

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



LES MANIFESTATIONS CUTANÉES DES TRAITEMENTS ANTIVIRAUX AU COURS DES HÉPATITES VIRALES C

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur **BENJELLOUN HIND**
née le 06 Août 1982 à Rabat

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

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

Juin 2011

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.

Nous vous restons à jamais reconnaissants, sincèrement respectueux et toujours disciples dévoués.

Plan

Introduction	5
But de l'étude.....	8
Matériel et méthodes	10
I. Les sujets inclus	11
II. Critères d'inclusion	12
III. Critères d'exclusion.	12
IV. Recueil des données.....	12
V. Analyse des données	15
Résultats	16
I- Etude descriptive	17
1- Caractéristiques générales.....	17
1-1- Répartition des patients selon l'âge	17
1-2- Répartition des patients selon le sexe	17
1-3 Antécédents pathologiques	18
2- Caractéristiques biologiques, histologique et thérapeutique des hépatites virales C	18
2-1 -Caractéristiques virologiques	18
2 -1-1 Charge virale	18
2 -1-2 Génotype.....	19
2-2- Caractéristiques biochimiques	19
2-3- Caractéristiques histologiques	20
2-4- Traitement antiviral	21
2-5- Réponse thérapeutique	22
3- Manifestations secondaires au traitement antiviral	22
3-1-Manifestations locales cutanées.....	23

3-2- Manifestations systémiques	25
3-3- Manifestations infectieuses	30
II Etude analytique	31
1- Corrélation entre les atteintes cutanées et les données épidémiologiques..	31
1-1- Distribution des manifestations cutanées en fonction de l'âge.....	31
1-2- Distribution des manifestations cutanées en fonction du sexe	32
2- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la cytolys hépatique	33
3- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la charge virale	33
4- Distribution des manifestations cutanées en fonction du génotype du virus de l'hépatite C.....	34
5- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la réponse antivirale	35
6- observations particulières	37
Observation 1: Hyperpigmentation linguale induite par l'interféron alpha 2b pégylé au cours du traitement d'une hépatite C	37
Observation 2 : Vitiligo au site d'injection de l'interféron	39
Observation 3 : Associations polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren et psoriasis au cours du traitement de l'hépatite virale C	40
Discussion	42
Conclusion	55

INTRODUCTION

Le virus de l'hépatite C (HVC) est par sa fréquence et sa sévérité potentielle un véritable problème de santé publique. Sa prévalence au Maroc serait de 0,9 à 1,2 % [1]. Le traitement de l'hépatite chronique C, bien codifié maintenant avec l'association d'un interféron pégylé alpha et de la ribavirine, permet d'obtenir une guérison dans plus de la moitié des cas. 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 non dose-dépendants notamment neuropsychiatriques, hématologiques, cardio-vasculaires et pulmonaires mais également cutanéomuqueux.

L'interféron alpha peut 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. 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 (ribavirine) participent à l'apparition ou, au contraire, devraient permettre de limiter certaines manifestations cutanées.

Nous nous proposons, sur une étude prospective, de réaliser une description et une analyse de la fréquence des atteintes cutanées secondaires au traitement antiviral chez les patients ayant une hépatite virale C et de proposer des méthodes pour tenter de les gérer afin d'optimiser le traitement.

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

BUTS DE NOTRE TRAVAIL

Les objectifs de notre travail sont au moins triple.

En nous appuyant sur une étude prospective, nous essayerons d'approcher l'incidence des atteintes cutanéomuqueuses secondaire au traitement antiviral chez les patients présentant une hépatite virale C. Ces derniers étant le plus souvent suivis uniquement par des médecins gastro-entérologues, tout en sachant que ces patients doivent être prévenus des principaux effets secondaires cutanéomuqueux qui seront mieux acceptés s'ils sont expliqués et pris en charge. .

Nous nous proposons également de fournir, par ce présent travail, les différentes modalités de prise en charge de ces manifestations ainsi que le suivi dermatologique de ces patients.

Nous rechercherons également à déterminer l'existence ou non d'une éventuelle corrélation entre les atteintes cutanées et les caractéristiques virologiques, biochimiques et histologiques des hépatites virales C ainsi que la corrélation avec la réponse thérapeutique au traitement anti-viral.

**PATIENT
ET
METHODES**

Il s'agit d'une étude prospective et monocentrique portant sur les manifestations cutanées des traitements au cours des HVC, menée au service d'hépatogastro-entérologie durant la consultation hebdomadaire d'hépatologie entre Juillet 2007 à Avril 2010. Les données de l'interrogatoire, de l'examen clinique (réalisé de manière systématique chez tous les patients ayant ou pas une atteinte cutanée) et les données biologiques virologiques et histologiques étaient colligées sur une fiche préétablie. Un suivi dermatologique était réalisé chez tous les patients à un mois après le début du traitement antiviral puis chaque trimestre et également un suivi était réalisé après l'arrêt du traitement. Le recueil des données, se faisait par le dermatologue et l'hépatogastroentérologue.

I- Les sujets inclus

De juillet 2007 à avril 2010, nous avons réalisé un examen dermatologique des patients avec HVC ayant consulté à l'unité d'hépatogastro-entérologie et qui sont candidat au traitement antiviral, et ceci pour un examen de dépistage d'éventuels effets secondaires cutanéomuqueux du traitement.

II- Critères d'inclusion

Ont été inclus tous les patients consultants au sein de l'unité d'hépatogastro-entérologie ayant une HVC et candidat à un traitement antiviral.

III- 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, également les patients qui avaient une Insuffisance viscérale (hépatique, rénale), ceux qui ont interrompu leur traitement antiviral et également ceux qui ne pouvaient pas se procurer le traitement par manque de moyens.

IV- Recueil des données

L ' examen dermatologique était réalisé chez tous les patients qui consultaient de manière complète et systématique. Les données de l'interrogatoire et de l'examen clinique étaient colligées de manière prospective sur un questionnaire préétabli. Outre l'âge, le sexe et les antécédents dermatologiques des patients (à savoir un antécédent de vitiligo ou de psoriasis), nous précisions également pour l'hépatite virale C :

§ Les caractéristiques virologiques notamment la charge virale: en dosant dans le sang la quantité du virus à l'origine de la maladie, effectué avant le début du traitement, et pour une surveillance de ce dernier à savoir à 3 mois et à la fin du traitement antiviral. la surveillance du traitement se fait grâce à la charge virale. Quand celle-ci est de moins de 2 log (facteurs cents) aux environs de la douzième semaine, c'est le reflet d'une absence de réponse à la thérapeutique. La poursuite du traitement au-delà du sixième mois est inutile si l'ARN du virus de l'hépatite C dans le sang est toujours détecté par la technique PCR. Elle est fortement élevée quand l'ARN du VHC est >800 000 UI/ml et modérée si l'ARN du VHC est entre 800 000- 250 000 UI/ml

§ Le génotype : on décrit 6 génotypes de 1 à 6

§ Les caractéristiques biologiques à savoir la cytololyse : définit par une augmentation des transaminases TGO – TGP

§ Les caractéristiques histologiques selon le score de Métavir (un score montrant l'activité liée à la nécrose et à l'inflammation secondaire à la présence du virus de l'hépatite C et la fibrose du tissu hépatique, Absence de nécrose et d'inflammation A0, absence de fibrose F0,

présence minimale de nécrose et d'inflammation A1, présence minimale de fibrose F1, présence modérée de nécrose et d'inflammation A2, présence modérée de fibrose F2, présence sévère de nécrose et d'inflammation A3, présence sévère de fibrose F3, présence de cirrhose F4 ; un score Métavir au moins au stade A 2 ou lorsque les lésions de fibrose sont modérées à sévères indique un traitement)

§ Le type du traitement antiviral, son observance et la réponse thérapeutique. Deux produits ont une autorisation de mise sur le marché : l'interféron alpha pégylé (PEGIFN alpha) à la dose de 1,5 µg/kg/ semaine par voie sous-cutanée associé à de la ribavirine 800 à 1 200 mg/j per os. Lors d'un premier traitement, 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. Nous avons recherché également systématiquement l'existence de manifestations cutanées ou muqueuses secondaires au traitement antiviral qu'on a divisé en manifestations locales et systémiques tout en précisant leur délai d'apparition.

IV- Analyse des données

Les données étaient recueillies sur des fiches d'exploitation préalablement imprimées puis saisies sur un fichier Excel qui regroupait l'ensemble des paramètres décrits. L'analyse statistique a consisté tout d'abord en une description de notre échantillon selon les caractéristiques sociodémographique, les caractéristiques de l'HVC, les différentes manifestations cutanéomuqueuses secondaires au traitement antiviral

Dans une deuxième étape nous avons effectué une analyse univariée et multivariées à la recherche d'association entre l'atteinte cutanée et les caractéristiques virologiques ainsi que la réponse thérapeutiques, Seules les variables dont le degré de significativité était inférieur à 0,25 ont été incluses.

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel épi-info 5.3.1. Nous avons utilisé le test de χ^2 pour la comparaison de pourcentage et en cas de conditions d'utilisation du test de χ^2 non vérifiées nous avons utilisé le test de Fisher. Pour la comparaison des moyennes nous avons utilisé le test de Student ou d'ANOVA et en cas de non vérification des conditions d'utilisation du test de Student nous avons utilisé le test non paramétrique Kruskal-Wallis. Un $p < 0.05$ a été considéré comme significatif.

RESULTATS

Sur une période de 34 mois, 61 patients ont été inclus dans notre étude (soit 2 nouveaux cas/ mois).

I- Etude descriptive

1- Caractéristiques générales

1-1- Répartition des patients selon l'âge

L'âge moyen de nos patients était de 53 ans avec des extrêmes qui se situaient entre 26 et 72 ans, une médiane de 55 ans et un écart-type de 11,3.

