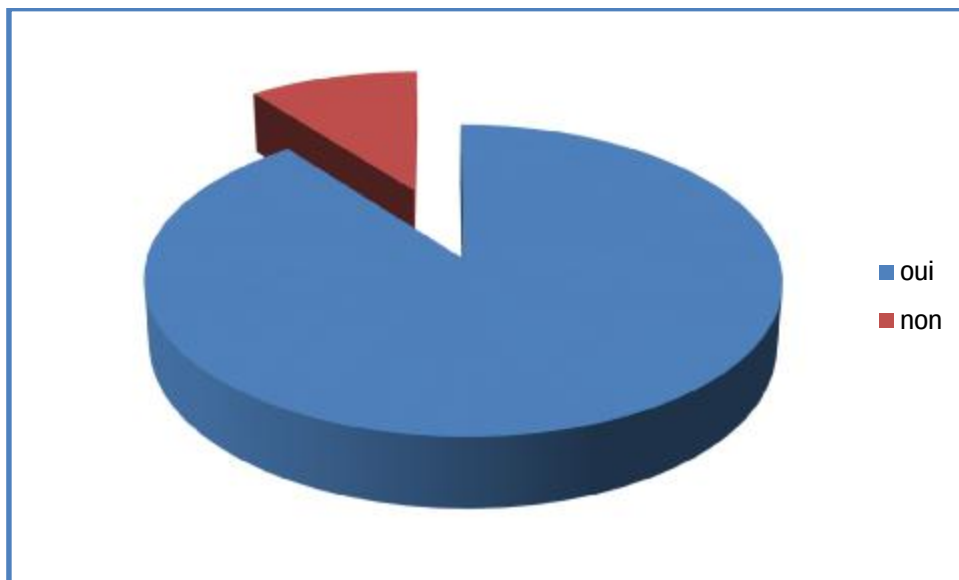


Figure 15 : Répartition selon les effets secondaires

Ces effets secondaires dermatologiques étaient repartis en :

- * Manifestations locales : retrouvaient chez 41 patients (70,7% des cas)
- * Manifestations systémiques : retrouvaient chez 35 patients (60,3%)
- * Manifestations infectieuses : retrouvaient chez 19 patients (32,8%).

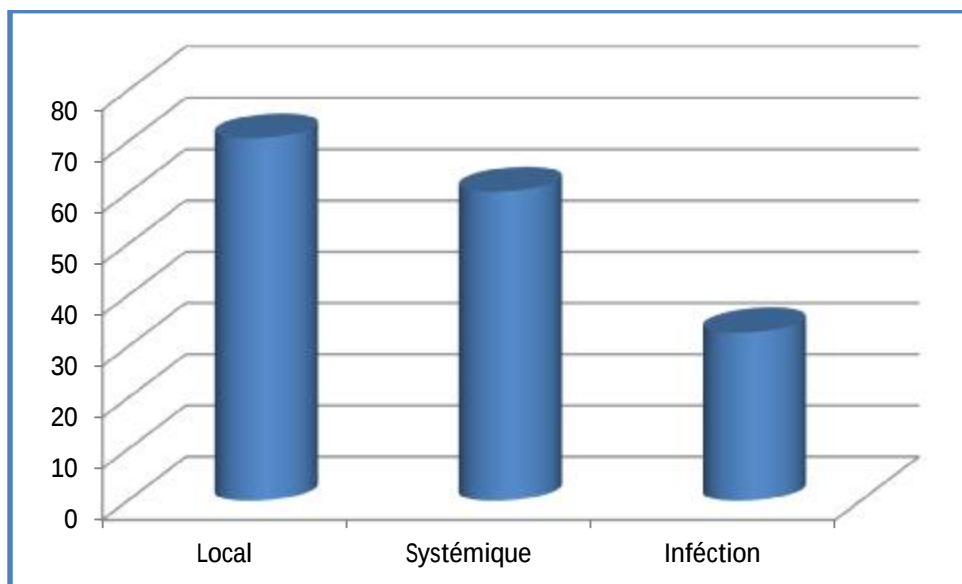


Figure 16 : Répartition selon le type d'effet secondaire

3-1- Effets secondaires locaux

Les effets secondaires cutanés locaux étaient essentiellement représentés par les réactions cutanées au site d'injection de l'IFN pégylé ; Ils étaient fréquents dans notre population, retrouvaient chez 41 patients (soit 70,7% de notre effectif).

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires cutanés locaux était de 9 jours avec des extrêmes allant de une à 4 semaines (écart type de 1,067).

Ces effets étaient fait d'un érythème douloureux au site d'injection chez 38 de nos patients (soit 65,5%) (Figure 16); d'une induration chez 25 patients (soit 43,10%), d'une hyperpigmentation chez 3 patients (soit 5,10%).

Nous n'avons pas noté de cas de vitiligo au site d'injection de l'interféron, ou de nécrose cutanée ou d'abcédation ou de panniculite.



Figure 16 : érythème au site d'injection d'IFN pégylé

3-2- Effets secondaires systémiques

Les effets secondaires cutanéomuqueux d'ordre systémique ont été notés chez 60,3% des patients.

Le délai moyen d'apparition des effets secondaires cutanés systémiques était d'une semaine et demi avec des extrêmes allant d'une à 21 semaines (écart type de 2,867).

Il s'agissait essentiellement d'une sécheresse cutanée diffuse associée à un prurit généralisé, qui était retrouvée chez 40 patients (soit 68,9% des cas) (Figure 17).



Figure 17 : Xérose diffuse

Des manifestations autoimmunes étaient recensées chez 8 patients ; essentiellement le vitiligo en dehors du site d'injection de l'IFN, retrouvait chez 5 patients (soit 8%) avec un délai moyen d'apparition de 7 semaines. Chez tous ces patients une lumière de Wood a été réalisée montrant une accentuation de contraste, réconfortant le diagnostic. Aucun antécédent personnel ou familial de vitiligo n'a été noté chez ces malades (figure 18).



Figure 18 : macules achromiques

Les autres effets secondaires d'ordre auto-immun, étaient représenté par un cas de psoriasis en plaque (soit 1,7% des cas), apparu 4 semaines après le début de traitement (figure 19); et un cas de morphee (Soit 1,7%) apparu 6 semaines après le début de traitement antiviral (figure 20).



