

**UNIVERSITÉ MOHAMMED V-RABAT
FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT**

ANNEE : 2017

THÈSE N° :101

**INDICATIONS DES INTERFÉRONS EN
DERMATOLOGIE PÉDIATRIQUE
ET LEURS EFFETS INDÉSIRABLES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mme Meryem KABBAJ

Née le 07 Octobre 1991 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Interféron–dermatologie–pédiatrie–applications thérapeutiques–
effets secondaires.

JURY

Mr. A.BENTAHILA

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

Mme. F.JABOUIRIK

Professeur de Pédiatrie

RAPPORTEUR

Mme. S.EL HAMZAOUI

Professeur de microbiologie

JUGES

Mme. S.TELLAL

Professeur de biochimie

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا

عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ

الْحَكِيمُ (البقرة: من الآية 32)

اللَّهُمَّ إِنَّا نَسْأَلُكَ عِلْمًا نَافِعًا وَقَلْبًا

خَاشِعًا وَيَقِينًا حَادِقًا وَشِفَاءً مِنْ

كُلِّ دَاءٍ وَسَقَمٍ.





**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUAZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
--------------------------------	-----------------------

Pr. DAFIRI Rachida

Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation



Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine

Radiothérapie

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie



Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*

Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**

Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar

Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-physiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie

Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam

Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique



Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOURIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie



Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie

Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad

Gastro entérologie
Anatomie pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique.
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique

Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie



Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**

MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Généologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique



*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*



Je dédie cette thèse ...

*A
Allah
Tout puissant
Qui m'a inspiré
Qui m'a guidé dans le bon chemin
Je vous dois ce que je suis devenu
Louanges et remerciements
Pour votre clémence et miséricorde*



A la mémoire de ma mère

*Aucun mot ne pourra exprimer ma grande tristesse en ton
absence*

*Je te remercie énormément pour tout ce que tu as fait
pour moi depuis ma naissance.*

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'as toujours
entouré,*

*Pour le sacrifice et le dévouement dont tu as toujours fait
preuve,*

*Pour les encouragements sans limites que tu n'as pas cessé de
manifeste jusqu'à ton dernier souffle,*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments
profonds*

d'amour, de respect et de reconnaissance.

Tu me manques beaucoup,

J'espère que tu es fière de moi

Je t'aime



A mon cher père

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fier et heureux de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal.

*Grâce à ta bienveillance,
à ton encouragement et à ta générosité,
j'ai pu terminer mes études dans l'enthousiasme.
Toutes les encres du monde ne me suffiraient pas pour
t'exprimer
mon immense gratitude et mon profond amour.
Que ce travail puisse être le fruit de tes efforts et de tes
sacrifices.*

*Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que
tu m'as donné.*

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime



A mon cher mari Mehdi

*Aucun mot ne pourra exprimer mon grand amour pour toi
Merci pour ton soutien et tes encouragements
Que Dieu te garde pour moi*

A mes chers frères Youssef et Soufiane

*Que Dieu protège notre union et exhausse vos espoirs.
Veuillez accepter cette dédicace comme l'expression de mon
fort et inlassable attachement.*



A ma grand-mère maternelle

*Pour l'affection, la tendresse et l'amour dont tu m'as
toujours entouré.*

*Pour l'encouragement sans limites que tu ne cesses de
manifeste.*

*Aucun mot, aucune phrase ne peut exprimer mes sentiments
profonds d'amour, de respect et de reconnaissance.*

A la mémoire de mon grand-père maternel

A la mémoire de mes grands-parents paternels

A mes tantes et mes oncles

A mes cousins et cousines

*Veillez trouver dans ce modeste travail
L'expression de mon affection la plus sincère.*



Aux familles KABBAJ et BOUCHOU

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère. Avec tous mes vœux de bonheur et santé.

A tous ceux ou celle qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail





REMERCIEMENTS

***A notre maître et Président de thèse
Monsieur Le Professeur ABDELALI BENTAHILA
Chef de Service de Pédiatrie IV HER.***

*Vous nous faites le très grand honneur de présider
ce jury de thèse. Nous vous remercions de nous
avoir permis de réaliser ce travail. Vos qualités
professionnelles
et votre rigueur sont pour nous des exemples à suivre.
Veuillez trouver, cher maître, dans ce modeste travail,
l'expression de ma très haute considération
et ma profonde gratitude.*



***A notre maître et rapporteur de thèse
Madame Le Professeur JABOUIRIK Fatima
Professeur à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Pédiatre-HER***

*Merci pour vos encouragements, vos conseils et votre
investissement
dans ce travail. Votre esprit novateur et votre tempérament
enthousiaste sont sources d'inspiration pour moi.
Que ce travail soit le témoignage de ma reconnaissance
et de ma plus grande admiration.
J'ai eu beaucoup de plaisir à travailler sous votre direction
pour la concrétisation de ce travail.*



***A notre Maître et Juge de thèse
Professeur Saida TELLAL Professeur
De Biochimie C.H.U Ibn Sina Rabat***

*Nous sommes très heureux de l'honneur que vous nous
faites en acceptant de juger notre travail.*

*Votre présence est pour nous, l'occasion de vous exprimer
notre admiration de votre grande compétence professionnelle
et de votre généreuse sympathie.*

*Soyez assurée de notre reconnaissance et notre profond
respect.*



*A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur EL HAMZAOUI Sakina
Professeur de Microbiologie
Chef de Service à l'HMIMV de Rabat*

*Permettez nous de vous remercier pour avoir
si gentiment accepté de faire partie de nos juges.
En dehors de vos connaissances claires et précises,
dont nous avons bénéficié, vos remarquables qualités
humaines et professionnelles méritent toute admiration
et tout respect.*

*Veillez trouver ici le témoignage respectueux
de notre reconnaissance et admiration.*



LISTE DES ABREVIATIONS :

ADN	: acide désoxyribonucléique
ALAT	: alanine aminotransférase
ARN	: acide ribonucléique
AMP c	: adénosine monophosphate cyclique
Anti JO	: anticorps antisynthétase
Anti SCL70	: anticorps anti centromère
Anti SSA/SSB	: groupe particulier des anticorps antinucléaires
ASAT	: asparate aminotransférase
ATCD	: antécédent
CD4/CD8	: cluster de différenciation
CMH	: complexe majeur d'histocompatibilité
CPA	: cellule présentatrice d'antigène
ECG	: électrocardiogramme
EPP	: électrophorèse des protéines plasmatiques
GMP c	: guanosine monophosphate cyclique
HLA	: antigène des leucocytes humains
HPV	: Papillomavirus humain
HTA	: hypertension artérielle
ICAM1	: molécule d'adhésion intercellulaire
IDM	: infarctus du myocarde
IDR	: intra dermo réaction à la tuberculine
IFN	: interféron
IL	: interleukine

IM	: intramusculaire
IRM	: imagerie par résonance magnétique
J	: jour
Jak	: Janus kinases
KD	: kilo Dalton
LEF	:Lupus engelure familial
MART1 / MELAN	: antigène de différenciation mélanocytaire
MB	: Maladie de BEHCET
MMP9	: métallo protéase matricielle
MSH	: hormone stimulatrice des mélanocytes
MUI	: million d'unité
Mx	: protéine à localisation subcellulaire ou cytoplasmique
NB	: noté bien
NFS	: numération formule sanguine
NK	: Natural killer
NO	: oxyde nitrique
PDGF	: facteur de croissance des plaquettes déviées
PEG	: pégylé
PKR	: protéine kinase dépendante de l'ARN double brin
PML	: leuco encéphalopathie multifocale progressive
SAVI	: Sting associated vasculopathy with onset in the infancy
SNC	: système nerveux central
SRE	: région interféron sensitif réponse élément
STAT	: signal de la transduction et de l'activation de la transcription
STING	: Stimulator interferon gene
TGF	: facteur de croissance transformant

TH1	: lymphocyte T helper 1
TNF	: facteur de nécrose tumorale
TP	: taux de prothrombine
TSH	: thyroïdostimuline
TYK	: kinase intervenant dans transmission des signaux de l'IFN type I
VS	: vitesse de sédimentation
α	: alpha
β	: beta
δ	: delta
ω	: oméga
ζ	: zêta

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau 1 : Différents types d'IFN

Tableau 2 : Quelques protéines induites par les IFN alpha et beta dans les cellules humaines selon (6)

Tableau 3 : Activités des IFN selon Marcelin (12)

Tableau 4 : Principales activités biologiques des IFN alpha et beta selon (6)

Tableau 5 : Tableau de synthèse des éléments de surveillance cliniques et biologiques lors d'un traitement par IFN

Tableau I : Signes cutanés au site d'injection

Tableau II : Manifestations cutanées générales

Tableau III : Manifestations cutanées à médiation immunologique

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 : Différents rôles de l'IFN

Figure 2 : Configuration spatiale théorique de l'IFN alpha

Figure 3 : Configuration spatiale théorique de l'IFN gamma

Figure 4 : Mécanismes d'action des IFN type I

Figure 5 :A) Verrue de la main chez un enfant de 10 ans + **B)** Image d'une fibroscopie digestive montrant un papillomavirus laryngé juvénile

Figure 6 : Hémangiome infantile chez un nourrisson de 4 mois

Figure 7 : Mélanome juvénile

Figure 8 : Aphtose bipolaire d'un enfant dans le cadre de la maladie de BEHCET

Figure 9: Lupus érythémateux systémique juvénile.

Figure10 : Eczéma atopique chez un nourrisson.

Figure 11: 1) psoriasis des langes + 2) psoriasis en gouttes

Figure 12: les plaques de Morphée au cour d'une sclérodermie juvénile

Figure 13: cicatrices chéloïdes chez une enfant

Figure 14: Mastocytose cutanée chez un nourrisson (aspect de peau en léopard).

Figure 15 : Erythème fugace au niveau du site d'injection des IFN

Figure 16 : Décollement bulleux sur une zone érythémateuse suite à un traitement par IFN

Figure 17 : Mucinose cutanée localisée suite à une injection d'IFN

Figure 18: Coupe histologique d'une mucinose cutanée localisée montrant des dépôts de mucine avec infiltration péri vasculaire inflammatoire

Figure 19 : Ulcération suite à un traitement par IFN

Figure 20 + 21 : Panniculite cytophagique suite à un traitement par IFN

Figure 22: Coupe histologique d'une panniculite cytophagique montrant une panniculite lobaire cytophagique avec fibrose septale

Figure 23+24 : Pyoderma gangrenosum suite à un traitement par IFN

Figure 25 : Coupe histologique d'un pyoderma gangrenosum montrant un infiltrat massif en polynucléaires neutrophiles avec thrombose vasculaire

Figure 26: Pyoderma granulomateux superficiels compliquant une cure d'IFN

Figure 27: Coupe histologique d'un pyoderma superficiels

Figure 28: Prurit compliqué de xérose cutanée chez un nourrisson traité par IFN

Figure 29 : Herpes labial chez un enfant sous traitement par IFN

Figure 30 : Lésions d'hyperpigmentation faciale (image a) et unguéale (image b) compliquant un traitement par IFN

Figure 31 : Coupe histologique d'une lésion hyperpigmentée suite à un traitement par IFN

Figure 32: Rashes cutanés au cour d'un traitement par IFN

Figure 33 : Coupe histologique d'une toxidermie montrant une nécrose kératinocytaire avec une vacuolisation de la membrane basale

Figure 34: Erythème pigmenté fixe suite à un traitement par IFN

Figure 35 : Coupe histologique d'une lésion d'un érythème pigmenté fixe

Figure 36 : Toxidermie bulleuse suite à un traitement par IFN

Figure 37 : Alopécie chez une fille sous traitement par IFN

Figure 38 : Pelade chez un enfant traité par IFN

Figure 39 : Hypertrichose diffuse chez un garçon sous IFN

Figure 40 : Xérostomie suite à plusieurs cures par IFN

Figure 41 : Angiome rubis chez un nourrisson sous IFN

Figure 42 : Télangiectasies éruptives chez une enfant traité par IFN

Figure 43 : Purpura pétéchiale chez un nourrisson sous IFN

Figure 44 : Atrophie blanche sur le bord interne de la cheville droite chez un garçon traité par IFN

Figure 45 : Syndrome de Raynaud compliquant une cure par IFN

Figure 46: Acrocyanose des mains et des pieds chez un enfant sous IFN (A+B)

Figure 47 : Livédo réticulaire induit par une cure d'IFN alpha 2B chez un garçon de 8 ans

Figure 48 : Coupe histologique d'une lésion d'un livédo réticulaire

Figure 49 : Erythème facial dans les suites d'une cure par IFN

Figure 50 : Angioedème compliquant un traitement par IFN

Figure 51: Phénomène de Meyerson observé lors d'une cure par IFN

Figure 52 : Erythème noueux chez une adolescente sous IFN

Figure 53 : Exacerbation d'un psoriasis chez des enfants traités par IFN

Figure 54 : Vitiligo compliquant un traitement par IFN

Figure 55: Dermatomyosite juvénile chez un nourrisson suit à un traitement par IFN alpha

Figure 56: Lupus engelure familial : tuméfactions érythémateuses, inflammatoires et desquamatives des doigts et des orteils.

Figure 57 : Syndrome SIVA : engelures localisées aux niveaux des joues , pointe du nez , mains et pieds.

Figure 58 : Dermatite herpétiforme chez un enfant traité par IFN



SOMMAIRE

I-INTRODUCTION :	1
II- HISTORIQUE DE L'INTERFERON :	2
II A : Découverte de l'interféron :	2
II-B : Découverte des différentes propriétés de l'interféron :	2
III LES INTERFERONS :	3
IIIA : Familles des IFN :	3
IIIA1 : IFN de type 1 :.....	3
IIIA2 : IFN de type 2 :.....	4
IIIA3 : IFN pégylé :.....	4
IIIB : Nature des interférons :.....	4
III C : La synthèse des interférons :.....	6
III-D : Pharmacocinétique des IFN :	8
IV- MECANISMES D' ACTIONS DES IFN :	10
V- Propriétés pharmacologiques des IFN :	12
V-A : Activité antivirale :.....	14
V- B : Activité antiproliférative :	15
V-C : Activité immunomodulatrice :.....	16
V-C-1 : L'immunité humorale :	16
V-C-2 : Immunité à médiation cellulaire :	16
V-D : Autres propriétés de l'IFN :	17
VI- Indications dermatologiques des IFN en pédiatrie :	20
A -Infections à papillomavirus : verrues, condylomes acuminés et papillomatose laryngée :	20
B -Hémangiomes infantiles :	22
C-Mélanome :	24
D -Maladie de BEHCET :	25

VII – CONTRE-INDICATIONS DE L’INTERFERON :	34
VIII- INTERFERON ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :	35
IX – EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES DE L’INTERFERON :	36
IX-A : Effets secondaires cutanés locaux au site d’injection :	37
IX-A-a : Les signes fonctionnels :	37
IX-A- b : Erythème :	38
IX-A-c : Indurations et nodules :	39
IX-A-d : Lésions scléreuses :	40
IX-A-e : Mucinoïse cutanée localisée :	41
IX-A-f : Nécroses et ulcérations :	42
IX-A-g : Panniculites cytophagiques :	46
IX-A-h : Puoderma gangrenosum et pyoderma granulomateux superficiel :	48
IX-A-i : Lésions infectieuses locales :	52
IX-A-j : Vasculite au site d’injection :	52
IX-A-k : Eczéma localisé :	52
IX-A-l : Dépilation au site d’injection :	53
IX-B-a : Les symptômes généraux :	53
IX-B-b : L’interféron et phanères :	66
IX-B-c : Atteintes des muqueuses :	72
IX-C : Induction ou aggravation de dermatose à médiation immunologique :	87
IX-C-a : Réactions immunologiques :	87
IX-C-b : Induction ou exacerbation de psoriasis lors d’un traitement par interféron :	92
IX-C-c : Vitiligo et interféron :	94
IX-C-d : Manifestations cutanées des connectivites induites par l’interféron :....	96
IX-C-e : Dermatoses bulleuses auto-immunes juvéniles et interféron :	101

X- EFFETS SECONDAIRES EXTRA-DERMATOLOGIQUES DES INTERFERONS :	103
X – A : Toxicité biologique :.....	103
X –A -1 : Troubles hématologiques :.....	103
X –A -2 : troubles hépatiques :	103
X–A-3 : Troubles glycémiques :.....	103
X–A -4 : Dyslipidémies :	104
X-A-5 : Dysthroidies :.....	104
X-A-6 : Anomalies de la fonction rénale et de l’ionogramme :	104
X-A-7 : Production d’anticorps anti-interféron :	104
X-A-8 : Autres anticorps pouvant apparaitre sous traitement par interféron : ...	105
X –B : Les manifestations cliniques extra dermatologiques des effets <i>secondaires de l’interféron</i> :	105
X-B-1 : Le syndrome pseudo-grippal :	105
X –B -2 : les troubles gastro-intestinaux :.....	106
X –B–3 : Troubles neuro-psychiatriques :	106
X–B–4 : les troubles cardiovasculaires :.....	107
X–B-5 : les manifestations neurosensorielles :.....	107
X-B–6 : Les troubles auto-immuns :.....	108
X – C : Tableau de synthèse des éléments de surveillance clinique et biologique lors d’un traitement par interféron : (<i>Tableau 5</i>)	110
XI- CONCLUSION.....	111
XIII – RESUMES :	115
XII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	118

I-INTRODUCTION :

Les interférons sont des cytokines humaines connues depuis près de 50 ans et utilisées en thérapeutique depuis environ 15 ans. Doués de propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices, leur domaine d'application s'étend principalement aux champs de la dermatologie, de l'hématologie et de la gastroentérologie.

Il est vite apparu qu'il existait, non pas un, mais plusieurs types d'interférons qui constituent une famille ou classes de cytokines. Actuellement les IFN sont considérés comme des facteurs essentiels de l'immunité innée (IFN α , IFN β) et de l'immunité adaptative (IFN γ). Les voies des interférons sont de mieux en mieux appréhendées et s'avèrent activées dans de nombreuses affections telles que les processus de défense contre les infections virales ou bactériennes, certaines tumeurs solides et hémopathies malignes. Ces voies d'activation sont également sollicitées dans certaines maladies auto- immunes : le syndrome de Sjögren et plus récemment certaines polyarthrites rhumatoïdes de l'enfant.

Les effets secondaires de l'interféron sont fréquents mais non graves, et ils disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

Ce présent travail regroupe la plupart des études scientifiques rapportées à ce jour en matière d'interféron notamment ses principales indications en dermatologie pédiatrique et ses effets indésirables.

II- HISTORIQUE DE L'INTERFERON :

II A : Découverte de l'interféron :

En 1957, Isaac et Lindemann ont montrés qu'il existait dans le surnageant de culture de cellules amniotiques de poulets infectées de virus influenza, une substance capable de conférer à d'autres cellules saines une protection contre l'infection virale. De cette capacité " d'interférence virale ", découlant ainsi le nom d'interféron.

II-B : Découverte des différentes propriétés de l'interféron :

Les différentes études de recherche fondamentale ont depuis montrés qu'il existait non pas un seul, mais plusieurs types d'IFN et que les IFN étaient des cytokines naturelles à propriétés biologiques communes : inhibition de la réplication virale (action antivirale), inhibition de la réplication cellulaire et induction de l'apoptose, (action antiproliférative) et modulation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale (action immunomodulatrice).

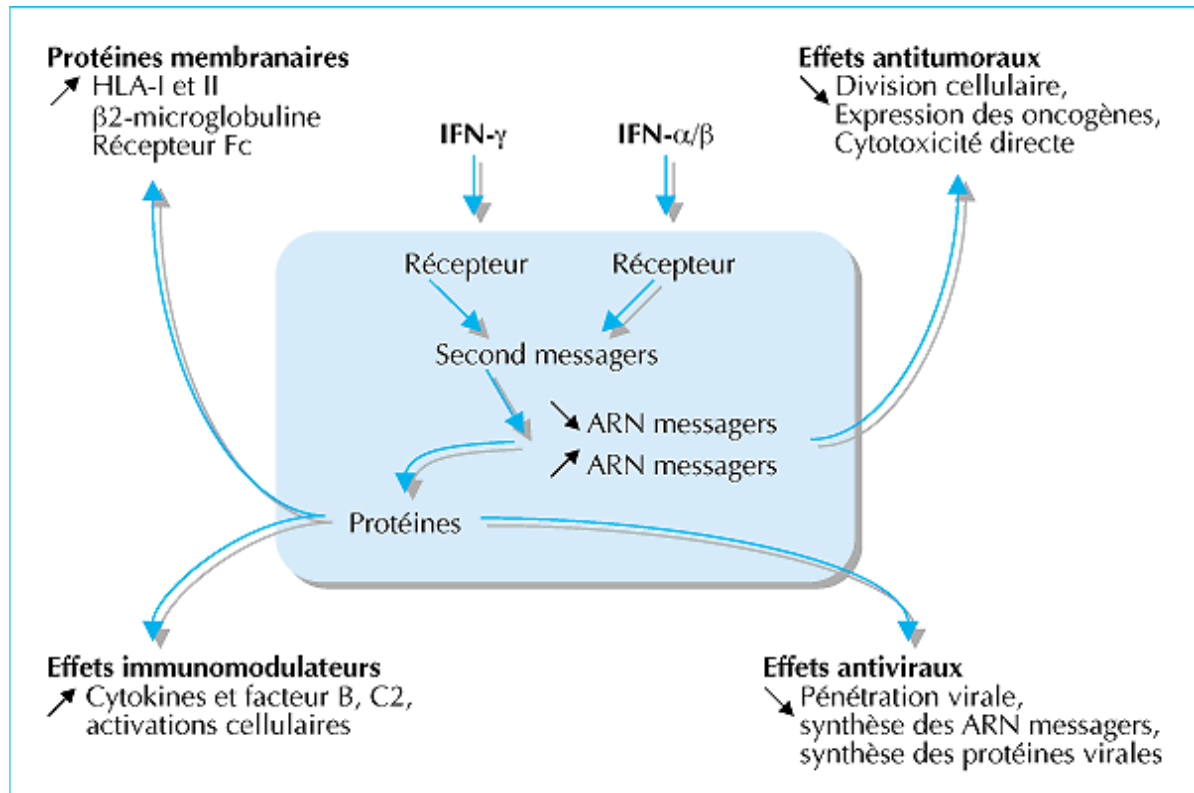


Figure 1 : Différents rôles de l'IFN

III LES INTERFERONS :

IIIA : Familles des IFN :

IIIA1 : IFN de type 1 :

Ils comprennent les IFN α , β , δ , ω et ζ . Leurs gènes de structure sont situés sur le bras court du chromosome 9.

L'interferon ω est un IFN embryonnaire sans fonction clinique démontrée. Les IFN δ et ζ sont retrouvés respectivement chez le porc et les ruminants mais sont absents chez l'homme.

IIIA2 : IFN de type 2 :

Ils comprennent uniquement l'IFN γ (qui a peu d'homologie avec les autres IFN). Son gène de structure est localisé sur le bras long du chromosome 12.

IIIA3 : IFN pégylé :

La pégylation, adjonction de polyéthylène glycol ou macrogol (PEG) à une molécule, permet de modifier la pharmacologie de cette molécule ; Appliquée aux IFN, la pégylation a permis le développement de deux formes pégylées : l'IFN alpha 2b conjugué à une PEG de linéaire de faible masse relative, et l'IFN alpha 2a conjugué à une PEG de 40 KD.

⇒ En pratique l'étude se limitera aux interférons α , β , γ qui ont seuls, une implication thérapeutique chez l'homme.

Les principaux rôles de la pégylation sont :

Diminution de la clairance rénale

Augmentation de la concentration plasmatique en IFN

Prolongation de la demi-vie des IFN

Diminution de l'antigénicité des IFN

⇒ Amélioration de l'efficacité de L'interféron

IIIB : Nature des interférons :

Ce sont des protéines glycosylées à l'exception de l'IFN α .

*La famille des interférons α est constituée d'un peu moins d'une vingtaine de protéines codées par des gènes non alléliques (chromosome 9) avec une forte homologie (d'environ 80%). Ce sont des protéines faites de 165 à 172 acides aminés. Il est possible que les multiples interférons α ne jouent pas tous le même rôle (cette question reste actuellement à l'étude).