34,5 % de nos patients avaient un âge supérieur à 60 ans.

1-2- Répartition selon le sexe

Notre population de 61 patients était constituée en majorité par des femmes ; celles-ci représentaient 65,60% de l'effectif total soit un sex ratio H/F de 0,52

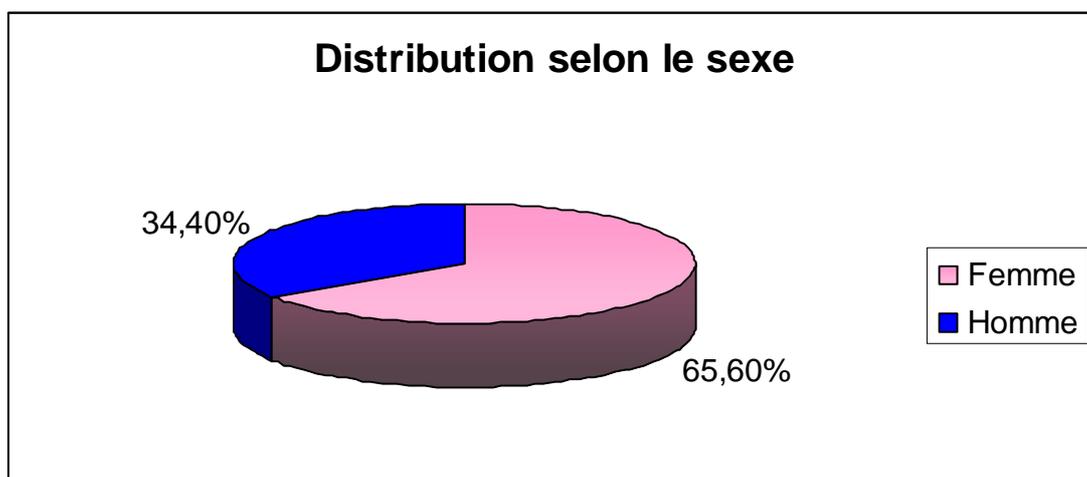


Figure 1 : Répartition selon le sexe

1-3 Antécédents pathologiques :

Nos patients n'avaient pas d'antécédents dermatologiques particuliers notamment pas de vitiligo ou de psoriasis

2- Caractéristiques biologiques, histologique 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 patient était fortement élevée chez 51 malades soit 83,60%, alors qu'elle était modéré dans 10 cas, soit 16,40%.

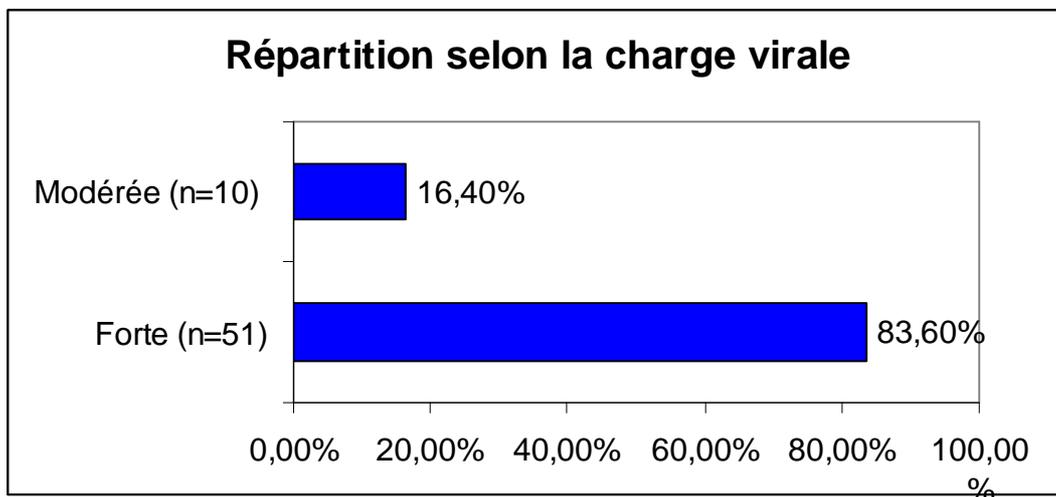


Figure 2: Répartition selon la charge virale

2-1-2 Le génotype :

Le génotype 1 était retrouvé chez 38 patients soit 62,20%, il était de type 2, chez 17 patients, soit 27,90% des cas, et de type mixte 4,2 dans un cas soit 1,60%.

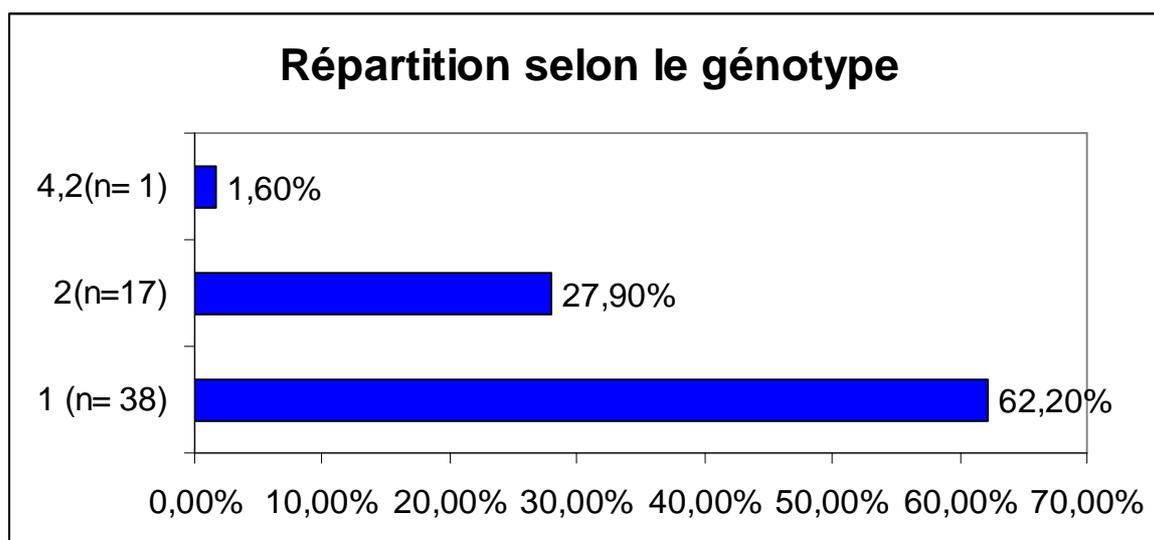
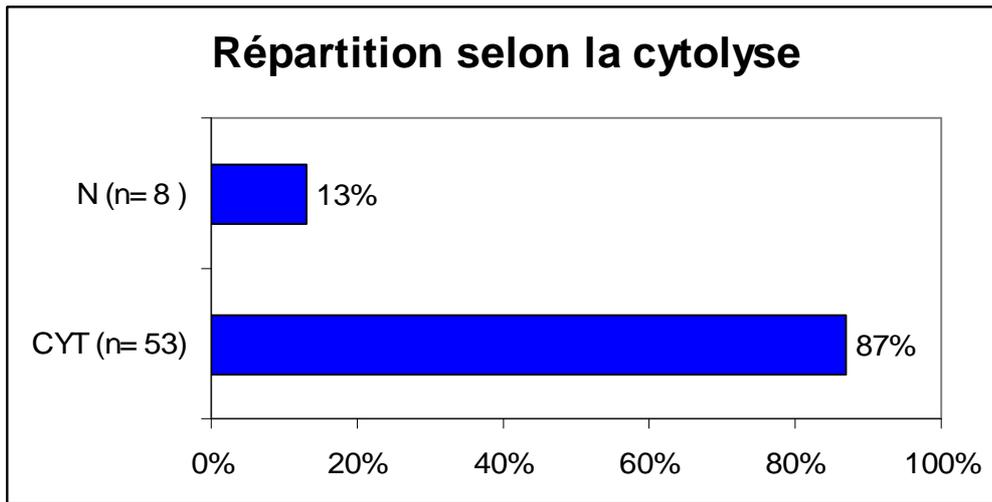


Figure 3 : Répartition selon le génotype

Génotype 1: 1
Génotype 2: 2
Génotype 4,2: mixte

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

87% des patients avaient une cytolysé hépatique alors que 13% des patients avaient un taux des transaminases normal.



N : normal, CYT : cytolyse

Figure 4 : Répartition selon la cytolyse

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

Caractéristiques histologiques: Classification histologique de Metavir.

La ponction biopsie hépatique (PBH) était réalisée dans 38 cas (62,2%),

elle a objectivé les résultats suivants :

Activité:

Minime (A1) : 3 cas (4.9%)

Modérée (A2) : 26 cas (42.6%)

Sévère (A3) : 9 cas (14.7%)

Fibrose:

Modérée (F2) : 17 cas (27.8%)

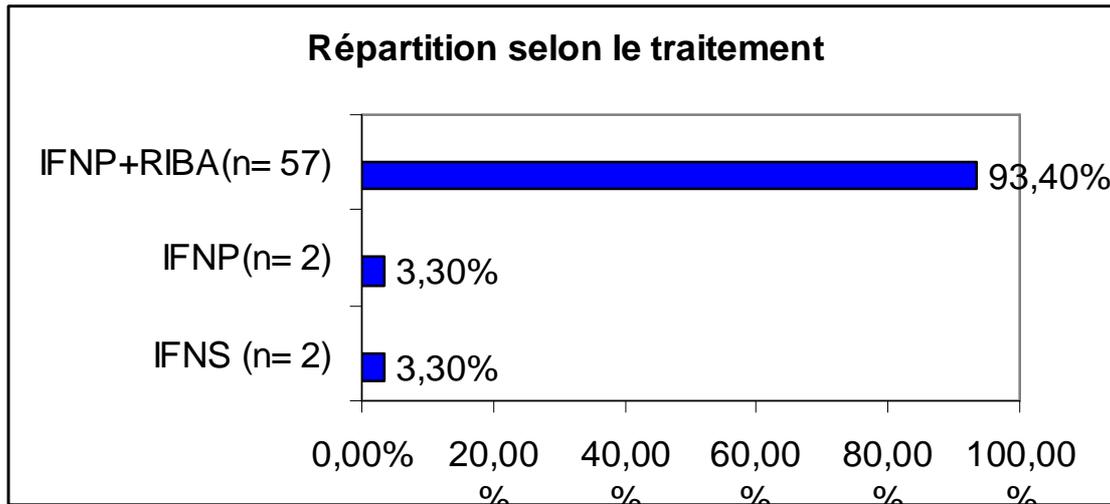
Sévère (F3; F4) : 21 cas (34.4%)

Cirrhose : 5 cas (8%)

2-4- Traitement antiviral

Dans notre série 57 patients (soit 93,40%) étaient sous une bithérapie associant l'IFN pégylé et la ribavirine, et 2 patients étaient sous IFN seul.