Figure 19 : Psoriasis en plaque



Figure 20 : morphée en plaque

Une hyperpigmentation cutané a été notée chez 2 de nos patients (soit 3,4% des cas), siégeant au niveau du nez chez un cas et au niveau du front chez l'autre cas (figure 21).



Figure 21 : Hyperpigmentation du nez

Des éruptions eczématiformes à distance du site d'injection ont été fréquentes dans notre série, retrouvées chez 12 patients (soit 20,7%) ; avec un délai moyen d'apparition de 7 semaines et siégeant essentiellement au niveau des membres (8 cas), tronc (2 cas) et le visage 2 cas) (figure 21).



Figure 21 : Lésions eczématiforme

Des cas de toxidermie étaient notés chez 3 patients (soit 5,17% des cas). Un cas a présentait un exanthème maculo-papuleux (figure 22) avec un délai moyen d'apparition de 2 semaines, un cas de vascularite leucocytoclasique apparue une semaine après le début de traitement antiviral, et un cas de toxidermie lichénoïde apparue 8 semaines après l'instauration du traitement.



Figure 22 : Exanthème maculo-papuleux

L'atteinte phanérienne était représentée surtout par un effluvium télogène qui a été retrouvé chez 15 cas (soit 25,8%) avec un délai moyen d'apparition de 8 semaines (figure 23). Un prurit du cuir chevelu était noté chez 5 cas (soit 8,6%).



Figure 23 : Effluvium télogène

L'atteinte unguéale était trouvée chez 7 cas (soit 12%) à type de striations longitudinales, de ponctuation en dé à coudre, de trachéonychie et d'onycholyse distale.

Les effets secondaires muqueux étaient aussi présent, à type d'érosions buccales retrouvaient dans 11 cas (soit 18, 9%) (figure24), à type de chéilite dans 3 cas (soit 5,17%), de langue scrotale dans 1 cas (soit 1,7%), une hyperpigmentation de la langue dans un cas (soit 1,7%) et une hémorragie conjonctivale dans un cas (soit 1,7%).



Figure 24 : Erosions buccales

L'ensemble des effets secondaires systémiques sont rapporté dans le tableau I.

Tableau I: effets secondaires systémiques du traitement antiviral

Effet secondaire systémique	Nombre de cas	Délai d'apparition (semaines)
Xérose avec prurit	40	1semaine et demi
Vitiligo	5	7
Psoriasis en plaque	1	4
Morphée en plaque	1	6
Hyperpigmentation cutanée	2	8
Eruption eczématiforme	12	7
Exanthème maculo-papuleux	1	2
Toxidermie lichénoïde	1	8
Vascularite leucocytoclasique	1	1
Effluvium télogène	15	8
Prurit du cuir chevelu	5	4
Atteinte unguéale	7	12
Erosions buccales	11	3
Chéilite	3	3
Langue scrotale	1	6
Hyperpigmentation linguale	1	12

3-3-Effets secondaires infectieux :

Un total de 19 patients (soit 32,75%) avaient présenté une manifestation infectieuse au cours du traitement antiviral de l'HVC. Les manifestations infectieuses d'origine mycosique étaient les plus fréquentes, à type de dermatophytie de la peau glabre (figure 25), des folliculites mycosiques et d'onychomycoses.



Figure 25 : Dermatophytie

Les manifestations infectieuses bactériennes étaient rapportées chez 3 cas (soit 5,2%), nous avons trouvé un cas de panaris, un cas de furoncle et un cas d'érythrasma des plis.

Les manifestations infectieuses virales ont été recensées chez 7 patients (soit 12,1%), à type de récurrence herpétique labiale (figure 26).



Figure 26 : Récurrence herpétique labiale

Les effets secondaires parasitaires étaient retrouvés chez un seul patient (soit 1,7%), à type de gale avec un délai d'apparition de 22 semaines.

Ces complications infectieuses sont résumées sur la figure 28.

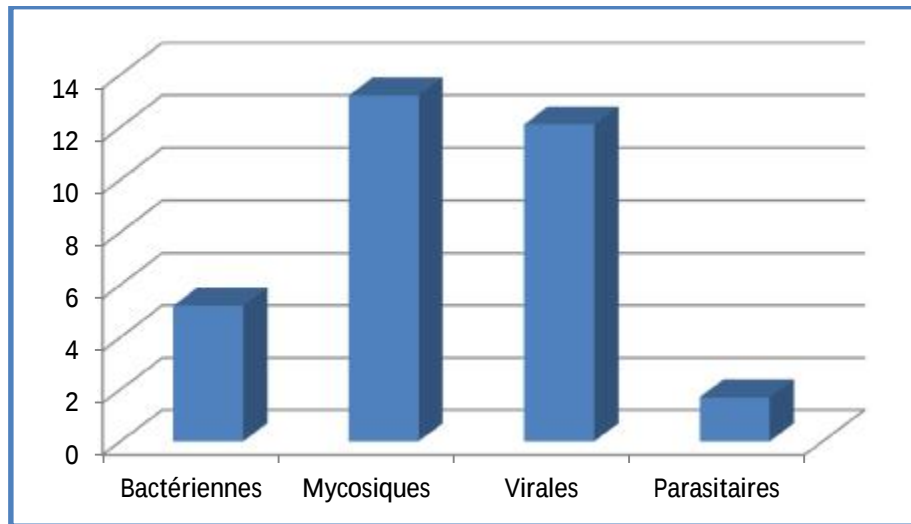


Figure 28 : Répartition selon les effets secondaires infectieux

II Etude analytique :

1- Corrélation entre les atteintes dermatologiques et les données épidémiologiques

1-1- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de l'âge :

Les effets secondaires dermatologiques, notamment locaux et systémiques, ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients de tranche d'âge inférieure à 60 ans. Effectivement, 28 patients (soit 48,3%) de moins de 60 ans ont présenté des effets secondaires cutanés contre 24 patients (soit 41,4%) de plus de 60 ans. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée n'a pas été significative selon que le sujet ait un âge supérieur à 60 ans ou pas ($p = 0,097$).

Par contre pour les effets secondaires infectieux ; ils étaient plus fréquents chez les patients de plus de 60 ans (20,7% Vs 12,1% pour les patients de moins de 60 ans) avec une variation de la fréquence non significative ($p = 0,131$).