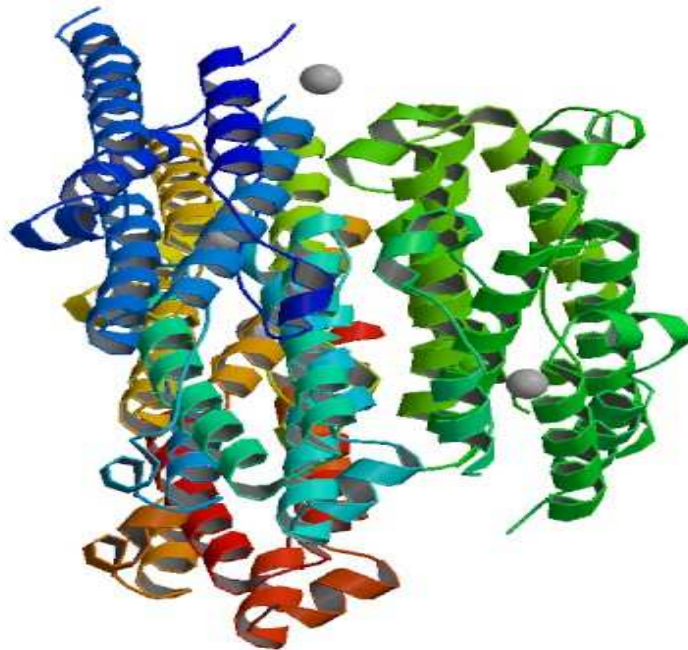


Figure 2 : Configuration spatiale théorique de l'IFN α

- L'interféron β constitue une seule famille codée par un seul gène de chromosome 9 qui présente une homologie d'environ 20 à 30% avec l'interféron α . Il comporte environ 166 acides aminés.
- L'interféron γ est également codé par un seul gène (sur le chromosome 12), totalement distinct des deux précédents. Il est constitué de 143 acides aminés.

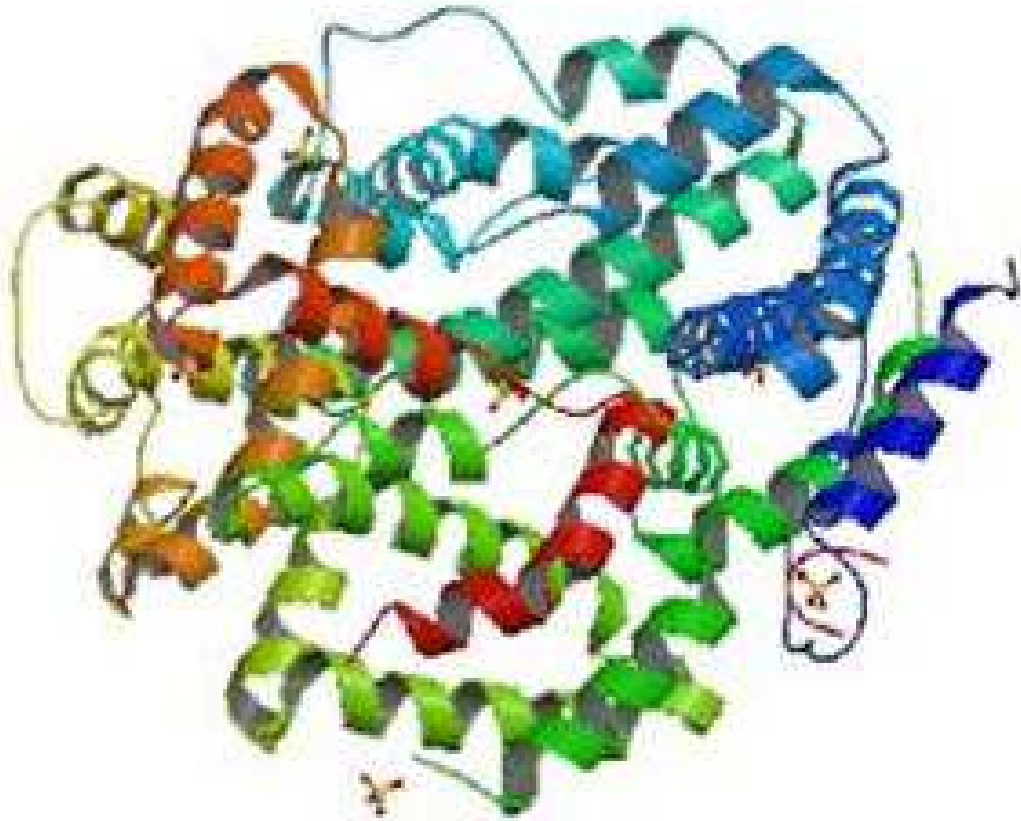


Figure 3: Configuration spatiale théorique de l'interféron γ

III C : La synthèse des interférons :

Les interférons α et β peuvent être produits par toutes les cellules de l'organisme, mais

- L'interféron α est principalement sécrété par les lymphocytes et les monocytes-macrophages.
- L'interféron β par les cellules épithéliales, les fibroblastes et monocytes-macrophages.

- L'interféron γ par les lymphocytes T (CD4+TH1 et CD8+) et les lymphocytes (Natural killers).

La production spontanée des interférons est relativement réduite ; en revanche, en réponse à différents stimuli, cette sécrétion devient plus importante :

*Le virus (à ARN plus qu'à ADN), des microorganismes (protozoaires), et bactéries intracellulaires (*Listeria monocytogene*, mycoplasme, etc.), d'autres cytokines et des facteurs de croissance induisent la sécrétion des interférons α et β .

* L'interféron γ , quant à lui, semble stimulé par des antigènes bactériens (exemple : entérotoxine A du staphylocoque), des cytokines, des mitogènes et composés chimiques (comme les esters du phorbol) Cette sécrétion est très précoce et diminue avec l'arrêt du stimulus . Une fois produits, les interférons sont excrétés dans le liquide extracellulaire et vont se fixer sur des récepteurs spécifiques qui sont situés à la surface de la membrane cellulaire.

Tableau 1. Interférons humains

	alpha	Interféron bêta	gamma
Localisation chromosomique du ou des gènes	9 (21 gènes)	9 (1 gène)	12 (1 gène)
Localisation chromosomique du récepteur	21	21	6
Nombre d'acides-amino	165-166	166	143
Cellules productrices	Monocytes Lymphocytes B	Fibroblastes	Lymphocytes T
Inducteurs	Virus	Acides nucléiques Poly I, C Virus	Antigènes Mitogènes

Tableau 1 : Différents types d'IFN

III-D : Pharmacocinétique des IFN :

Les interférons sont administrés par voie parentérale : intraveineuse, sous-cutanée et intra musculaire :

- Voie intraveineuse : la liaison cellulaire et le catabolisme surviennent simultanément. Les demi-vies de formes naturelles et recombinantes d'interféron α par voie intraveineuse sont respectivement de 1,5 et de 1 à 2 heures. Pour l'interféron β , elle est d'environ 13 minutes et de 30 minutes de l'interféron γ . Mais les concentrations sériques varient beaucoup d'un individu à l'autre.

- Voie intramusculaire et sous-cutanée :

La biodisponibilité est d'environ 80% pour l'interféron α , 50% pour l'interféron β et de 30 % à 70 % pour l'interféron γ . Les concentrations

sériques maximales sont obtenues entre 3 et 6 heures pour la voie IM, 6 à 8 heures pour la voie sous cutanée. L'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée.

⇒ Un faible taux se lie aux cellules endothéliales, parenchymateuses et aux leucocytes circulants.

⇒ Le passage transcapillaire est régulé par la pression plasmatique et se fait en très grande partie dans le foie, la moelle osseuse et la rate ; aux niveaux rénal, cutané et intestinal, il est assez faible et presque inexistant aux niveaux pulmonaire, osseux et cérébral. Aux niveaux des cellules tumorales, Le passage de l'interféron est variable et non prévisible.

⇒ L'élimination rénale sous forme d'acides aminés libres pour les interférons α et β , l'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires. En revanche, l'interféron γ est catabolisé et éliminé principalement par le foie.

- Les autres voies d'administration sont plus marginales : injections intra-lésionnelles, aérosols et applications locales. L'administration orale est impossible du fait de la dégradation protéolytique digestive.

Parmi les voies d'administration possibles, les voies sous-cutanées et intramusculaires semblent les plus efficaces.

Les protocoles d'administration (dose et durée optimale du traitement) sont différents selon les molécules et les indications et sont encore pour certaines en cours d'évaluation.

La réponse antiproliférative paraît directement liée à la dose d'interféron, alors que l'action immunomodulatrice semble apparaître pour de faibles concentrations.

IV- MECANISMES D' ACTIONS DES IFN :

Les IFN alpha et béta exercent leurs actions à partir d'un récepteur spécifique situé à la surface de la membrane cellulaire ce qui explique que leur spectre d'activité soit globalement comparable. Ce sont des promoteurs de l'immunité cellulaire.

IL existe un récepteur commun pour les IFN alpha et beta .

L'IFN intervient probablement dans la maturation des cellules présentatrices de l'antigène professionnelles comme les cellules dendritiques. Par ailleurs, il favorise l'immunité de type auxiliaire TH1 en étant antagoniste in vitro des cytokines TH2 (IL4 et IL 5) et synergiques de l'IL 12. De façon cohérente l'IFN alpha est indispensable à la génération des lymphocytes T cytotoxiques dans certains modèles tumoraux.

Le récepteur des IFN de type I est rendu fonctionnel après l'interaction avec le ligand par l'association d'au moins deux sous unités. Le récepteur est composé d'au moins deux chaînes l'IFN AR 1 pour l'IFN alpha (glycoprotéine de 557 acides aminés possédants 15 sites potentiels de glycosylation aboutissant à une protéine de 110 KD) et l' IFN AR 2 pour l' IFN alpha et beta (IFN AR 2a , b ,c) et probablement d'une troisième chaîne. Les IFN ont besoin du chromosome 21 pour développer leur action. Le tableau 2 mentionne quelques protéines dont la synthèse est induite ou augmentée suite à l'interaction de l'IFN alpha et beta avec le récepteur.

La fixation des IFN de type I active un certain nombre de relais intracellulaires. La transmission des signaux fait intervenir des kinases de la famille des Janus kinases (Jaks): Jak 1, Jak 2 et Tyk 2. Leurs substrats

spécifiques sont des facteurs de transcriptions de la famille du signal transducers and activators of transcription (STAT) présents dans le cytoplasme sous une forme latente non phosphorylée inactive. Ces protéines phosphorylées se multimérisent, puis sont acheminées dans le noyau et stimulent les gènes contenant la région *interferon sensitif response element (SRE)* au niveau de leur promoteur. La synthèse des protéines antivirales peut alors débuter.

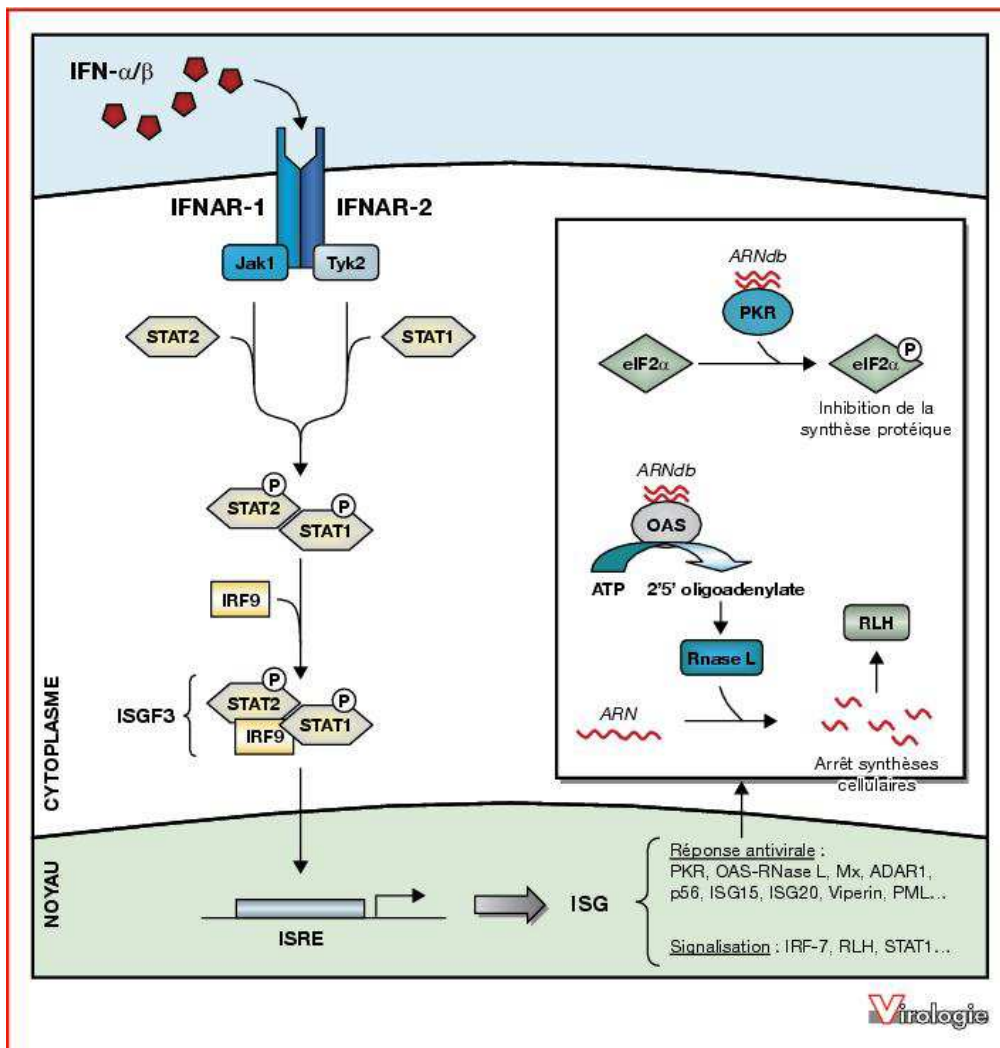


Figure 4 : Mécanismes d'action des IFN type I

La transmission du signal de l'IFN de type II nécessite l'activation des tyrosines kinases Jak 1 pré associée à la chaîne IFN GR 1 et Jak 2 pré associé à la chaîne IFN GR 2 du récepteur.

Le récepteur de l'IFN gamma est différent, ceci expliquerait que le type de message délivré par l'IFN gamma ne soit que partiellement comparable à celui des IFN alpha et beta. L'IFN a essentiellement des propriétés immunomodulatrices et peu d'actions cytostatiques directes sur les cellules tumorales.

V- PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES IFN :

Les IFN alpha et beta se lient à des récepteurs à la surface cellulaire ce qui active une cascade de réactions et l'activation de nombreux gènes (Tableau 2).

Tableau 2 : Quelques protéines induites par les IFN alpha et beta dans les cellules humaines selon (6). Non exhaustif

Protéine	Taille KDa	Localisation chromosomique	Fonction ou activité
2-5 A synthétases	100 69 46 40	- - 12 12	Antivirale ; autre, épissage
P1 kinase	68	-	Inhibition de la traduction de l'ARN m viral
M x A	76	21	Antivirale
M x B	73	21	?
GBP-1	67	-	Protéine G
Protéine 17Kda	17	-	Inhibition de la réplication cellulaire
MHC classe 1	45	6	Régulation de la réponse immune
Béta 2 micro globuline	12	15	Régulation de la réponse immune
MHC classe 2	24-33	6	Régulation de la réponse immune
Indoléamine 2,3 dioxygénase	42	-	Dégradation du tryptophane
Métallothionéine	-	16	Affiné pour les métaux lourds

Kda : Kilo-Dalton ; Mxa et Mxb : protéine à localisation subcellulaire ou cytoplasmique ; MHC : système majeur d'histocompatibilité

Les IFN alpha et beta ont une action antivirale, immunomodulatrice et antitumorale (12).

Tableau 3 : Activités des IFN selon Marcelin (12)

Activité	IFN alpha	IFN beta	IFN gamma
Antivirale	+++	++	+
Immunomodulatrice	+	+	+++
Antitumorale	++	++	++

V-A : Activité antivirale :

C'est la première activité biologique reconnue pour l'IFN alpha et beta. Il s'agit de la défense naturelle contre les infections virales. L'IFN induit ses diverses activités biologiques en augmentant l'expression dans la cellule de plus de 200 protéines. Le rôle de la plupart de ces protéines n'est pas encore complètement élucidé. L'expression de certaines enzymes est directement impliquée dans le mécanisme d'action antivirale de l'IFN : c'est la protéine kinase p68 dépendante de l'ARN double brin (PKR), le système de 2'-5' oligoadénylate synthétase / Rnase L capable de dégrader l'ARN viral et certaines formes de protéines Mx (famille de protéine à localisation sub-cellulaire nucléaire ou cytoplasmique) ; ce qui entraîne l'inhibition de la réplication du virale. Cependant, L'invalidation des trois gènes *PKR*, *Rnase L* et *Mx* ne suffit pas à abolir complètement la réponse antivirale de l'IFN alpha suggérant l'implication d'autres gènes dans la réponse virale .Des données récentes montrent que la promyelocytic leukaemia (PML) (Protéine induite par l'IFN) est responsable de certains effets antiviraux de cette cytokine. In vitro le PEG IFN alpha 2a aurait une activité antivirale augmentée de 12 à 135 fois (2). L'effet

antiviral est transitoire et dose dépendant. L'IFN alpha induit la production intracellulaire d'un certain nombre de facteurs régulateurs de la transcription génique. Ces protéines intracellulaires sont capables de se fixer sur certaines régions spécifiques du génome. Elles peuvent ainsi soit activer l'expression des gènes situés en aval de ces régions de contrôle, soit inhiber l'expression d'autres gènes.

V- B : Activité antiproliférative :

Cette action correspond à l'inhibition de l'expression d'un certain nombre de gènes impliqués dans les mécanismes normaux de la prolifération cellulaire. L'IFN agit à la fois sur les cellules normales et les cellules tumorales et allonge toutes les phases du cycle cellulaire. L'IFN gamma a une action antiproliférative, il stimule l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de type I et II et légèrement les lymphocytes *Natural killer* (NKiller).

l'IFN « exogène » a des effets sur l'IFN gamma. Il inhibe la production d'IFN gamma par les cellules T activées, les macrophages et les monocytes. Il se lie aux cellules présentant l'antigène (CPA) en réduisant leur aptitude à présenter l'antigène au lymphocyte T *helper*. L'IFN inhibe l'expression (médiée par l'IFN gamma) des molécules HLA II à la surface des cellules présentatrices d'antigène et lève l'inhibition (médiée par l'IFN gamma) de l'activité des cellules T suppressives.

L'IFN inhibe les métalloprotéases matricielles (gélatinase B ; MMP9) en se liant aux cellules endothéliales de la barrière hémato-encéphalique et ainsi empêche la fixation des molécules d'adhésion ce qui facilite la migration des

cellules T à travers cette dernière. Les lymphocytes T helper ne peuvent plus pénétrer la barrière hémato-encéphalique.

V-C : Activité immunomodulatrice :

Cette action porte essentiellement sur l'immunité cellulaire en augmentant l'activité des cellules N Killer et des macrophages.

V-C-1 : L'immunité humorale :

Les IFN induisent une modulation de la production des cytokines avec inhibition des cytokines pro-inflammatoires et stimulation des cytokines inhibitrices et anti-inflammatoires. Ils augmentent la synthèse d'Immunoglobuline à faible dose. Ils inhibent la sensibilité retardée, augmentent le nombre de récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et la cytotoxicité dépendante des anticorps. Enfin ils majorent la sécrétion d'histamine par les basophiles. Les IFN peuvent inhiber des cytokines pro-inflammatoires comme le TNF alpha, la lymphotoxine, l'interleukine 8 et stimuler l'IL 10. L'IFN participe au control de la réaction dysimmunitaire pathogène.

V-C-2 : Immunité à médiation cellulaire :

L'IFN induit l'expression des antigènes de l'hôte (antigène HLA de classe I) à la surface des cellules infectées. Ceci permet une meilleure reconnaissance des cellules infectées par le système immunitaire (Lymphocytes T cytotoxique) et facilite leur destruction. Il y a une amélioration de l'activité phagocytaire des macrophages avec augmentation de la cytotoxicité spécifique des lymphocytes pour les cellules cibles. L'IFN inhibe la réaction du greffon contre l'hôte, et le nombre de récepteurs du TNF (14). L'activité cytotoxique s'exerce par

l'intermédiaire des mécanismes anti-prolifératives ou par action indirecte sur les cellules grâce à la stimulation des défenses immunitaires ou à des changements dans les interactions de cellules hôtes non immunitaires avec les cellules tumorales. L'IFN augmente l'activité des lymphocytes N Killer. Le PEG IFN alpha 2a aurait une activité antitumorale multipliée par 18 (2).

V-D : Autres propriétés de l'IFN :

Il a été constaté une diminution modérée de la prothrombine et une augmentation du temps de thromboplastine activée.

Enfin a été décrite une augmentation de la production de facteurs neurotrope, tels que le *nerve growth factor* (NGF), qui favorisent la survie et la différenciation des oligodendrocytes ainsi que la récupération axonale.

Tableau 4 : Principales activités biologiques des IFN alpha et beta selon (6)

Activité antivirale	Dirigée contre tous les virus .En général les virus à ARN sont plus sensibles que les virus à ADN. Certains virus (adénovirus, poliovirus, virus de l'hépatite B) ont développé des mécanismes plus ou moins efficaces pour échapper à l'activité antivirale.
Activité anticellulaire	Inhibition de la réplication de certaines cellules normales ou cancéreuses y compris des cellules du système hématopoïétique. Cette activité explique partiellement l'activité antitumorale des IFN alpha et beta.
Modulation de l'expression des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité	Un des mécanismes responsables de l'activité immunomodulatrice des IFN alpha et beta. La modulation de l'expression des antigènes CMH de type II est surtout une fonction de l'IFN gamma
Stimulation de l'activité des macrophages	Contribue à l'activité antivirale, antitumorale et antiparasitaire

Stimulation des cellules <i>natural killer</i>	Les cellules <i>natural killer</i> jouent un rôle important dans la défense antitumorale .les IFN alpha et beta contribue à l'activité antitumorale de ces IFN ;
Effets sur l'hypersensibilité de type retardée	L'hypersensibilité de type retardée est un phénomène d'immunité cellulaire, important dans l'immunité antivirale, antiparasitaire et antitumorale. Les IFN alpha et beta peuvent soit stimuler soit inhiber cette activité, selon le moment de leur action.
Activité antitumorale	La croissance de certaines tumeurs est ralentie ou inhibée par les IFN alpha ou beta. Le mécanisme de cette activité est complexe et fait appel à la fois aux effets sur le système immunitaire et à des effets directs sur la cellule cancéreuse comme par exemple, l'effet antiprolifératif, ou dans certains cas la stimulation de la différenciation.

VI- INDICATIONS DERMATOLOGIQUES DES IFN EN PEDIATRIE :

A -Infections à papillomavirus : verrues, condylomes acuminés et papillomatose laryngée :

Les papillomavirus humains (HPV) sont des virus nus à ADN circulaire qui infectent exclusivement les épithéliums cutanés et muqueux. Ils sont retrouvés de façon ubiquitaire dans les tissus humains et sont responsables d'un certain nombre de cancer.

Les infections à papillomavirus sont devenues très fréquentes en ces dernières années, surviennent très tôt dans l'enfance et le plus souvent de façon transitoire en raison d'une réponse immunitaire efficace. Lorsque la mère est porteuse d'HPV génitaux, la transmission mère-enfant est possible soit in utero à travers le placenta soit au cours de l'accouchement. Elle est aussi possible plus tard au cours de l'enfance.

La majorité des infections à HPV de l'enfant se présentent sous forme de verrues. Leur dissémination se fait par voie externe. Elle est favorisée par des facteurs mécaniques et il existe parfois une dissémination le long des zones traumatisées, réalisant un pseudophénomène de Koebner (révélation non spécifique et habituellement traumatique d'une dermatose). La macération cutanée (bains prolongés, hypersudation) favorise également la contamination et la dissémination des lésions. Les verrues des mains sont particulièrement banales et fréquentes chez l'enfant. Elles peuvent confluer pour former des plaques hyperkératosiques pouvant atteindre 1 à 2 cm². Habituellement asymptomatique, la localisation périunguéale est souvent douloureuse. Les verrues des pieds touchent principalement les plantes, en particulier sur les

zones d'appui (talon, avant-pied). Elles sont parfois centrées de petits points noirs correspondant à des thromboses capillaires et recouvertes d'une hyperkératose ou d'un véritable durillon. Il existe souvent une sensibilité exquise à l'appui du fait de la compression d'un petit filet nerveux. Deux formes cliniques sont décrites : les myrmécies (localisation unique) et les verrues mosaïques (plaque hyperkératosique). Sur le visage, les verrues, souvent périorificielles (bouche, nez...), prennent un aspect filiforme du fait de l'absence de pression mécanique sur celles-ci. Les verrues planes prédominent sur les zones exposées du visage et du dos des mains. Il s'agit de petites lésions arrondies, de 1 à 3 mm de diamètre, de couleur clair ou légèrement pigmentée, dont le nombre est parfois important. L'atteinte des muqueuses génitales est très rare chez l'enfant et peut prendre la forme de verrues ou de condylomes acuminés. Elle doit faire rechercher la possibilité d'un abus sexuel, en particulier après l'âge de 3 ans. Une forme tout à fait particulière est la papillomatose laryngée, probablement due à une contamination d'origine maternelle lors de l'accouchement et qui pose de redoutables problèmes thérapeutiques.