Deux de nos patients étaient sous IFN standard par faute de moyen :Figure 7



IFNS : interféron standard, INFP : interféron pégylé, RIBA : ribavirine

Figure 5: Répartition selon le type de traitement

Durée du traitement selon le génotype viral:

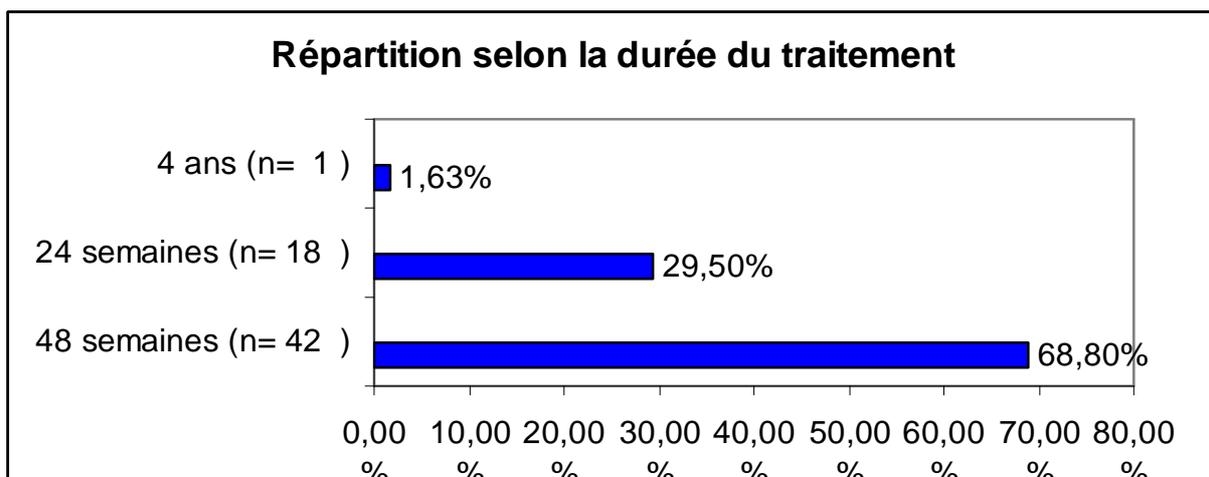


Figure 6: Répartition selon la durée du traitement

2-5- Répartition selon la réponse thérapeutique au traitement de l'HVC

Une négativation de la charge virale a été obtenue chez 44 patients soit 72% des cas

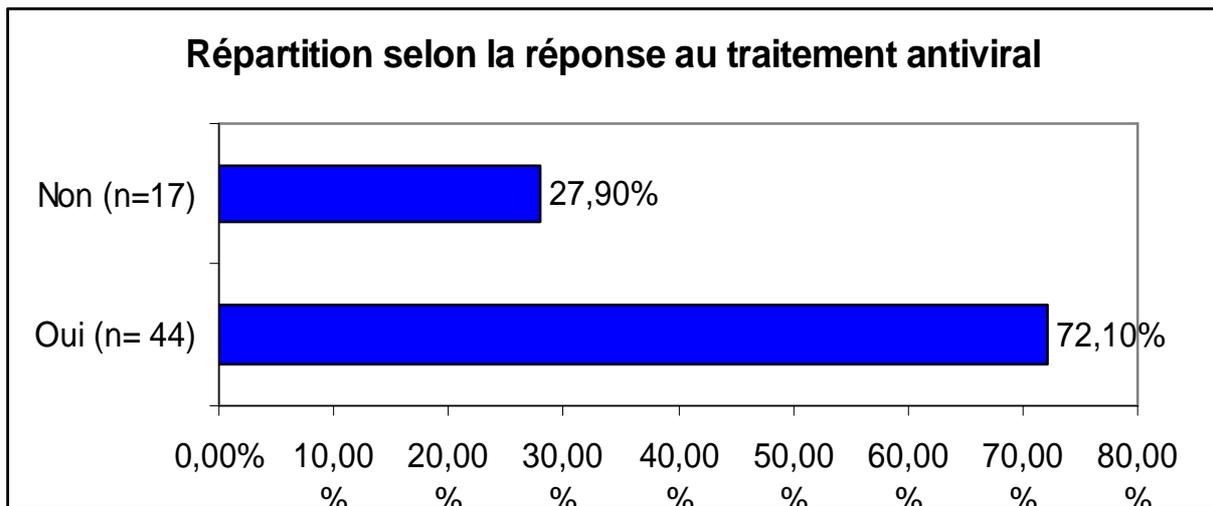


Figure 7: Répartition selon la réponse virale au traitement

3- manifestations cutanées secondaires au traitement antiviral

Parmi les 61 patients ayant fait l'objet de notre étude, 56 (soit 91,8% de notre effectif) d'entre eux présentaient au moins une manifestation cutané secondaire au traitement antiviral. Celle-ci était soit à type de manifestation locale au site d'injection de l'interféron, soit à type d'atteinte généralisée ou en une liée à une complication infectieuse.

Les manifestations locales ont été retrouvées chez 52 patients (85,2% des cas), les manifestations systémiques chez 56 patients (91,80%) et les complications infectieuses chez 31 patients (50,8%). Seuls 8% de nos patients ne présentaient pas de complication cutanée liée au traitement.

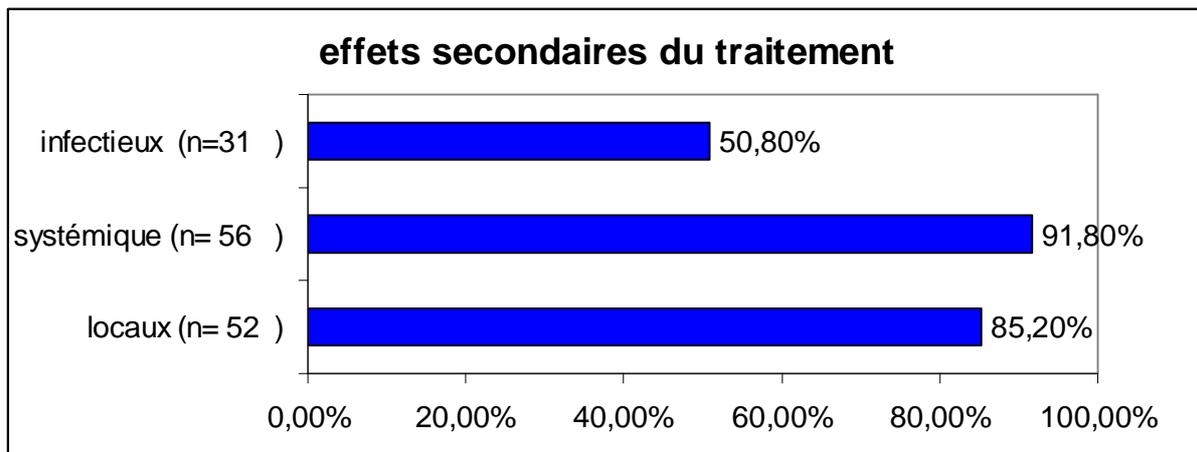


Figure 8 : effets cutanés secondaires au traitement antiviral

3-1 -manifestations cutanées locales : n=52

Les réactions au site d'injection de l'IFN étaient retrouvées chez 52 patients soit 85,2% de notre effectif. Elles étaient à type d'inflammation au site d'injection à savoir un érythème douloureux parfois prurigineux avec une induration dans 51 cas (soit 83,60% de notre effectif) (Figure 9), le délai moyen de survenue de ces lésions était d'une semaine et demi avec des extrêmes allant de une à 4 semaines. Nous avons également noté un cas de

vitiligo au site d'injection de l'interféron chez un patient, 30 semaines après le début des injections sous cutanées de l'IFN (Figure 10).

Par contre nous n'avons pas noté de cas de cutanée ou de panniculite.

Ces manifestations locales 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 patient avaient reçu un apprentissage des auto-injections d'interféron et qu'ils modifiaient le site de l'injection de ce dernier.

Tableau I : manifestations locales de l'interféron

Réactions au site d'injection de l'interféron	Nombre de cas (%)	Délai d'apparition (semaines)
Inflammation (érythème et induration)	51 (83,60%)	1,5
Vitiligo	1(1,63%)	30
Nécrose cutanée	0	0



Figure 9 : plaques érythémateuses infiltrées au niveau des sites d'injection de l'interféron



Figure 10 : macules achromiques de vitiligo au niveau des sites d'injection de l'interféron

3-2- manifestations cutanées généralisées : n=56

56 patients avaient une manifestation cutanéomuqueuse associée au traitement antiviral soit 91,80% des cas. Une sécheresse cutanée diffuse (Figure 11) était de loin l'effet secondaire le plus fréquent, noté chez 45

patients (soit 73,7% des cas) et responsable dans 21 cas (soit 34,4% de l'effectif) d' un prurit généralisé (non rapporté avant le début du traitement).