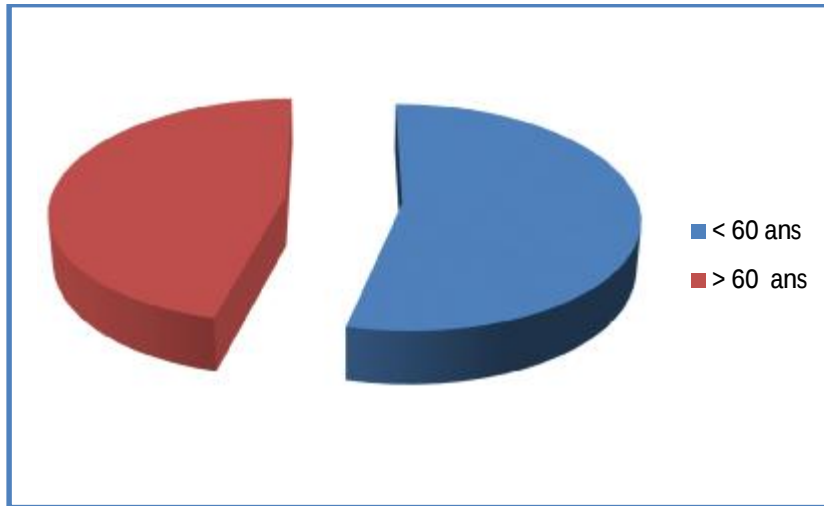


Figure 29: Répartition des effets secondaires cutanés
en fonction de la tranche d'âge

1-2- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du sexe :

Les effets secondaires cutanés ont été plus observés chez les patients de sexe féminin soit 32 patientes (55,2%) versus 20 patients de sexe masculin (34,5%). La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée selon le sexe n'a pas été significative ($p = 0,580$).

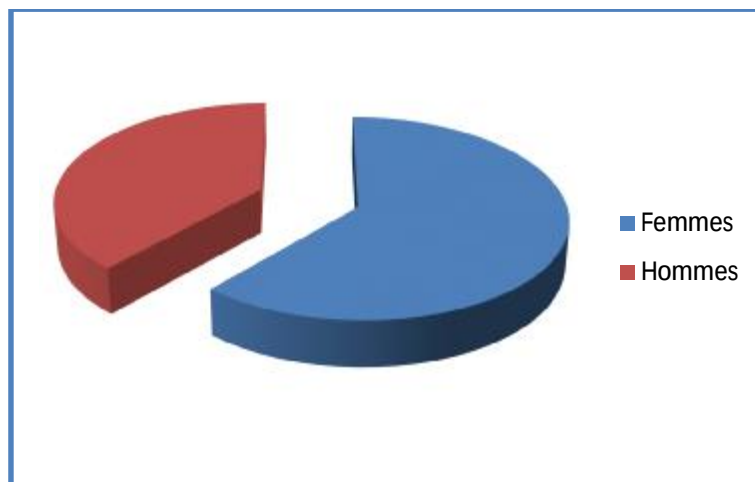


Figure 30: Répartition des effets secondaires cutanés
en fonction du sexe

Pour les effets secondaires locaux, ils étaient aussi plus fréquents chez les femmes que chez les hommes (26 vs 15) avec une variation de la fréquence non

significative ($p = 0,484$). La même constatation pour les manifestations infectieuses (36 femmes/ 22 hommes ; $p=0,667$)

2- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction des antécédents dermatologiques

Les effets secondaires cutanés ont été retrouvés chez 7 patients par lesquels un antécédent dermatologique a été noté (soit 12,1%), avec une variation de la fréquence non significative ($p= 0,445$).

3- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du phototype

Les effets secondaires cutanés ont été surtout observés chez les patients de phototype IV (41 patients, soit 70,1%) mais avec une variation de la fréquence non significative ($p= 0,278$). Ce pourcentage élevé est expliqué par la proportion importante de patients de phototype IV dans notre échantillon et dans notre population.

4- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la cytolysé hépatique

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient une cytolysé hépatique. En effet 28 patients (soit

90,3% de l'effectif) avec une cytolysé hépatique avaient présenté une atteinte cutanée. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée n'a pas été significative selon que le sujet ait une cytolysé hépatique ou non ($p = 0,596$).

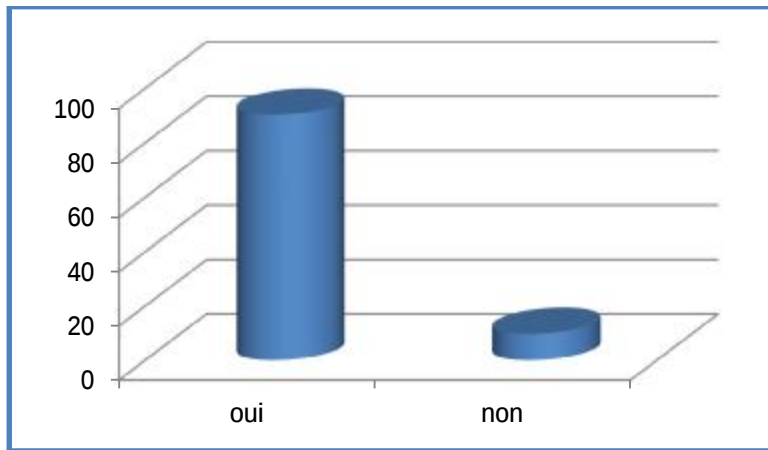


Figure 31: Répartition des effets secondaires cutanés en fonction de la cytolysé hépatique

5- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la charge virale

Les effets secondaires cutanés ont été observées chez les deux catégories des patients de façon presque égale, ceux ayant une charge virale modérée (25 patients, soit 43,1%) et aussi ceux avec une charge virale élevée (27 patient, soit 46,6%).