Figure 5 : A) Verrue de la main chez un enfant de 10ans +B) Image d'une fibroscopie montrant une papillomatose laryngée juvénile.

Pour le traitement des infections à papillomavirus, l'indication de l'interféron reste limitée aux papillomatoses orales et à l'épidermodysplasie verruciforme.

B -Hémangiomes infantiles :

C'est la tumeur bénigne la plus fréquente du nourrisson. Elle appartient au groupe des tumeurs vasculaires. Son étiopathogénie reste encore inconnue. Sur le plan clinique, l'hémangiome apparaît durant les premières semaines de vie (70 % typiquement dans les 2 semaines qui suivent la naissance) et peut apparaître jusqu'à l'âge de 2 à 3 mois s'il se développe dans le tissu sous-cutané. Il se manifeste le plus souvent sous la forme d'un point ou d'une tache vasculaire prémonitoire, d'une tache bleutée et parfois sous la forme d'un halo anémique. Son évolution est caractéristique et se divise en 3 phases :
- la phase proliférative caractérisée par une augmentation rapide de la taille de la

tumeur jusqu'à 6 à 12 mois. La composante cutanée est rouge vif, surélevée par rapport au plan cutané sain et dépressible avec un temps de remplissage rapide lors du relâchement cutané. Lorsque l'hémangiome est strictement sous-cutané, il se caractérise par une tuméfaction bleutée molle, au sein de laquelle on perçoit parfois des veines de drainage.

- Cette phase est suivie d'une phase involutive avec un arrêt de la croissance de l'hémangiome et une régression de sa taille. Cliniquement, la surface cutanée pâlit. Cette phase peut durer 18 mois à 7 ans en fonction de l'importance de la composante sous-cutanée.

- Enfin la phase de l'hémangiome involué lorsque la lésion a disparu et a laissé place à un tissu fibroadipeux résiduel associé ou non à la présence de télangiectasies cutanées.



Figure 6 : Hémangiome infantile chez un nourrisson de 4 mois.

Le diagnostic des hémangiomes est clinique et radiologique. L'échographie Doppler couleur est toujours réalisée en première intention essentiellement pour les hémangiomes sous-cutanés. L'hémangiome correspond à une masse tissulaire majoritairement bien circonscrite d'échostructure variable en fonction de son stade évolutif comprenant une hypervascularisation diffuse en période

proliférative, des vitesses artérielles élevées et un index de résistance faible. Les indications de l'IRM sont lorsque l'hémangiome est viscéral ou en regard du rachis, de la paupière et parfois en période préopératoire afin de connaître parfaitement l'extension de l'hémangiome.

Le traitement médical utilisé en première intention se base sur les corticoïdes et récemment découvert l'effet spectaculaire du propranolol (b-bloquant) ; En deuxième intention ou en cas d'échec se place l'interféron alpha mais vu le haut risque de toxicité neurologique (retard de développement et diplopie spastique chez 10 à 30 % des cas), son utilisation reste limitée.

C-Mélanome :

Le mélanome de l'enfant est rare, mais sa prévalence augmente. La plupart des mélanomes surviennent chez des enfants sans facteurs de risque décelables : la couleur blanche de la peau, le sexe féminin, l'âge et l'exposition aux rayons UV. Un nombre élevé de nævi bénins ou dysplasiques, les coups de soleil subis dans l'enfance, des antécédents familiaux de mélanome, le xeroderma pigmentosum et l'exposition aux rayons UV sont également considérés comme des facteurs de risque. Outre «l'aspect classique», le mélanome de l'enfant se présente volontiers sous une forme atypique de nodule amélanotique, symétrique, à croissance rapide et éventuellement hémorragique.

Le diagnostic des lésions pigmentées chez l'enfant, et en particulier les nævi dysplasiques et les nævi de Spitz peuvent s'avérer complexes, il s'agira par exemple de distinguer un mélanome de l'enfant de néoplasmes mélanocytaires atypiques pigmentés.

Dans ce contexte, la dermatoscopie s'avère être un outil précieux.

Les patients pédiatriques présentent plus fréquemment des ganglions sentinelles positifs et une épaisseur de Breslow importante.



Figure 7: mélanome juvénile.

Le traitement du mélanome repose essentiellement sur la chirurgie ; la place de l'interféron notamment l'IFN alpha 2B associé à la chimiothérapie, a dominé dans la prise en charge des mélanomes stade avancé II et III de l'enfant.

D -Maladie de BEHCET :

La maladie de Behçet (MB) est une affection multisystémique d'étiologie et de pathogénie incertaines. Cette affection est rarement décrite chez l'enfant. L'âge moyen des enfants lors du diagnostic de la maladie est de 13 ans. Les différents symptômes se manifestent par l'aphtose buccale et génitale, les signes oculaires. Les signes neurologiques, les signes de thrombose vasculaire (vaisseaux cérébraux et périphériques), les signes articulaires et les signes digestifs.

Des atteintes cutanées en dehors de l'aphtose ont été observées à type d'érythème noueux et un test pathergique, qui correspondent à l'apparition 12 à

24 heures après injection sous-cutanée d'eau distillée, de signes d'hypersensibilité cutanée sous forme de pseudofolliculite nécrotique essentiellement.



Figure 8: Aphtose bipolaire juvénile dans le cadre d'une maladie de Behçet.

Sur le plan thérapeutique, Il n'existe pas de traitement spécifique qui guérisse définitivement de la maladie de Behçet. Plusieurs médicaments sont cependant utilisés dans le but de supprimer la réaction inflammatoire, de traiter les principaux symptômes de la maladie et de limiter les complications et l'altération des organes atteints notamment la colchicine en première intention et les corticoïdes qui occupent la deuxième place qui en cas d'échec, laisseront la place aux immunosuppresseurs. Par ailleurs, La Biothérapie a permis de révolutionner la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques ces dernières années. Il s'agit essentiellement de l'interféron alpha.

Dans l'atteinte cutanée il diminue la durée et la douleur des ulcères buccaux, la fréquence des ulcères génitaux, les lésions papulopustuleuses et l'érythème noueux. Dans l'atteinte oculaire l'IFN α : permet le contrôle des

lésions oculaires résistantes au traitement immunosuppresseur ; en association avec la colchicine et la pénicilline, la prescription d'IFN dès le diagnostic de la maladie et pendant 6 mois réduit le risque d'atteinte systémique et surtout oculaire. Les effets indésirables sont fréquents, dose-dépendants et non sévères. L'IFN- α constitue donc une arme nouvelle dans le traitement de la MB. Cependant, ses effets indésirables et ses contraintes d'administration doivent être mis en balance avec son efficacité, le faisant réserver aux formes oculaires résistantes.

Par ailleurs, il a été rapporté dans la littérature que certains cas anecdotiques ont été traités par l'interféron sans indication prouvée :

E -Lupus érythémateux systémique juvénile :

Le lupus érythémateux systémique juvénile LESJ est une maladie chronique auto-immune à expression multi-viscérale variable et de pronostic imprévisible. Il peut s'installer à tout âge et sera classé juvénile (LESj) lorsqu'il débutera avant l'âge de 16 ans.

L'âge moyen au diagnostic est de 12 ans. La notion de consanguinité parentale est souvent rapportée. Sur le plan clinique, le mode de présentation de la maladie est classique (signes généraux, articulaires et cutanés). Les manifestations cutanées surviennent au premier plan avec des aspects polymorphes : Érythème malaire photosensible en ailes de papillon , Ulcérations buccales , Lésions de vascularité (purpura pétéchial ou vasculaire, urticaire), Photosensibilité, Alopecie diffuse et complète ou circonscrite en plaque, Lupus discoïde (lésion chronique, érythémato-squameuse, cicatricielle) au niveau de :

face, scalp, doigts, tronc) ,Érythème périunguéal, syndrome de Raynaud, gangrène digitale, dystrophie unguéale (striation, onycholyse partielle) , Livedo reticularis (traduit la présence d'Ac antiphospholipides).

Le diagnostic repose sur une Biopsie cutanée : – Histologie : hyperkératose, bouchons cornés folliculaires, infiltrats lymphocytaires dermiques, dégénérescence vacuolaire de la couche basale – Immunofluorescence directe : mise en évidence d'un dépôt d'Ig et de complément au niveau de la jonction dermo-épidermique.



Figure 9: Lupus érythémateux systémique juvénile.

F -Eczéma atopique :

La dermatite atopique est la dermatose la plus fréquente chez l'enfant. Le rôle fondamental joué par les anomalies de la barrière cutanée dans la pathogenèse de ces lésions cutanées inflammatoires a clairement été démontré. Elle touche typiquement le petit enfant, puisqu'elle débute avant l'âge de cinq ans.

Diagnostic de la dermatite atopique repose sur des éléments essentiels qui doivent être présents : Prurit -Eczéma – Morphologie et distribution typiques

selon l'âge – Caractère chronique et récidivant - Age précoce d'apparition des symptômes d'atopie – Anamnèse personnelle et/ou familiale – Présence d'une sensibilisation IgE -Xérose cutanée- Exclusion des diagnostics différentiels (Dermatite séborrhéique- Eczéma de contact- Ichtyoses vulgaires- Déficits immunitaires congénitaux- Gale- Déficit en zinc).



Figure10 : Eczéma atopique chez un nourrisson.

G -Psoriasis :

Le psoriasis de l'enfant est une pathologie inflammatoire cutanée chronique, parfois compliquée de formes graves. Le diagnostic est souvent difficile, car les formes débutantes sont souvent atypiques ou peu symptomatiques.

Sur le plan clinique, la plaque de psoriasis se présente sous forme d'une plaque rouge (« érythème ») couverte d'une croûte (« squame ») adhérente. Les plaques sont bien limitées et touchent le corps de façon relativement symétriques. Il existe des sites électifs où se développent les plaques (« zones bastions ») : les coudes, les genoux, les lombes et le cuir chevelu. Contrairement à l'eczéma, les plaques de psoriasis sont peu prurigineuses.

Les aspects les plus fréquemment rencontrés sont le *psoriasis en plaques* et le *psoriasis du cuir chevelu*. Dans le cuir chevelu, un aspect dit de « pseudo-teigne amiantacée » (casque de croûtes un peu grises) peut révéler le psoriasis. Deux présentations sont plus particulièrement observées chez l'enfant : le *psoriasis des langes* et le *psoriasis en gouttes*.

Durant les deux premières années de vie, un aspect est fréquemment révélateur, c'est le *psoriasis des langes*. Il se développe à partir de l'âge de trois mois sur le siège de l'enfant (fesses, vulve, plis de l'aîne). L'aspect typique est celui d'une rougeur des fesses sèche et bien limitée. La localisation au siège s'observe aussi chez l'enfant plus grand mais il est souvent plus localisé, principalement au gland et à la vulve.

Le *psoriasis en gouttes* se présente comme une éruption d'apparition rapide et diffuse, prédominant sur le tronc, et faite de petites plaques de psoriasis (< 1 cm).



Figure 11: 1) psoriasis des langes + 2) psoriasis en gouttes.

H-Sclérodermie :

Les **sclérodermies** sont un « groupe hétérogène de maladies du tissu conjonctif d'étiologie inconnue qui ont en commun une induration et un changement d'aspect de la peau ». Les sclérodermies uniquement cutanées (dites « localisées ») se distinguent par des lésions scléreuses en formes de taches ou parfois grossièrement de bandes (siégeant alors plutôt sur les membres, le cuir chevelu et le visage). Ces lésions sont aussi appelées « morphées », par opposition aux sclérodermies systémiques qui affectent aussi les organes internes.

En pédiatrie, la forme localisée de la sclérodermie est dix fois plus fréquente que la forme générale. Elle se limite principalement à la peau et aux tissus sous cutanés. Les anomalies cutanées sont les mêmes pour les deux formes, et ils se manifestent essentiellement par une plaque de peau indurée siégeant au niveau du tronc ou aux membres supérieurs. La plaque est de couleur ivoire et comporte une zone centrale cireuse. Elle a une forme circulaire ou ovale et est entourée d'un halot érythémateux ou violacé. Elle est parfois associée de prurit, de brûlure et de picotement ; bien qu'elle soit habituellement asymptomatique.

Ces lésions s'estompent souvent avec le temps laissant une hyperpigmentation résiduelle avec ou sans atrophie.



Figure 12: les plaques de Morphée au cour d'une sclérodermie juvénile.

I- Cicatrices chéloïdes :

Une forme de cicatrice résultant d'une excroissance du derme au niveau d'une blessure guérie. Elle se présente sous forme de lésions fermes, caoutchouteuses ou des nodules brillants, fibreux et sa couleur varie du rose au clair (pour les peaux claires) ou du rouge au brun foncé (pour les peaux noires). Une cicatrice chéloïde est bénigne, non contagieuse et généralement accompagnée de fortes démangeaisons, voire de douleurs vives ; sa texture évolue dans le temps. Dans les cas les plus graves, elle peut affecter le mouvement de la peau.



Figure 13: cicatrices chéloïdes chez une enfant.

J -Mastocytose :

Les mastocytoses cutanées sont caractérisées par une accumulation et une prolifération anormales de mastocytes dans la peau. Elles sont le plus souvent isolées, mais peuvent être associées à d'autres atteintes et font alors partie des mastocytoses systémiques. Sur le plan clinique, les mastocytoses cutanées réalisent des tableaux dermatologiques polymorphes liés à l'infiltration mastocytaire. Il existe quatre formes cliniques de mastocytoses cutanées. L'urticaire pigmentaire est la plus fréquente (90%). Elle survient chez l'enfant vers 2-5 ans et se manifeste par des macules ou des papules de couleur brun-rouge de petite taille en nombre variable, localisées surtout au tronc et aux extrémités. La mastocytose cutanée papulo-nodulaire à type de mastocytome ne s'observe que chez l'enfant de moins de 2 ans, parfois dès la naissance, et représente 10 à 25% des mastocytoses cutanées infantiles. Les lésions peuvent devenir turgescents «urticariennes», voire vésiculo-bulleuses, après frottement ou après absorption de certains aliments ou médicaments. La mastocytose cutanée maculeuse télangiectasique est une forme rare (1%) survenant sous forme de lésions érythémateuses brun-rouge, parcourues de télangiectasies et généralement asymptomatiques. Enfin, la mastocytose cutanée diffuse est une

forme exceptionnelle, affectant les nourrissons avant l'âge de 6 mois. La peau peut présenter un érythème généralisé, et des poussées bulleuses sont fréquentes et sévères ; des complications graves peuvent survenir. Les mastocytoses cutanées sont souvent associées à des manifestations aiguës (poussées lésionnelles et flushes) liées à la dégranulation mastocytaire, se traduisant par des rougeurs subites souvent associés à un prurit diffus, des céphalées, une urticaire, des nausées, des vomissements, une diarrhée, une dyspnée, un bronchospasme, des palpitations, asthénie, douleurs abdominales, diarrhée et pollakiurie. Le diagnostic des mastocytoses cutanées repose classiquement sur l'histologie.



Figure 14: Mastocytose cutanée chez un nourrisson (aspect de peau en léopard).

VII – CONTRE-INDICATIONS DE L'INTERFERON :

Le respect des contre-indications est essentiel pour ne pas majorer les risques de survenue d'effets secondaires.

- Allergie connue aux interférons ou autres composants rentrant dans sa préparation.

- Cardiopathie instable (insuffisance cardiaque non compensée, angor instable, HTA sévère, arythmie sévère).
- ATCD psychiatriques et neurologiques : dépression sévère, ATCD d'épilepsie, atteinte des fonctions du SNC.
- Hépatopathie sévère : cirrhose compensée.
- Insuffisance rénale sévère.
- Dysthyroïdie non contrôlée par un traitement.
- Insuffisance médullaire : plaquettes inférieure à 50G/L, polynucléaires neutrophiles inférieures à 1 G/L.

VIII- INTERFERON ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

*Les interférons diminuent l'activité de certains cytochromes P450 ; mais la possibilité d'interaction entre les interférons et les médicaments fortement métabolisés par le foie reste peu évaluée. La prudence suggère de prendre en compte de telles associations avec l'interféron (anti-vitamine K, antidiabétiques oraux, ciclosporine, antiépileptiques ...).

* L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes inhibent l'action des interférons.

* La toxicité hématologique, neurologique, hépatique ou cardiologique de médicaments prescrits simultanément peut être accrue avec l'interféron.

* Les traitements immunosuppresseurs peuvent être moins efficaces lors d'une association avec l'interféron (qui reste avant tout immunostimulant).

* La clairance de la théophylline est diminuée sous interféron (risque de toxicité accrue de cette dernière)

Bien que nous ayant vu qu'il existait quelques contre-indications à respecter et quelques interactions médicamenteuses à éviter, les interférons restent assez maniables. Néanmoins, ils présentent de très nombreux effets indésirables qui peuvent parfois conduire à la diminution voire à l'arrêt du traitement.

IX – EFFETS SECONDAIRES DERMATOLOGIQUES DE L'INTERFERON :

Les effets secondaires décrits dans la littérature sont surtout ceux de l'interféron alpha, puisque c'est le plus largement utilisé.

Si l'interféron est une cytokine naturellement produite et tolérée par l'organisme humain, des effets secondaires sont néanmoins observés avec les formes recombinantes du fait :

- De la voie d'administration, qui est le plus souvent parentérale : en effet les interférons naturels exercent leurs effets localement au niveau du site où ils sont produits.
- Des doses d'interféron injectées (doses supra-physiologiques) :
 - L'administration massive d'interféron déclenche des cascades de cytokines (TNF alpha, IL1, IL2, IL6, interféron gamma ...), responsables d'effets pro inflammatoires. L'interféron semble activer également d'autres voies notamment hormonales et nerveuses (modulation directe et indirecte de l'axe hypothalamo-hypophysaire).
 - De même, si les interférons exercent leur action antiproliférative sur les cellules tumorales, certaines cellules normales, notamment à

renouvellement rapide, sont également touchées comme les cellules hématopoïétiques.

- Enfin, du fait de leur rôle immunomodulateur, les interférons peuvent ainsi soit aggraver une maladie auto-immune existante, soit démasquer une maladie auto-immune silencieuse ou encore en induire une de novo.

IX-A : Effets secondaires cutanés locaux au site d'injection :

IX-A-a : Les signes fonctionnels :

- **Un prurit** localisé peut parfois survenir au site d'injection de l'interféron, mais ce prurit est plus volontiers généralisé. Il est souvent précoce dans les premières heures suivant les injections et fugace. Il est rarement décrit comme intolérable et ne requière pas de traitement spécifique. Aucune explication physiopathologique n'est avancé dans la littérature, est-ce par le biais d'une dégranulation des mastocytes et/ ou des polynucléaires basophiles lors de l'activation des cascades cytokiniques induites localement par l'interféron ?
- **Une douleur à type de brûlure** survient parfois lors de l'injection. Son mécanisme n'est pas univoque, outre un seuil de la douleur variable en fonction des individus, elle peut correspondre à un authentique hématome par lésions vasculaires ; néanmoins il ne faudra pas méconnaître une injection intra-artériolaire dont les conséquences thrombosantes potentielles risquent d'entraîner une nécrose cutanée.

IX-A-b : Erythème :

IX-A-b-1 : Erythème précoce et fugace :

Un érythème fugace (dans les quelques heures) est souvent observé au site d'injection de l'interféron. Il semble plus fréquent après une injection d'interféron beta que d'interféron alpha. Il a également été rapporté avec l'interféron gamma. Asymptomatique, et sans conséquence clinique, il disparaît le plus souvent dans les 24-48 heures. Il semble indépendant des doses administrées .



Figure 15: Erythème fugace au niveau du site d'injection de l'IFN

IX-A-b-2 : Erythème persistant :

Des macules rouges orangées, parfois infiltrées, aux limites mal conscriptes, succèdent parfois au simple érythème. Ces lésions persistent souvent plusieurs semaines. Elles sont beaucoup plus rares, mais surtout elles peuvent constituer le premier signe de nécrose cutanée au site d'injection. Elles requièrent donc une surveillance accrue.

IX-A-b-3 : Décollement bulleux au niveau des zones érythémateuses :

L'apparition des bulles au site d'injection semble également être un effet secondaire potentiel de l'interféron ; mais le mécanisme physiopathologique reste inconnu.

La survenue de décollement vésiculo-bulleux devrait entraîner son arrêt définitif.



Figure16: Décollement bulleux sur zone érythémateuse suite à un traitement par IFN

IX-A-c : Indurations et nodules :

Si une induration est relativement fréquente, précoce et souvent associée à un érythème fugace, la survenue d'authentiques nodules douloureux est plus rare. Ces nodules apparaissent le plus souvent entre une semaine à plus d'un mois après l'injection. Ils semblent favorisés par la répétition des injections aux mêmes sites corporels. Sur le plan histologique, on trouve des lésions inflammatoires avec un infiltrat périvasculaire superficiel et parfois déjà un début de thrombose des vaisseaux profonds. Ces lésions paraissent donc

répondre à un mécanisme d'activation cytokinique. Ces nodules peuvent s'amender spontanément en 2 à 3 semaines avec un simple traitement symptomatique (cataplasmes locaux et antalgiques systémiques) et surtout le changement du site d'injection. Mais parfois, ils évoluent vers des nécroses et ulcérations qui sont des complications beaucoup plus inquiétantes. Notons également, que les nodules douloureux peuvent être la première manifestation de complications infectieuses locales.

IX-A-d : Lésions scléreuses :

Des lésions scléreuses apparaissent aussi parfois localement au site d'injection d'interféron (alpha et beta). Ces lésions, moins bruyantes, ont une évolution subaigüe voire chronique. Elles s'installent en quelques semaines et persistent parfois jusqu'à plusieurs mois. L'histologie en règle générale, ne trouve pas d'infiltrat inflammatoire mais une légère densification des fibres collagènes du derme réticulaire. L'explication physiopathogénique n'est pas satisfaisante d'autant que l'on sait que l'interféron gamma a une action antiproliférative sur le fibroblaste et inhibe la production du collagène (5, 25, 26). L'activité « interféron gamma » induite par les interférons alpha et beta est probablement moindre dans ces circonstances. Ces lésions correspondent-elles alors à une synthèse accrue de collagène ? A une résorption d'un hématome ? Ou encore, à un processus cicatriciel aberrant ? ...Ces questions restent ouvertes. De toute façon, ces lésions ne sont pas gênantes pour le malade et disparaissent spontanément en quelques semaines ou mois.

IX-A-e : Mucinose cutanée localisée :

Certains cas ont été rapportés dans la littérature, ont présentés un mois après le début des injections par interféron beta -1b, des lésions indolores, érythémateuses et télangiectasiques, non infiltrées situées aux sites des injections. Les biopsies réalisées à titre systématique ont montrés d'importants dépôts intradermiques de mucine et un infiltrat inflammatoire périvasculaire. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les dépôts de mucine étaient directement liés aux injections d'interféron. L'interféron beta pourrait augmenter dans certains cas le TGF beta-1 (transforming growth factor beta-1), cytokine qui est connue pour favoriser la prolifération et la différenciation des fibroblastes et l'augmentation de la production de mucine.



Figure 17 : Mucinose cutanée localisée suite à une injection d'IFN

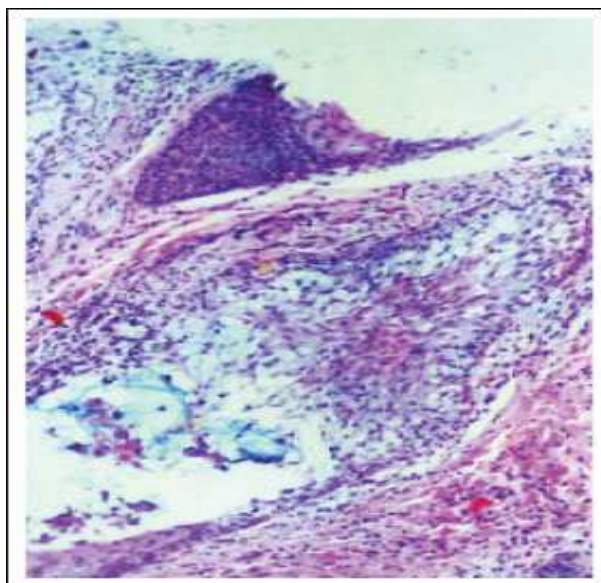


Figura 3:
Epitélio foli-
cular com
acúmulo cís-
tico de mucina Alcian
blue - 250 x
Figure 3:
Follicular
epithelium
with cystic
accumulation of
mucin Alcian
blue - 250 x

Figure 18: coupe histologique d'une mucinose cutanée localisée montrant des dépôts de mucine avec infiltration périvasculaire inflammatoire

IX-A-f: Nécroses et ulcérations :

Ces lésions peuvent survenir indifféremment chez les deux sexes et ne semblent pas liées à l'âge. Elles surviennent après des injections sous-cutanées mais aussi intramusculaires d'interféron (33) et quelque soit le type d'interféron alpha, beta et les formes pégylées (34, 35, 36,37). Les localisations les plus fréquentes sont l'abdomen, les faces antérieures des cuisses et les bras. Aucune pathologie, pour laquelle l'interféron a été prescrit, n'est préférentiellement associée au risque de survenue de nécrose cutanée.