Un effluvium télogène a été retrouvé dans 18 cas (soit 29,5%).



Figure 11 : sécheresse cutanée diffuse

Des manifestations autoimmunes étaient recensées chez 17 patients à type de vitiligo en dehors du site d'injection de l'IFN et de psoriasis, à noter que ces patients n'avaient pas d'antécédent personnels ou familiaux de vitiligo ou de psoriasis. Le vitiligo était retrouvé chez 10 patients (soit 16,3%) avec un délai moyen d'apparition de 14 semaines, on avait objectivé 2 cas de vitiligo segmentaire et 6 cas avaient un vitiligo non segmentaire (figure 12), aucun des patients n'avaient présenté de plaque de vitiligo au site des prélèvements sanguins.



Figure 12 : macules achromiques du tronc avec présence de poils blancs

Le psoriasis induit était retrouvé chez 6 patients (soit 9,8%) avec un délai moyen d'apparition de 14 semaines, le psoriasis en plaque était la forme dominante retrouvée dans 6 cas (figure 13), l'aspect en gouttes dans un cas, l'atteinte du cuir chevelu était retrouvée dans 2 cas (figure 14), une langue scrotale chez 2 patients et l'atteinte unguéale dans 4 cas à type de dystrophie unguéale et un aspect en dès à coudre.



Figure 13 : psoriasis en plaque



Figure 14 : plaques de psoriasis du cuir chevelu

Des lésions d'eczéma à distance du site d'injection ont été retrouvés dans 5 cas (soit 8% des cas) (figure 15). Des cas de toxidermie étaient notés chez 11 patients (soit 18% des cas à type de lésions lichénoïde et d'exanthème maculo-papuleux (EMP) dans 4 cas chacun (Figure 16), aussi à type d'érythème polymorphe like, d'urticaire et de vasculite leucocytoclasique dans un cas chacun.



Figure 15 : plaque d'eczéma du visage



Figure 16 : toxidermie à type d'exanthème maculo-papuleux

L'atteinte de la muqueuse buccale à type de chéilite et de langue scrotale étaient retrouvées dans 3 cas chacun (soit 5% des patients) et une hyperpigmentation de la langue dans un cas. D'autres manifestations ont été

noté dans notre série à savoir un syndrome sec et un livido dans un cas chacun. L'ensemble des manifestations est rapporté dans le tableau II.

Tableau II : manifestations systémiques du traitement antiviral

Manifestations cutanées	Nombre de cas	Délai d'apparition (semaines)
Sécheresse cutanée	45 (73,7%)	9,3
Prurit	21 (34,4%)	7,7
Effluvium télogène	18 (29,5%)	12,3
Vitiligo	10 (16,3%)	14
Psoriasis	6 (9,8%)	14
Eczéma	5 (8%)	20
Lésions lichénoïdes	4 (6,5%)	4
Exanthème maculo-papuleux	4 (6,5%)	2
Chéillite	3 (5%)	4
Langue scrotale	3 (5%)	24
Érythème palmaire	2 (3,2%)	18
Hyperpigmentation	2 (3,2%)	4
Livédo	2 (3,2%)	24
Vasculite leucocytoclasique	1 (1,6%)	4
Érythème polymorphe	1 (1,6%)	2
Urticaire	1 (1,6%)	1
Syndrome sec	1 (1,6%)	12

3-3-manifestations infectieuses :

31 patients avaient présenté une complication infectieuse soit 50,80% des patients. Dans notre série, les complications infectieuses ont été fortement dominées par les infections mycosiques notamment à type

d'atteinte des plis, d'onychomycoses et de vulvovaginite. Comme infection bactérienne, nous avons trouvé deux cas de furoncle et de folliculites. Des condylomes ont été recensés que chez un seul patient. Ces complications infectieuses sont résumées sur la figure 17.

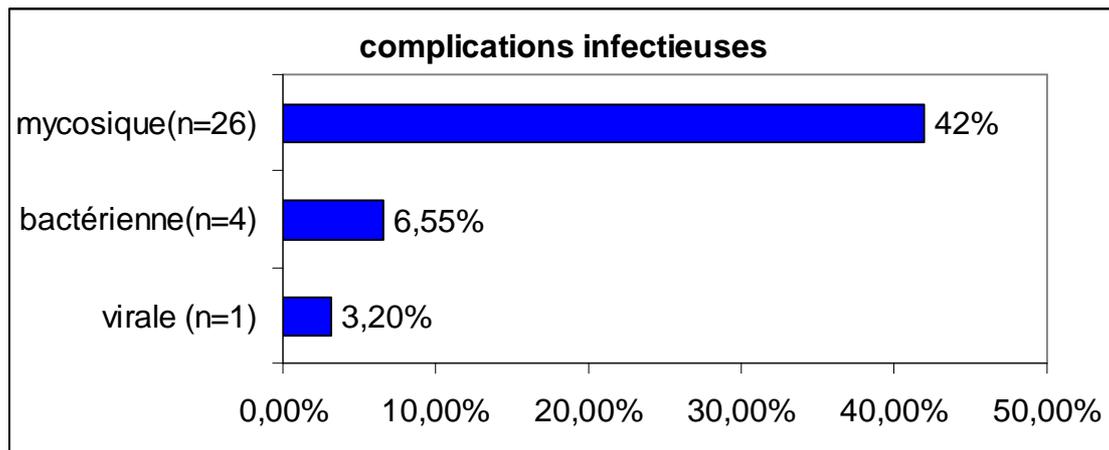


Figure 17: Répartition selon les complications infectieuses

II Etude analytique :

1- Corrélation entre les atteintes cutanées et les données épidémiologiques

1-1- Distribution des manifestations cutanées en fonction de l'âge :

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient un âge inférieur à 60 ans, car 35 patients (soit 62,5% de l'effectif) avaient présenté une atteinte cutanée. 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 ($p = 0,0653027182$).

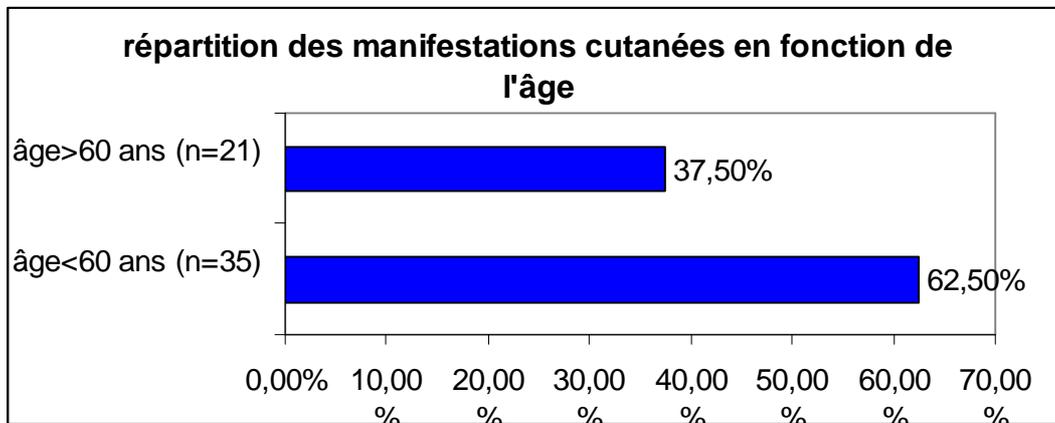


Figure 18: Répartition des manifestations cutanées en fonction de l'âge

1-2- Distribution des manifestations cutanées en fonction du sexe :

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients de sexe féminin soit 36 patientes (64,3% de l'effectif), versus 20 sujets de sexe masculin. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée n'a pas été significative selon que le sexe ($p = 0,2719050$).

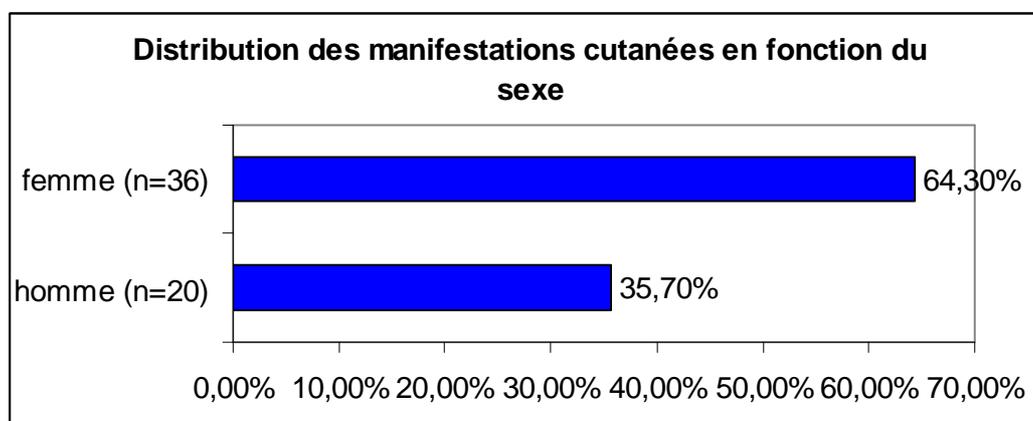


Figure 19: Répartition des manifestations cutanées en fonction du sexe

2- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la cytolysse hépatique:

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient une cytolysse hépatique. En effet 48 patients (soit 85,7% de l'effectif) avec une cytolysse 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 cytolysse hépatique ou non ($p = 0,24$).