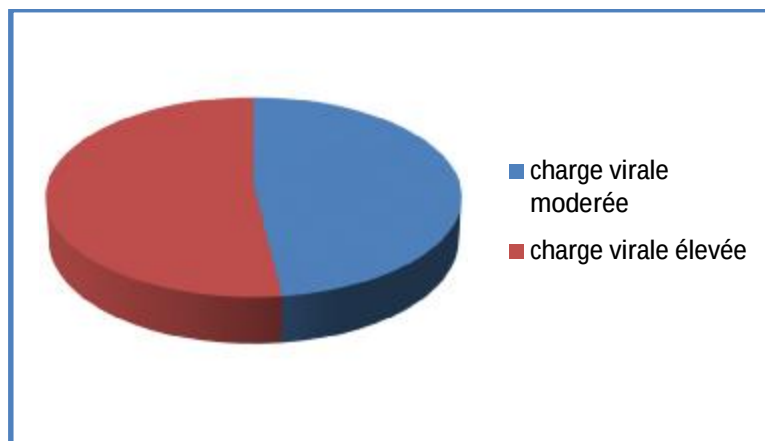


Figure 32: Répartition des manifestations cutanées en fonction de la charge virale

6- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction du génotype du virus de l'hépatite C:

Les effets secondaires cutanés ont plus fréquemment été observés chez les patients qui avaient une hépatite virale C de génotype 1. En effet, 32 patients (soit 55,2%) ayant un génotype 1 avaient présenté une atteinte cutanéomuqueuse. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée a été significative selon que le sujet ait une hépatite virale de génotype 1 ou non ($p=0,00671$).

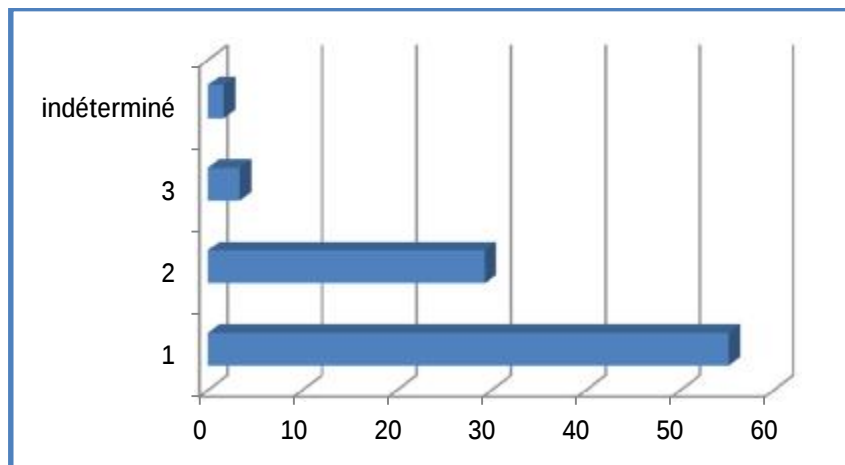


Figure 33 : Distribution des manifestations cutanées en fonction du génotype

7- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la fibrose hépatique

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient une fibrose hépatique détectée au fibroscaner. En effet 30 patients (soit 82,2% de l'effectif) avec une fibrose hépatique avaient présenté une atteinte cutanée. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée n'a pas été significative selon que le sujet ait une fibrose hépatique ou non ($p = 0,280$).

8- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la cirrhose hépatique

Les manifestations cutanées ont été observées chez 21 patients qui avaient une cirrhose hépatique (soit 36,2%). La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée n'a pas été significative selon que le sujet ait une cirrhose hépatique ou non ($p = 0,723$).

9- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la réponse thérapeutique

Les effets secondaires dermatologiques ont plus fréquemment été observés chez les patients qui avaient obtenu une bonne réponse thérapeutique au traitement antiviral. En effet, 45 patients (soit 77,60%) avec une négativation de la charge virale avaient présenté un effet secondaire cutané. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée a été très significative selon que le sujet ait une bonne réponse thérapeutique ou non au traitement antiviral ($p=0,00607$).

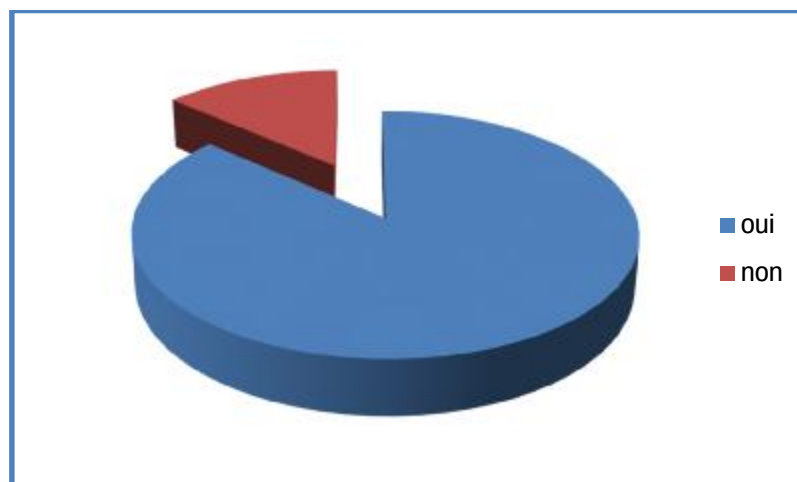


Figure 34 : Distribution des effets secondaires dermatologiques en fonction de la réponse virale

10- Distribution des effets secondaires cutanés en fonction de la durée du traitement

Les effets secondaires dermatologiques ont plus fréquemment été retrouvés chez les patients qui avaient reçu un traitement antiviral de longue durée. Effectivement, 41 patients (soit 70,7) avec un traitement de plus de 48 semaines avaient présenté un effet secondaire cutané. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée a été significative selon que le sujet ait une longue durée de traitement ou non ($p=0,022$).

11- analyse multivariée

L'étude multivariée de différents paramètres a conclu que le génotype 1 et la longue durée de traitement étaient les seuls facteurs prédictifs de survenue d'effets secondaires cutanés.

DISCUSSION

L'hépatite virale C (HVC) est considérée comme un problème majeur de santé publique à l'échelle mondiale mais aussi à l'échelle nationale. Un total de 170 millions de porteurs chroniques de VHC (soit 3% de la population générale) est présent dans toutes les régions du monde. Au Maroc, Sa prévalence serait de 0,9 à 1,2 % [2].

La gravité de l'hépatite virale C ne découle pas seulement de sa fréquence, mais également de son potentiel évolutif et donc de ses complications, essentiellement la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire [1].