Le délai d'apparition est variable, souvent 2 à 3 mois après le début du traitement. Il n'y a habituellement pas de corrélation avec la dose journalière d'interféron, son rythme d'administration ni sa dose cumulée.

La présentation clinique est assez stéréotypée : la lésion peut débuter au site d'une injection, par un érythème violacé induré ou un nodule rouge orangé douloureux et en quelques jours devient le siège d'une plaque noirâtre

escarotique et sèche, bien limitée de quelque millimètres à plus de 10 centimètres. En s'éliminant, la « plaque noire » laisse place à une ulcération atone plus au moins creusante avec des bords inflammatoires, violacés ou livedoïdes. L'aspect des lésions est parfois proche de celui observé avec les antivitaminés K.

Il existe souvent des colonisations à staphylocoques aureus ou à pyocyaniques, mais les infections, à proprement parler, sont exceptionnelles.

Quand une histologie est pratiquée en bordure de l'ulcération, on retrouve un infiltrat mixte lymphocytaire, neutrophilique et histiocytaire du derme superficiel et profond. Si la biopsie est assez profonde, elle peut mettre en évidence des thromboses des veinules profondes mais sans signes de vascularite.



Figure 19: Ulcération suite à un traitement par interféron

Les mécanismes étiopathogéniques ne sont pas univoques : plusieurs mécanismes peuvent être en cause et parfois s'intriquer :

- **Une action pharmacologique directe de l'interféron sur la paroi vasculaire :** les interférons selon WEBSTER (32), seraient en théorie capables de stimuler la prolifération des cellules endothéliales par augmentation de la production d'interleukine 1 et de là obstruer la lumière du vaisseau. Parallèlement, il existerait une toxicité directe de l'interféron sur l'endothélium vasculaire et les dommages cellulaires pourraient aussi aboutir à l'occlusion du vaisseau ; Cette toxicité serait, de plus, accrue en cas de répétition des injections aux mêmes endroits (par augmentation des concentrations locales en interféron).
- **Une mauvaise résorption de l'interféron** pourrait également être en cause.
- **Le phénomène de Nicolau :** l'injection intra-artériolaire d'interféron réaliserait une véritable embolie médicamenteuse « *embolia cutis medicamentosa* » (comme avait été décrit, il y a plus de 80 ans, les accidents d'injection de bismuth au cours de la syphilis chez l'adulte). Cette embolie médicamenteuse serait ainsi responsable d'une douleur à l'injection et d'une dermite livédoïde secondairement nécrotique. Elle serait plus le fait d'injections intramusculaires malencontreuses que d'injections sous-cutanées. (41)
- **Un mécanisme thrombotique** peut également être suspecté. La littérature rapporte que plusieurs études ont démontrées la survenue de phlébites ou encore d'accidents vasculaires liés à l'interféron. Le premier auteur à avoir souligné la responsabilité de la thrombose dans le cas de nécrose cutanée induite par l'interféron alpha , a été Cnudde (42) : il a en effet décrit la survenue d'une nécrose cutanée chez un patient atteint d'un

sarcome de Kaposi recevant de l'interféron alpha qu'il était porteur d'un déficit congénital en antithrombine ; De même, des états d'hypercoagulabilité plaquettaire ont été retrouvés à plusieurs reprises lors de la survenue de d'ulcérations cutanées au cours du traitement par interféron beta-1b . La recherche de facteurs de thrombophilie serait donc essentielle en cas de survenue de nécrose ou d'ulcération.

- **Le rôle d'une hypersensibilité retardée (réaction de type IV dans la classification de Gell et Coombs)** reste controversé , si en théorie le concept intellectuel est satisfaisant (la répétition des injections aux mêmes endroits entraîne , par la persistance d'antigènes , une immunisation locale) il semble que dans la pratique ce mécanisme soit rarement impliqué : en effet, il n' y a souvent pas de récurrence de nécrose , malgré la poursuite du traitement ; les patch-tests , les prick-tests et les intradermo-réactions à l'interféron sont presque toujours négatifs .
- **Enfin un phénomène d'Arthus** ne peut être envisagé que dans les rares formes où l'histologie montre une vascularite associée ; il s'agit alors, de vascularites nécrosantes que de vascularite primitive. (48, 49)

La morbidité de ces lésions est liée à la durée de cicatrisation qui est longue (4 à 6 mois). L'évolution spontanée se fait en effet vers une guérison lente et torpide avec une sanction cicatricielle majeure.

Le traitement curatif est avant tout médical associant des soins infirmiers réguliers et adaptés, à un traitement antalgique équilibré. Parfois une déterision chirurgicale, plus ou moins est suivie d'une greffe, est nécessaire pour hâter le processus de cicatrisation. En cas de surinfection patente, une antibiothérapie adaptée sera prescrite (51). La survenue d'une nécrose ou d'une ulcération ne

contre-indique pas, en principe, la poursuite de l'interféron avec néanmoins une réserve, vue la possibilité de survenue de nécroses multiples aux différents sites d'injection, obligeant dans ces cas l'arrêt définitif du traitement. (41)

Le traitement préventif découle des données physiopathologiques : il repose sur un bon apprentissage des auto-injections, un changement régulier des sites d'injection, une injection du produit reconstitué à température ambiante, une vigilance accrue des lésions à risque (érythème persistant, nodules douloureux), à la recherche d'un facteur de thrombophilie et le cas échéant son traitement et enfin l'arrêt de tout facteur altérant la microcirculation cutanée (bétabloquants, DHE, etc.)

IX-A-g : Panniculites cytophagiques :

Il semble que l'interféron puisse également être à l'origine d'authentiques dermohypodermes : les lésions surviennent au site d'injection sous-cutanée d'interféron alpha et beta, en moyenne de quelques semaines après le début du traitement, sous formes de placards érythémateux inflammatoire fébrile « pseudo-érysipéloïde » ou sous formes de pseudo-nouures. L'IRM montre un aspect d'adiponécrose avec un épaissement des fascias profonds et un œdème des muscles adjacents. Une biopsie profonde montre une panniculite lobulaire cytophagique avec fibrose septale. L'évolution est favorable avec l'arrêt momentané des injections, le débridement chirurgical et parfois la mise sous corticoïde. La reprise de l'interféron n'est pas toujours possible.



Figure 20



Figure 21

Figures 20+21 : panniculite cytophagique suite à un traitement à l'IFN

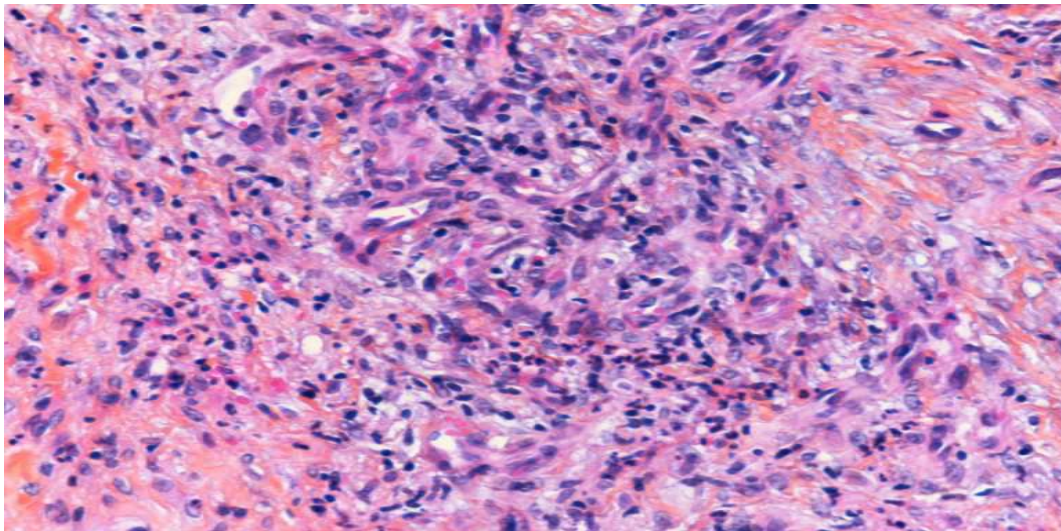


Figure 22 : coupe histologique montrant une panniculite lobaire cytophagique avec fibrose septale.

Par ailleurs, toutes les ulcérations et nécroses décrites dans la littérature ne sont pas biopsiées et certaines pourraient être d'authentiques Panniculites. Comme il a déjà été décrit plus haut, plusieurs mécanismes peuvent intervenir dans la survenue des nécroses cutanées, et il semble alors logique de penser que la survenue de panniculite cytophagique ne soit qu'une manifestation histologique d'un même mécanisme physiopathologique encore mal compris (si l'interféron est connu pour activer les macrophages, alors pourquoi il n'entraîne que dans certains cas uniquement, des panniculites macrophagiques ?). En pratique, faire une distinction entre panniculite et nécrose n'est probablement que spéculation puisque la prise en charge thérapeutique est la même. En revanche, est-il nécessaire de réaliser des IRM et des biopsies profondes devant tout placard inflammatoire persistant survenant au site d'injection d'interféron ? La question reste ouverte ...

IX-A-h : Puoderma gangrenosum et pyoderma granulomateux superficiel :

Les lésions du pyoderma gangrenosum surviennent dans les premiers mois du traitement par l'interféron alpha au niveau d'un site d'injection. Les lésions cliniques sont douloureuses prenant initialement l'aspect de papule violacée ou de pustule dans un contexte de fièvre élevée avec altération de l'état général. Ces lésions s'aggravent rapidement donnant l'aspect d'une vaste ulcération avec une zone centrale plus ou moins bourgeonnante et nécrotique et une bordure surélevée menée de clapiers prudents. L'histologie révèle des abcès stériles, un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles et des altérations vasculaires à type de thrombose au sein de zones nécrotiques

L'évolution après arrêt de l'interféron est favorable en quelques semaines.



Figure23



Figure24

Figures23+24: pyoderma gangrenosum suite à un traitement par l'IFN

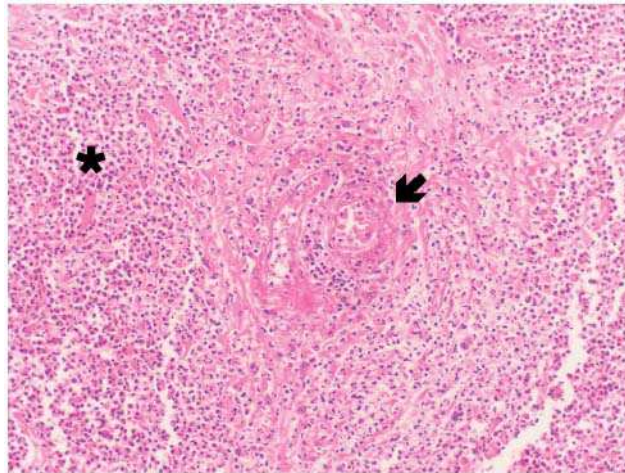


Figure 25 : coupe histologique d'un pyoderma gangrenosum montrant un infiltrat massif en polynucléaires neutrophiles avec thrombose vasculaire.

Si le diagnostic de pyoderma gangrenosum ne fait pas de doute, l'imputabilité de l'interféron reste discutable. En effet, cette dermatose neutrophilique survient préférentiellement sur certains terrains (notamment dans le cadre de syndrome myéloprolifératif, sarcome de Kaposi ...). La survenue de la lésion au site d'injection, pourrait alors être interprétée comme un phénomène de Koebner qui est bien connu dans le pyoderma gangrenosum.

Néanmoins il ne peut être exclu que l'interféron par le biais d'activation cytokinique en cascade entraîne un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et soit directement ou en partie responsable de la lésion. En pratique, il semble prudent d'arrêter définitivement l'interféron et de traiter cette dermatose neutrophilique avec les traitements usuels.

Parallèlement ont été décrits dans la littérature, des cas de pyoderma granulomateux superficiels qui méritent d'être soulignés dans ce chapitre du fait de la ressemblance avec le pyoderma gangrenosum. Les lésions se présentent au site d'injection, environ 9 mois après le début du traitement, sous forme d'une

lésion indolore érythémateuse et infiltrée évoluant en premier vers une plaque érythémato-violacée avec une bordure végétante ou vers une ulcération superficielle fibrino-nécrotique aux contours circinés. Dans les deux cas, l'histologie montre la présence de granulomes au sein du derme papillaire et réticulaire, avec au centre un infiltrat de polynucléaires neutrophiles nécrotiques, et en périphérie une première couronne d'histiocytes et de cellules géantes, puis une seconde couronne faite de lymphocytes.



Figure 26: pyoderma granulomateux superficiels

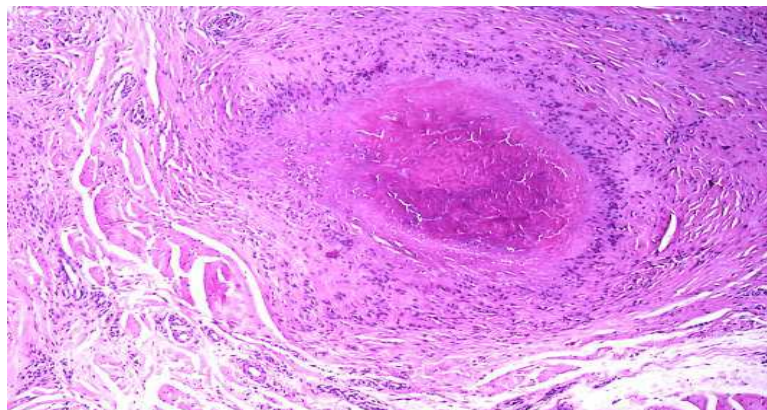


Figure 27: coupe histologique d'un pyoderma granulomateux superficiel

IX-A-i : Lésions infectieuses locales :

Les complications infectieuses locales au site d'injection de l'interféron ne sont pratiquement jamais décrites dans la littérature, probablement du fait de la banalité des érysipèles et des abcès à pyogènes. Cependant, elles doivent probablement être assez rare en pratique courante, du moins théoriquement, du fait des propriétés antivirales et immunostimulatrices de l'interféron (activation des macrophages, des lymphocytes CD4+ TH1 etc...), en revanche ce risque pourrait être majoré en cas de neutropénie induite par l'infection. En pratique, l'utilisation d'aiguille à usage unique et une désinfection soigneuse du site d'injection minimiseront ces risques infectieux.

IX-A-j : Vascularite au site d'injection :

Survient rarement. Les lésions se situent initialement aux zones injectées et peuvent être polymorphes prenant l'aspect de papules, de purpura ou encore d'ulcérations.

Le diagnostic s'affirme par une biopsie qui va objectiver la présence d'un infiltrat polymorphe périvasculaire, une leucocytoclasie et une dégénérescence fibrinoïde des parois des vaisseaux du derme.

IX-A-k : Eczéma localisé :

En poursuivant dans le domaine des réactions immunoallergiques, on décrit la possibilité de survenue de lésions eczématiformes au site d'injection de l'interféron alpha. Cette partie sera plus largement détaillée dans le chapitre suivant. Mais déjà, on insistera sur l'extrême rareté des réactions à type d'hypersensibilité retardée, mais néanmoins on conseillera la réalisation de

patch-tests, prick-tests, et d'intradermoréaction à l'interféron ainsi que la réalisation d'une batterie standard et orientée sur les antiseptiques.

IX-A-1 : Dépilation au site d'injection :

Là aussi nous ne ferons que citer cet effet indésirable qui sera plus amplement détaillé au chapitre « atteinte des phanères ».

Pour clore cette partie sur les réactions cutanées locales de l'interféron au site de l'injection, nous rappellerons simplement l'extrême fréquence des érythèmes fugaces et transitoires ; et la morbidité et la gravité potentielle des réactions ulcéro-nécrotiques.

La partie suivante, va s'attarder sur les manifestations dermatologiques systémiques et non immunologiques secondaires à l'interféron.

IX-B : Manifestations cutanées systémiques (non immunologiques) secondaires au traitement par l'interféron :

IX-B-a : Les symptômes généraux :

IX-B-a-1 : Prurit :

Un prurit généralisé est fréquent. Il apparaît essentiellement chez les malades traités par interféron alpha sous forme isolé ou associé à un rash ; il semble aussi fréquent pour l'interféron alpha pour sa forme pégylée associé à la ribavirine dans le traitement de l'hépatite C.

Ce prurit apparaît le plus souvent précocement dès le premier mois après le début du traitement et ne semble pas dose-dépendant.

Il est souvent peu intense, et sans répercussion sur la vie quotidienne de l'enfant. En cas de prurit intense, il semble raisonnable de ne pas méconnaître

une autre cause et notamment de voir si la pathologie pour lequel l'interféron a été prescrit, n'est pas mal « contrôlée » : syndrome myéloprolifératif, cholestase dans le cadre d'une hépatite virale ou de métastases hépatiques compressives ou encore dysthyroïdie induite par l'interféron ...

Il tend à persister tout au long du traitement, mais disparaît dans les semaines qui suivent son arrêt.

Si le prurit est aggravé par la xérose cutanée qui lui est associée, les mécanismes physiopathologiques qui l'engendrent restent mal expliqués, par quelle(s) voie (s) cytokinique (s) l'interféron induit-il ce prurit ? Est-ce par le biais d'une histaminolibération (l'interféron alpha entraînerait une libération d'histamine par les polynucléaires basophiles (6)) ? mais existe-t'il également une susceptibilité individuelle prédisposante ?

En pratique, ce prurit répond assez bien au traitement symptomatique par émoullients et antihistaminiques et l'interféron peut être poursuivi dans la quasi-totalité des cas.

IX-B-a-2 : Xérose cutanée :

Une xérose cutanée est également fréquente, elle n'est pas gênante sauf lorsqu'elle aggrave un prurit. Elle est décrite avec les différentes formes de l'interféron.

Il n'y a pas à priori de relation effet-dose, et bien sur, l'interféron peut être poursuivi . En cas de plainte fonctionnelle, un traitement émoullient simple est toujours efficace.



Figure 28 : prurit compliqué de xérose cutanée chez un nourrisson traité par IFN

En pratique, qu'il existe un lien ou non, la prise en charge des herpès labiaux reste la même.

IX-B-a-3 : Photosensibilité :

La photosensibilité est un phénomène très rare. Il semble s'agir d'avantage d'une photoallergie que d'une phototoxicité : puisqu'il ne semble pas y avoir d'effet-dose, qu'il existe un temps de latence et que les lésions sont souvent décrites eczématiformes.

Les explications physiopathologiques ne restent qu'hypothétiques : l'interféron alpha pourrait être responsable d'une réaction inappropriée

d'activation des lymphocytes T conduisant à une réponse anormale ou exagérée à un rayonnement solaire.

Le traitement n'est pas codifié, mais il semble logique d'arrêter l'interféron (si le mécanisme de photoallergie est confirmé), et d'associer un traitement symptomatique par dermocorticoïdes et émoullients.

IX-B-a-4 : Exacerbation d'herpes labial :

Plusieurs cas d'exacerbation d'herpes labial ont été décrits dans la littérature au cours d'un traitement par interféron. Certains expliquent cette constatation par l'hyperthermie induite lors du syndrome pseudogrippal. En fait, aucun argument valable ne peut incriminer le rôle inducteur de l'interféron dans ces manifestations, du fait d'une très grande fréquence des récurrences herpétiques dans la population générale, fréquence qui est encore plus importante chez les immunodéprimés (comme chez les enfants atteints d'hémopathie ou de néoplasie). De plus il est assez difficile de concevoir un tel risque pour l'interféron qui est connu pour avoir une activité antivirale et il semble exister des mécanismes de résistance acquis des virus herpétiques aux molécules d'interféron (69) ; cela n'explique de toute façon pas un risque proinfectieux (viral) de ces molécules.



Figure 29: herpes labial chez un enfant suite à un traitement par IFN

IX-B-a-5 : Troubles pigmentaires :

Seules les hyperpigmentations seront discutées dans ce chapitre ; le vitiligo étant traité dans le chapitre des dermatoses auto-immunes.

Les hyperpigmentations diffuses peuvent être observées dans différentes pathologies telles que l'hémochromatose, la maladie d'Addison et certaines maladies carencielles ou induites par différents médicaments : cyclophosphamide, bléomycine, antipaludéens de synthèse, sels d'or, etc. ...

Dans le traitement par interféron, après le début de la cure apparaissent des zones hyperpigmentées et indolores généralement aux niveaux de la langue, du cou, des ongles.

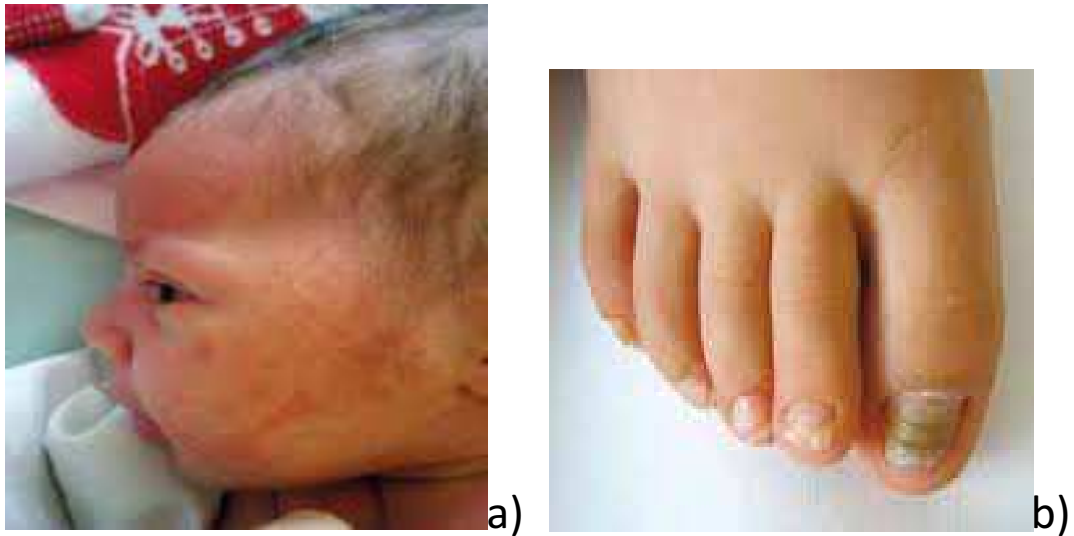


Figure 30: Des lésions d'hyperpigmentations faciale (image a) et unguéale (image b)

Une biopsie des lésions peut montrer un grand nombre de mélanophages chargés de mélanine et une augmentation du nombre des mélanocytes qui pourra être confirmée sur immunohistochimie avec les anticorps monoclonaux marquant les antigènes de différenciation mélanocytaire (MART-1, Melan-A). Et il a été rapporté dans la littérature qu'une régression de ces lésions a été généralement notée après l'arrêt du traitement.

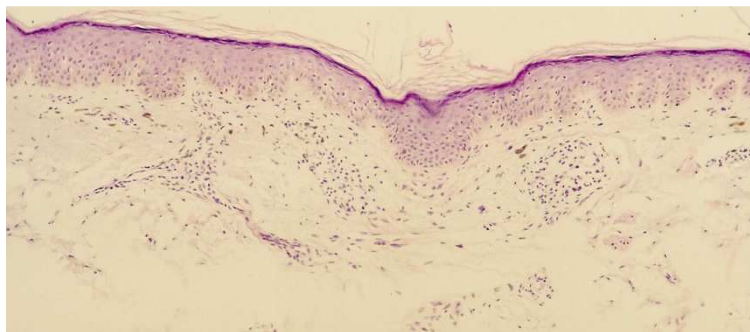


Figure 31 : coupe histologique d'une lésion hyperpigmentée suite à un traitement par interféron.

Pour expliquer ce phénomène, l'hypothèse suivante peut être avancée : les interférons sont capables de moduler et d'augmenter l'expression des récepteurs d'alpha MSH à la surface des mélanocytes et donc d'augmenter la production d'eumélanine, mais ce mécanisme ne surviendrait qu'après une certaine durée et une certaine dose d'interféron administrée.

IX-B-a-6 : Toxidermies secondaires à l'interféron :

Si toutes les manifestations cutanées secondaires à l'interféron peuvent être considérées comme des « toxidermies » au sens large, ce terme, ici, fait référence à la classification nosologique des toxidermies.

➤ *Les rashes cutanés :*

La survenue de rashes cutanés liés aux interférons semble assez fréquente, elle est mieux documentée pour l'IFN alpha que pour l'IFN beta ; les aspects cliniques peuvent en effet être polymorphes prenant l'aspect d'un rash eczématiforme, un exanthème maculeux, papuleux, maculopapuleux voire pseudo-urticarien, vésiculo-papuleux ou encore maculo-purpurique. Les lésions sont souvent prurigineuses. En règle générale, il n'y a pas de signes muqueux, ni de signes généraux (hormis parfois une légère fébricule). Les lésions surviennent entre 7 et 14 jours après le traitement.