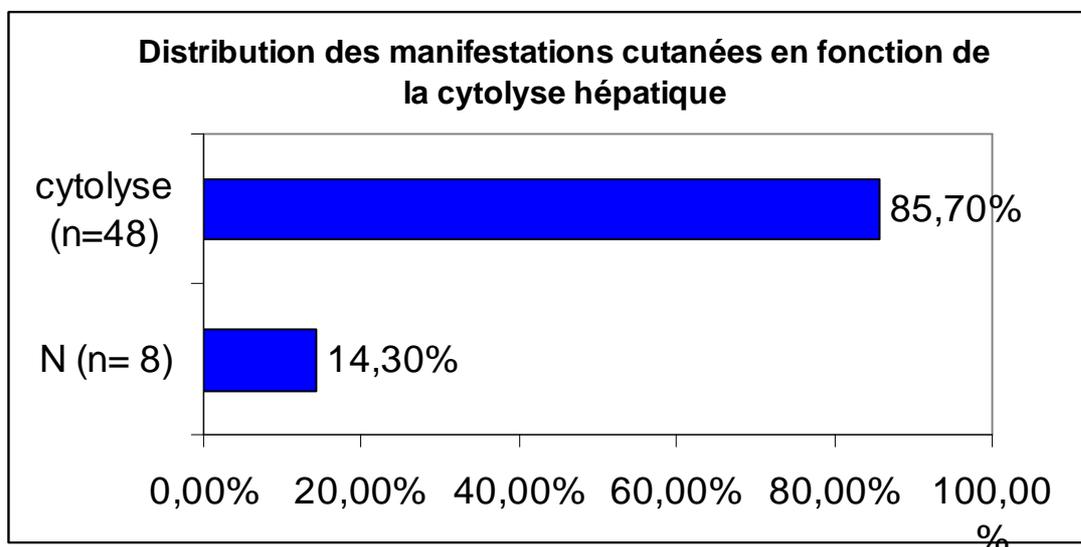


Figure 20: Répartition des manifestations cutanées en fonction de la cytolysse hépatique

3- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la charge virale:

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient une charge virale élevée. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée a été très significative selon que le sujet ait une charge virale forte ou pas ($p=0,000942$). En effet 50 patients (soit 89,3% de

l'effectif) avec une forte charge virale avaient présenté une atteinte cutanéomuqueuse.

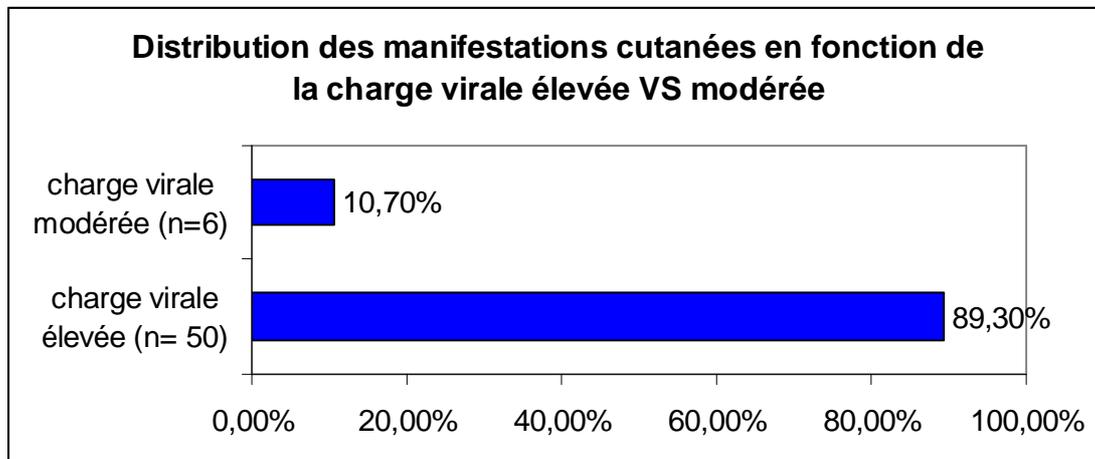


Figure 21: Répartition des manifestations cutanées en fonction de la charge virale

4- Distribution des manifestations cutanées en fonction du génotype du virus de l'hépatite C:

Les manifestations cutanées ont plus fréquemment été observées chez les patients qui avaient une hépatite virale C de génotype 1. La variation de la fréquence de l'atteinte cutanée a été très significative selon que le sujet ait une hépatite virale de génotype 1 ou non ($p=0,055033$). Dans notre effectif, 34 patients (soit 60,7% de l'effectif) avec un génotype 1 avaient présenté une atteinte cutanéomuqueuse.

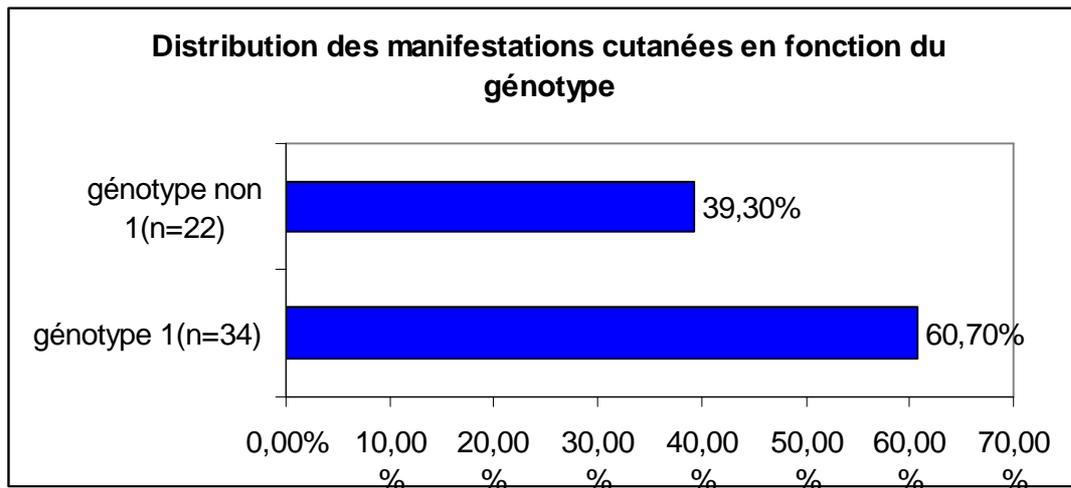


Figure 22 : Distribution des manifestations cutanées en fonction du génotype

5- Distribution des manifestations cutanées en fonction de la réponse antivirale:

Les patients qui avaient obtenu une bonne réponse thérapeutique au traitement antiviral avaient plus fréquemment présenté des manifestations cutanéomuqueuses. 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 ($p=0,00072$). 43 patients (soit 76,80% de l'effectif) avec une bonne réponse thérapeutique (charge virale négative) avaient présenté un effet secondaire cutané.

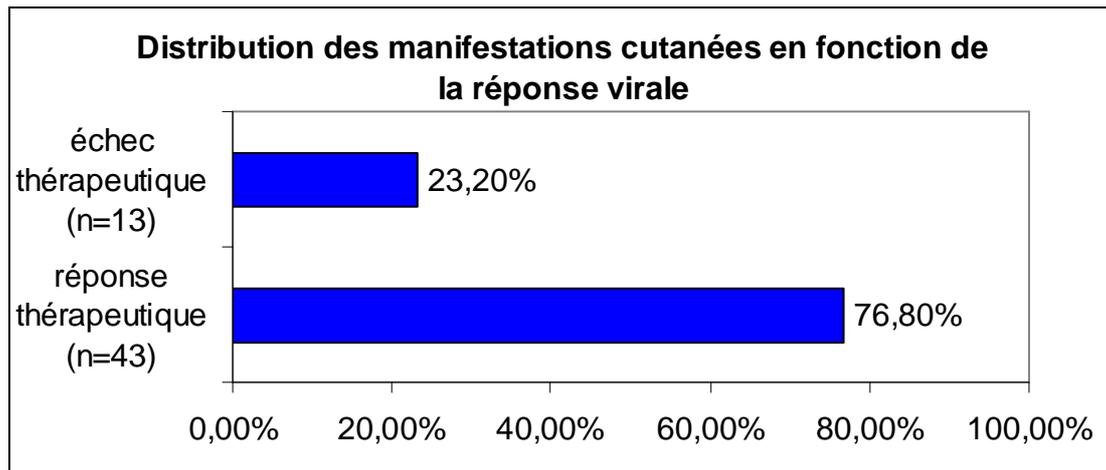


Figure 23 : Distribution des manifestations cutanées en fonction de la réponse virale

Les données de l'étude analytique sont rapportées sur le tableau III :

variables	p
- Age <60 ans vs >60 ans	0.065
- Sexe: F vs M	0.271
- Cytolyse vs transaminases normale	0.24
- Génotype 1 vs non 1	0.05503
- Charge virale forte vs faible à modérée	0.000942
- Bonne réponse thérapeutique : négativon de la charge virale	0.00072

2-6- analyse multi variée :

En étudiant individuellement les coefficients liés à chaque variable explicative, au risque de 5%, nous constatons que la charge virale élevée, le génotype 1 et l'âge > à 60 sont des facteurs prédictifs de survenue d'effets

Variable	Coefficient	F-test	P-Value
age_2	-0,114	3,5071	0,066523
alat	-0,046	0,2898	0,592575
GEN1	0,158	6,9905	0,010705
PCRARV	0,413	27,5278	0,000003
RT	0,042	0,4099	0,524726

secondaires cutanées indépendamment de la cytolyse et de la réponse thérapeutique. (Tableau IV)

6- Observations particulières :

Observation 1: Hyperpigmentation linguale induite par l'interféron alpha 2b pégylé au cours du traitement d'une hépatite C

Mm S.B, âgée de 55 ans, de phototype IV, sans habitudes alcooliques tabagiques, était suivie pour HVC depuis 2 ans. Le diagnostic de l'hépatite C était retenu devant des transaminases augmentées (une cytolyse 1.3 fois la normale), une charge virale élevée (6.8 log) de génotype 1b et une ponction biopsie hépatique qui avait objectivé un score de Métavir de A2F3. La patiente était traitée par une bithérapie associant l'INF pégylé alpha 2b à la dose de 80 µg/semaine et la ribavirine à la dose de 800 mg/j pour une durée de 48 semaines. L'examen cutanéomuqueux initial n'avait pas objectivé d'ictère, ni d'angiome stellaire ou d'érythème palmaire. A une semaine du début du traitement, la patiente avait présenté un érythème au site d'injection de

l'interféron. Et à un mois, elle avait présenté une hyperpigmentation de la langue de distribution diffuse grise bleuâtre homogène indolore (Figure 24) mais avec un inconfort esthétique, les autres muqueuses étaient normales et il n'excitait pas de pigmentation cutanée. La patiente était séronégative pour l'infection à VIH. Le diagnostic d'une hyperpigmentation de la langue était retenu avec une imputabilité qui était très vraisemblable. La patiente avait refusé une biopsie linguale. Une abstention thérapeutique était décidée. Cet effet secondaire n'avait pas nécessité l'arrêt ou la diminution des doses thérapeutiques. Après un an de traitement, la patiente avait une HVC-ARN indétectable. 3 mois après l'arrêt de l'interféron, on avait constaté une régression très lente de la pigmentation de la langue et une reprise d'une coloration normale de celle-ci à 6 mois avec un recul de 1 an (Figure 25).

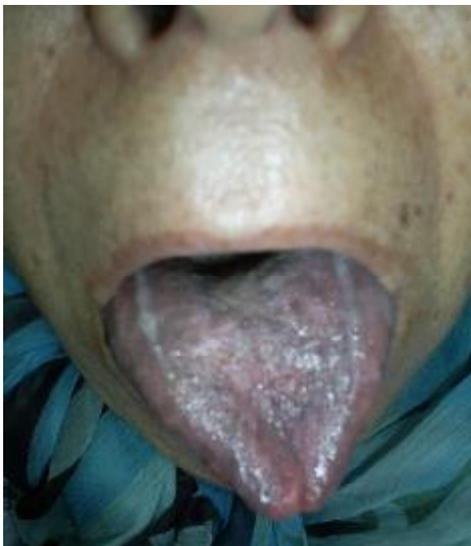


Figure 24 :
hyperpigmentation de la
langue au cours du
traitement

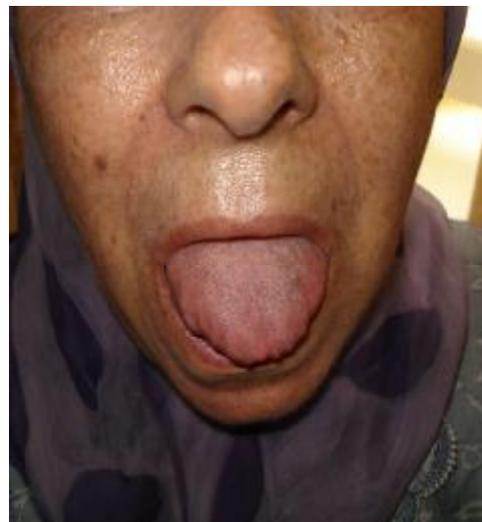


Figure 25 : coloration
normale de la langue 6
mois près arrêt du
traitement

Observation 2 : Vitiligo au site d'injection de l'interféron

Mr A.M, âgé de 50 ans, sans antécédents pathologiques connus, qui avait débuté en octobre 2002 le traitement d'une hépatite chronique C (virus de génotype 1b) au stade de fibrose hépatique (A3F4) par l'interféron alpha à la dose de 1.5µg/kg/semaine pendant 2 ans avec échec thérapeutique. Le même traitement était repris le Juin 2006 à la dose de 0.5µg/kg/semaine, la tolérance cutanée des premières injections était satisfaisant. En Avril 2007 le patient avait présenté une chéillite de la lèvre inférieure avec un lichen du tronc et des faces antérieures des jambes. 8 mois après, le patient avait présenté des macules hétérochromiques au niveau du site d'injection de l'interféron qui devenaient progressivement blanches laiteuses et dont la surface était normale sans d'atrophie, avec des contours irréguliers soulignés par un liseré hyper pigmenté, de taille variable allant de 6 à 8 cm de grand axe, au nombre de 5 (Figure 26), faisant évoquer un vitiligo confirmé à l'examen en lumière de wood. Aucune lésion achromique n'a été observée au niveau du siège du prélèvement sanguin au cours de ces 4 ans. Cet effet secondaire n'a pas nécessité l'arrêt du traitement. 6mois après l'arrêt du traitement, on avait noté une repigmentation au sein des macules (Figure 26).



Figure 26 : vitiligo au cours du traitement



Figure 27 : repigmentation 6 mois après l'arrêt du traitement

Observation 3 : Associations polyarthrite rhumatoïde, Gougerot-Sjögren et psoriasis au cours du traitement de l'hépatite virale C

Mme F.H, âgé de 55 ans, sans antécédents pathologiques connus. La patiente était suivie pour HVC dont le diagnostic était retenu devant des transaminases augmentés (une cytolysse 3X la normale), une charge virale élevée (6.8 log) de génotype 1 et une ponction biopsie hépatique qui avait objectivé un score de Métavir de A2F3. La patiente était traitée par une bithérapie associant l'INF pegylé alpha 2b à la dose de 80 µg/semaine et la ribavirine à la dose de 800 mg/j pour une durée de 48 semaines. Lors des premières injections, la patiente avait bien toléré le traitement en dehors d'un syndrome pseudo grippal et un érythème au site d'injection de l'IFN. 2 mois après, elle avait présenté une raideur articulaire matinale des épaules, une arthrite symétrique des articulations de la main avec des facteurs rhumatoïdes positifs. Selon les critères de polyarthrite rhumatoïde de l'American College of Rheumatology, le diagnostic de PR était retenu. Un mois après, la patiente avait présenté une xérostomie et une xérophtalmie, les anticorps anti-SSA et anti-SSB étaient positifs avec une biopsie des glandes salivaires qui avait objectivé une sialadénite stade 4 de la classification de

Chisholm et Masson en faveur d'un syndrome sec. Parallèlement la patiente avait présenté des plaques érythémato-squameuses du cuir chevelu avec un érythème des plis, un aspect en dè à coudre des doigts des 2 mains évoquant un psoriasis. Ces effets secondaires avaient nécessité une diminution des doses thérapeutiques de l'interféron. La patiente était mise sous anti-inflammatoires non stéroïdiens et des antalgique pour l'atteinte articulaire.

DISCUSSION

Notre travail est original car il rapporte les résultats de la première étude prospective marocaine sur les manifestations cutanées des traitements de l'HVC. Ces effets secondaires étaient très fréquents dans notre série.

Le virus de l'hépatite C (HVC) est de par sa fréquence et sa sévérité un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale. En 1999, l'OMS estimait qu'environ 3 % de la population générale était infectée par ce virus. Cette prévalence est toutefois variable avec trois zones géographiques : zone de haute prévalence à 1,5 à 6 %, de moyenne prévalence de 1 % et de faible prévalence inférieure à 0,5 [1] [2]. Le Maroc, aurait, d'après ce classement, une prévalence moyenne, elle serait de 0,9 à 1,2 % [1]. Le traitement optimal de l'HVC se base actuellement sur l'association interféron alpha et la ribavirine. Les formes pégyliées 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 [3]. 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 [4]. Ces propriétés permettent de réduire le nombre d'injections à une par semaine. Dans notre série on a exclusivement utilisé l'interféron pégylé. L'adjonction de la ribavirine permet l'obtention d'une guérison dans

plus de la moitié des cas (70 % de réponse virologique prolongée) [5]. Lors d'un premier traitement, 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 et 6. De nombreuses manifestations liées ou exacerbées par les traitements antiviraux ont été rapportées. Ces manifestations à type d'atteinte cutanée et d'atteinte extra-cutanées entraînent fréquemment une diminution de la posologie, voire un arrêt des traitements. Dans les deux grands essais pivots de la bithérapie pégylée, une diminution de doses a été observée chez 33 à 42 % des patients 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 des tests de laboratoire dans 2 à 3 % des cas [6, 7]. Les manifestations cutanéomuqueuses secondaires à cette bithérapie sont fréquentes. Elles sont le plus souvent secondaires à l'interféron alpha [8]. Mais peu d'effets secondaires sont décrits avec le nouveau interféron alpha pegylé actuellement utilisé et qui a comme avantage une meilleure efficacité que l'IFN standard avec moins d'effets secondaires et une meilleure observance thérapeutique.

Dans 3 séries, la prévalence globale des effets secondaires cutanés variait de 13 à 87 % des patients. Ces grandes différences s'expliquent par la prise en compte, dans une série, de l'ensemble des effets secondaires, dont les troubles phanériens tel était le cas de notre étude [9, 10, 11]. Dans notre on a trouvé que 91,8% de nos patients présentaient au moins une manifestation cutanée secondaire au traitement antiviral. Cette incidence est nettement supérieure à celles retrouvées dans la littérature, vu qu'on a pu

suivre nos patients durant toute la durée du traitement et qui avaient présenté au moins une manifestation cutanée.

Les manifestations cutanées sont locales ou systémiques. Les réactions aux points d'injection sont plus fréquentes depuis l'utilisation des IFN pégylés. Elles représentent 5 à 12% des effets cutanés [12]. Dans notre série, les manifestations locales ont été retrouvées chez 52 patients (85,2% de notre effectif). Elles sont le plus souvent à type d'érythème ou d'induration. Elles sont transitoires mais durent généralement plusieurs jours, étant souvent présentes avec les PegIFN au moment de l'injection suivante. Il est important de modifier le site de l'injection [13-14]. À un stade ultérieur, elles peuvent précéder des manifestations à type de dermo-hypodermite (panniculite) avec infiltration sous-cutanée ou de nécrose non retrouvées dans notre série. Les nécroses cutanées sont rares après injection d'IFN alpha. Leur survenue est très variable : de quelques semaines à plusieurs années après le début du traitement. Elles sont observées avec l'IFN alpha classique et la forme pégylée. Si elles sont isolées, elles ne nécessitent pas l'arrêt du traitement. En cas d'arrêt, celui-ci peut être repris en vérifiant la procédure d'injection. Elles sont souvent associées à une induration sous-jacente témoignant d'une dermohypodermite. Des lésions bulleuses ont été décrites pouvant témoigner de la nécrose cutanée.

Nous avons recensé un cas particulier d'un vitiligo au site d'injection de l'interféron. Nous rapportons le 2^{ème} cas dans la littérature [16]. Le cas rapporté était un homme de 46 ans, qui avait un vitiligo stable durant 15 ans et qui a reçu l'IFN alpha-2b: dose 130 µg/semaine en SC pendant 6 mois et 3 mois après le traitement, il avait présenté un vitiligo au site d'injection sans

modification des lésions initiales. Notre patient n'avait pas d'antécédent de vitiligo, les lésions de vitiligo se sont apparues 6 mois après le début du traitement, on avait pas noté de lésions au site de traumatisme ou de prélèvement sanguin (ce qui écarte la théorie d'un vitiligo par phénomène de koebner), et enfin une repigmentation a été notée après l'arrêt du traitement, ce qui rend notre imputabilité très vraisemblable. 2 mécanismes ont été proposés : une diffusion sous cutanée de l'IFN peut être un facteur causal précipitant la survenue de nouvelles lésions chez un patient prédisposé et une induction d'une réaction immunitaire contre des mélanocytes au site d'injection de l'IFN. Cet effet n'avait pas nécessité l'arrêt ou la diminution des doses des traitements antiviraux.

La sécheresse cutanée est majorée avec les nouvelles formes d'IFN alpha pégyliées et particulièrement avec l'association à la ribavirine. On note également avec cette bithérapie une augmentation de la prévalence du prurit de 6-9 % pour le pegIFN alpha seul, de 23 % en cas d'association avec la ribavirine. Cette sécheresse cutanée peut être à l'origine d'un prurit diffus, tel était le cas de nos patients, en effet une sécheresse cutanée diffuse était de loin l'effet secondaire le plus fréquent, noté chez 45 patients (soit 73,7% des cas) dont 21 cas (soit 34,4% de l'effectif) parmi eux avaient un prurit généralisé. L'infection par le VHC peut favoriser l'apparition d'un prurit dont l'origine n'est pas élucidée : acides biliaires en excès dans le sang et la peau, rôle pathogène direct du VHC, dépôt de complexes immuns circulants. Le rôle de la prise concomitante, de ribavirine est discutable. Le prurit est un effet indésirable classique, mais peu fréquent, de la ribavirine, 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.

Un effluvium télogène a été retrouvé dans 18 cas (soit 29,5%). Des manifestations autoimmunes étaient recensées chez 17 de nos patients à type de vitiligo en dehors du site d'injection de l'IFN et de psoriasis.

Nous avons rapporté 6 cas de psoriasis apparu au cours de traitement par IFN α . Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle de l'IFN α dans l'apparition de ces lésions de psoriasis. Avant la mise sous IFN α , aucun malade n'avait de manifestations dermatologiques de psoriasis. L'apparition des lésions est contemporaine du traitement par IFN α , qui était associé à la ribavirine chez 6 malades. A l'arrêt du traitement antiviral, nos patients n'avaient plus présenté de lésions de psoriasis. L'activité immunomodulatrice puissante de l'IFN explique les manifestations auto-immunes retrouvées dans 4% des cas [17]. Dans notre série où on a utilisé exclusivement l'interféron pegylé, on n'a pu estimer l'incidence du psoriasis secondaire à ce traitement : 9,8% des cas. Le mécanisme sous-jacent exact 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: (1) Activation de dendrocytes dermiques aboutissant à la production du TNF-alpha, (2) Activation des lymphocytes T cytotoxiques et inhibition de la fonction des cellules suppresses T [18-19]. Toutes les formes cliniques peuvent se voir allant des formes compliquées (non retrouvées dans notre série), à la forme clinique classique (psoriasis vulgaire), qui était la plus fréquente dans notre série. Le traitement topique est prescrit en première

intention en cas de psoriasis limité, tel était le cas de nos patients, la photothérapie par les UVB vient en seconde intention [20-23]. En cas de psoriasis avec atteinte cutanée modérée à sévère, l'association du traitement topique et de la photothérapie représente le traitement optimal avec moins d'effets secondaires chez ces patients ayant une infection par l'HVC. Des traitements systémiques notamment l'acétritine, l'éta nercept peuvent être proposés mais en second lieu [24-25]. Dans notre série on n'avait pas eu recours aux traitements systémiques, vu l'atteinte cutanée modérée et qu'une régression des lésions a été obtenue après 3 semaines en moyenne de l'application des traitements locaux. Les patients présentaient en moyenne 3 poussées pendant leur cure thérapeutique antivirale. À l'arrêt du traitement, ils n'avaient pas présenté des poussées de psoriasis avec un recul de 1 an en moyenne. Ceci nous a permis de conclure qu'en cas d'apparition de psoriasis avec une atteinte cutanée modérée sous interféron, il s'améliore le plus souvent à l'arrêt de ce dernier, ce qui nous permet de rassurer les patients sous traitement et de poursuivre la thérapie antivirale. Il n'y a pas de contre-indication à l'utilisation de l'interféron alpha en cas de psoriasis préexistant, mais compte tenu que l'IFN peut aggraver le psoriasis voir induire des formes graves tel que le psoriasis arthropathique, un contrôle par une thérapie antipsoriasique avant le début et pendant le traitement par l'IFN est recommandé.

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 10 patients (soit 16,3%). Le mécanisme physiopathologique du vitiligo

induit par l'interféron 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 supresseurs T [26]. le Vitiligo non segmentaire était la forme la plus fréquente et il est surtout survenu chez les patients de génotype 1. Dans la littérature un cas de vitiligo était rapporté avec l'IFNpeg ainsi qu'avec l'IFN bêta, 9 cas de vitiligo secondaire à l'IFN standard ont été rapportés ainsi qu'une série saoudienne de 8 cas [26-30]. Nous avons comparé notre série (où nos patients étaient exclusivement sous IFNpeg) avec cette dernière (Tableau V). Nous avons trouvé des similitudes concernant l'âge avec atteinte du sujet adulte jeune. Des différences ont été objectivées concernant la topographie, dans la série de Hamadah et al, il y avait une prédominance de l'atteinte de la face alors que dans notre série c'était surtout le tronc et les extrémités. L'évolution était marquée dans les 2 séries par une persistance des lésions même après l'arrêt du traitement. Le vitiligo n'avait pas nécessité l'arrêt du traitement antiviral dans notre série contrairement à la série de Hamadah et al, l'arrêt était noté dans un cas. Le vitiligo pourrait apparaître durant les premières semaines du traitement antiviral, d'où l'intérêt d'une surveillance rapprochée au cours du premier trimestre du traitement. Une négativation de la charge virale était noté dans 50% des cas dans la série saoudienne et chez tous nos patients. Le vitiligo serait peut être un facteur de bonne réponse thérapeutique.

Tableau V : comparaison de nos données avec les cas de l' Arabie saoudite :

	Arabie saoudite (8 cas)	Notre série (11 cas)
Âge moyen	50 ans	53 ans
Extrêmes	40 – 63 ans	42 – 64 ans
Sex ratio H/F	1	2.6
ATCD vitiligo	Aucun	1 cas
Maladie auto-immune associées	Thyroïdite : 2 cas	Aucune
Traitement antiviral :	Standard	Pegylé
IFN	1 cas	2 cas
IFN+ RIBA	7 cas	9 cas
Délai d'apparition vitiligo	du 18 semaines 1 – 32 semaines	14 semaines 2- 36 semaines
Extrêmes:		
Siège:		
• Face	4 cas	0 cas
• Face + extrémités	3 cas	0 cas
• Tronc	0 cas	8 cas
• Extrémités	1 cas	2 cas
• Site d'injection	0 cas	1 cas
Évolution du vitiligo		
• Repigmentation	3 cas	3 cas
• Persistance	5 cas	8 cas
Arrêt du traitement antiviral	1 cas	Aucun
Négativations de charge virale	5 cas	10 cas

D'autres pathologies auto-immunes ont été observées dans notre série notamment une observation qui illustre le 1er cas rapporté dans la littérature d'une association de 3 pathologies auto-immunes induite par l'IFN, à savoir une polyarthrite rhumatoïde (PR), un Gougerot-Sjögren (SGS) et un psoriasis chez une patiente ayant préalablement un terrain d'auto-immunité (hépatite auto-immune type 1).

Deux cas d'un SGS secondaire à l'IFN ont été rapportés dans la littérature et dont un, était associé à un lupus érythémateux systémique. Le virus de l'hépatite C paraît être plus à l'origine d'une sialadénite chronique lymphocytaire que d'un authentique SGS qui pourra être responsable de signes cliniques et histologiques mimant un syndrome sec. Les symptômes recensés chez notre patiente ne pouvaient pas être considérés comme des manifestations extra-hépatiques de l'HVC vu la positivité des auto-anticorps détectés seulement au cours du traitement par l'IFN.[31]

Deux cas de PR induit par l'IFN ont été rapportés dans la littérature. Comme l'arthrite et la positivité du facteur rhumatoïde se sont manifestées après la bithérapie antivirale chez notre patiente, ceci suggère l'imputabilité de l'interféron dans l'apparition de la PR.[32]

Notre patiente avait un terrain auto-immun sous-jacent à savoir l'hépatite auto-immune et le traitement par l'interféron a pu induire ou révéler le cours évolutif de plusieurs dermatoses auto-immunes qui jusqu'à avant le début du traitement étaient quiescentes. Ces effets n'avaient pas nécessité un arrêt de l'IFN mais une diminution des doses thérapeutiques et une prolongation de la durée du traitement. La particularité de notre patiente était la survenue de ces pathologies sur un terrain prédisposé. Par ailleurs

ceci pourra suggérer une enquête autoimmune chez ces derniers avant de débiter un traitement par l'IFN.

Nous rapportons 5 cas d'eczéma apparu chez des patients non connu atopiques au cours de traitement par IFN α pour une hépatite C en dehors des sites d'injections. Plusieurs arguments plaident en faveur du rôle de l'IFN α dans l'apparition de ces lésions d'eczéma. Avant la mise sous IFN α , aucun malade n'avait de manifestations dermatologiques récentes. L'apparition des lésions est contemporaine du traitement par IFN α , qui était associé à ribavirine. Les manifestations cutanées avaient régressé spontanément, sans rechute sous émollient et dermocorticoïde. 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 α . 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 (en moyenne 20 semaines dans notre série), 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. [33-35].

L'altération des phanères, avec dans 20 p. 100 une alopecie de type éluvium télogène (18 cas dans notre série (29,5%), apparaissant après quelques semaines de traitement [36]. Des modifications de la texture des cheveux sous traitement ont été observées: les cheveux frisés de patients sont devenus raides ou inversement. Des troubles de la coloration ont été fréquemment observés, 18 % des cas dans la série de Guillot *et al.*; rarement une hypertrichose, ou limitée aux cils. Des plaques alopeciques sont, de même, fréquemment rapportées au site d'injection¹ [36-38]

L'atteinte des muqueuses était retrouvée dans 7 cas à type de chéillite et de langue scrotale dans 3 cas chacun et un cas d'une hyperpigmentation de la langue induite par l'interféron. L'hyperpigmentation linguale apparaît en général entre le 1^{er} le 11^e mois après le début du traitement [9]. Chez notre patiente, l'hyperpigmentation est apparue 1 mois après le début de l'IFN. Le siège est le plus souvent dorso-latéral avec une atteinte bilatérale associée à une sensibilité; notre patiente avait une atteinte diffuse et homogène indolore en dehors de la gêne esthétique. Le délai entre l'apparition de la langue pigmentée et le début du traitement, la régression complète qui a été notée après l'arrêt de ce dernier suggère une imputabilité très vraisemblable. Cet effet secondaire ne nécessite pas un arrêt ou une diminution des doses du traitement ; cependant une abstention thérapeutique avec surveillance sera de mise. Une faible amélioration de l'hyperpigmentation a été constaté dans la plus part des cas à l'arrêt du traitement cependant chez notre patiente on n'a noté une régression complète avec une coloration normale de la langue avec un recul de un an.

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 [39, 40, 41]. Notre patiente a bénéficié d'une durée de traitement suffisamment longue (48 semaines) avec une dose augmentée de l'IFN qui pourraient être responsable probablement des concentrations importantes de l'alpha MSH. Un phototype foncé peut éventuellement représenter un facteur de risque dans l'apparition de l'hyperpigmentation de la langue. [42,43] On n'avait pas constaté d'hyperpigmentation cutanéomuqueuse en dehors de la langue, cette localisation préférentielle pourrait être due probablement à l'hypervascularisation de celle-ci. Les particularités de notre observation étaient l'atteinte de la muqueuse linguale avec une distribution diffuse et homogène (une atteinte extensive n'a pas été rapportée dans les cas de la littérature) sans l'atteinte des autres muqueuses, la régression complète et spontanée de l'hyperpigmentation après l'arrêt de l'IFN avec un recul de un an. L'hyperpigmentation de la langue secondaire au traitement par l'interféron pégylé doit être ajoutée aux effets secondaires du traitement et bien évidemment recherchée par le clinicien. Des manifestations cutanées comme la sarcoïdose n'a été recensé dans notre série.

CONCLUSION

Notre travail est original car il rapporte les résultats de la première étude prospective marocaine sur les manifestations cutanées des traitements de l'HVC en corrélation avec les données épidémiologiques, virologiques et histologiques. Ces manifestations cutanées étaient très fréquentes dans notre série, elles ont été surtout observées avec une variation statistiquement significative chez les patients qui avaient une charge virale élevée, également chez les sujets âgés de plus de 60 ans et enfin chez ceux qui avaient une hépatite virale C de génotype 1, ceci est en rapport peut être avec la durée du traitement suffisamment longue pour les patients de génotype 1, qui est de 48 semaines et de 12 semaines pour les génotypes 2. Ces divers effets secondaires peuvent modifier considérablement la qualité de vie des patients, ceci suppose que ces derniers surtout si ils sont des sujets âgés et qui sont de génotype 1 doivent être prévenus de ces manifestations, car ils seront mieux acceptés s'ils sont expliqués et pris en charge précocement, permettant ainsi une réponse favorable au traitement et une optimisation de la réponse virologique prolongée.

Chez nos patients on obtenu une négativation de la charge virale avec une différence statistiquement significative. Est-ce que le fait de développer ces effets cutanées secondaires au traitement antiviral peut t'il être un facteur prédictif d'une réponse favorable au traitement?

REFERENCES

1. 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* 57 (2009) 368-372.
2. Flaviviridae,F : Le virus de l'hépatite C. Mammette A, editor. *Virologie médicale*. 2002. 329-52.
3. 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.
4. 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.
5. Pol,S, Marcellin,P. Management of chronic hepatitis C in 2008. *Gastroenterol Clin Biol* (2008); 32 ,S71-S73
6. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi V, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:958-965.
7. 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.

8. 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.
9. 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.
10. 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
11. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirine as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-1492.
12. 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.
13. Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Liozon E, Denes E, Soria P, Bouyssou-Gauthier ML et al. Réactions cutanées ou nécrose à l'interféron alpha: peut-on reprendre l'interféron? À propos de six cas. *Rev Med Interne* 2000; 21: 756-63.

14. Gallina K, Brodell RT, Naffah F, Nedorost S. Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 63-7.
15. Bessis D, Charron A, Rouzier-Panis R, Blatiere V, Guilhou JJ, Reynes J. Necrotizing cutaneous lesions complicating treatment with pegylated interferon alfa in an HIV-infected patient. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 99-102.
16. 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.
17. 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
18. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J* 2000; 76: 365-367.
19. 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
20. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha -2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy* 2005;51 : 167-169

21. Gannes GC, Ghoreishi M, Pope J, et al. Psoriasis and pustular dermatitis triggered by TNF- α inhibitors in patients with rheumatologic conditions. *Arch Dermatol* 2007; 143: 223-231
22. Ketikoglou I, Karatapanis S, Elefsiniotis I, Kafiri G, Moulakakis A. Extensive psoriasis induced by pegylated interferon alpha-2b treatment for chronic hepatitis B. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 107-9.
23. E. Ladoyanni, R. Nambi. Psoriasis exacerbated by interferon-alpha in a patient with chronic myeloid leukaemia. *J Drug Dermatol* , 2005; 4: 221-2
24. Seckin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol* 2004; 21: 577-9.
25. Frankel.A, Van Voorhees.S, Hsu.S, Korman.N, Lebwohl.M , Bebo.F, Gottlieb.A, Treatment of psoriasis in patients with hepatitis C: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:1044-55
26. Hamadah I, Binamer Y, Sanai FM, Abdo AA, Alajlan A. Interferon-induced vitiligo in hepatitis C patients: a case series. *In J Dermatol* 2010, 49, 829-833
27. Tomasiewicz K, Modrzewska R, Semczuk G. Vitiligo associated with pegylated interferon and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C: a case report. *Adv Ther* 2006; 23: 139-142.

28. Primo J, Merino C, Gómez Belda AB . Vitiligo and alopecia in patients with chronic hepatitis C treated with alpha interferon associated or not with ribavirin. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 362–363.
29. Simsek H, Savas C, Akkiz H, Telatar H. Interferon induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology* 1996; 193: 65–66.
30. Nouri K, Busso M, Machler BC. Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C. *Cutis* 1997; 60: 289–290.
31. Onishi S, Nagashima T, Kimura H, Matsuyama Y, Yoshio T, Minota S. Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome induced in a case by interferon- α used for the treatment of hepatitis C. *Lupus* (2010) 19, 753–755
32. Ionescu C, Micu L, Constantinescu I, Hortopan M, Ursaciuc C, Voiculescu M. Prolonged Treatment with Interferon Alpha and Peginterferon Induces Rheumatoid Arthritis Syndrome and Erythema Nodosum. *J Gastrointestin Liver Dis* June 2008 Vol.17 No 2, 211–212
33. Kropp JD, Algermisen B, Buck S. A pilot study on the effects of interferon alpha in atopic eczema. *Hautarzt* 1994;45:225–7.
34. Detmar U, Agathos M, Nerl C. Allergy of delayed type to recombinant interferon alpha 2c. *Contact Dermatitis* 1989;20:149–50.

35. 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.
36. Tosti A, Miscilali C, Bardazi F. Telogen effluvium due to recombinant alpha-2b interferon. *Dermatology* 1992;184:124-5.
37. Lanigan SW. Straight hair associated with interferon alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol*. 2002 Aug;147(2):392-3.
38. Misery L. Diffuse hypertrichosis in the course of hepatitis C treatment by IFNalpha and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res* 2002; 22: 881-2.
39. 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, Volume 60, number 5: 882-883
40. 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.
41. 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.

42. 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
43. Gurguta C, Kauer C, Bergholz U, Formann E, Steindl-Munda, Ferenci P. Tongue and skin hyperpigmentation during PEG-interferonalpha/ ribavirin therapy in dark-skinned non-Caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006;101:197-8.