De nombreux antiviraux ont été évalués pour le traitement des hépatites chroniques virales C. Les plus utilisés sont l'interféron alpha standard ou pégylé (INF PEG), la Ribavirine et les antiprotéases (bocéprévir et télaprévir). Les contre-indications de ces traitements doivent être respectées [3].

Actuellement le traitement de l'hépatite chronique C est bien codifié et repose sur la bithérapie associant un interféron pégylé alpha et de la ribavirine, qui reste un traitement onéreux dans les pays sans couverture sanitaire généralisée, ou comme le cas de nos patients, bénéficiaire d'un Régime d'Assistance Médicale pour les Economiquement démunis (RAMED).

Cette association permet d'obtenir une guérison dans plus de la moitié des cas [1].

Malgré ces succès thérapeutiques, un pourcentage non négligeable de patients reste en échec thérapeutique, au moins sur le plan virologique. Parmi les causes de cet échec, une mauvaise compréhension de la maladie et de ses implications, mais surtout une diminution des doses optimales du traitement ou de la durée de celui-ci secondaire aux effets indésirables de la bithérapie antivirale [4].

Les effets indésirables de ces traitements doivent être bien connus, leur survenue est gênante aussi bien pour le malade que pour son entourage et peut

constituer une entrave à la réussite du traitement. Il est important de noter que ces effets indésirables ne sont pas obligatoires et qu'ils sont pour la plupart gérables en pratique facilement. Le traitement des hépatites virales chroniques C est un traitement long, le praticien doit être en mesure de suivre les patients en collaboration avec le spécialiste hépatologue. Par conséquent, il est important qu'il connaisse ces effets secondaires et leur gravité pour pouvoir les prévenir et les gérer en proposant des solutions pratiques [3].

Notre étude va s'intéresser uniquement aux effets secondaires dermatologiques liés au traitement de l'HVC par l'association INF pégylé et la ribavirine.

Les formes pégylées de l'IFN ont été développées pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule. En effet, l'IFN alpha standard a une demi-vie d'environ 8 heures et la posologie habituelle, 3 millions d'unités 3 fois par semaine, est probablement insuffisante pour maintenir des concentrations sériques adaptées à la cinétique virale. La pégylation d'une molécule consiste à fixer de façon covalente du polyéthylène glycol sur cette molécule [5]. La pégylation ainsi réalisée a considérablement modifié les propriétés pharmacocinétiques de l'IFN : l'absorption est ralentie (le temps pour obtenir le pic de concentration plasmatique est multiplié par 7, la clairance est réduite d'environ 10 fois et le volume de distribution est 4 fois moins important [6]. Ces propriétés permettent de réduire le nombre d'injections à une par semaine. Dans notre série on a exclusivement utilisé l'interféron pégylé.

Les effets secondaires observés avec l'IFN PEG sont superposables à ceux observés chez les patients traités par la forme non pégylée de la molécule. La survenue de la fièvre, frissons, d'alopécie et d'inflammation au site d'injection serait plus fréquente avec la forme pégylée. Un effet dose est observé pour certaines

complications, notamment l'alopecie en se qui concerne les effets secondaires dermatologiques [7].

Deux présentations d'INF pégylé sont disponibles : ampoules pré remplies ou stylos. Elles autorisent un traitement à domicile par le malade lui même ou par son entourage, après une phase d'apprentissage qui en général réalisé par une infirmière [3].

La Ribavirine est un analogue nucléosidique de la guanosine. C'est un antiviral à large spectre. Soluble dans l'eau, la molécule est absorbée par le tube digestif et s'accumule dans les hématies et sera excrétée par filtration glomérulaire [3].

L'association de la ribavirine a démontré son effet synergique avec une augmentation du taux de la guérison dans plus de la moitié des cas (70 % de réponse virologique prolongée) [8].

Dans notre série, l'interféron alpha pégylé est administré à la dose de 1,5µg/kg/ semaine par voie sous-cutanée associé à de la ribavirine 800 à 1 200 mg/j per os. Lors d'un premier traitement.

Pour les patients naïfs (ayant le traitement pour la première fois), la durée recommandée est de 24 semaines pour les génotypes répondant le mieux, c'est-à-dire les génotypes 2 et 3, et de 48 semaines pour les génotypes 1, 4, 5 , 6.

Les effets secondaires liés aux traitements antiviral sont diverses, dermatologiques et non dermatologiques (signes généraux, hématologiques, psychiatriques, cardio-vasculaires, digestifs et hépatiques, pulmonaire....). L'intensité des effets secondaires est évaluée selon une échelle mise au point par l'Organisation mondiale de la santé. Le grade 1 correspond aux effets secondaires minimes, le grade 2 à ceux qui sont modérés, le grade 3 à ceux qui sont sévères et le grade 4 à ceux qui mettent en jeu le pronostic vital [9].

Certains effets secondaires conduisent à une diminution de la posologie, voire un arrêt des traitements. Selon la littérature, une diminution de doses a été observée chez 33 à 42 % des patients ayant reçu une bithérapie pégylée et un arrêt des traitements chez 10 à 13 % des patients lié à des effets secondaires cliniques dans 7 à 12 % des cas ou à des anomalies biologiques dans 2 à 3 % des cas [8].

Les effets secondaires cutanéomuqueux liés à la bithérapie (IFN alpha + ribavirine) sont fréquents. Ils sont le plus souvent secondaires à l'interféron alpha. Mais peu d'effets secondaires sont décrits avec la forme pégylée actuellement utilisée et qui a comme avantages : une meilleure efficacité que l'IFN standard, moins d'effets secondaires et une meilleure observance thérapeutique [10].

Dans notre série, 91,8% des patients ont présenté au moins un effet secondaire dermatologique au traitement antiviral. Ce taux élevé, par rapport à la littérature dont la prévalence globale des effets secondaires cutanés variait de 13 à 87 %, s'expliquent par la prise en compte de l'ensemble des effets secondaires, notamment les troubles phanériens et muqueux [11, 12].

Les effets secondaires cutanés sont soit locaux, systémiques ou liés à une complication infectieuse.