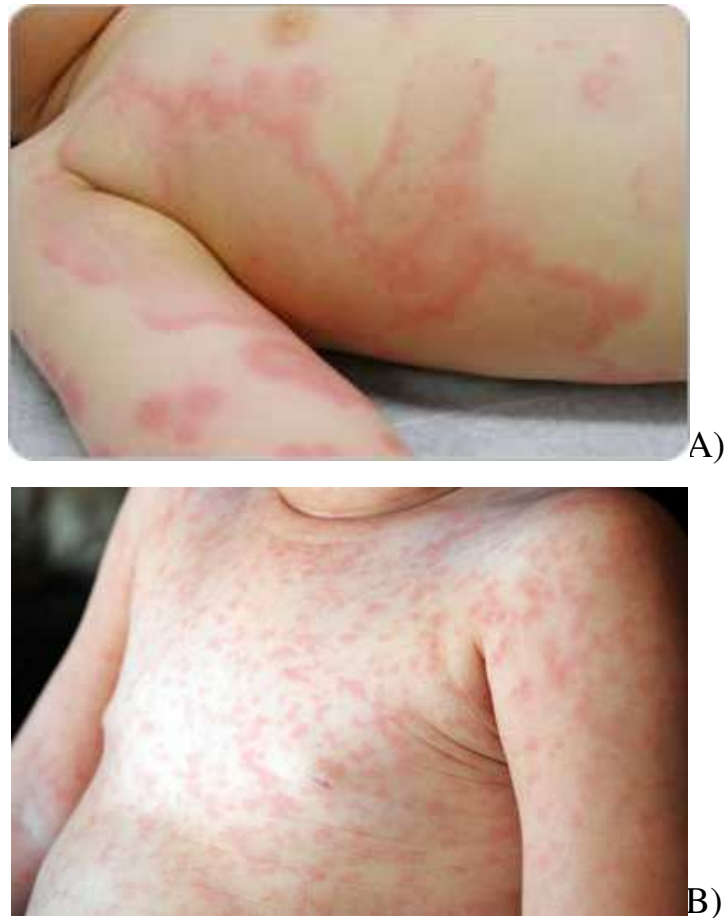


Figure 32 : rash cutané compliquant un traitement par IFN (A+B)

Les histologies, quand elles sont réalisées, sont souvent compatibles avec une toxidermie en montrant des lésions de nécrose kératinocytaire, une vacuolisation de la membrane basale, un œdème du derme et un infiltrat inflammatoire avec parfois une exocytose lymphocytaire.

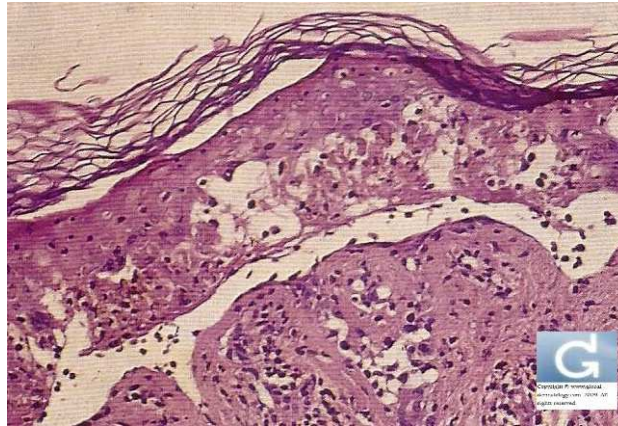


Figure 33 : coupe histologique d'une toxidermie montrant une nécrose kératinocytaire avec une vacuolisation de la membrane basale.

L'évolution est souvent bénigne ; Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas très clairs, mais ils sont probablement multiples pour expliquer ces différences de profil évolutif : mécanisme toxique ? Mécanismes immunoallergiques médiés par les lymphocytes T ?

En pratique, devant la survenue d'un tel événement, il est nécessaire d'arrêter momentanément l'interféron et de rechercher d'éventuels signes de gravité (lésions muqueuses, signe de Nikolski, pustules, érythrodermie, altération de l'état général ...), afin de ne pas méconnaître l'évolution vers une toxidermie grave.

Devant tout rash cutané suite à un traitement par interféron, le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique (émollient et antihistaminique) peut être prescrit. Il semble intéressant de prévoir à distance des tests épicutanés, IDR et tests de réintroduction avec différentes formulations d'interféron (alpha2a, alpha2b, forme pégylée par exemple) afin de voir les possibilités de reprise du traitement.

➤ ***Erythème pigmenté fixe :***

Apparaît généralement dans les premières semaines de traitement, se présentent aux sites d'injection sous forme de lésions inflammatoires, arrondies, rouges, bien délimitées et discrètement infiltrées. Ces lésions se réactivent et rougissent au moment de chaque injection puis tendent à s'atténuer et devenir hyperpigmentées. De nouvelles lésions pourraient apparaître parfois.



Figure 34 : érythème pigmenté fixe chez un garçon suite à un traitement par IFN.

La biopsie va montrer une nécrose kératinocytaire, une vacuolisation de la membrane basale, un infiltrat de cellules mononuclées et des mélanophages dans le derme papillaire. Généralement après l'arrêt du traitement, les lésions perdent leur caractère infiltré et la pigmentation s'atténue.

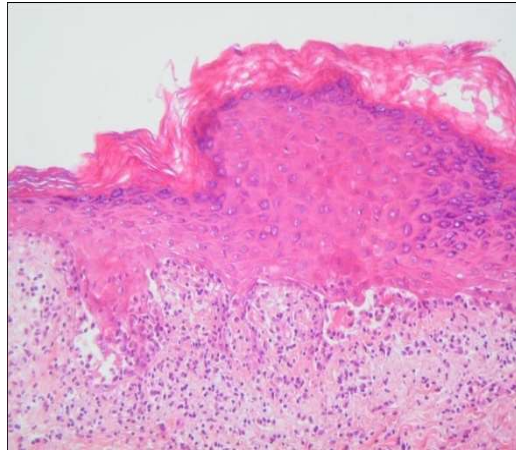


Figure 35: Coupe histologique d'une lésion d'un érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe est une des rares manifestations cutanées dont l'origine médicamenteuse peut être considérée comme certaine.

Le mécanisme physiopathologique de l'érythème pigmenté fixe demeure incertain. Il semble dépendre d'une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. Les interférons recombinants, qui diffèrent des formes natives, joueraient un rôle d'haptène en se liant à des composants protéiques de la membrane basale. Le complexe antigénique formé, déclencherait ainsi des cascades immunologiques médiant les anticorps et les lymphocytes T et conduisant ainsi à la destruction des assises basales.

L'érythème pigmenté fixe est donc un effet secondaire potentiel des interférons à connaître, même si en pratique il reste exceptionnel.

➤ *Erythème polymorphe :*

La survenue d'un érythème polymorphe dans les suites d'un traitement par interféron α a été citée sans être détaillée dans un article de Canillot et al [17]. De ce fait, aucune conclusion ne peut être avancée sur

l'imputabilité de l'interféron dans cette toxidermie. La littérature semble d'ailleurs très pauvre à ce sujet.

Inversement, l'origine infectieuse est bien connue comme cause d'érythème polymorphe (herpès, mycoplasme...). D'autres publications seront donc nécessaires pour incriminer ou non l'interféron dans cette dermatose. Notons que l'origine médicamenteuse de l'érythème polymorphe reste toujours une source de polémique et que pour certains, il a une origine purement infectieuse et que seul le syndrome de Stevens Johnson en représente la forme médicamenteuse.

➤ **Toxidermies bulleuses :**

Ce chapitre est aux frontières des dermatoses bulleuses auto-immunes induites par des médicaments.

Nous aurions pu inclure dans ce chapitre l'érythème pigmenté fixe (qui peut, mais non nécessairement, être bulleux), et l'érythème polymorphe.

Des cas de rashes cutanés avec formations de vésicules et/ ou de bulles ont été rapportés dans la littérature dans les suites d'un traitement par interféron α [20] chez l'enfant. Dans ces cas, l'absence d'anticorps «anti-peau» aussi bien en immunofluorescence directe qu'indirecte a pu éliminer une cause auto-immune induite. L'évolution de ces rashes était superposable aux rashes cutanés bénins décrits plus haut.

Différents mécanismes physiopathologiques semblent être suggérés par les images histologiques que l'on a pu retrouver sur les biopsies : outre les signes évocateurs de toxidermie, il existait des bulles intraépidermiques faites de lésions spongiotiques et / ou cytolytiques, plus rarement de lésions acantholytiques. Les lésions spongiotiques sont directement liées au processus

inflammatoire (induit par l'interféron et ses cascades cytokiniques) qui, par l'œdème, distend les espaces intercellulaires et entraîne une souffrance cellulaire. Dans les lésions cytolytiques, l'interféron pourrait induire par le biais d'activations cytokiniques, des signaux apoptotiques tels que l'activation de Fas et de son ligand Fas-L, et la libération de la perforine ou d'autres protéases. Quoiqu'il en soit, la prise en charge de ces rashes bulleux doit rester identique à celle des rashes non bulleux et faire craindre une aggravation vers un syndrome de Stevens Johnson voire un syndrome de Lyell. On notera cependant qu'aucune de ces deux dernières toxidermies n'a jamais été décrite avec l'interféron.

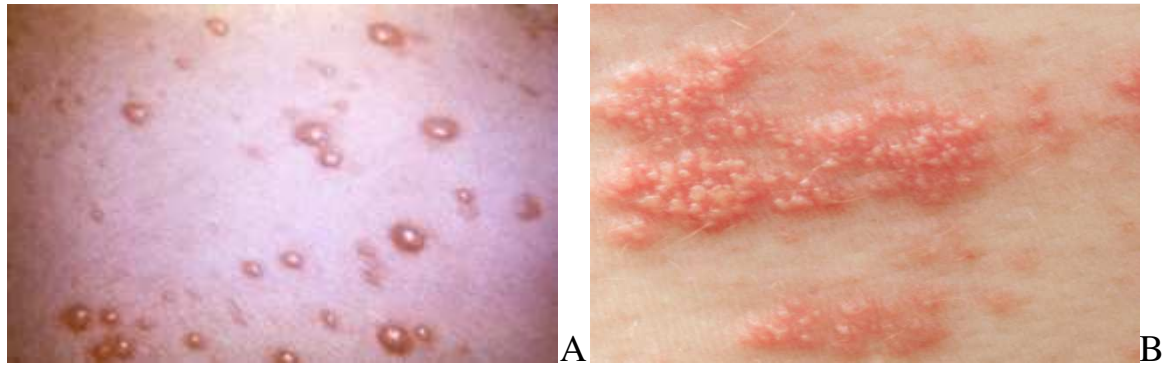


Figure 36 : toxidermies bulleuses suite à un traitement par IFN (A+B)

Certains cas de mycosis bulleux ont été décrits dans la littérature et aucune hypothèse étiopathogénique n'a pu être avancée.

L'apparition des bulles après le début du traitement par interféron et la disparition de ces bulles quelques mois après son arrêt, plaident en faveur du rôle inducteur de l'interféron. Doit-on alors considérer ce cas comme une toxidermie liée à l'interféron ? Et si oui par quels mécanismes ?

➤ **Autres toxidermies :**

- **Les urticaires** liées à l'interféron seront discutées au chapitre des réactions immunoallergiques.
- Il n'a pas été décrit de **pustulose exanthématique aiguë généralisée secondaire** à l'interféron ; en revanche des formes frontières sont décrites avec l'induction de psoriasis pustuleux.
- Aucun cas de **DRESS syndrome** n'a été décrit.

IX-B-b : L'interféron et phanères :

IX-B-b-1 : Effets secondaires de l'interféron au niveau capillaire :

➤ **Alopécie :**

***Effluvium télogène :**

Il semble très fréquent, qu'il s'agisse d'interféron α , β ou γ , d'une forme naturelle ou recombinante, pégylée ou non.

L'effluvium télogène correspond à une entrée soudaine de plusieurs follicules pileux en phase télogène qui va conduire en deux à quatre mois à une chute exagérée d'un certain nombre de cheveux. Différents facteurs responsables sont actuellement bien connus (comme une carence martiale, une dénutrition, des modifications hormonales : dysthyroïdie, un choc émotionnel, un stress opératoire, des infections aiguë ou encore certains médicaments dont l'interféron) [83].

La chute de cheveux est variable suivant les individus et plus ou moins «visible» en fonction de la densité capillaire initiale, mais elle n'est jamais responsable d'une alopécie totale. Elle survient environ trois mois après le début du traitement. Elle peut être observée quelle que soit la pathologie

pour lequel l'interféron a été prescrit (en revanche, dans certains cas, l'alopecie peut être aggravée par d'autres facteurs comme un effluvium anagène lié à une chimiothérapie anticancéreuse associée). Bien que l'on ait vu que l'interféron puisse avoir une activité antimitotique, il semble qu'il n'agisse pas par ce mécanisme au niveau du cycle pileux ; en effet, l'interféron, n'est pas responsable lui-même d'effluvium anagène. Les mécanismes par lesquels, il précipite certains folliculaires pileux en phase télogène ne sont pas bien clairs.



Figure 37 : alopecie chez une fille suite à une cure par IFN

La sévérité de l'effluvium télogène n'est pas liée à la dose d'interféron reçue, puisque des observations en sont rapportées pour de faibles doses dès 3 MUI, 3 fois par semaine. Dans tous les cas, cette alopecie est réversible à l'arrêt de traitement et n'entraîne pas de séquelles. En règle générale, l'interféron peut être poursuivi.

Ainsi avant toute instauration d'un traitement par interféron, il est souhaitable de prévenir les parents de l'enfant à traiter, de cet effet indésirable qui est très fréquent, mais bénin et réversible. En cas de survenue

d'un tel effluvium télogène, il est nécessaire de vérifier le bilan thyroïdien et le bilan ferrique, pour ne pas méconnaître un autre facteur aggravant. Une supplémentation en vitamines (B6 ; B8) et acides aminés soufrés pourra toujours être entreprise mais sans garantie de succès.

➤ **Pelade :**

Si l'alopecie par effluvium télogène liée à l'interféron est très fréquente, les cas de pelade sont extrêmement rares.

La pelade survient généralement quelques mois après le début du traitement. Il s'agissait de formes localisées en plaques du cuir chevelu ou sous formes universalis. A l'arrêt de l'immunothérapie, il est noté, en règle, une repousse totale spontanée.



Figure 38 : pelade chez un enfant traité par IFN

Il est toujours difficile d'affirmer l'imputabilité de l'interféron, puisque la pelade n'est pas rare et que les repousses spontanées et complètes sont assez fréquemment observées. Mais les pelades sont aujourd'hui considérées comme des pathologies auto-immunes survenant sur un terrain génétique prédisposant. Connaissant les propriétés immunomodulatrices des interférons,

il n'est pas aberrant de penser que l'interféron α ait pu (plus ou moins via une production d'interféron γ ?) induire de telles manifestations. En effet les biopsies de cuir chevelu peladique retrouvent un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire fait principalement de LT CD4+ et un infiltrat intrafolliculaire de LT CD8+. Ainsi, en augmentant l'expression des antigènes de classe 1 et 2 du CMH, les interférons pourraient favoriser l'expression d'auto-antigènes (de la matrice ? de la gaine externe ? de la papille folliculaire ? ou encore des mélanocytes ?), stimuler l'activation des lymphocytes et les cascades inflammatoires et ainsi entraîner la destruction des cheveux et leur chute...

Quoi qu'il en soit, la survenue d'une pelade au cours d'un traitement par interféron, mériterait de faire arrêter ce traitement, et de prescrire les traitements topiques habituellement préconisés. La question d'une reprise de l'interféron à distance n'est pas résolue.

➤ **Défrisement acquis des cheveux :**

Apparaît parfois, quelques mois après l'introduction du traitement, un effluvium télogène avec un raidissement progressif et complet des cheveux. Les examens complémentaires (biopsie avec histologie, microscopie optique en lumière polarisée, ferritinémie, cuprémie, taux sanguin de zinc et sélénium, bilan thyroïdien) sont généralement normaux en dehors du trichogramme qui attestait l'existence d'un effluvium télogène. Les cheveux et poils reprenaient leur aspect habituel entre 3 et 6 mois après l'arrêt de traitement.

Il est difficile d'envisager le mécanisme par lequel l'interféron induit ce défrisement. La microscopie optique en lumière polarisée des cheveux ne met

pas en évidence de dysplasie pileaire, et habituellement l'aspect clinique des fragilités capillaires acquises prend plutôt l'aspect de cheveux crépus ou incoiffables que de cheveux raides. Le faible nombre de cas rapportés dans la littérature n'autorise pas non plus la possibilité d'une «recherche fondamentale à visée explicative».

S'agit-il d'un phénomène «extraordinaire» ou sous-estimé et non rapporté? De toute façon, ces manifestations bénignes ne modifient pas la conduite du traitement par interféron.

IX-B-b-2 : Modifications des cils, sourcils et autres annexes pileaires :

➤ Dépilation au site d'injection :

La survenue de plaques dépilées strictement localisées au niveau des sites d'injection d'interféron a été rapportée dans la littérature. Il a été remarqué en effet une perte progressive et localisée de poils quelques mois après l'instauration du traitement. Ces plaques étaient mal limitées, indolores, non cicatricielles avec un discret érythème périfolliculaire. Il n'y avait pas de poils en point d'exclamation. Les biopsies réalisées, ont montrés la présence d'un infiltrat lymphocytaire folliculaire et périfolliculaire suggérant un mécanisme inflammatoire peut-être secondaire à une activation locale de cascades cytokiniques induites par l'interféron. Aucun dépôt de mucine n'a été observé. En règle, la dépilation a été réversible dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement.

La dépilation au site d'injection d'interféron est un phénomène très rare, mais bénin. Son mécanisme reste mal compris, et si l'on accepte l'idée d'une inflammation locale induite par l'interféron, on ne s'explique pas alors la faible

fréquence des cas rapportés.

Devant la survenue d'un tel effet, il faut être vigilant et ne pas méconnaître un état prénévrotique surtout si la plaque s'accompagne d'un érythème. La règle d'injection d'interféron sur des sites alternés reste de rigueur, mais la survenue d'une simple dépilation ne nécessite pas automatiquement l'arrêt du traitement.

➤ **Hypertrichoses des cils et sourcils, hypertrichose diffuse :**

Il a été décrit des cas de trichomégalie (hypertrichose ciliaire) induite par de faibles doses d'interféron α . Dans ces observations, l'augmentation de la croissance des cils était assez importante pour être remarquée et faire l'objet d'une plainte de la part des patients (gêne visuelle / nécessité de couper régulièrement les cils aux ciseaux). Cette hypertrichose était réversible dans les mois suivant l'arrêt du traitement.



Figure 39: hypertrichose diffuse chez un garçon traité par IFN.

Il n'a pas été retrouvé d'autres causes évidentes à l'hypertrichose (absence d'hypothyroïdie ou de troubles androgénétiques) et le rôle inducteur de l'interféron est resté le plus probable.

Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces

hypertrichoses ne sont pas clairs, d'autant que l'interféron peut induire les phénomènes inverses de dépilation et d'alopécie. Il est légitime de se demander si l'interféron chez certains enfants prédisposés, ne prolongerait pas la phase anagène du cycle pileux.

IX-B-c : Atteintes des muqueuses :

IX-B-c-1 : syndromes secs :

Une xérostomie a été signalée dans la littérature. Mais en pratique cette xérostomie n'est jamais authentifiée par des examens complémentaires et reste souvent uniquement diagnostiquée par l'interrogatoire et l'examen clinique. Elle survient le plus souvent de manière retardée, et elle est rarement décrite comme invalidante. Elle tend à persister pendant toute la durée du traitement et est le plus souvent réversible à son arrêt.



Figure 40: xérostomie suite à des cures par IFN

Tout comme la xérose cutanée, la xérostomie reste mal expliquée : s'agit-il d'une toxicité directe de l'interféron sur l'épithélium buccopharyngé du fait de ses propriétés cytostatiques et antiprolifératives connues ? Mais aucun cas de mucite vraie ne semble avoir été rapporté dans la littérature.

S'agit-il d'une toxicité directe sur les glandes salivaires ? D'une atteinte auto-immune comme un syndrome de Gougerot Sjögren primaire localisé? En fait, devant ces symptômes banals et isolés, souvent aucune biopsie de muqueuses et glandes salivaires n'est réalisée en pratique ; et pourtant, les images histologiques pourraient être intéressantes pour comprendre les mécanismes physiopathogéniques de ces manifestations.

Chez tout patient se plaignant de xérostomie, il est nécessaire de surveiller régulièrement la cavité buccale afin de ne pas méconnaître des complications telles que des caries ou des mycoses.

Il a été décrit dans un article de unoki et al, un authentique syndrome de Goujerot-Sjögren (avec une xérophtalmie prédominante) survenu 3 mois après le début d'un traitement par interféron α [102]. Ce syndrome sec a été confirmé par l'augmentation des facteurs antinucléaires, des anticorps anti-SSA, l'apparition d'anticorps anti-SSB, un test de Schirmer et un test au sucre positifs et la présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires. Du fait de ses propriétés immunomodulatrices, l'interféron peut déclencher ou exacerber des maladies auto-immunes ; de ce fait, la survenue d'un syndrome de Sjögren sous interféron reste tout à fait envisageable.

Mais les mécanismes ne sont pas si simples qu'il y paraît, car l'interféron α serait actuellement étudié dans le traitement du syndrome sec : un essai aurait montré une amélioration des symptômes lacrymaux et salivaires.

IX-B-c-2 : Aftes récidivants :

Les cas d'ulcérations buccales ou d'aftoses récidivantes sont très

rarement rapportés dans la littérature. En fait, il n'est pas sûr que ces lésions muqueuses soient un effet secondaire imputable à l'interféron ; les aphtoses récidivantes idiopathiques ne sont pas rares en pratique courante et il se peut qu'il s'agisse d'associations fortuites. De toute façon, en cas de survenue d'ulcérations buccales majeures sous interféron, une numération formule sanguine devra être réalisée afin d'éliminer une neutropénie induite.

IX-B-c-3 : Lésions muqueuses au cours d'autres maladies auto-immunes induites par l'interféron :

Les lésions muqueuses des dermatoses bulleuses auto-immunes seront abordées dans le prochain chapitre.

IX-B-d : Manifestations vasculaires imputables à l'interféron :

In vitro, l'interféron α inhibe l'angiogénèse et la prolifération des cellules endothéliales [111] et in vivo il améliore les hémangiomes infantiles. cependant des cas de télangiectasies éruptives ont été rapportés sous interféron. Ce dernier pourrait donc, dans certaines circonstances, être un facteur d'angiogénèse.

IX-B-d -1 : Télangiectasies éruptives / angiomes rubis et interféron :

Surviennent principalement au niveau du tronc et des extrémités (en dehors des sites d'injection), quelques mois après le début du traitement.



Figure 41: angiome rubis chez un nourrisson suite à un traitement par IFN



Figure 42 : telangiectasies éruptives chez un enfant traité par IFN

Les données histologiques montrent une prolifération mature de vaisseaux sanguins. Une immunofluorescence directe afin d'étudier (de manière contrôlée) la production locale d'interleukine 1 épidermique, retrouve un marquage intense en zones télangiectasiques.

L'interféron n'augmenterait pas seulement l'IL1 produite par les cellules

endothéliales et les macrophages, mais induirait également la production d'IL1 par l'épiderme de manière variable en fonction des individus. L'IL1 étant connu pour induire la prolifération des cellules endothéliales, une augmentation importante de sa concentration dans l'épiderme pourrait expliquer le développement des lésions vasculaires observées : l'interféron pourrait donc avoir un effet positif indirect sur l'angiogénèse [113].

Parallèlement, la survenue d'autres types de lésions vasculaires telles que des angiomes rubis a été noté.

IX-B-d-2: Vascularites, capillarites purpuriques et atrophies blanches :

➤ Vascularites :

La survenue de vascularites lors d'un traitement par interféron α a été décrite à plusieurs reprises [114-115].

S'il s'agit d'un effet secondaire de l'interféron, il est rare en pratique courante. Les lésions ne semblent pas dose-dépendantes et elles surviennent le plus souvent de manière retardée par rapport à l'introduction du traitement (> 2 mois). Elles se manifestent dans la majorité des cas, uniquement par des lésions cutanées : un purpura pétéchial, des macules ou papules érythémateuses ou purpuriques, des zones livédoïdes et parfois des zones de décollement (bulle voire nécrose). Elles débutent le plus souvent au niveau des membres inférieurs (des cas de vascularite ayant débuté au site d'injection puis s'étant généralisé et secondairement ont été signalés [61]). La biopsie confirme le diagnostic en montrant un infiltrat mixte périvasculaire avec leucocytoclasie et dégénérescence fibrinoïde des parois des vaisseaux du derme.



Figure 43: purpura pétychiale chez un nourrisson suite à une cure par IFN (A+B)

Les vascularites déclenchées par les médicaments surviennent le plus souvent précocement (7 à 21 jours) ; or dans les cas décrits dans la littérature, elles sont survenues de manière retardée. En supposant que l'interféron soit à l'origine de ces manifestations cutanées, les mécanismes physiopathologiques restent hypothétiques : la répétition des injections d'interféron induirait-elle la formation de complexes immuns [117] et leur précipitation au niveau des petits vaisseaux (phénomène d'Arthus) ?

- **Capillarites purpuriques et pigmentaires :**

Un seul cas de capillarite purpurique et pigmentaire a été décrit dans la littérature [118]. Après le début d'un traitement par interféron α , une éruption purpurique et pigmentée non prurigineuse des pieds et des jambes. Cette éruption s'étendait en trois semaines aux bras et abdomen. Le diagnostic de capillarite purpurique était porté et confirmé par l'histologie. Malgré la poursuite du traitement, les lésions s'amendaient en quelques semaines après sans récidiver.

Les capillarites purpuriques ont déjà été décrites à l'occasion d'allergies vestimentaires et médicamenteuses suggérant une réaction d'hypersensibilité retardée. Des études sur l'expression des molécules d'adhésion cellulaire ont montré dans les capillarites purpuriques et pigmentaires une surexpression d'ICAM1 dans les kératinocytes lésionnels suggérant une activation des lymphocytes T et leur responsabilité directe dans la genèse des lésions. Du fait de ses propriétés immunomodulatrices (augmentation de l'expression d'ICAM1 et activation des lymphocytes T), l'interféron pourrait donc théoriquement induire de telles lésions.

- **Atrophie blanche :**

Se présente sous forme de lésions d'atrophie blanche douloureuses et ulcérées.



Figure 44 : atrophie blanche chez un enfant traité par IFN alpha.

Une biopsie confirme le diagnostic d'atrophie blanche. Il faut éliminer des antécédents immunologiques, une insuffisance veineuse ou thrombophilie.

L'interféron doit être alors suspendu et un traitement par héparine entrepris. Une cause thrombotique est souvent retrouvée comme facteur

déclenchant. Dans ce cas, un bilan biologique exhaustif à la recherche de facteurs de thrombophilie et d'auto-immunité doit être réalisé. L'apparition rapide des lésions, leur survenue après le début du traitement et leur régression lors de sa suspension rend probable l'imputabilité de l'interféron.

(NB : si la dénomination anglo-saxonne de vasculite livédoïde représente l'atrophie blanche, cette dernière, pour certains ne correspond pas à une véritable vascularite thrombosante mais à une thrombose sans inflammation du vaisseau. Dans ce cas, on aurait dû alors discuter ce chapitre dans le paragraphe suivant).

IX-B-d-3 : Manifestations cutanées thrombotiques et vaso-occlusives de l'IFN :

- **Microangiopathie cutanée thrombotique :**

La littérature est pauvre concernant les atteintes cutanées de microangiopathie secondaires à l'interféron. Les lésions décrites apparaissaient 5 et 6 mois après le début du traitement et prenaient un aspect non spécifique de lésions vésiculo-bulleuses prurigineuses diffuses prédominant aux dos des mains et pieds, et de lésions de grattage généralisées mais prédominant également aux faces dorsales des mains et pieds. L'histologie cutanée confirme la présence de microthrombi des capillaires du derme sans inflammation, associée à des lésions de nécrose épidermique. L'immunofluorescence ne retrouvait que des dépôts de fibrinogène.

les hypothèses étiopathogéniques restent spéculatives : en augmentant l'expression des molécules du CMH1 au niveau des cellules endothéliales, l'interféron pourrait favoriser l'émergence d'un auto-antigène et entraîner

une réponse cytotoxicité directe médiée par les lymphocytes T CD8+ ; ou encore l'interféron pourrait entraîner, par les cascades d'activation cytokinique, une toxicité directe sur les cellules endothéliales (hypothèse suggérée par des arguments expérimentaux chez la souris [121]); enfin les propriétés procoagulantes de l'interféron α pourraient dans certaines circonstances entraîner une coagulation intravasculaire.

NB : devant toute lésion atypique ou non spécifique survenant au cours d'un traitement par interféron, une biopsie cutanée doit se discuter afin de ne pas méconnaître une microangiopathie thrombotique. Par ailleurs, lorsqu'une lésion cutanée de microangiopathie thrombotique est mise en évidence, doit-on la considérer comme une manifestation isolée ou au contraire la considérer comme le premier symptôme d'une microangiopathie thrombotique systémique ? En l'absence de réponse formelle, le traitement par interféron devrait être arrêté pour éviter la survenue de complications systémiques et notamment rénales.

- **Acrosyndrome :**

-Syndrome de Raynaud : La survenue d'un phénomène de Raynaud au cours d'un traitement par interféron n'est pas exceptionnelle. On ne retrouve pas de prédominance d'âge ni de sexe dans la survenue des symptômes ou leur intensité. On ne retrouve pas non plus d'effet dose-dépendant. Le délai d'apparition est variable de quelques semaines à plusieurs mois.

Le diagnostic est clinique et retrouve le plus souvent un syndrome de Raynaud typique déclenché par le froid avec une phase syncopale des doigts qui sont froids et insensibles suivie d'une phase asphyxique où ils deviennent bleus et douloureux, enfin une phase érythémateuse où ils se réchauffent. Le plus

souvent, les symptômes sont modérés et l'enfant se plaint de doigts douloureux et cyanosés et d'une intolérance au froid.



Figure 45 : syndrome de Raynaud compliquant une cure par IFN

Cependant, on note la survenue de certaines complications telles que des troubles trophiques distaux, voire de nécroses digitales franches nécessitant une amputation [124-125-126]. Par ailleurs, la survenue concomitante de céphalées et flous visuels lors de la survenue de syndrome de Raynaud est possible (suggérant l'induction d'un vasospasme plus généralisé) [127].

Dans tous les cas, il est essentiel de rechercher des facteurs aggravants tels que la prise concomitante d'autres médicaments vasoconstricteurs, la présence d'un facteur de thrombophilie et la présence d'auto-anticorps qui pourraient témoigner d'une authentique maladie auto-immune (sclérodermie, dermatomyosite...) potentiellement déclenchée par l'interféron lui-même (tableau 6). En dehors des formes associées à des maladies systémiques, le syndrome de Raynaud est rapidement réversible à l'arrêt de l'interféron. Dans

certaines formes bénignes, l'interféron peut être poursuivi en association au traitement du syndrome de Raynaud [122].

Les mécanismes de l'atteinte vasculaire liée à l'interféron restent obscurs, ils sont probablement multiples : l'hypothèse d'une prolifération endothéliale induite par l'interféron et diminuant la lumière vasculaire est suggérée par les anomalies qui peuvent parfois être observées sur l'artériographie. L'interféron pourrait avoir une toxicité directe sur l'endothélium vasculaire et / ou par le biais d'une connectivite induite, engendrer des altérations de la microvascularisation rendant la paroi vasculaire plus sensible à un tonus vasoconstricteur. A un stade de plus, dans les cas plus graves avec des lésions de nécrose ischémique, l'activité procoagulante de l'interféron qui est fortement suspectée, pourrait entraîner la formation de thrombi intraluminaux. Enfin peut-être que l'interféron pourrait avoir lui-même un effet vasospastique plus général entraînant chez des sujets prédisposés des céphalées, des flous visuels et/ou un syndrome de Raynaud.

Le traitement dépend des formes de gravité. Dans tous les cas, une protection contre le froid et la correction des facteurs aggravants seront préconisés. Dans les formes simples, on peut tenter de poursuivre l'interféron et d'administrer un inhibiteur calcique ou un vasodilatateur α -1 bloquant, les dérivés nitrés en pommade sont d'utilité beaucoup plus discutée. En cas d'échec, l'arrêt de l'interféron s'accompagne, de manière quasi constante, d'une amélioration des symptômes. Dans les formes plus graves avec troubles trophiques, l'interféron devra être définitivement arrêté, et un traitement par prostaglandines intraveineuses, et héparine devra être entrepris. Dans certains cas, malheureusement la détersion chirurgicale, voire

l'amputation seront inévitables.

- **Acrocyanose :**

Les lésions se présentent sous forme d'une cyanose acrale, indolore, persistante, aggravée par le froid, prédominant aux mains. La physiopathologie de ce syndrome n'est pas bien connue ; cette affection relèverait d'une dilatation du secteur veineux des anses capillaires qui serait responsable de la stase veineuse et entraînerait l'ouverture des anastomoses artérioveineuses. Il est difficile d'intégrer dans ce schéma, le rôle de l'interféron qui est davantage connu pour avoir un effet vasospastique...

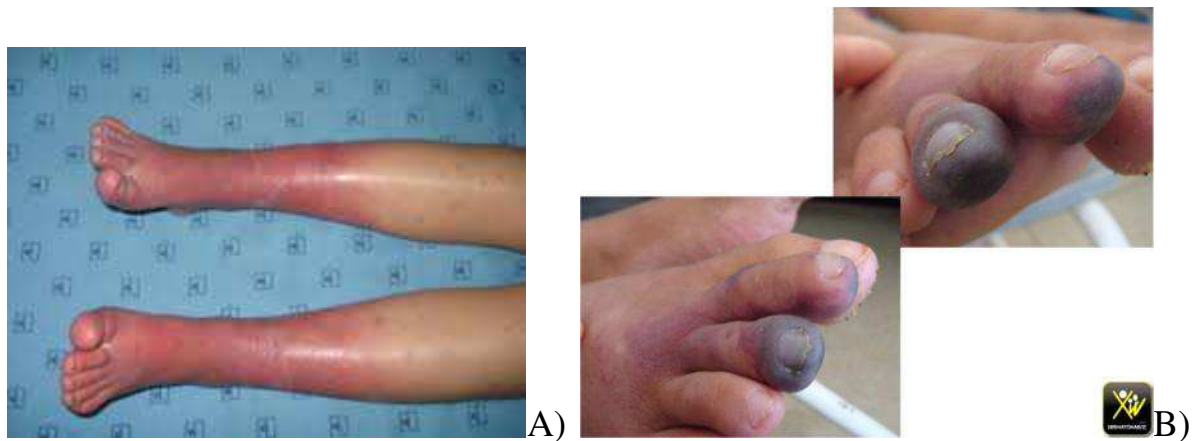


Figure 46: acrocyanose des pieds chez un enfant traité par IFN (A+B)

IX-B-d-4 : Livedo réticulaire :

Rare ; Il apparaît quelques mois après le début du traitement sous forme d'un érythème rouge pourpre non prurigineux persistant, sans lésions d'acrocyanose associée.



Figure 47 : Livédo réticulaire chez un garçon de 8 ans sous IFN alpha2B.

La réalisation de biopsie objective une ectasie des capillaires artériolaires du derme superficiel associée à une infiltration périvasculaire lymphocytaire focale sans vascularite leucocytoclasique.

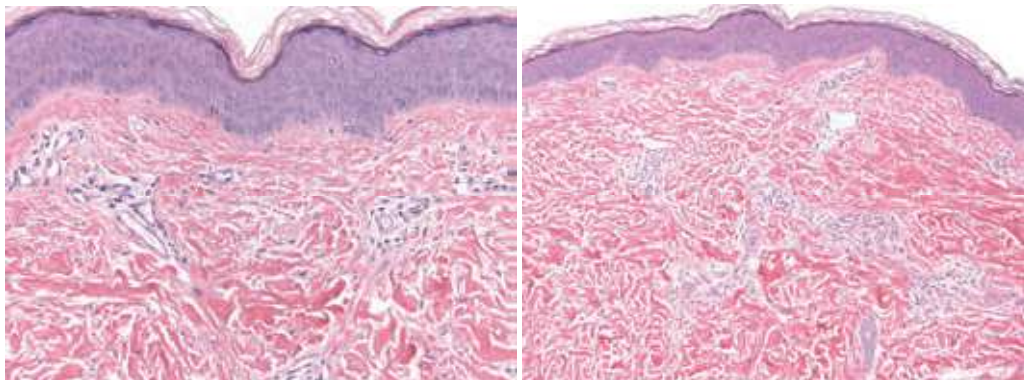


Figure 48 : Coupe histologique d'une lésion de livédo réticulaire.

IX-B-d-5 : Une pseudo-rosacée induite par l'interféron :

*** Erythème facial :**

Des cas d'érythèmes faciaux ont été décrits dans la littérature, lors d'injections de faibles doses d'interféron α [129]. L'érythème est précoce dans les heures qui suivent l'injection et durait de 24 à 48 heures. Il est

généralement plus marqué au niveau des zones malaires et s'accompagne de quelques télangiectasies persistantes. En revanche, il n'y a ni fièvre, ni céphalées, ni hyperhidrose. A l'arrêt du traitement, les épisodes d'érythème disparaissent progressivement sans jamais récidiver.



Figure 49: érythème facial chez un garçon sous traitement par IFN.

Le mécanisme évoqué par Tursen et al, pour expliquer le rôle de l'interféron dans ces manifestations vasculaires est le suivant [129] : il a été démontré que l'interféron γ augmentait la production de NO (oxyde nitrique). Le NO est un puissant vasodilatateur : il active la guanylate cyclase des muscles lisses de la paroi vasculaire et augmente ainsi la concentration intracellulaire de GMPc (guanosine monophosphate cyclique), ce qui entraîne une relaxation et une vasodilatation. Ainsi en induisant la synthèse d'interféron γ , l'interféron α pourrait être aussi vasodilatateur ? Mais le fait que ce phénomène ne touche que le visage n'est pas expliqué ; de même si le mécanisme est aussi simple pourquoi ces manifestations vasculaires restent si

rare en pratique courante ?

- **Pyoderma facial :**

Un cas anecdotique de rosacée fulminante a été récemment décrit dans la littérature au cours d'un traitement par interféron α pégylé. Le tableau clinique était sous forme d'une exacerbation d'une rosacée avec apparition de très nombreux papules et nodules, rouges inflammatoires, parfois confluents des joues, du menton et du front sans fièvre ni altération de l'état général. L'interféron a été arrêté, et un traitement par cyclines per os et gel de métronidazol local a été prescrit. Les lésions ont mis plus d'un an pour disparaître complètement.

Si les auteurs imputent à l'interféron la responsabilité de cette rosacée fulminante, rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas d'une association chronologique fortuite. Il est vrai que des cas de pyodermas faciaux ont été décrits avec certains médicaments comme de fortes doses de vitamines B6 et B12 ; mais là encore, ces cas sont discutables s'agissait-il de véritables rosacées fulminantes ? Ou de formes d'acné sévères ? [130].

Les causes des lésions inflammatoires de la rosacée ne sont pas connues : réactions inflammatoires immunologiques ? Réactions de résorption de débris épithéliaux (sébum, kératine, kératinocytes) ou de parasites (demodex) ? Il est donc impossible de considérer à l'heure actuelle la rosacée fulminante comme un effet secondaire cutané potentiel de l'interféron.

A côté de ces manifestations cutanées liées à l'interféron dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas toujours très clairs, d'autres manifestations cutanées secondaires s'expliquent par les propriétés immunomodulatrices des interférons. Nous allons donc tenter d'explorer dans

cette 3^{ème} partie les différentes dermatoses à médiation immunologique induites ou aggravées par l'interféron.

IX-C : Induction ou aggravation de dermatose à médiation immunologique :

IX-C-a : Réactions immunologiques :

IX-C-a-1 : Urticaire ; angioedème et choc anaphylactique imputables à l'interféron :

L'interféron peut être à l'origine d'urticaire voire de réactions plus sérieuses à type d'angioedème ou de choc anaphylactique ; le délai de survenue peut être précoce mais aussi retardé et il n'y a pas d'effet-dose sauf peut-être dans certains cas non allergiques. La réalisation de tests allergiques peut se discuter, mais leur négativité en aucun cas ne pourra exclure la responsabilité de l'interféron. Enfin il paraît sage d'interdire la poursuite du traitement. [131].



Figure 50: angioedème chez un garçon traité par IFN.

IX-C-a-2 : Eczéma au cours du traitement par interféron :

Les « vraies lésions d'eczéma » ne sont pas un effet secondaire classique de l'interféron. En revanche nous ne reviendrons pas sur les rashes toxidermiques qui peuvent parfois prendre un aspect eczématiforme [135] et qui ont déjà été décrits.

- **Exacerbation des lésions d'eczéma chez des sujets atopiques :**

Survient chez des enfants atopiques au cours d'un traitement par interféron. les patients ne présentent généralement pas de manifestations atopiques récentes puis apparaissent des lésions d'eczéma entre 3 semaines et 3 mois après l'instauration du traitement . Les lésions peuvent se localiser juste au site d'injection ou peuvent se généralisées secondairement. Ces lésions semblaient être rythmées par les injections. Il est probable que la xérose cutanée et le prurit induits par l'interféron agissent comme des facteurs aggravants dans la survenue des lésions d'eczéma. Mais s'il est logique de penser que les propriétés immunomodulatrices de l'interféron sont, en partie, à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation de ces lésions chez des sujets prédisposés, les mécanismes exacts demeurent inconnus .Actuellement la physiopathologie de la dermatite atopique est elle même incomplètement élucidée : des arguments indirects (étude de Stevens et al. [138]) Ou expérimentaux suggèrent qu'un déséquilibre de la balance TH1 / TH2 au profit des cytokines de type 2 soit à l'origine du développement des lésions de la dermatite atopique ; si l'interféron γ est connu pour avoir une action TH1 + et TH2 – (et donc être « protecteur » dans la dermatite atopique), l'effet des interférons α et β à faibles doses reste mal connu...

- **Eczéma nummulaire :**

Dans ce cas également, l'interféron α semble avoir déclenché cet eczéma (début des lésions au site d'injection), mais tout comme les cas d'exacerbation de dermatite atopique, les mécanismes exacts de la genèse de ces lésions restent obscurs.

- **Eczéma de contact :**

Un cas d'hypersensibilité retardée à type d'eczéma de contact a été rapporté dans la littérature lors du traitement par IFN alpha [140]. L'enfant présentait effectivement 48 heures après chaque injection un placard eczématiforme prurigineux au site d'injection. Une allergie de contact aux antiseptiques était éliminée par les patch-tests en revanche ces derniers étaient positifs pour l'interféron confirmant son rôle inducteur.

Il paraît donc logique devant la survenue de lésions d'eczéma lors d'un traitement par interféron (même chez un sujet atopique), de réaliser des patch-tests, pour l'interféron lui-même mais aussi pour les antiseptiques utilisés afin d'éliminer une allergie de contact.

- **Le phénomène de Meyerson :**

Il s'agit d'un phénomène très rare. Ces lésions se présentent comme un halo érythémateux eczématiforme survenant autour de lésions tumorales tels des naevi. Il est possible qu'il s'agisse d'une réaction immune médiée par l'interféron et dirigée contre les constituants de la lésion centrale. Ce phénomène ne peut être précisé davantage dans ce contexte du fait de la rareté des observations rapportées dans la littérature.



Figure 51 : phénomène de Meyerson compliquant une cure par IFN.

***Phénomène de : « Radiation recall dermatitis » déclenché par
l'interféron α :**

Le phénomène de « recall reaction » (terme qui ne semble pas avoir d'équivalent en français) est une réaction inflammatoire aiguë observée après une chimiothérapie déclenchante (méthotrexate, adriamycine, bléomycine...) sur une zone antérieurement irradiée. La réaction est déclenchée par le traitement chimiothérapique et peut survenir plusieurs semaines à plusieurs années après la fin de la radiothérapie, mais la cause exacte reste inconnue. Les lésions sont cutanées, mais parfois aussi muqueuses (orales, œsophagiennes, génitales) ou viscérales (poumons surtout). L'hypothèse physiopathologique avancée serait que les tissus agressés par une radiothérapie continueraient de sécréter de faibles taux de cytokines (IL1 ; IL6 ; PDGF ; TNF, TGF) après l'irradiation. Lorsque l'agent déclenchant serait introduit, ces cytokines seraient surrégulées causant de nouvelles

réactions inflammatoires et ainsi des réactions cutanées.

IX-C-a-3 : Erythème noueux induit par l'interféron :

Des cas isolés ont été rapportés dans la littérature lors du traitement par interféron α [143]. Un érythème noueux typique (confirmé par l'histologie) survenait quelques jours après l'introduction de l'interféron α et régressait spontanément dans les délais habituels malgré la poursuite du traitement. Les autres causes d'érythème noueux étaient par ailleurs éliminées.



Figure 52 : érythème noueux chez un enfant suite à un traitement par IFN.

L'interféron n'est pas connu pour déclencher de telles manifestations. L'imputabilité intrinsèque de l'interféron dans ce cas d'érythème noueux reste tout à fait critiquable. En effet, il peut s'agir d'associations fortuites. L'érythème noueux est une dermatose qui n'est pas rare en pratique courante et dont la cause reste indéterminée.

En pratique, il est difficile de prouver le rôle inducteur de l'interféron α dans l'apparition de l'érythème noueux. Celui reste possible, mais d'autres

observations seront nécessaires pour l'affirmer.

IX-C-b : Induction ou exacerbation de psoriasis lors d'un traitement par interféron :

La possibilité de psoriasis induits ou aggravés par l'interféron est aujourd'hui une donnée bien connue. L'induction ou l'exacerbation de psoriasis ont été décrites avec tous les interférons (α , β et γ) quelle que soit la pathologie sous jacente. Selon qu'il s'agit de l'induction ou de l'aggravation d'un psoriasis, le délai de survenue est variable. Dans les cas de psoriasis induits [146-147], les premiers signes sont retardés (entre 3 et 5 mois, parfois plus). Pour les cas où le psoriasis est exacerbé, l'aggravation des lésions est observée plus précocement (entre 2 et 4 semaines) [148-149-150-151]. Les cas seraient un peu plus fréquents chez le sexe masculin (?), en revanche, il n'existerait pas de prédominance d'âge. Il n'y aurait pas non plus de doses minimales inductibles, mais dans certains cas, la baisse des doses permettrait une diminution des lésions (effet-dose dans certains cas ?).

Les lésions cutanées et leur topographie sont identiques à celle du psoriasis spontané (psoriasis vulgaire, nummulaire) [152]. Cependant, les premières lésions s'observent généralement au niveau du site d'injection avant de se généraliser secondairement (phénomène de Köebner ?) [153]. Le rôle inducteur de l'interféron peut être confirmé par la réapparition des lésions avec la réintroduction du traitement [154].



Figure 53: exacerbation psoriasis (facial et abdominal) chez un nourrisson au cour d'une cure par IFN (A+B).

L'histologie cutanée, quand elle est réalisée, est, elle aussi, identique à celle du psoriasis habituel. La sévérité des lésions est variable en fonction des individus et non prévisible. Des manifestations plus graves tels des psoriasis pustuleux [32], des érythrodermies psoriasiques ou des arthropathies de rhumatisme psoriasique ont parfois aussi été décrites [155-156]. L'évolution habituelle des lésions cutanées est l'aggravation des lésions sans rémission spontanée. L'arrêt du traitement (avec ou sans traitement du psoriasis) en revanche s'accompagne toujours d'une « guérison » des lésions ou d'un « retour » à l'état antérieur en quelques semaines [158-159].

Le traitement reste le traitement habituel du psoriasis: traitements locaux (dermocorticoïdes et pommades à la vitamine D principalement) et les traitements systémiques [160] pour les formes plus profuses ou résistantes avec néanmoins des précautions à prendre en fonction des terrains. Les arthromyalgies du rhumatisme psoriasis sont souvent bien soulagées par le paracétamol.

Bien que la rémission après l'arrêt du traitement soit constante, il paraît important de rechercher des antécédents personnels ou familiaux de psoriasis avant l'introduction du traitement et le cas échéant de prévenir les parents de l'enfant d'une possible exacerbation de sa maladie [161].

Si la responsabilité de l'interféron est incontestable, les mécanismes en cause restent mal définis : dans la peau psoriasique, la baisse du ratio AMP c / GMP c a déjà été démontrée. L'interféron augmentant la concentration intracellulaire de GMP c, diminuerait donc ce ratio mais ces constatations n'éclairent pas davantage l'enchaînement des étapes qui conduisent l'interféron aux plaques de psoriasis.

IX-C-c : Vitiligo et interféron :

Les lésions de Vitiligo ont été décrites avec l'interféron α [175-176-177]. Le délai d'apparition variait entre 1 et 2 mois après l'introduction du traitement et tendait à s'aggraver tout au long du traitement (sauf un cas stabilisé par des dermocorticoïdes de niveau I). Les lésions de vitiligo étaient typiques avec une distribution habituelle (extrémités, régions péri-orificielles et tronc au niveau de zones de frottement) ; le diagnostic était toujours clinique aidé parfois de la lumière de Wood.



Figure 54: vitiligo (genoux et face) après traitement par IFN.