Ces effets secondaires cutanés locaux sont essentiellement à type de réactions aux points d'injection de l'INF ; Ils sont plus fréquents depuis l'utilisation des IFN pégylés. Dans notre série, les effets secondaires locaux ont été retrouvés chez 41 patients (70,7%), à type d'érythème ou d'induration. Ils étaient transitoires mais duraient généralement plusieurs jours (extrême entre 3 jours et 2 semaines) et n'avaient pas nécessité une diminution des doses ou un arrêt du traitement antiviral. A noter que nos patients avaient reçu un apprentissage des autoinjections d'interféron et qu'ils modifiaient le site de l'injection de ce dernier. Comparé à la littérature ces effets représentaient 5 à 12% des effets cutanés [13].

D'autres manifestations locales ont été notées, notamment une panniculite, une nécrose, d'abcédation et de vitiligo au site d'injection [13].

Ces manifestations ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. En cas d'arrêt, celui-ci peut être repris en vérifiant la procédure d'injection.

Les effets secondaires systémiques sont dominés par la sécheresse cutanée qui peut s'associer à une sécheresse oculaire et des muqueuses, selon la littérature retrouvée dans 30 % des cas. Elle est majorée avec les nouvelles formes d'IFN alpha pégyliées et particulièrement avec l'association à la ribavirine. Cette xérose est généralement bien compensée par l'utilisation de pommades hydratantes ou l'huile d'amande douce.

Un prurit est susceptible d'apparaître dans un tiers des cas. Il est plus particulièrement lié à la Ribavirine et parfois à l'INF. Il est souvent gênant, mais ne nécessitant qu'exceptionnellement l'interruption du traitement. Il faut prévenir les patients de cet effet secondaire et leur proposer l'application quotidienne d'émollients et parfois la prescription d'antihistaminiques, dont il faut parfois utiliser de fortes doses [3].

Dans notre série, la sécheresse cutanée diffuse était de loin l'effet secondaire le plus fréquent, noté chez 40 patients (soit 68,9% des cas) et tous ces patients avaient aussi un prurit généralisé.

Les manifestations systémiques comprennent également des effets secondaires autoimmuns, notamment le psoriasis, le vitiligo en dehors du site d'injection d'INF et le syndrome de Gougerot-Sjögren. Dans notre étude, ces manifestations auto-immunes étaient notées chez 7 patients (soit 12% de l'effectif) : 7 cas de vitiligo, un cas de psoriasis et un cas de morphee en plaque.

L'activité immunomodulatrice puissante de l'IFN explique les manifestations autoimmunes retrouvées dans 4% des cas [14]. Le mécanisme sous-jacent exact du

déclenchement de psoriasis n'est pas bien élucidé, l'induction de la prolifération des kératinocytes est considérée comme le principal mécanisme par lequel l'interféron-alpha est impliqué dans le déclenchement du psoriasis, deux hypothèses ont été avancées, la première est l'activation de dendrocytes dermiques aboutissant à la production du TNF-alpha. La deuxième hypothèse est l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et inhibition de la fonction des cellules suppresses T [15-16]. Toutes les formes cliniques peuvent se voir allant des formes graves à la forme clinique classique de psoriasis vulgaire comme c'était le cas de notre patient.

La plus grande prudence s'impose chez les patients qui ont un psoriasis étendu avant le début de traitement antiviral. Le psoriasis doit être contrôlé avant de commencer le traitement, son extension doit conduire à arrêter le traitement antiviral [3].

La prévalence du vitiligo induit par l'INF en dehors des sites d'injection est estimé à 0.3% [16], dans notre série le vitiligo était retrouvé

Chez 5 patients (soit 8%) avec un délai moyen d'apparition de 7 semaines et l'évolution a été marquée par une persistance des lésions même après la fin du traitement antiviral et la mise des patients sous dermocorticoïdes classe très forte ; sachant que cet effet secondaire n'avait pas nécessité l'arrêt du traitement. Le mécanisme physiopathologique du vitiligo induit par l'interféron est aussi n'est pas bien élucidé, 2 hypothèses ont été avancées: la présence d'anticorps monoclonaux dirigés contre la tyrosinase et la tyrosinase related proteine des mélanocytes et l'activation des lymphocytes T cytotoxiques et inhibition de la fonction des cellules suppresses T [18].

Le vitiligo pourrait apparaître durant les premières semaines du traitement antiviral, d'où l'intérêt d'une surveillance rapprochée cours du premier trimestre du traitement.

Dans notre série, on a noté aussi un cas de morphee en plaque, apparu chez une patiente de sexe féminin de 45 ans, sans antécédent pathologique notable, notamment pas de terrain de pathologie auto-immune connu ; apparu 4 semaines après le début de traitement antiviral.

Parmi les manifestations systémiques, on note aussi les cas d'eczéma ou de réactions eczématiformes, apparu chez des patients non connu

atopiques au cours de traitement par IFN alpha pour une hépatite C en dehors des sites d'injections. Dans notre série, ces réactions étaient fréquentes, retrouvées chez 12 patients (soit 20,7%) avec un délai moyen d'apparition de 7 semaines. Ces lésions siègent généralement au niveau des membres, le tronc et le visage.

Les dermocorticoïdes classe forts sont en général très efficaces sur les lésions cutanées d'allure eczématiforme. L'intensité d'eczéma peut conduire, s'ils ne sont pas contrôlés à réduire voir arrêter du traitement antiviral.

Les éruptions eczématiformes sont plus rarement décrites dans la littérature, mais Toyofuku et al a repris 6 observations de malades non atopiques, VHC positif, traités par des injections intraveineuses d'IFN alpha. Quatre à 14 jours après le début du protocole, dans la série de Berger et al les manifestations cutanées d'eczéma étaient apparues dans un délai de 3 semaines à 6 mois, à type d'éruptions érythémateuses, papulovésiculeuses et parfois prurigineuses. Les lésions se sont estompées spontanément en 2 semaines, malgré la poursuite du traitement, suggérant aux auteurs un mécanisme immunologique non allergique (dépôt cutané de complexes immuns).ces manifestations sont favorisées par la majoration de la sécheresse cutanée. Ces éruptions pourraient être rapprochées des toxidermies eczématiformes. [19-21].

D'autres types de toxidermies ont été notées dans notre série, notamment un cas d'exanthème maculo-papuleux apparu chez un homme de 64 ans, sans notion

d'allergie médicamenteuses dans ces antécédents, qui a apparu 2 semaines après l'introduction de la bithérapie pégylée. L'évolution été marquée par la résolution sous traitement anti-histaminique, corticoïdes topiques et émollient, sans nécessité d'arrêter le traitement antiviral.

Les autres formes de toxidermies observées dans notre étude, étaient un cas de vascularite leucocytoclasique apparu 4 semaines après le début de traitement antiviral ; et un cas de toxidermie lichénoïde apparu après un délai de 8 semaines.

Dans la littérature, plusieurs cas de toxidermies aux antiviraux ont été rapportés, notamment à type d'exanthèmes maculopapuleux, d'urticaires et d'éruption lichénoïde ; il n'y avait pas de cas de toxidermie grave rapporté [3].

Le traitement par INF est susceptible de révéler aussi une porphyrie cutanée tardive [22].

Les effets secondaires phanériens ont été également décrits dans la littérature, notamment une alopécie à type d'effluvium télogène (environ 30 % des cas) [3]. Il apparu de façon souvent retardée à partir du 3ème mois de traitement. C'est un signe redouté, surtout par les femmes plus vulnérables. L'alopécie est en général légère et disparaît complètement à l'arrêt du traitement. Elle n'est jamais complète et n'atteint pas la gravité des chimiothérapies anticancéreuses. L'administration de Cystine B permet souvent de limiter la chute des cheveux que l'on conseille de couper courts [9-23]. Dans notre série, l'effluvium télogène était observé chez 15 patient (soit 25,80 %), apparu 4 semaines après l'introduction de traitement . Des modifications de la texture et de couleur des cheveux sous traitement ont été aussi observées, notamment les cheveux raides, cassant.

L'atteinte des muqueuses dans notre série était fréquente, retrouvées chez 16 cas (soit 27,5%) ; Elle est faite surtout d'érosions buccales douloureuses et gênante à l'alimentation dans 11 cas, de chéilite dans 3 cas, de langue scrotale dans 1 cas chacun et dans un cas d'une hyperpigmentation de la langue induite par l'interféron.

L'hyperpigmentation linguale apparaît en général entre le 1er le 11e mois après le début du traitement [11]. Cet effet secondaire ne nécessite pas un arrêt ou une diminution des doses du traitement ; cependant une abstention thérapeutique avec surveillance sera de mise.

La théorie la plus incriminée dans la responsabilité de l'IFN dans l'hyperpigmentation serait une augmentation à la surface des mélanocytes des récepteurs (melanocortin-1 (MC1R)) à une hormone clé de la

mélanogénèse: l'alpha melanocyte stimulating hormone (alpha MSH) et donc une augmentation de la production de la mélanine [24-26].

Un phototype foncé peut éventuellement représenter un facteur de risque dans l'apparition de l'hyperpigmentation de la langue [27-28]. On a aussi noté 2 cas d'hyperpigmentation cutané sous traitement, l'un au niveau de la pointe du nez et l'autre au niveau du front.

Des manifestations cutanées comme la sarcoïdose ont été rapporté dans la littérature [29-30], mais dans notre étude nous n'avons recensé aucun cas.

Des complications infectieuses ont été aussi retrouvées dans notre étude, notamment mycosique (8 cas) et virale (7 cas).

CONCLUSION

Notre travail est original car rentre dans le cadre d'un programme national de lutte contre l'hépatite virale C au Maroc. L s'agit d'une étude prospective menée en collaboration avec le service de gastro-entérologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès sur une période d'un an. Nous nous sommes intéressés aux effets secondaires cutanéomuqueux liés au traitement antiviral de l'HVC. D'après notre étude, on a conclu que ces manifestations cutanées étaient très fréquentes, elles ont été surtout observées avec une variation statistiquement significative chez les patients qui avaient une hépatite virale C de génotype 1 et qui avaient reçu un traitement antiviral pendant une durée suffisamment longue.

Ces divers effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des patients et mener à une mauvaise observance voire à un arrêt de traitement, ceci suppose que ces derniers doivent être prévenus de ces manifestations, car ils seront mieux acceptés s'ils sont expliqués et pris en charge précocement, permettant ainsi une meilleure adhésion des patients et une optimisation de la réponse au thérapeutique.

RESUME

INTRODUCTION : L'infection par le virus de l'hépatite C (HVC) est un véritable problème de santé. Le traitement de l'hépatite chronique C (HCC) est bien codifié, se basé essentiellement sur l'association d'un interféron pégylé alpha (INF Peg) et la ribavirine. Ce traitement permet d'obtenir une guérison dans plus de 50% des cas, mais il est à l'origine de nombreux effets secondaires notamment cutanéomuqueux.

Notre objectif est de déterminer et analyser les différentes atteintes cutanéomuqueuses secondaire au traitement antiviral chez les patients ayant une HCC.

MATERIEL ET METHODE : Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, portant sur les manifestations cutanées des traitements par l'INF Pegylé alpha et de la ribavirine au cours des HCC, menée au service d'hépatologie entre Avril 2013 et Avril 2014, en collaboration avec le service de Dermatologie et de Psychiatrie.

RESULTAT : Un total de 58 patients ont été inclus dans notre étude. L'âge moyen de nos patients était de 59 ans. Les femmes représentaient 62,1%. Un antécédent pathologique était noté chez 79,3% des cas et un antécédent dermatologique chez 12,1%, mais aucun antécédent de vitiligo n'a été noté. La charge virale était fortement élevée chez 53,4% des patients, avec 63,8% avaient un génotype 1. La durée du traitement est fonction du génotype viral, variant de 24 à 72 semaines. Une négativation de la charge virale a été obtenue chez 86,2% des cas.

Parmi nos patients, 89,7% ont présentait au moins une manifestation cutané secondaire au traitement. Celle-ci était soit à type de manifestation locale au site d'injection de l'interféron (70,7% des cas), soit à type d'atteinte généralisée (60,3%) ou en une complication infectieuse (32,8%).

Les manifestations locales étaient à type d'inflammation au site d'injection à savoir un érythème douloureux (65,6%) ou une induration (43,4%), avec un délai

moyen de survenue d'une semaine et demi. Par contre nous n'avons pas noté de cas de vitiligo au site d'injection de l'interféron ou de panniculite.

Les manifestations cutané-muqueuses généralisées étaient dominées par la xérose avec un prurit (80%), l'effluvium télogène (35%), les lésions d'eczéma (20,7%), le vitiligo (8%), le psoriasis (1,7%), et les chéilites avec des érosions buccales (37%).

DISCUSSION : Le traitement optimal de l'HCC dans notre pays se base sur l'association INF alpha et la ribavirine, mais ces traitements ont de nombreux effets secondaires cutané-muqueux. Les formes pégyliées de l'IFN ont été développées pour améliorer les propriétés pharmacocinétiques de la molécule.

Les manifestations cutanées sont locales ou systémiques. Les réactions aux points d'injection sont faites essentiellement d'érythème ou d'induration ; exceptionnellement un vitiligo au site d'injection.

Les manifestations systémiques sont représentées majoritairement par les maladies auto-immunes à type de vitiligo, psoriasis, syndrome de Gougerot-Sjögren. D'autres effets secondaires systémiques sont aussi retrouvés tel que la xérose, les éruptions eczématiformes et les anomalies phanériennes et muqueuses.

Les manifestations cutanées dues au traitement étaient très fréquentes dans notre série, elles ont été surtout observées chez les patients qui avaient une durée du traitement suffisamment longue porteurs de HVC de génotype 1.

CONCLUSION : Ces divers effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des patients, ceci suppose que tous les malades doivent être prévenus de ces manifestations, surtout ceux qui vont recevoir un traitement long, pour une optimisation de la réponse au traitement. Notre étude insiste sur l'intérêt de la collaboration multidisciplinaire pour une meilleure gestion du traitement.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- Organisation mondiale de la Santé. Hépatite C : prévalence mondiale. Rel Epidemiol Hebd 1999 ; 74 : 421-28.
- 2- Benouda,A , Boujdiya , Z, Ahid, S, Abouqal,R , Adnaoui, M. Prevalence of hepatitis C virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction. Path Bio 2009; 57: 368–372.
- 3- Les effets secondaires des traitements antiviraux des hépatites B et C. Repère médical 2014 ; 11.
- 4- Flaviviridae,F : Le virus de l'hépatite C. Mammette A, editor. Virologie médicale. 2002. 329–52.
- 5- Boyer N, Marcellin P. L'interféron pégylé : nouveau progrès dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:767-769.
- 6- Bailon P, Palleroni A, Schaffer CA, Spence CL, Fung WJ, Porter JE, et al. Rational design of a potent, long-lasting form of interferon: a 40 kDa branched polyethylene glycol-conjugated interferon alpha-2a for the treatment of hepatitis C. Bioconjug Chem 2001;12:195-202.
- 7- Gournay J., Chandelier C. Effets secondaires des traitements antiviraux des hépatites B et C. 2003 : 121-129

- 8- Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Gonçalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-982.
- 9 - Vial T., Bailly F., Descotes J. et al. Effets secondaires de l'interféron alpha *Gastroenterol Clin Biol*, 1996, 20: 426-489.
- 10- Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Choheula E. High prevalence of cutaneous reactions to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1000-1001.
- 11- Manjon-Haces JA, Vazquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Hidalgo-Garcia A, Perez- Alvarez R, Soler-Sanchez T et al. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 223.
- 12- Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse events induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004; 208: 49-54
- 13- Derreure,O, Raison-Peyron.N, Larrey.D, Blanc.F, Guilhou.J-J. Diffuse inflammatory lésions in patients treated with interferon alfa and ribavirine for hepatitis C: a series of 20 pateints. *Br J Dermatol* 2002; 147: 1142-1146.

- 14- Mistry. N, Shapero.J, Crawford.R. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. Can J Gastroenterol 2009; 23 (10): 677-683
- 15- Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. Postgrad Med J 2000; 76: 365-367.
- 16- Yurci A, Guven k, Torum E, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2007; 19:811-815.
- 17- Anbar TS, Abdel-Rahman AT, Ahmad HM. Vitiligo occurring at site of interferon-alpha 2b injection in a patient with chronic viral hepatitis C: a case report. Clin Exp Dermatol. 2008 Jul;33 (4):503.
- 18_ Hamadah I, Binamer Y, Sanai FM, Abdo AA, Alajlan A. Interferoninduced vitiligo in hepatitis C patients: a case series. In J Dermatol 2010, 49, 829–833.
- 19- Kropp JD, Algermisen B, Buck S. A pilot study on the effects of interferon alpha in atopic eczema. Hautarzt 1994;45:225-7.
- 20- Detmar U, Agathos M, Nerl C. Allergy of delayed type to recombinant interferon alpha 2c. Contact Dermatitis 1989;20:149-50.

- 21- Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Crickx B et al. Eczéma induit par l'interféron chez des malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C : 4 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2000; 127: 51-5.
- 22- Gournay J., Chandelier C. Effets secondaires des traitements antiviraux des hépatites B et C. 2003: 121-129
- 23- Ouzan D. Solutions pratiques dans le traitement de l'hépatite chronique virale C. *Infections virales* ; 2004 : 24.
- 24- Lin J, Lott JP, Amorosa VK, Kovarik CL.. Iatrogenic hyperpigmentation in chronically infected hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60, 5: 882-883.
- 25- Sood A, Midha V, Bansal M, Goyal A, Sharma N. Lingual hyperpigmentation with pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Indian J Gastroenterol* 2006;25:324.
- 26- Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Boëhm M, Kemmeren MH, et al. Hyperpigmentation during interferonalpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2003;149:390-4.

- 27- Farshidi D, Chiu MW.. Lingual hyperpigmentation from pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C. J Am Acad Dermatol. 2010 Jan; 62(1):164-5.
- 28- Gurguta C, Kauer C, Bergholz U, Formann E, Steindl-Munda, Ferenci P. Tongue and skin hyperpigmentation during PEGinterferonalpha/ ribavirin therapy in dark-skinned non-Caucasian patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2006;101:197-8.
- 29- Cacoub P., Sbai A., Francés C. et al. Sarcoïdose systémique au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C. Gastroenterol Clin Biol 2000 ; 24: 364-366.
- 30- Toulemonde A., Quereux G., Dréno B. Granulome Sarcoïdosique sur tatouage induit par l'interféron alpha. Ann. Dermatol Venereol 2004; 131: 49-51.