Les causes actuelles du vitiligo restent controversées, mais il apparaît de plus en plus probable qu'une origine auto-immune soit déterminante. Il a en effet été démontré l'existence d'auto-anticorps contre des protéines mélanocytaires chez des patients atteints de vitiligo vulgaire. La présence de lymphocytes T CD8+ dans la peau lésionnelle montre que l'immunité cellulaire serait aussi impliquée. Si ces anomalies immunitaires sont à l'origine des lésions de vitiligo, alors l'interféron du fait de ses propriétés immunomodulatrices pourrait peut être déclencher l'apparition de telles lésions sur un terrain prédisposé. Au vu de ces données, il apparaît que le vitiligo est un effet secondaire de l'interféron α potentiel mais non prouvé.

IX-C-d : Manifestations cutanées des connectivites induites par l'interféron :

IX-C-d-1 : Dermatomyosite juvénile et interféron alpha :

L'apparition d'une dermatomyosite sous interféron semble exceptionnelle. Sa survenue a été décrite au cours du traitement par l'interféron alpha. Le tableau clinique apparaît quelques semaines après le début du traitement, se manifestant par un syndrome douloureux musculaire et articulaire prédominant aux ceintures, suivi en quelques semaines d'un œdème lilacé des paupières. Les signes cliniques, le syndrome inflammatoire, l'élévation des enzymes musculaires, les anticorps anti-JO1 et la biopsie musculaire confirment le diagnostic de dermatomyosite. L'arrêt de l'interféron, et la prescription de méthotrexate et d'une corticothérapie systémique permettent une disparition complète des signes en quelques mois.



Figure 55 : Dermatomyosite juvénile suite à une cure par interféron alpha.

IX-C-d-2 : Sclérodémie et interféron :

Dans ce domaine également, la littérature reste pauvre. Il a été rapporté la survenue de sclérodémies systémiques au cours du traitement par IFN alpha

Les délais d'apparition étaient retardés entre 12 et 20 mois. Les signes cliniques sont spécifiques de la sclérodermie systémique : une sclérodactylie, un épaissement cartonné de la peau qui devenait implissable surtout au niveau des membres, une limitation de l'ouverture buccale, un syndrome de Raynaud et des mégacapillaires. Parfois, une altération de l'état général et une atteinte cardiaque avec des signes de décompensation cardiaque droite peuvent s'associer au tableau.

Sur le plan biologique, un syndrome inflammatoire marqué avec une élévation des facteurs antinucléaires et des anticorps anti-Scl 70, en revanche les anticorps anti-centromère restaient négatifs.

Les examens d'exploration pulmonaire (radio de thorax, scanner thoracique, épreuves fonctionnelles respiratoires montrent un syndrome interstitiel avec un syndrome restrictif. L'arrêt de l'interféron et l'association à un traitement immunosuppresseur (corticoïdes systémiques +/- cyclophosphamide) permettent en règle une disparition des signes cutanés et généraux en 3 à 4 mois sans rechute à l'arrêt.

Du point de vue théorique, l'interféron pourrait conduire au développement d'une sclérodermie par 3 mécanismes : d'une part, par une perturbation fonctionnelle des fibroblastes à l'origine d'une accumulation de collagène dans certaines circonstances (notons néanmoins que des études ont plutôt montré un effet antiprolifératif de l'interféron α sur les fibroblastes [6 ;214]), d'autre part par des anomalies vasculaires et d'une ischémie des tissus d'aval (chapitre des anomalies vasculaires), et enfin par une activation anormale du système immunitaire. Mais le facteur déclenchant la maladie reste inconnu.

En pratique, il semble que l'interféron α puisse induire des états sclérodermiformes et peut-être même déclencher de véritables sclérodermies systémiques. Dans tous les cas, l'arrêt de l'interféron semble prudent et un bilan complet s'impose. Le cas échéant un traitement complémentaire sera envisagé.

IX-C-d-3 : Syndrome de Gougerot-Sjögren et interféron :

Ce syndrome a déjà été abordé au chapitre IX-B-c-1 et ne sera pas redétaillé ici ; bien que son origine auto-immune soit au premier plan.

IX-C-d-4 : Lupus érythémateux systémique juvénile et interféron :

Un certain nombre de patients traités par IFN alpha et gamma ont développés un lupus ou un lupus like syndrome . Il a été rapporté de nombreuses manifestations spécifiques de lupus idiopathique telles que l'érythème malaire ou discoïde, les ulcères buccaux, la photosensibilité, l'atteinte rénale et les anticorps anti-Sm et anti-d'ADN.



Figure 56: A) ulcérations buccales+ B) Erythème malaire en « ailes de papillon » dans le cadre d'un lupus induit par IFN alpha.

L'arrêt de l'interféron entraîne généralement une normalisation des signes cliniques en quelques semaines, mais les anomalies biologiques (autoanticorps) peuvent persister plusieurs mois, voire 1 ou 2 ans. En cas de signes cliniques persistants, il est parfois justifié de traiter (corticothérapie).

IX-C-d-5 : *Lupus engelure familial* :

C'est une rare forme héréditaire de lupus érythémateux cutané du jeune enfant. Il se transmet selon un mode autosomique dominant et est lié à des mutations hétérozygotes du gène TREX1. Le LEF se caractérise par des engelures débutant au cours de la petite enfance et touchant les mains, pieds et les oreilles. Leur évolution est constamment cicatricielle et mutilante avec fréquente amputation. L'expression phénotypique dermatologique peut être variable au sein d'une même famille de LEF, avec la possibilité d'absence de tout symptôme chez un membre de la famille porteur de la mutation à l'état hétérozygote.



Figure 57: Lupus engelure familial : tuméfactions érythémateuses, inflammatoires et desquamatives des doigts et des orteils.

IX-C-d-6: Syndrome SAVI (*Sting associated vasculopathy with onset in the infancy*):

Le SAVI est une affection autosomique dominante liée à une mutation gain de fonction de gène TMEN173 qui code pour la protéine *sting*. Les manifestations cardinales associent des lésions cutanées de vascularite et une atteinte pulmonaire interstitielle.

Les manifestations dermatologiques débutent en période néonatale ou avant l'âge de six mois, puis évoluent en trois phases consécutives et intriquées. Initialement, elles sont similaires aux engelures observées au cours du LEF et se localisent électivement sur les doigts, les orteils, la pointe du nez, les joues, les hélix et les lobules des oreilles. Des lésions pustuleuses diffuses, un livedo réticulé et inflammatoire des membres, des placards télangiectasiques en périphérie des sites d'engelures sont également fréquents. Par la suite, ces engelures s'aggravent par poussées rythmées par le froid et se compliquent constamment d'ulcérations, d'escarres ou de gangrènes digitales. Les lésions cutanées laissent place à des cicatrices atrophiques et dépigmentées associées à des plaques télangiectasiques des mains, des pieds, des oreilles, des joues et du nez. Des altérations unguéales cicatricielles à type d'onycholyse, d'onychodystrophie ou d'anonychie partielle ou complète sont également présentes en fin d'évolution.



Figure 58 : Syndrome SIVA : engelures localisées aux niveaux des joues, pointe du nez, mains et pieds.

IX-C-e : Dermatoses bulleuses auto-immunes juvéniles et interféron :

La survenue de maladies bulleuses auto-immunes sous traitement par interféron α ou β a été ponctuellement rapportée dans la littérature.

Dermatite herpétiforme et interféron :

De rares cas de dermatite herpétiforme sont rapportés dans la littérature. Les lésions débutent généralement quelques mois après le début du traitement, et se présente en règle sous forme de lésions papuleuses et prurigineuses diffuses qui persistent malgré l'interruption de traitement. L'histologie et

surtout l'immunofluorescence direct affirment le diagnostic de dermatite herpétiforme. Les anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-réticuline sont positifs. La biopsie duodénale réalisée à titre systématique, en dehors de signes cliniques de malabsorption, a montré ou pas une atrophie villositaire. Une étude rétrospective des anticorps sur des échantillons sanguins conservés avant traitement par interféron a révélé l'existence de ces anticorps au préalable mais à des taux sériques moindres.

La dermatose s'est résolue avec un régime sans gluten et un traitement par dapsonsone.

En revanche, la dermatite herpétiforme doit être considérée comme un effet secondaire potentiel de l'interféron.



Figure 59 : Dermatite herpétiforme chez un enfant sous traitement par IFN.

X- EFFETS SECONDAIRES EXTRA-DERMATOLOGIQUES DES INTERFERONS :

X - A : Toxicité biologique :

X -A -1 : Troubles hématologiques :

Les thrombopénies et les neutropénies sont les troubles les plus fréquents. Elles sont liées à la toxicité directe de l'interféron sur la production médullaire. Elles seront dépistées par la surveillance bimensuelle de la numération formule sanguine et des plaquettes.

Elles sont dose-dépendantes, parfois transitoires, mais toujours réversibles. Il existe également des thrombopénies et des anémies hémolytiques auto-immun

X -A -2 : troubles hépatiques :

L'apparition de cytolysé hépatique, doit faire rechercher des interactions médicamenteuses. Il est nécessaire de surveiller le bilan hépatique complet et le temps de prothrombine (TP) tous les mois. Les cytolyses sont assez fréquentes, les cholestases et insuffisance hépatocellulaires sont en revanche rarissimes. En cas de cytolysé supérieure à 3 fois la normale, l'interféron devra être momentanément suspendu puis repris à demi-dose si possible.

X-A-3 : Troubles glycémiques :

Des hyperglycémies voire d'authentiques diabètes sont parfois déclenchés par l'interféron .Il est donc nécessaire de contrôler régulièrement la glycémie et le cas échéant, d'instaurer un régime voire un traitement adapté. Ces hyperglycémies sont parfois transitoires ; rarement il s'agit d'un diabète type 1 auto-immun. Dans presque tous les cas, l'interféron peut être poursuivi.

X-A-4 : Dyslipidémies :

L'interféron peut aussi induire des hypertriglicéridémies et des hypercholestérolémies qu'il conviendra de rechercher par un bilan lipidique mensuel. Ces désordres sont rarement majeurs et de toute façon réversibles.

X-A-5 : Dysthroidies :

Des anomalies de la TSH sans manifestations cliniques évidentes ne sont pas rares. La TSH fait également partie du bilan biologique mensuel de surveillance.

X-A-6 : Anomalies de la fonction rénale et de l'ionogramme :

Il est rare que l'interféron induise des perturbations de la fonction rénale et/ou protéinurie ; en revanche, une insuffisance rénale sévère reste une contre-indication à sa prescription. On préconise de maintenir l'état d'hydratation de l'enfant satisfaisant pendant toute la durée du traitement.

De rares cas d'hypocalcémie ont été rapportés : la surveillance de la calcémie reste rigueur.

X-A-7 : Production d'anticorps anti-interféron :

Deux types d'anticorps ont été mis en évidence : des anticorps neutralisants et non neutralisants. La fréquence d'apparition de ces anticorps augmente avec la durée du traitement, la voie sous-cutanée et l'utilisation de faibles doses. Leurs conséquences cliniques restent mal évaluées et controversées : in vitro, les anticorps neutralisant diminueraient l'activité antitumorale et antivirale des interférons. Il n'existe pas de précision dans la littérature quant à leur surveillance.

X-A-8 : Autres anticorps pouvant apparaître sous traitement par interféron :

Du fait de ses nombreux effets modulateurs sur le système immunitaire, plusieurs auto-anticorps peuvent apparaître : parfois de manière asymptomatique : facteurs anti-nucléaires, anti-DNA, anti-microsome thyroïdien, anti-thyroglobuline, anti-récepteur de la TSH, anti-cellule pariétale gastrique, anti-ilots de langerhans, anti-mitochondries, anti-muscle lisse etc....

En l'absence de manifestations cliniques, en pratique dans un bilan pré-thérapeutique, le dépistage des facteurs anti-nucléaires et celui des anticorps antithyroïdiens peut être raisonnablement proposé, du fait de leur fréquence et du risque majoré de survenue d'authentiques maladies auto-immunes sous interféron.

X -B : Les manifestations cliniques extra dermatologiques des effets secondaires de l'interféron :

La majorité des signes cliniques observés ont une intensité directement liée à la dose d'interféron administrée.

X-B-1 : Le syndrome pseudo-grippal :

Il est quasi-constant (dès que les doses sont supérieures à 1MU). Il est précoce (dans les 2 à 4 heures qui suivent l'injection). Les signes régulièrement observés sont une fièvre (dépassant parfois 39°C), des frissons, des sueurs, des myalgies, des arthralgies, des céphalées et une asthénie. Il est dose-dépendant mais reste variable en fonction des individus, d'intensité plus ou moins sévère. Par ailleurs, Il s'atténue voire disparaît dans la majorité des cas au bout d'un mois (phénomène de tachyphylaxie), et nécessite que très rarement l'arrêt du traitement.

X-B-2 : les troubles gastro-intestinaux :

Ils sont également très fréquents, précoces et transitoires à type de nausées, vomissements, anorexie et perte de poids et dysgueusie et diarrhée .Ils sont souvent dose-dépendants et surviennent surtout pour des doses supérieures à 10 MUI.

Ils sont souvent soulagés par les antiémétiques et les anti diarrhéiques et si besoin les diminutions de posologie.

X-B-3 : Troubles neuro-psychiatriques :

Des manifestations neuropsychiatriques variées sont presque constamment observées au cours du traitement par l'interféron : les plus fréquentes s'associent au syndrome grippal survenant au début de traitement : céphalées, asthénie, malaise, somnolence ou encore troubles mnésiques. Ces signes précoces sont souvent dose-dépendants, transitoires et régressent avec le temps.

Avec de très forte doses (Au-delà de 50 MUI /j) des manifestations graves à types d'encéphalite, d'ataxie ou de coma ont pu être observés.

Des manifestations subaigües ou chroniques peuvent aussi apparaître ; elles semblent corrélées d'une part à l'importance des doses de l'interféron administrées, mais aussi aux doses cumulées dans le temps :

- L'asthénie chronique est un de symptômes les plus fréquents. Elle est probablement d'origine mixte : syndrome dépressif, perte de poids, troubles hormonaux ...
- Les troubles de l'humeur sont également à prendre en considération du fait de leur fréquence élevée : troubles de l'affectivité, du comportement et de la personnalité, une irritabilité et une anxiété.

- Sont également rapportés avec une fréquence moindre : des troubles du sommeil, des crises convulsives, un ralentissement psychomoteur et des troubles de la vigilance, une confusion voire une psychose.
- Enfin des cas neuropathie périphérique ont été décrits, surtout pour des posologies sup à 10 MUI. L'interrogatoire avec les parents de l'enfant et l'examen clinique peuvent alors les dépister et conduire à l'arrêt du traitement.

X-B-4 : les troubles cardiovasculaires :

Les effets cardiaques secondaires de l'interféron sont en général dose-dépendants : les modifications tensionnelles (hypo ou hypertension) et les tachycardies sinusales surviennent le plus souvent au cours du syndrome pseudo- grippal.

D'autres troubles du rythme (troubles rythme supra ventriculaire, fibrillation auriculaire), et de rares cas de fibrillation ventriculaire et de tachycardie ventriculaire avec mort subite ont parfois été observés.

Enfin, la survenue d'une insuffisance cardiaque, mais reste en pratique rarissime si les contre-indications d'utilisation sont respectées.

X-B-5 : les manifestations neurosensorielles :

❖ Les manifestations ophtalmiques :

Plusieurs cas de lésions rétiniennes ont été observés sous interféron alpha (nodules cotonneux, occlusions capillaires, hémorragies ...), le plus souvent, ces lésions sont réversibles à l'arrêt du traitement.

De manière anecdotique, ont également été cités : des troubles de la vision sans anomalies vasculaires apparentes, la survenue d'exophtalmies brutales et douloureuses ou encore des cas de névrite optique.

❖ **Les manifestations auditives :**

Il semble que la survenue d'acouphènes ou de surdité de perception (perte d'au moins 20 décibels), ne soit pas rare. Ces symptômes seraient liés à la dose cumulative d'interféron reçue et régresseraient à l'arrêt du traitement.

⇒ Ces données doivent inciter à être prudent lors de la prescription d'interféron chez les enfants aux antécédents ophtalmologiques ou otologiques.

X-B-6 : Les troubles auto-immuns :

Comme nous l'avons déjà cité, les propriétés immunomodulatrices de l'interféron, peuvent faire submerger des maladies auto-immunes. Elles surviennent quelle que soit la dose d'interféron prescrite. Les plus fréquemment décrites en dehors des dermatoses, sont :

- Thrombopénie auto-immune /purpura thrombopénique.
- Anémie hémolytique auto-immune.
- Polyarthrite inflammatoire.
- Thyroïdites auto-immunes.
- Myasthénie.
- Hépatite auto-immune.
- Pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante
- Diabète insulino-nécessitant.
- Maladie d'Addison
- Etc.

Ces symptômes auto-immuns induites par l'interféron, ne sont pas toujours réversibles, ils semblent plus fréquent lors des traitements de l'hépatite C (rôle favorisant du VHC ?) que lors des autres indications de l'interféron. Ils

peuvent, nécessiter l'arrêt du traitement par interféron et la prescription d'un traitement spécifique. Ils seront dépistés par les examens cliniques et biologiques systématiques

Il est nécessaire de connaître ces effets et de pouvoir consulter rapidement. La plupart de ces effets peuvent être contrôlés par des médicaments adaptés. Il est possible de diminuer la dose ou d'arrêter le traitement par Interféron, si les effets sont trop gênants ;

Comment gérer un traitement par Interféron en pratique ?

- prendre en systématique 1 gramme de paracétamol une demi-heure avant l'injection, puis toutes les 6 heures, le jour qui suit l'injection,

- Signaler au dermatologue tout effet secondaire, pour qu'il adapte le traitement,

-Réaliser une prise de sang régulièrement selon le rythme prescrit par le dermatologue : en général, une fois tous les 15 jours, puis une fois par mois.

X - C : Tableau de synthèse des éléments de surveillance clinique et biologique lors d'un traitement par interféron : (Tableau 5)

<i>Surveillance</i>	<i>Clinique</i>	<i>Biologique</i>
<i>Mensuelle</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>Interrogatoire précis avec les parents</i>• <i>Tension et pouls</i>• <i>Poids</i>• <i>Auscultation cardio-pulmonaire</i>• <i>Examens neurologique, digestif et cutané</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>NFS / plaquettes</i>• <i>Calcémie</i>• <i>Glycémie</i>• <i>Urée, créatinine</i>• <i>ASAT, ALAT, gamma GT, phosphatases alcaline, Bilirubine</i>• <i>TP</i>
<i>Trimestrielle</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>ECG</i>	<ul style="list-style-type: none">• <i>TSH</i>• <i>Anticorps antithyroïdiens</i>• <i>Anticorps anti-interféron</i>

L'utilisation de plus en plus large de l'interféron a donné lieu depuis deux décennies à un nombre considérable de publications concernant les effets secondaires.

Il est nécessaire de prévenir les parents de l'enfant à traiter des effets indésirables potentiels les plus fréquents : ils seront souvent mieux tolérés car attendus et l'observance thérapeutique s'en trouvera améliorée.

Le respect des contre-indications reste également primordial et un suivi clinique et biologique rigoureux et régulier permettra un dépistage précoce de ces effets indésirables et ainsi une prise en charge adaptée.

XI- CONCLUSION

Les interférons sont des protéines extracellulaires impliquées dans la signalisation, qui appartiennent, comme les interleukines, à la famille des cytokines. Trois principales catégories d'interférons sont décrites : alpha, beta et gamma basées sur leurs spécificités antigéniques. Ils peuvent être produits à la suite d'infections virales et ont la propriété d'induire dans les cellules, un état de résistance à un nombre d'entre elles. Elles présentent également des propriétés antiprolifératives, anti tumorales et régulatrices des fonctions immunes et de processus de différenciation : ils augmentent l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité, augmentent l'activité des lymphocytes T Natural killer, la production de cytokines et d'interféron endogène.

Le défi de cette thèse était donc d'essayer de clarifier les larges indications de l'interféron en dermatologie pédiatrique parmi lesquelles on rappelle : *les infections à papillomavirus, sclérodemie, les hémangiomes infantiles, le lupus, se, Psoriasis.*

La deuxième partie de cette thèse a abordé le chapitre des différents effets indésirables notamment les effets dermatologiques, tout en réalisant pour chacun d'entre eux un guide pratique permettant de connaître leur fréquence, leur gravité, leurs caractéristiques cliniques et la conduite à tenir quant à la poursuite ou non de l'interféron.

Ainsi, les effets cutanés imputables à l'interféron ont pu être regroupés en trois groupes : effets secondaires locaux au site d'injection, manifestations cutanées générales et dermatoses à médiation immunologique. (Tableaux I, II, III)

Tableaux de synthèse des effets secondaires dermatologiques à l'interféron

Tableau I: Signes cutanés au site d'injection

	Liens avec l'interféron	Fréquence	Gravité	Effet dose dépendant	Délai de survenue	Poursuite de l'interféron
Erythème Précoce	+++	+++	-	-	Précoce	Oui
Erythème Persistant	+++	++	+ / -	-	Précoce	Oui
Décollement Bulleux	++	+	+ / -	+ / - ?	Précoce	?
Induration Douloreuse	++	++	+ / -	-	Précoce	?
Lésion Scléreuse	++	++ ?	-	-	Retardé	Oui
Mucinoïse Localisée	+++ ?	?	-	-	Précoce	Oui
Nécrose et Ulcération	+++	++	+ / -	-	Retardé	?
Panniculites Cytophagiques	+	Rare	+ / -	- ?	Précoce ou retardé	Non
Pyoderma gangrenosum	+ / -	Rare	+ / -	- ?	Précoce	Non
Pyoderma Granulomateux	+ / -	Rare	-	- ?	Retardé	Non
Infection	+	Rare	+ / -	-	?	Oui
Vascularite	++	+	+ / -	-	Précoce ?	?
Eczéma	+++	+ ?	-	-	Retardé	?
Dépilation	+++	Rare	-	-	Précoce	Oui

Tableau II : Manifestations cutanées générales

	Liens avec l'interféron	Fréquence	Gravité	Effet dose dépendant	Délai de survenu	Poursuite de l'interféron
Prurit	+++	+++	-	+	Précoce	Oui
Xérose	+++	+++	-	+	Précoce	Oui
Photosensibilité	++	+	+ / -	-		?
Herpès labial	+ / -	+	-	-	Précoce	Oui
Hyperpigmentatio	+	Rare	-	-		Oui
Rash cutané	+++	++	+ / -	-	Précoce	Non
Erythème pigmenté fixe	+++	Rare	+ / -	-	Précoce	Non
Erythème polymorphe	+ / -	Rare	+ / -	-	Précoce	Non
Effluvium	+++	+++	-	-	Précoce	Oui
Pelade	++	Rare	+ / -	-	Retardé	Non
Canitie	+++	Rare	-	-	Retardé	Oui
Défrisement des Cheveux	+++	Rare	-	-	Retardé	Oui
Hypertrichose (cils, sourcils, diffuse)	+++	Rare	-	-	Retardé	Oui
Xérostomie	+++	++	-	-	Retardé	Oui
Ulcérations Buccales	++	Rare	+ / -	-	Retardé	Non
Télangiectasies	+++	++	-	- ?	Retardé	Oui
Vascularite systémique	++	+	+ / -	-	Retardé	Non
Capillarite Purpurique	++	Rare	-	- ?	Précoce	Oui
Atrophie blanche	++	Rare	-	- ?	Retardé	Non
Microangiopathie cutanée thrombotique	++	Rare	+ / -	- ?	Retardé	Non
Syndrome de Raynaud	+++	+	+ / -	-	Retardé	Non
Acrocyanose	++	Rare	-	- ?	Retardé	Non
Erythème facial	++	Rare	-	- ?	Précoce	Non
Pyoderma facial	+	Rare	+ / -	- ?	Précoce	Non

Tableau III: Manifestations cutanées à médiation immunologique

	Liens avec l'interféron	Fréquence	Gravité	Effet dose dépendant	Délai de survenue	Poursuite de l'interféron
Urticaire Angioœdème	++	Rare	+ / -	+ / -	Précoce	Non
Eczéma Atopique	++	+	-	-	Précoce	Non
Eczéma nummulaire	+	Rare	-	-	Retardé	Non
Eczéma de Contact	+++	Rare	-	-	Précoce	Non
Phénomène de Meyerson	+ / -	Rare	-	-	Retardé	Oui ?
Erythème noueux	+ / -	Rare	-	-	Précoce	Non
Exacerbation ou induction de psoriasis	+++	++	+ / -	+ / -	Précoce exacerbation Retardé	Non
Lichen plan	++	++	+ / -	-	+ / -	Non
Vitiligo	+	Rare	-	-	Retardé	Non
Sarcoïdose	+++	++	- (le plus souvent)	-	Retardé	Oui
Granulome Annulaire	+ / -	Rare	-	?	?	Oui
Dermatite interstitielle granulomateuse	+	Rare	-	?	Précoce ?	Oui
Lupus systémique	+++	++	+	+ / -	Retardé	Non
Dermatomyosite	+	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Sclérodermie	+	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Goujerot- Sjögren	++	Rare	+ / -	- ?	Retardé	Non
Dermatite herpétiforme	+	Rare	+ / -	- ?	Retardé ?	Non

RESUMES :

Sujet de thèse : Indications des interférons en Dermatologie pédiatrique et leurs effets indésirables.

Auteur : KABBAJ Meryem

Mots –clés : Interféron – dermatologie – pédiatrie -applications thérapeutiques – effets secondaires.

C'est en 1957 qu'ISAACS et LINDERMANN ont identifiés l'interféron. C'est un ensemble de protéines appartenant à la famille des cytokines à bas poids moléculaire produites par des cellules de différentes origines. Trois classes majeures d'interférons ont été décrites : alpha, beta et gamma.

On se fixant sur des récepteurs spécifiques de la membrane cellulaire, ils déclenchent une séquence complexe de réactions intracellulaires responsables des diverses réponses cellulaires de l'interféron : antivirale, antiproliférative et immunomodulatrice.

Les applications thérapeutiques de l'interféron en pédiatrie restent très vastes, notamment en dermatologie principalement pour le traitement des hémangiomes infantiles, psoriasis, sclérodermie, lupus, mélanome, eczéma atopique...

Par ailleurs, le traitement par interféron peut engendrer des effets indésirables considérables essentiellement majorés par des effets dermatologiques notamment locaux au site d'injection, des effets cutanés généraux et des dermatoses à médiation immunologique. Quant aux effets extra dermatologiques, ils se manifestent principalement par des signes généraux, hématologiques, endocriniens, neurologiques et psychiatriques qui restent peu graves.

Il est donc nécessaire de dépister précocement ces effets, dont la plupart peuvent être contrôlés par des médicaments adaptés, par la diminution de la dose ou par l'arrêt du traitement par Interféron.

ABSTRACT

Thesis theme: Indications of interferon in pediatric dermatology And their adverse effects

Author: KABBAJ MERYEM

Keywords: Interferon – Pediatrics - dermatology – therapeutic applications – side effects.

Interferon finding dates back to 1957 thanks to Isaacs and Lindermann. It consists on a set of proteins belonging to the cytokines low molecular weight family which are produced by cells from different origins. Three major classes have been identified: Alpha, beta and gamma.

Through a bidding process to specific cell membrane receptors, interferon triggers a complex sequence of intracellular reactions responsible for various cellular responses (antiviral, antiproliferative and imunomodulatory).

Therapeutic interferon applications spectrum in pediatrics is very large, especially in dermatology for the treatment of psoriasis, scleroderma, lupus, atopic eczema, infant hemangiomas...

On the other hand, treatment with interferon can generate important side effects exacerbated by dermatological effects especially local ones at the injection site, general skin effects and immunologically mediated dermatosis.

As regards extra-dermatological effects, they mainly manifest through general signs as well as hematological, endocrinological, neurological and psychiatric ones.

It is therefore necessary to detect these effects early, most of which can be controlled through suitable medicines, by decreasing the dose or by discontinuing Interferon therapy.

ملخص

موضوع الأطروحة: استعمال الأنترفرون في علاج الأمراض الجلدية عند الأطفال والأعراض الجانبية

الناتجة عن استعماله

المؤلف : القباچ مريم

الكلمات الرئيسية: أنترفرون - أمراض جلدية - طب الأطفال - حالات الاستعمال - الأعراض الجانبية

لقد تم اكتشاف " الأنترفرون " سنة 1957 من قبل "إزاك" و " لندرمان"; وهو عبارة عن مجموعة من البروتينات التي تنتمي لعائلة السيتوكينات ذات الوزن الجزيئي المنخفض و التي تم إنتاجها من طرف خلايا ذات أصول مختلفة . لقد تم وصف ثلاث أنواع أساسية لل"أنترفرون" وهي ألفا و بيتا و غاما. بتثبيت ال"أنترفرون" على مستقبلات محددة على غشاء الخلايا , يتم إثارة سلسلة معقدة من التفاعلات داخل الخلايا , و هي المسؤولة عن الإستجابات الخلوية لل"أنترفرون " : مكافحة الفيروسات و منع تكاثر الخلايا السرطانية وتعديل المناعة.

يتم استعمال الأنترفرون في علاج أمراض الأطفال بشكل شائع , خاصة الأمراض الجلدية كالصدفية و تصلب الجلد و الأورام الوعائية الطفولية...إلخ .

من جهة أخرى, يعرض العلاج ب "الأنترفرون " لظهور أعراض جانبية منها الجلدية ,والتي تتمثل أساسا في أعراض جلدية محلية في موقع الحقن و أعراض جلدية عامة و أمراض جلدية مناعية ; كما تم وصف مضاعفات غير جلدية متمثلة في أعراض عامة من تعب جسدي و صداع في الرأس و أعراض نفسية ...

ولذلك فمن الضروري الكشف عن هذه الأعراض الجانبية مبكرا , حيث أنه يمكن السيطرة على معظمها بأدوية مناسبة أو بتخفيض جرعة الأنترفرون أو بتوقيف العلاج.

XII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 : Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference, I: the interferon. Proc R Soc Ser& B 1957; 147: 258-67.
- 2 : Baseggio L, Raffenot D, Monneret G. Les interférons. Lyon Pharm 1998 ; 49 : 204-10. 3 : Boissier F. L'interféron, une voie directe jusqu'aux gènes. Recherche 1993; 24: 86-7.
- 4 : Gongora C, Mechti N. Interferon signaling pathways. Bull Cancer 1999; 86 (11): 911-9.
- 5 : Baron S, Tyring SK, Fleishmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, Stanton GJ, Hughes TK. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA 1991; 266: 1375-83.
- 6 : Papo T. Interféron alpha et auto-immunité. Rev Med Interne 2002; 23 suppl: 501-10 (s). 7: Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology clinical application and toxicities. The Oncologist 2001; 6: 34-55.
- 8 : Conférence de consensus: suivi des patients opérés d'un mélanome stade 1. Ann Dermatol Venereol 1995 ; 5 : 259-335.
- 9 : Grob JJ, Dréno B, De la Salmonière P et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastase. French cooperative group on melanoma. Lancet 1998; 351: 1905- 10.
- 10: Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. The Eastern cooperative oncology group trial est 1684. J Clin Oncol 1996; 14: 7-17.

11

- 12: Vial T, Bailly F, Descotes J, Trépo C. Effets secondaires de l'interféron alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 462-89.
- 13: Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alpha-2a (Roferon®-A) in cancer patients. *Cancer* 1986; 57: 1709-15.
- 14: Bédane C, Le Brun V, Boulinguez S, Berdah JF, Bouyssou ML, Delpuget N, Bernard P, Tubiana-Mathieu, Bonnetblanc JM. Tolérance et faisabilité du traitement adjuvant du mélanome malin stade II par interféron alpha à fortes doses. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 142-6.
- 15: Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnely S, Stover L. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alpha-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3703-18.
- 16: Duché A, Decocq G, Capron- Chivrac, Andréjak M. Bilan des effets indésirables de l'interféron alpha chez 72 patients traités pour une hépatite C chronique active. *Thérapie* 1995 ; 50 : 419-23.
- 17: Fried MW. Side effects of therapy of Hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002; 36: S237-43.
- 18: Canillot S, Perrot H. Les effets cutanés indésirables des interférons. *Med et Hyg* 1994; 52: 1358-61.
- 19: Charron A, Bessis D. Effets secondaires cutanés locaux des interférons. *Objectif peau* 2001; 66: 35-8.
- 20: The IFN β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 655-61.
- 20: Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 393-410.

- 21 : Charron A, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. Effets secondaires cutanés locaux des interférons. *Presse Méd* 2001; 30 (31): 1555-60.
- 22 : Andry P, Weber-Buisset MJ, Fraitag S, Brechot C, De Prost Y. Toxidermie bulleuse à l'introna®. *Ann Dermatol Venereol* 1993; 120: 843-5.
- 23 : Gallina K, Brodell RT, Naffah F, Nedorost S. Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drug Dermatol* 2003 ; 2 : 63-6.
- 24 : Pasquet P, Piérard- Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE. Effets indésirables cutanés des interférons. *Rev Med Liège* 2001; 56(10): 699-702.
- 25 : Cornelissen AM, Von den Hoff JW, Maltha JC, Kaijpers-Jagtman AM. Effects of interferons on proliferation and collagen synthesis of rat palatal wound fibroblasts. *Arch Oral Biol* 1999; 44(7): 541-7.
- 26 : Pilette C, Fort J, Rifflet H, Calès Paul. Effets anti-fibrosants des interférons : mécanismes d'action et perspectives thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, 21: 466-71.
- 27 : Benito-Leon J, Cortès L. Cutaneous mucinosis complicating interferon beta-1b therapy. *Eur Neurol* 2002; 47: 123-4.
- 28 : Siewert E, Weyers W; Dietrich CG, Geier A, Lammert F, Matern S. Cutaneous mucinosis and skin necrosis complicates interferon alfacon-1 (consensus interferon) treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Med Res.* 2005, 28; 10(2): 63-7.
- 29 : Kumar N, Rodriguez M. Scleromyedema in a patient with multiple sclerosis and monoclonal gammopathy on interferon beta-1a. *Mult Scler* 2004, 10: 85-6.

- 30: Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse event induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004; 208: 49-54.
- 31: Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b : the clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 553-8.
- 32: Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, Kramer EM, Hochman LR. Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiples sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 365-7.
- 33: Konohana A, Hasegawa Y, Kobayashi T. Cutaneous ulcerations resulting from intramuscular injections of interféron-alpha. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 788.
- 34: De Lidighen V, Brudieux E, Beylot-Barry M and al. Nécrose cutanée locale sévère au cours d'un traitement par interféron alpha et ribavirine pour une hépatite virale chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 532-4.
- 35: Sickler JB, Simmon RA, Cobb DK and al. cutaneous necrosis associated with interferon- alpha 2b. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 463-4.
- 36: Kurzen H, Petzoldt D, Hartschuh W, Jappe U. Cutaneous necrosis after subcutaneous injection of polyethylene-glycol-modified Interferon alpha. *Acta Derm Venereol* 2002; 82: 310-1.
- 37: Garcia FV, Dauden E, Sanchez J, Fraga J, Ramo C, Garcia-Diez A. Local reaction associated with subcutaneous injections of both beta-interferon 1 a et1 b. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 152.

- 38: Virgili A, Corazza M, Lombardi AR, Sighinolfi L. Cutaneous ulcers due to interferon seems not to be related to the dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999; 113: 141-3.
- 39: Miles SA, Wang H, Cortes E and al. Beta-interferon therapy in patients with poor- prognosis Kaposi sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 112: 582-9.
- 40: Bérard F, Canillot S, Balme B, Perrot H. Nécrose cutanée locale après injection d'interféron bêta. *Ann Dermatol Venereol* 1995; 122: 105-7.
- 41: Sparsa A, Loustaud-Ratt 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.
- 42: Cnudde F, Gharakhanian S, Luboinski J, Dry J, Rozenbaum W. Cutaneous local necrosis following interferon. *Int J Dermatol* 1991; 30: 147.
- 43: Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P, Peltier JY, Mornet P. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée : rapport d'un cas. *Rev Med Interne* 2000; 21: 791-4.
- 44: Albani C. A case of cutaneous necrosis during interferon- β therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997; 62: 418.
- 45: Touraud JP, Dalac S, Dutronc Y, Hillon P, Sgro C, Lambert D. Interferon and cryoglobulinemia ? How to inject without precipitation. *Gastroenterol Clin Biol* 2000; 24 (8- 9): 854-5.
- 46: Shelley W, Talanin N, Shelley D. Polysorbate hypersensitivity. *Lancet* 1995; 345: 1312- 3.

- 47: Stenveld HJ, Langendijk PN, Bruynzeel DP. Contact Sensitivity to polyethylene glycols. *Contact dermatitis* 1994; 30: 184-5. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 488-9.
- 48: Banerjee P; Marsden RA, Ostlere LS, Mortimer PS. Two cases of cutaneous necrosis from vasculitis secondary to interferon- α injections. *Br J Dermatol* 1999; 141 (suppl.55): 69.
- 49: Heinzerling L, Dummer R, Wildberger H, Burg G. Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology* 2000; 201: 154-7.
- 50: Fruland JE, Sandermann S, Snow SN, Friedl A, Sharata HH. Skin necrosis with subsequent formation of squamous cell carcinoma after subcutaneous interferon beta injection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 488-9.
- 51: Sparsa A, Loustaud-Ratt V, Soria P, Liozon E, Fronty S, Roux C, Lebrun C, Bédane C, Labrousse F, Bonnetblanc, Vidal E. Premier cas de nécrose cutanée à l'interféron pégylé alpha 2b chez un patient atteint d'une hépatite chronique C. *Rev Med Interne* 2002 ; 23 (suppl.1) S178-9.
- 52: Panse I, Bourrat E, Remy P, Vignon-Pennamen MD, Lebbe C, Morel P, Rybojad M. Panniculite cytophagique et sclérosante après injection sous-cutanée de Bétaféron®: un effet secondaire local rare de l'interféron bêta. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 4S226.
- 53: Bourrat E, Rybojad M, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Morel P, Lebbe C. Effets secondaires cutanés rares des interférons alpha et bêta. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128: 3S257.

- 54: Mallemouche F, Maubec E, Henry Feugeas MC, Marinho E, Huisse MG, Pocidalò MA, Valeyrie Allanore, Le Bozec P, Descamps V, Crickx B. Panniculites nécrosantes secondaires à la toxicité vasculaire de l'interféron bêta-1a : 2 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2003; 130: 4S227.
- 55: Lévesque H, Cailleux N, Legallicier, Fortier-Beaulieu M, Tilly H, Montconduit M, Courtois H. Affections auto-immunes et traitement par interféron. A propos d'une observation associant thyroïdite-lupus like syndrome et adiponécrose. *Rev Med Interne* 1993; 14(6): P137.
- 56: Heinzerling L, Dummer R, Burg G et al. Panniculitis after subcutaneous injection of interferon beta in a multiple sclerosis patient. *Eur J Dermatol* 2002 ; 12 : 194-7.
- 57: Montoto S, Bosch F, Estrach T, Blade J, Nomdedeu B, Nonserrat E. Pyoderma gangrenosum triggered by alpha 2 b-interferon in a patient with chronic granulocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998; 30(1-2): 199-202.
- 58: Sanders S, Busam K, Tahan SR, Jonhson RA, Sachs D. Granulomatous and suppurative dermatitis at interferon alfa injection sites: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(4): 611-6.
- 59: Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. Abscess sous-cutané à *mycobacterium avium-intracellulare* après injections d'interféron alpha chez une malade traitée pour lymphome. *Ann Dermatol Venereol* 1996; 123: 103-5.
- 60: Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, Soloway RD. Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alfa for chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 118-20.

- 61: Koch P. Vasculite lymphocytaire aux points d'injection d'interféron α recombinant au cours d'une hépatite C chronique. *Ann Dermatol Venereol* 1999 ; 126 : S154.
- 62: Okanoué T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995 ; 25 : 283- 91.
- 63: Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirine compared with interferon alfa-2b plus ribavirine for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958-65.
- 64: Monjon-Haces JA, Vasquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Hidalgo-Garcia Y, Perez-Alvarez R, Soler-Sanchez, Perez-Olivia N. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirine therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acte Derm Venereol* 2001 ; 81(3)
- 65: Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon beta treatment for patient with multiple sclerosis: the patient's perception of the side effects. *Mult Scler* 2000; 6(5): 349-54.
- 66: Schmut JL, Barbaud A, Trechot P. Effets secondaires des interférons α 2a et b. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 422.
- 67: Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1686-8.
- 68: Parodi A, Gallo M, Guarrera M, Rebora A. Natural alpha interferon in chronic actinic dermatitis: report of a case. *Acta Derm Venereol* 1995; 75(1): 80.
- 69: Minkovitz JB, Pepose JS. Topical interferon alpha-2-a treatment of

- herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medication in an immunosuppressed patient. *Cornea* 1995; 14(3): 326-30.
- 70: Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Böhm M, Kemmeren MH, De Man RA, Brouwer JT. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2003; 149: 390-4.
- 71: Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garrucciu G, Manzoni NE, Careddu GF, Monyesu MA, Tocco A, Lissia A, Solinas A. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon ? *Acta Derm Venereol* 2004; 84:120-3.
- 72: Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela E. High prevalence of cutaneous reaction to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1000-1.
- 73: Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto S, Kiryu H, Hori Y. Clinical and immunohistochemical studies of skin eruption: relationship to administration of interferon- α .
- 74: Jessner W, Kinaciyan T, Formann E, Steindl-Munda P, Ferency P. Severe skin reaction during therapy for chronic hepatitis C associated with delayed hypersensitivity to pegylated interferons. *Hepatology* 2002; 36: 793.
- 75: Chryssostalis A, Cadot M, Rosa-Hézode I, Auray-Cartier V, Hagège H, Elharrar B, Chousterman M. Toxidermie induite par l'interféron pégylé: cinq observations. *Rev Med Interne* 2003; 24 suppl: 82 (s).
- 76: Okai T, Shirasaki F, Sawabu N. Erythematous maculopapular eruption

- due to ribavirin administration in a patient with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 36 : 283-4.
- 77: Sidhu-Malik N, Kaplan AL. Multiple fixed drug eruption with interferon / ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Drugs Dermatol* 2003; 2(5): 570-3.
- 78: Tai YJ, Tam M. Fixed drug eruption with interferon- β -1b. *Australas J Dermatol* 2005; 46(3): 154-7.
- 79: Berard F, Pincemaille B, Charbon A, Perrot H. Erythème polymorphe persistant associé à une infection chronique par le virus de l'hépatite C: efficacité de l'interféron alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124(4): 329-31.
- 80: Pföhler C, Ugurel S, Seiter S, Wagner A, Tilgen W, Reinhold U. Interferon-alpha associated development of bullous lesions in mycosis fungoides. *Dermatology* 2000; 200: 51-3.
- 81: Garb S, Wise F. Mycosis fungoide with bullous lesions. *Arch Dermatol Syphilol* 1943; 48: 359-68.
- 82 Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas : insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol*, 2010; 163: 269-274.
- 83: Ohtsa T, Sasaki Y, Tanizaki H, Kawano N, Rya M, Satake M, Hasebe T, Makai K, Fujikura M, Tamai M et al. Development of pseudolymphoma of liver following interferon alpha for chronic hepatitis B. *Intern Med* 1994; 33 (1): 18-22.
- 84: Tosti A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth: incidence, management and avoidance. *Drug*

- Safety 1994; 10(4): 310-7.
- 85: Tosti A, Misciali C, Bardazzi F, Fanti PA, Varotti C. Telogen effluvium due to recombinant interferon α -2b. *Dermatology* 1992; 184: 124-5.
- 86: Kemland KH, Hunziker T. Alopecia areata induced by interferon alpha? *Dermatology* 1999 ; 198(4) : 4.
- 86: Agesta N, Zabala R, Draz-Perez JL. Alopecia areata during interferon α -2b / ribavirin therapy. *Dermatology* 2002; 205(3) : 300-1.
- 87 : Radny P, Bauer J, Caroli UM, Eigentler TK, Kamin A, Metzler G, Garbe C. Alopecia areata induced by adjuvant treatment with alpha-interferon in malignant melanoma. *Dermatology* 2004; 209(3): 249-50.
- 88: Taliani G, Biliotti E, Capanni M, Tozzi A, Bresci S, Pimpinelli N. Reversible alopecia universalis during treatment with Peg-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Chemother.* 2005; 17(2): 212-4.
- 89: Arca E, Musabak C, Akar A, Erbil AH, Tastan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2004; 14(1): 33-6.
- 90: Fleming CJ, MacKie RM. Alpha interferon-induced hair discoloration. *Br J Dermatol* 1996; 135: 340-5.
- 91: Bessis D, Chapoutot C, Luong MS, Larrey D, Blanc F, Guillot B, Guilhou JJ. Défrisement acquis des cheveux: un nouvel effet secondaire du traitement interféron alpha- ribavirine. *Ann Dermatol* 2001; 128: 3S256.
- 92: Bessis D, Luong MS, Blanc F, Chapoutot C, Larrey D, Guilhou JJ, Guillot B. Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 2002; 147: 392-3.

- 93: Lang AM, Norland AM, Schuneman RL, Tope WD. Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch Dermatol* 1999; 135: 1126-7.
- 94: Dikici B, Bosnak M, Dagli A, Haspolat K. Interferon alpha and hypertrichosis of eyelashes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(5): 448-9.
- 95: Hernandez-Nunez A, Fernandez-Herrera J, Buceta LR, Garcia-Diez A. Trichomegaly following treatment with interferon alpha-2b. *Lancet* 2002; 359(9312): 1107.
- 96: Berglund EF, Burton GV, Mills GM, Nichols GM. Hypertichosis of the eyelashes associated with interferon-alpha therapy for chronic granulocytic leukemia. *South Med J* 1990.
- 97: Foon KA, Dougher G. Increased growth of eyelashes in a patient given leukocyte A interferon. *N Engl J Med* 1984; 311(19): 1259.
- 98: Ozdogan M, Gur G, Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Ozgur O, Teletar H. An unusual adverse effect of interferon: hypertrichosis of the eyelashes. *Interferon Cytokine Res* 2000; 20: 633-4.
- 99: Ariyoshi K, Shinohara K, Ruiuong X. Growth of eyebrow after alpha interferon administration. *Am J Hematol* 1996; 53(1): 50-1.
- 100: Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M, Beltrami CA, Cervini C, Bartoli E. Interferon α -2 increases lacrimal and salivary functions in Sjögren's syndrome patient. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(4): 367-71.
- 101: Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low dose human interferon alfa administered by oromucosal route: combined phase III result. *Arthritis Rheum* 2003; 49(4):

- 585-93.
- 102 : Segawa F, Shimizu Y, Saito E, Kinoshita M. Behçet's disease induced by interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *J Rheumatol* 1995; 22(6): 1183-4.
- 103 : Budak-Alpdogan T, Demircay-Alpdogan O, Direskeneli H, Ergun T, Ozturk A, Gunay A, Yavuz S, Uskent N, Akoglu T. Skin hyperactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) *Br J Rheumatol* 1998 ; 37(11) : 1148-51.
- 104 : Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokine and TH1 cytokines in the pathogenesis of the mucocutaneous lesions of Behcet Disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50(7): 2291-5.
- 105 : O'Duffy JD, Calamina K, Cohen S, Goronzy JJ, Herman D, Jorizzo J, Weyand C, Matteson E. Interferon-alpha treatment of Behcet disease. *J Rheumatol* 1998; 25(10): 1938- 44.
- 106 : Sidky YA, Norden EC; Inhibition of angiogenesis by interferon: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular response. *Cancer Research* 1981; 47: 5155-61.
- 107 : Dreno B, Huart A, Billaud E, Litoux P. Alpha-interferon therapy and cutaneous vascular lesions. *Ann intern Med* 1989; 111(1): 95.
- 108 : Massoud OI, Youssef WI, Mullen KD. Resolution of hereditary hemorrhagic telangiectasia and anemia with prolonged alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(4): 377-9.
- 109 : Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma* 2003;

- 44(3): 471-5.
- 110 : Debat Zoguereh D, Boucraut J, Beau Salinas F, Bodiguel E, Lechapois D, Pomet E. Cutaneous vasculitis with renal impairment complicating interferon-beta-1a therapy for multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2004; 160 (11): 1081-4.
- 111 : LinaberyAM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975–1999. *Cancer* 2008; 113:2575–2596.
- 112 . Strouse JJ, Fears TR, Tucker MA et al. Pediatric melanoma: risk factor and survival analysis of the surveillance, epidemiology and end results database. *J Clin Oncol* 2005; 23:4735–4741.
- 113 . Roaten JB, Partrick DA, Bensard D et al. Survival in sentinel lymph node-positive pediatric melanoma. *JPediatr Surg* 2005; 40:988–992. discussion 992.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
 - *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
 - *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
 - *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
 - *Les médecins seront mes frères.*
 - *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
 - *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
 - *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
 - *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*
-

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضواً في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أنا أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأنا أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد العظيم الذي يستحقونه.
- وأنا أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جعل صحة مريض هدفي الأول.
- وأنا لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأنا أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأنا أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأنا أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأنا أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأنا لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختياري ومقسماً بالله.

والله على ما أقول شهيد .

استعمالات الأنترفرون في علاج الأمراض الجلدية عند الأطفال والأعراض الجانبية الناتجة عن استعماله

أطروحة:

قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرفه

السيدة : مريم القباج

المزداة في 07 أكتوبر 1991 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: أنترفرون - أمراض جلدية - طب الأطفال - حالات الاستعمال - الأعراض الجانبية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة:

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرفة

السيدة: فاطمة جابويريك

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: سكيئة الحمزاوي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية