

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

ANNEE: 2015

THESE N°: 179

LA GRANULOMATOSE SYSTEMIQUE INDUITE
PAR L'INTERFERON ALPHA
A PROPOS D'UN CAS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdelilah N'AIT-ABBOU

Né le 16 Août 1988 à Azilal

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Granulomatose systémique – Sarcoidose – Interféron Alpha –
Hépatite chronique C.

JURY

Mr. M. EL BAAJ
Professeur de Médecine Interne

Mr. M. K. MOUDDEN
Professeur de Médecine Interne

Mr. M. CHEMSI
Professeur de Médecine Aéronautique et Spatiale

Mr. A. ABOUZAHIR
Professeur de Médecine Interne

Mme. M. MAAMAR
Professeur de Médecine Interne

PRESIDENT &
RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالُوا سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا

إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَلَّى
عَلَيْهِمُ





**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. El Hassane AHALLAT

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

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

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. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Cardiologie
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. AZZOUI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA 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

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
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. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAËUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

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

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur ERSM**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

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. MOHAMMADI Mohamed
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie
Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
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. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE 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

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale

Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
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

Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

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. EL MANSARI Omar*
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. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal

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

Pr. ZENTAR Aziz*

Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
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. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
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
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Cardiologie
Ophtalmologie
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. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
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 Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
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 Leïla
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou*
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
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique

Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*	Chirurgie générale
Pr. ELABSI Mohamed	Chirurgie générale
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
Pr. GHARIB Noureddine	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. HADADI Khalid*	Radiothérapie
Pr. ICHOU Mohamed*	Oncologie médicale
Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*	Anesthésie réanimation
Pr. LOUZI Lhoussain*	Microbiologie
Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
Pr. MAHI Mohamed*	Radiologie
Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
Pr. MASRAR Azlarab	Hématologique
Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
Pr. MRABET Mustapha*	Médecine préventive santé publique et hygiène
Pr. MRANI Saad*	Virologie
Pr. OUZZIF Ez zohra*	Biochimie-chimie
Pr. RABHI Monsef*	Médecine interne
Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
Pr. SEKHSOKH Yessine*	Microbiologie
Pr. SIFAT Hassan*	Radiothérapie
Pr. TABERKANET Mustafa*	Chirurgie vasculaire périphérique
Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*	Chirurgie générale
Pr. TANANE Mansour*	Traumatologie orthopédie
Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN	Ophtalmologie
------------------------	---------------

Décembre 2008

Pr. ZOUBIR Mohamed*	Anesthésie Réanimation
Pr. TAHIRI My El Hassan*	Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*	Médecine interne
Pr. AGDR Aomar*	Pédiatre
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*	Chirurgie Générale
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AKHADDAR Ali*	Neuro-chirurgie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie

Pr. AMAHZOUNE Brahim*
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. AZENDOUR Hicham*
 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 Lamy
 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 *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Chirurgie Cardio-vasculaire
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 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
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

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
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat

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

Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Anatomie pathologique

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*

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSEFFAJ Nadia
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
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
Pr. EL JOUDI Rachid*

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

Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologie
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryim	Radiologie
Pr. GHANIMI Zineb	Pédiatrie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. GHOUNDALE Omar*	Urologie
Pr. ZYANI Mohammad*	Médecine Interne

****Enseignants Militaires***

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbès	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le
Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





Dédicaces



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

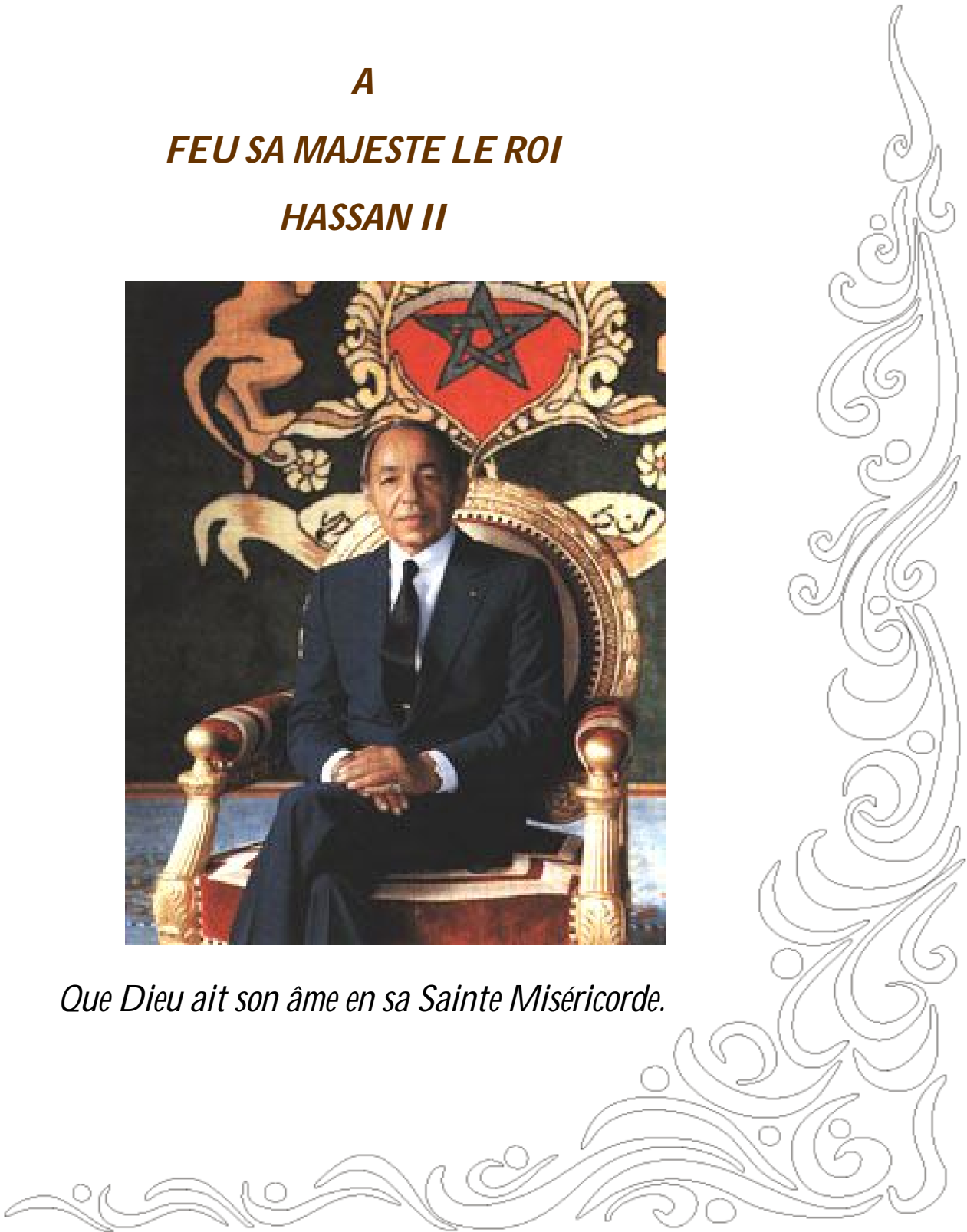
Pour votre clémence et miséricorde



A
FEU SA MAJESTE LE ROI
HASSAN II



Que Dieu ait son âme en sa Sainte Miséricorde.



A

SA MAJESTE LE ROI

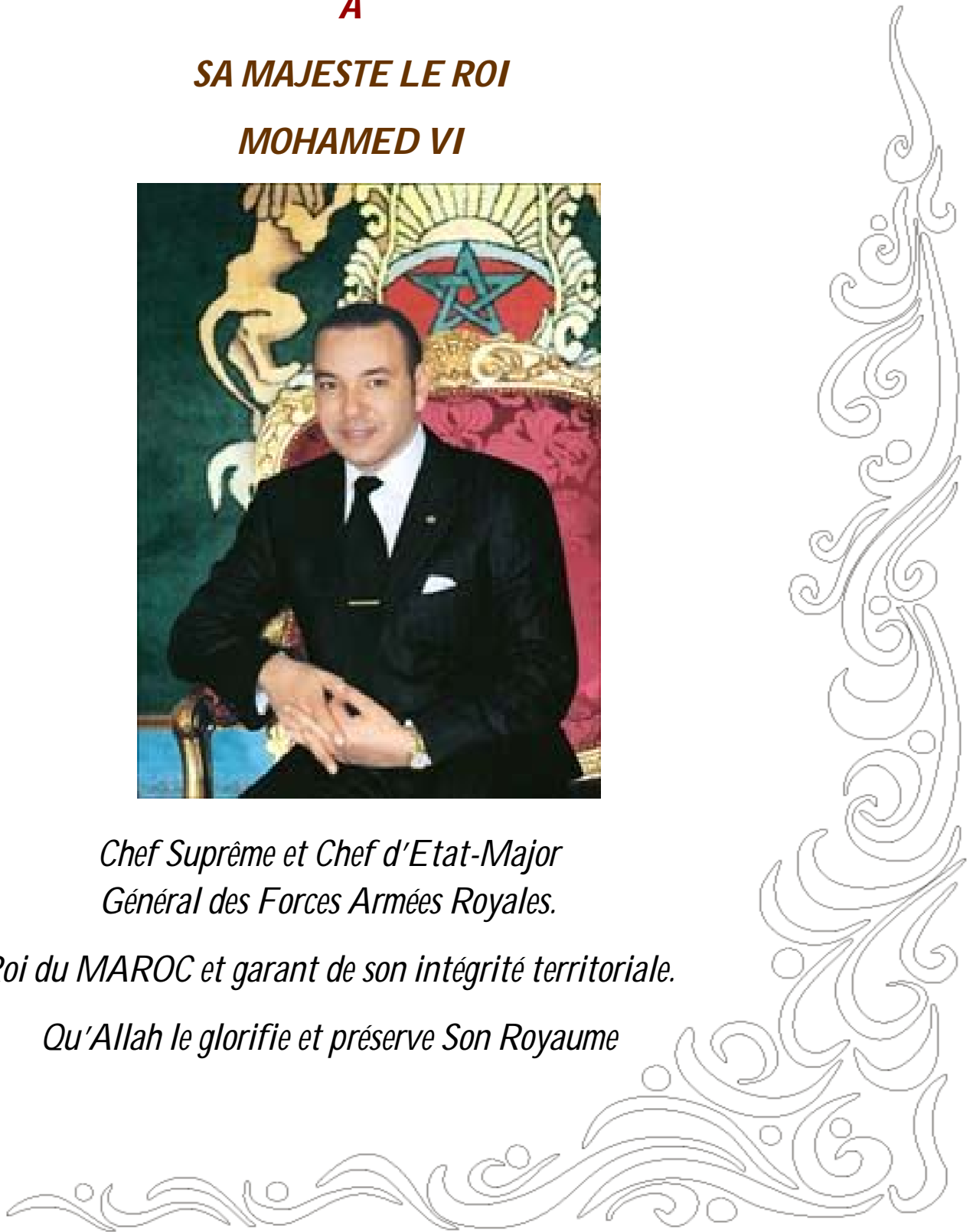
MOHAMED VI



*Chef Suprême et Chef d'Etat-Major
Général des Forces Armées Royales.*

Roi du MAROC et garant de son intégrité territoriale.

Qu'Allah le glorifie et préserve Son Royaume



A
SON ALTESSE ROYALE
LE PRINCE HERITIER
MOULAY EL HASSAN



Que Dieu le garde

A
Son Altesse Royale le Prince Moulay RACHID,
Que dieu le protège



A TOUTE LA FAMILLE ROYALE



A

**Monsieur le Général de Corps d'Armée
ARROUB BOUCHAIB**

Inspecteur général des Forces Armées Royales

*En témoignage de notre grand respect, notre profonde
considération et sincère admiration*

A

**Monsieur le Médecin Général de brigade
A.EL MOUDEN**

Professeur de traumatologie.

*Inspecteur du service de santé des forces armées
royales.*

*En témoignage de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

**Monsieur le Médecin Colonel Major
M. Abdelkarim MAHMOUDI**

**Professeur de d'Anesthésie-Réanimation
Directeur de l'HMIMV-Rabat.**

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



A

**Monsieur le Médecin Colonel Major
ISMAILI Hassan**

*Professeur de traumatologie Orthopédie
Directeur de l'Hôpital Militaire Avicenne de
Marrakech*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

**Monsieur le Médecin Colonel Major
HDA ABDELHAMID**

*Professeur de cardiologie.
Directeur de l'E.R.S.S.M et de l'E.R.M.I.M*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*

A

**Monsieur le Médecin Colonel
B.ELYOUNASSI**

*Professeur de cardiologie
Chef de service de cardiologie de L'HMMI-
Meknès*

*En témoignant de notre grand respect
et notre profonde considération*



***Toutes les lettres
ne sauraient trouver les mots qu'il faut ...
Tous les mots ne sauraient exprimer la
gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...
Aussi, c'est tout simplement que...***

✿ Je dédie cette thèse à ... ✍



A Mes très chers parents

Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et l'amour que je vous porte.

Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.

Vous êtes pour moi l'exemple de droiture, de lucidité et de persévérance.

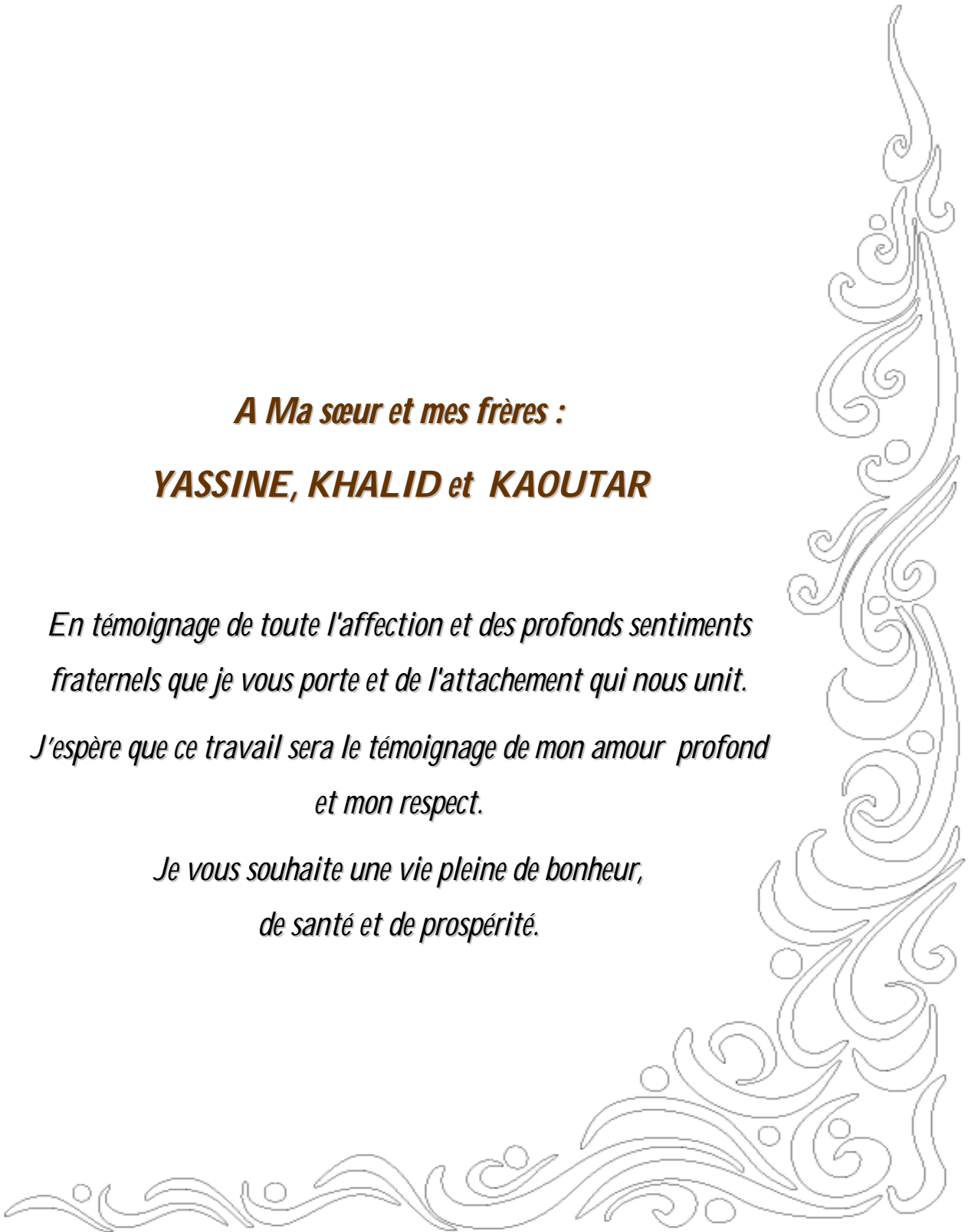
A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse vous combler à mon tour.



A Ma sœur et mes frères :
YASSINE, KHALID et KAOUTAR

En témoignage de toute l'affection et des profonds sentiments fraternels que je vous porte et de l'attachement qui nous unit.
J'espère que ce travail sera le témoignage de mon amour profond et mon respect.

*Je vous souhaite une vie pleine de bonheur,
de santé et de prospérité.*



A tous mes amis proches et mes amis :

***Mohamed El habib CHERRADI, Charaf BOUABBADI,
Mehdi BAHOUSSE, HALIM El mostafa, Amina
ASSEM, Omar CHAKIR NASSIRI, Mohsine
ELMHADI, Hamza TOUBI, Sofia NADER, Ahmed
NEJMI, Amine CHERRAQI, Badr JOUABRI, Zineb
MERINI, Jihade SAHNOUNE, JAMALI Mounir,
Tariq CHMITAH, Nabil JBILI, HILALI Abdelkbir....***

*Veillez trouver ici , l'hommage de mon affection et
ma reconnaissance pour votre amitié qui marquera mes
souvenirs.*





Remerciements



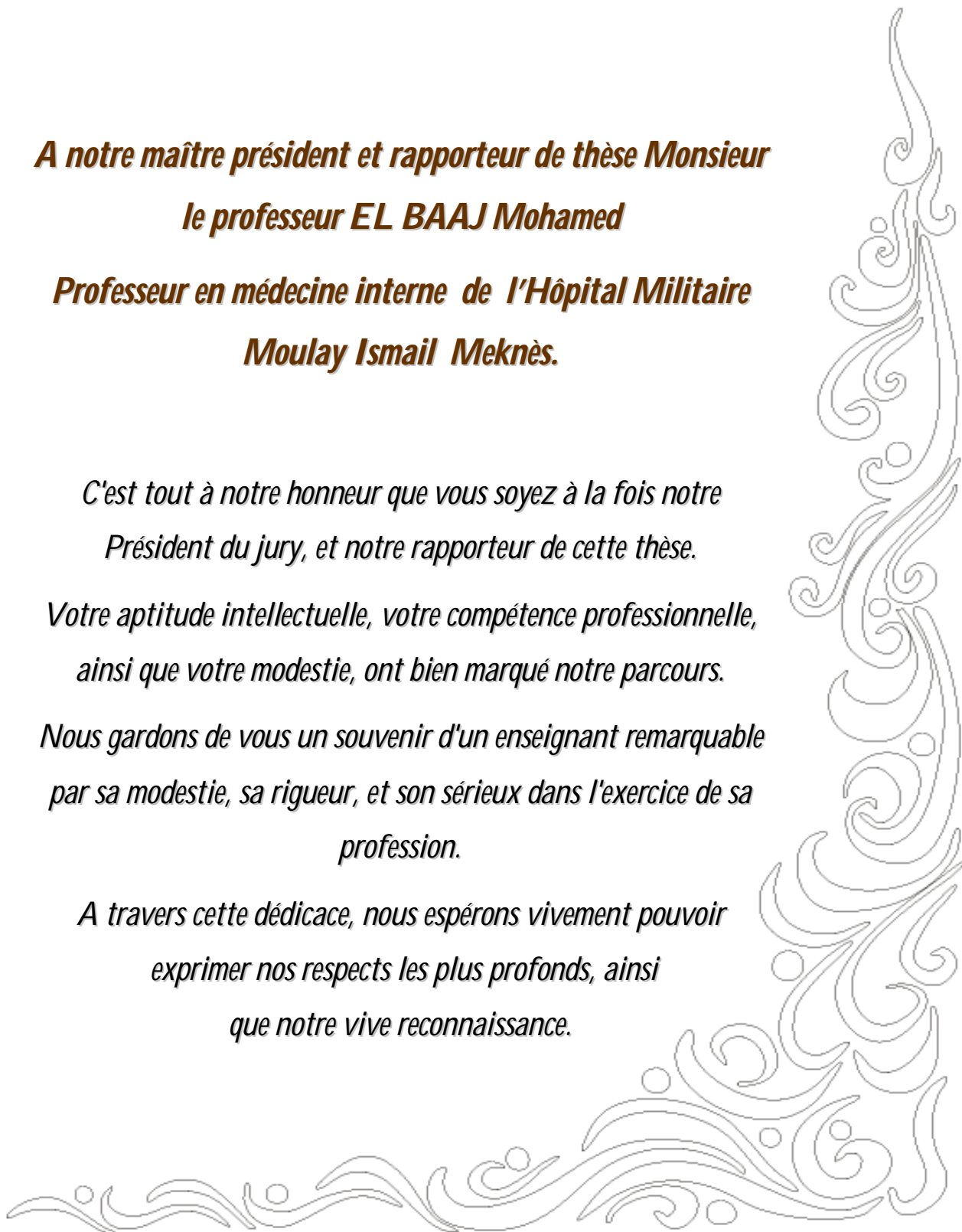
***A notre maître président et rapporteur de thèse Monsieur
le professeur EL BAAJ Mohamed
Professeur en médecine interne de l'Hôpital Militaire
Moulay Ismail Meknès.***

*C'est tout à notre honneur que vous soyez à la fois notre
Président du jury, et notre rapporteur de cette thèse.*

*Votre aptitude intellectuelle, votre compétence professionnelle,
ainsi que votre modestie, ont bien marqué notre parcours.*

*Nous gardons de vous un souvenir d'un enseignant remarquable
par sa modestie, sa rigueur, et son sérieux dans l'exercice de sa
profession.*

*A travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir
exprimer nos respects les plus profonds, ainsi
que notre vive reconnaissance.*

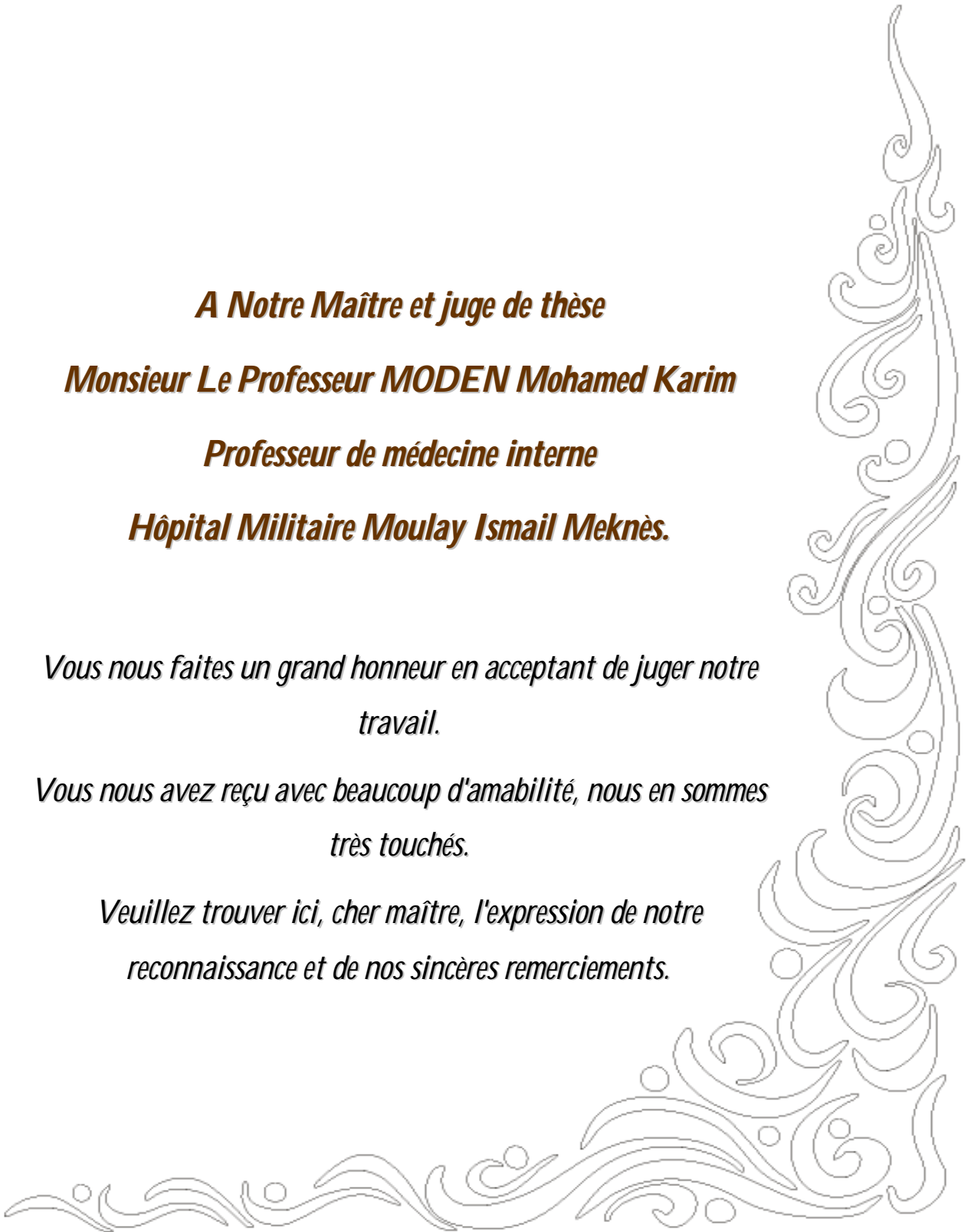


A Notre Maître et juge de thèse
Monsieur Le Professeur MODEN Mohamed Karim
Professeur de médecine interne
Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Vous nous avez reçu avec beaucoup d'amabilité, nous en sommes très touchés.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre reconnaissance et de nos sincères remerciements.

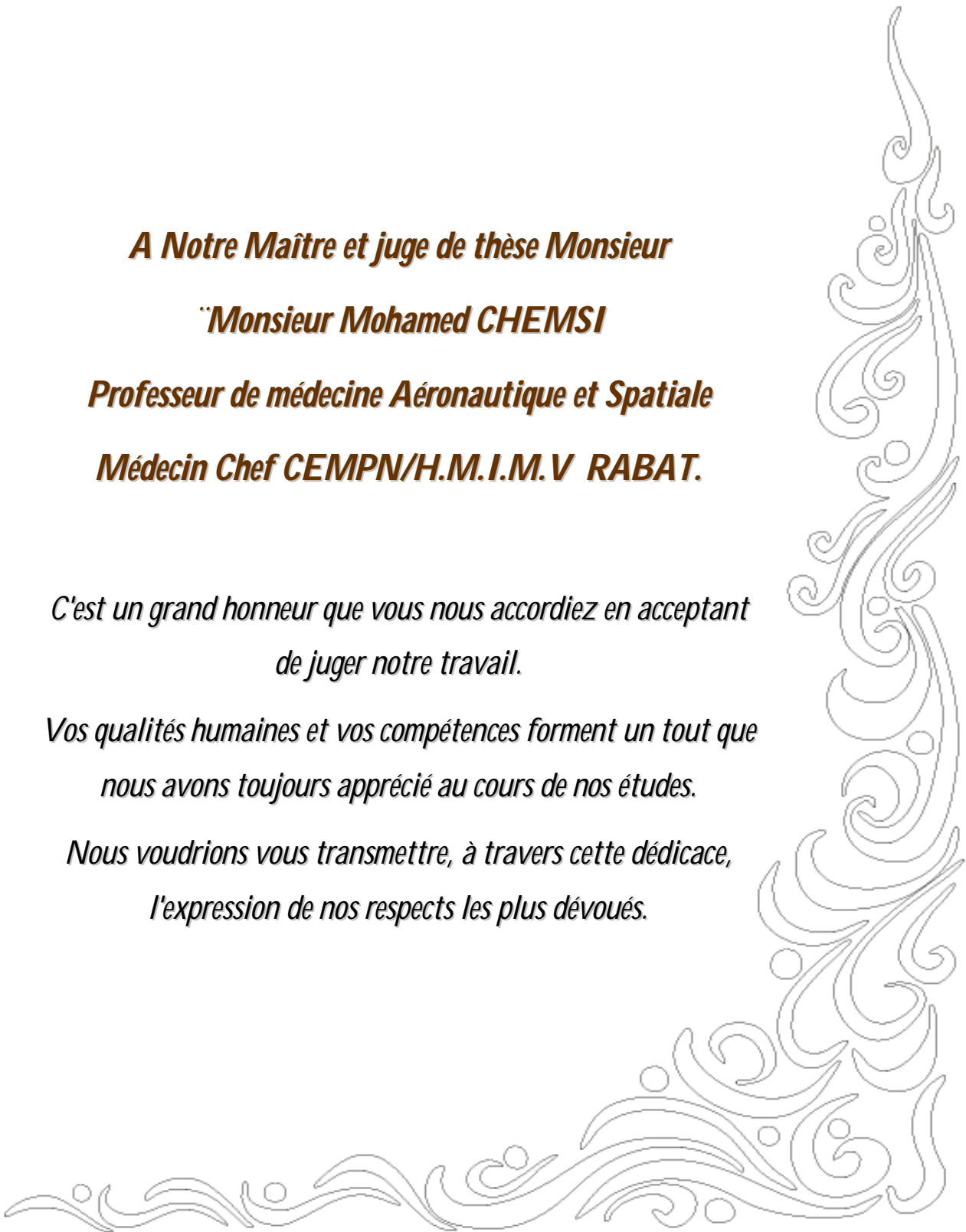


A Notre Maître et juge de thèse Monsieur
“Monsieur Mohamed CHEMSI
Professeur de médecine Aéronautique et Spatiale
Médecin Chef CEMPN/H.M.I.M.V RABAT.

*C'est un grand honneur que vous nous accordiez en acceptant
de juger notre travail.*

*Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que
nous avons toujours apprécié au cours de nos études.*

*Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace,
l'expression de nos respects les plus dévoués.*



A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur Ali ABOUZAHIR
Professeur du CHU Médecine Interne
Médecin chef du service de centre de diagnostic
H.M.I.M.V Rabat.

*Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez
accepté de juger cette thèse.*

*Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos
compétences et vos qualités morales.*

*Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos
respects les plus considérables.*

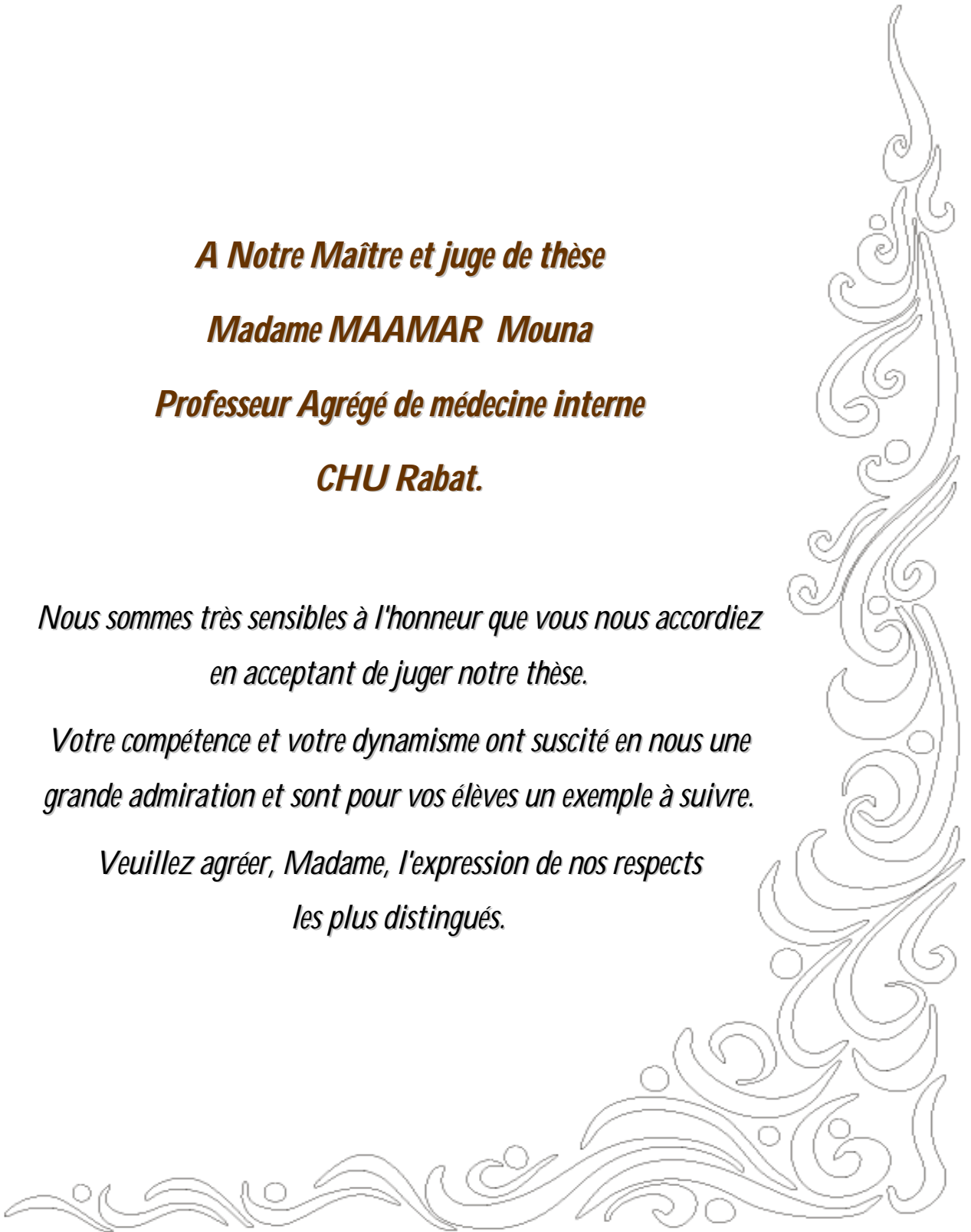


A Notre Maître et juge de thèse
Madame MAAMAR Mouna
Professeur Agrégé de médecine interne
CHU Rabat.

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez
en acceptant de juger notre thèse.*

*Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une
grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.*

*Veillez agréer, Madame, l'expression de nos respects
les plus distingués.*

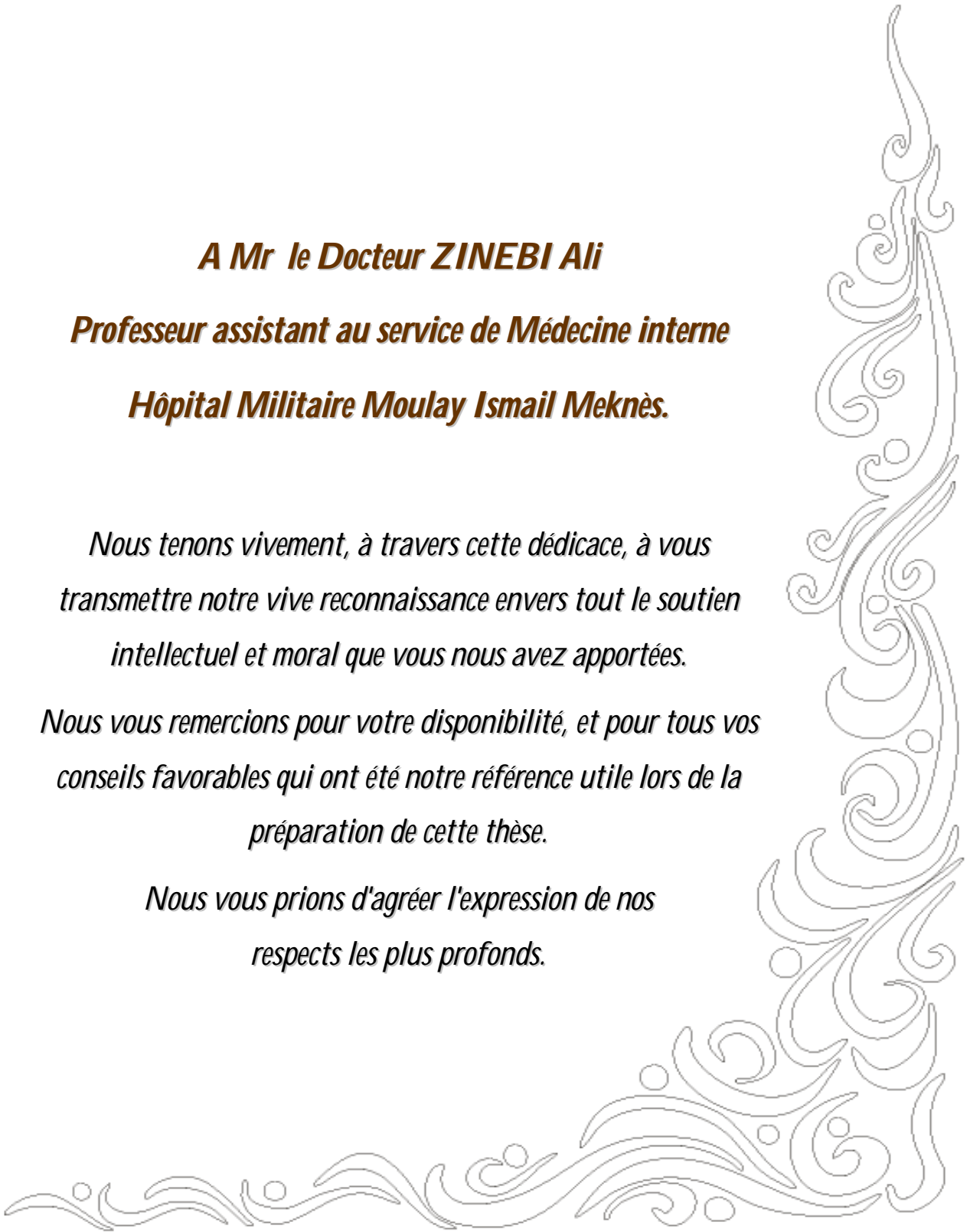


A Mr le Docteur ZINEBI Ali
Professeur assistant au service de Médecine interne
Hôpital Militaire Moulay Ismail Meknès.

Nous tenons vivement, à travers cette dédicace, à vous transmettre notre vive reconnaissance envers tout le soutien intellectuel et moral que vous nous avez apportées.

Nous vous remercions pour votre disponibilité, et pour tous vos conseils favorables qui ont été notre référence utile lors de la préparation de cette thèse.

Nous vous prions d'agréer l'expression de nos respects les plus profonds.





Sommaire



I. INTRODUCTION	1
II. GENERALITES	4
A. Granulome sarcoïdien	5
1. Histologie du granulome	5
2. Description du processus immunitaire à l'origine de la formation des granulomes	10
2.1.Réponse immunitaire cellulaire	10
2.2.Formation des granulomes sarcoïdiens	11
2.3.Cytokines et granulomes sarcoïdiens	13
2.4.Modification des fonctions métaboliques des macrophages	14
3. Dysfonctionnement des organes atteints	15
3.1. Modification de l'architecture tissulaire	15
3.2.Fibrose tissulaire	17
4. Devenir des granulomes sarcoïdiens	18
B. FACTEURS ETIOLOGIQUES.....	20
1. Prédisposition génétique	20
1.1.Association au système HLA	21
1.2.Le récepteur CD3Ti	22
1.3.Différentes cytokines et leurs récepteurs	23

1.4. Différentes molécules de la surface cellulaire ou récepteurs spécifiques	23
1.5. Facteurs cytoplasmiques	23
1.6. Facteurs sériques	24
2. Facteurs environnementaux	24
C. INTERFERONS: PHARMACOLOGIE ET EFFETS SECONDAIRES ..	27
1. Structure des interférons	27
2. Synthèse des interférons	28
3. Mécanisme d'action	29
3.1. Récepteurs cellulaires	29
3.2. Activités biologiques des IFNs	30
a) Activité antivirale	30
b) Activité antitumorale	31
c) Activité immunomodulatrice.....	32
4. LES PRINCIPALES INDICATIONS	33
5. PHARMACOCINETIQUE ET POSOLOGIE	34
6. EFFETS SECONDAIRES	35
6.1. Effets secondaires habituels	36
6.2. Effets secondaires inhabituels mais potentiellement graves	38
6.3. Effets secondaires graves	41

III. OBSERVATION	43
IV. DISCUSSION	54
A. EPIDEMIOLOGIE	55
1. Incidence et prévalence	55
2. Age et sexe	55
B. ETIOPATHOGENIE	56
1. Rôle de l'interféron	56
2. Rôle de la Ribavirine	58
3. Rôle du VHC	58
C. DELAI DE SURVENUE DE LA SARCOÏDOSE A LA SUITE DU TRAITEMENT ANTIVIRAL	59
D. MANIFESTATIONS CLINIQUES	59
1. Fréquence des manifestations cliniques.....	59
a- Pulmonaire	59
b- Les atteintes ostéo-articulaires	60
c-L'atteinte hépatique	60
d-La peau	60
e-Autres manifestations	61
2. Difficultés du diagnostic clinique	62
E. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES	63

1. L'imagerie radiologique.....	63
2. Biologie	63
3. Etude histologique	64
F. TRAITEMENTS ET EVOLUTION	64
1. Le rôle du traitement antiviral dans l'évolution de la sarcoïdose	64
2. Le rôle de la corticothérapie dans l'évolution de HVC	66
V. CONCLUSION	68
VI. ANNEXE	70
VII. RESUME	74
VIII. REFERENCES	78



I. INTRODUCTION



Les granulomatoses systémiques constituent un groupe hétérogène d'affections ayant pour dénominateur commun la présence d'un granulome spécifique comprenant des cellules épithéloïdes et des cellules géantes. Leur diagnostic est histologique et requiert la mise en évidence au niveau d'un organe du granulome.

En pratique clinique, une granulomatose est dite systémique si elle concerne plusieurs organes ou si elle s'accompagne de signes généraux et d'un syndrome inflammatoire biologique.

Sur le plan étiopathogénique, il est clairement bien établi que la formation d'un granulome est la conséquence d'une réponse immune de type cellulaire exubérante en réponse à une agression dont l'élément initiateur n'est que partiellement dégradé. Les étiologies des granulomes systémiques sont nombreuses, et il n'est pas rare en pratique qu'aucune cause n'est retenue.

La sarcoïdose représente une forme type des granulomatoses systémiques. Ses aspects cliniques, épidémiologiques, thérapeutiques et évolutifs sont bien établis, au même titre que les phénomènes d'interaction cellulaire et le rôle des différentes cytokines à l'origine du granulome sarcoïdien. Mais la cause précise demeure à ce jour inconnue malgré la multitude des travaux consacrés à ce sujet.

A ce propos, nous rapportons l'observation d'une granulomatose systémique évoquant une sarcoïdose avec atteinte articulaire, médiastino-pulmonaire et hépatique dans les suites d'un traitement par l'interféron alpha pour hépatite virale chronique C chez un homme de 50 ans.

L'objectif de notre travail est d'étudier à travers cette observation et une revue de la littérature :

- Les aspects épidémiologiques, cliniques et évolutifs des granulomatoses systémiques induites par les interférons chez les patients atteints d'hépatite virale chronique C.
- Rôles respectifs de l'interféron, de la ribavirine et du VHC dans la survenue de ces granulomes.



II. GENERALITES



Les granulomatoses systémiques relèvent d'étiologies multiples (**Tableau 1**). La sarcoïdose en est la forme type, pour laquelle et par définition aucune étiologie n'est retenue. Pour une meilleure compréhension des processus et événements à l'origine de la formation d'un granulome, nous nous référons à l'étude du granulome sarcoïdien.

A. Granulome sarcoïdien

1. Histologie du granulome

Les granulomes sarcoïdiens, encore appelés granulomes épithélio-giganto-cellulaires, sont des amas cellulaires d'organisation particulière, facilement reconnaissables, siégeant dans les organes atteints. Ils sont des granulomes de types immuns. Ils sont typiquement composés d'un follicule central, riche en macrophages activés dénommés cellules épithélioïdes du fait de leur ressemblance avec des cellules épithéliales, associés à des lymphocytes T, essentiellement CD4+, intercalés entre les cellules épithélioïdes [1]. Ces granulomes sont accompagnés de cellules géantes de Langhans, nées de la fusion de plusieurs cellules épithélioïdes, et pourvues de noyaux en "fer à cheval". (**Fig 1**)

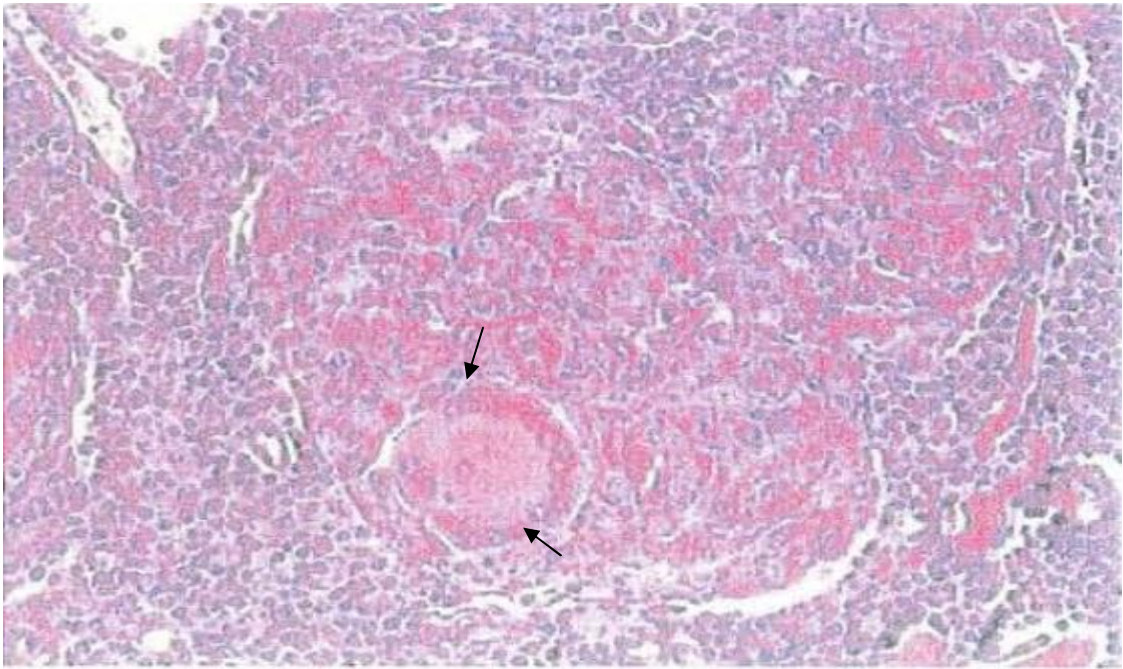


Figure 1 : granulome sarcoïdosique [1]. Ce résultat positif d'une biopsie ganglionnaire périphérique montre un granulome , composé de cellules épithélioïdes et d'une cellule géante multinucléée de type Langhans (en bas au centre).

Les cellules épithélioïdes, forme particulière de macrophages activés, sont marquées par des modifications de la surface cellulaire permettant leur regroupement sous forme de cellules de Langhans, et leur immobilisation. La présence d'un nucléole de grande taille, d'un réticulum endoplasmique abondant, de nombreuses vésicules et d'un appareil de Golgi bien développé, témoigne de leurs propriétés sécrétrices[2].

Des lymphocytes activés, essentiellement de type T-CD4+, entourent le follicule central et l'infiltrant en se mêlant aux cellules épithélioïdes. Toutefois, à la périphérie des lésions, il existe des amas de lymphocytes T-CD8+ et de lymphocytes B. Cette zone périphérique est une zone d'échange, par laquelle les monocytes nouvellement recrutées pénètrent le granulome. Ils y débutent leur maturation qu'ils achèvent à l'intérieur du follicule central ou ils se transforment en cellules épithélioïdes, regroupées en sous-unités centrées par des lymphocytes. A l'issue de leur séjour dans le follicule, les cellules épithélioïdes migrent en périphérie, dégènèrent, et sont éliminées dans les structures avoisinantes.

Une fine bande de collagène périphérique circonscrit souvent chaque granulome en l'individualisant bien des structures adjacentes [1]. Ces fines fibrilles de collagène sont probablement des reliquats du tissu conjonctif sous-jacent. Il n'y a généralement pas de nécrose caséuse dans les granulomes sarcoïdiens. Cependant, une nécrose fibrinoïde n'est pas exceptionnelle.

On rencontre parfois, dans le cytoplasme des cellules géantes, des inclusions telles que les corps de Schaumann (structures en coquilles), des corps astéroïdes (structures en étoile), des corps résiduels (inclusions réfractaires

contenant du calcium), ou des corps lamellaires. La coloration de Ziehl-Neelsen, caractéristique des mycobactéries, est négative.

Envieillissant, une sclérose collagène peut se former au tour des différents follicules individualisés. De plus, le nombre de lymphocytes diminue progressivement et la proportion de lymphocytes CD8 augmente.

Lors d'une sarcoïdose, ce granulome tire son originalité de ses localisations viscérales électives et de sa diffusion [3]. Ce granulome n'est pas spécifique de la sarcoïdose, il peut être observé dans un grand nombre d'autres affections comme la tuberculose, la béryllose, la lèpre, au cours de mycoses ou de réactions à un corps étranger, ou associé à un cancer ou à un lymphome. On parlera alors d'une réaction «sarcoid-like» (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Classification et causes des maladies granulomateuses

Newman LS, Rose CS, Maier LA, N Engl J Med 1997 ; 336 : 1224-34.

Cause	Exemples de maladie	Critères utilisés pour la différenciation avec la sarcoidose
Maladies infectieuses	Mycobactéries : Tbc, mycobactéries atypiques	Coloration de Ziehl, culture, PCR
	Mycoses : – Histoplasmosse – Coccidiomycose	Anamnèse d'exposition, culture, présence d'antigène urinaire positif pour histoplasmosse Anamnèse d'exposition, culture, sérologie, test cutané
	Bactéries : – Brucellose – Chlamydia – Tularémie	Anamnèse d'exposition, culture, sérologie Sérologie, culture Anamnèse d'exposition, analyse sérologique
	Spirochètes : Syphilis	VDRL, TPHA
	Parasites : – Leishmaniose – Toxoplasmose	Frottis, culture Sérologie, démonstration histologique de l'organisme
Causes professionnelles, environnementales et médicamenteuses Agents organiques ou inorganiques	Pneumopathies d'hypersensibilité par inhalation d'allergènes organiques et inorganiques (bactéries, mycoses, protéines animales, isocyanates)	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, précipitines
	Béryllose	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, test de prolifération lymphocytaire (sang et LBA)
	Affections granulomateuses liées à d'autres métaux : titanium, aluminium, zirconium	Anamnèse d'exposition professionnelle ou environnementale, recherche métaux dans les tissus
	Talc	Présence de particules biréfringentes et de granulomes hypocellulaires à corps étrangers
	Pneumopathies médicamenteuses : amiodarone, méthotrexate	Anamnèse d'utilisation de méthotrexate ou d'amiodarone
Néoplasies	Lymphome	Histologie
	Tumeurs solides avec granulomatose loco-régionale	Histologie, association spatiale de granulomes avec la tumeur à la biopsie
Maladies autoimmunes	Granulomatose de Wegener	Présence d'ANCA, mise en évidence de vasculite granulomateuse ou d'atteinte vasculaire à la biopsie
	Syndrome de Churg-Strauss	Eosinophilie sanguine, vasculite éosinophilique à la biopsie, présence d'ANCA (rare, mais possible)
	Cirrhose biliaire primitive	Anticorps anti-mitochondries, prédominance de l'atteinte biliaire
Autres	Sarcoidose	
	Maladie de Crohn	Prédominance de l'atteinte digestive

2. Description du processus immunitaire à l'origine de la formation des granulomes :

2.1. Réponse immunitaire cellulaire :

Il est désormais clairement établi que la sarcoïdose est la conséquence d'une réaction immunitaire exagérée, médiée par les monocytes-macrophages et les lymphocytes T, en réponse à des antigènes non encore identifiés. Cette réponse aboutit à la formation des granulomes typiques qui caractérisent les lésions sarcoïdiennes.

Les monocytes-macrophages sont initialement recrutés aux sites de formation des lésions. Après avoir phagocyté la substance étrangère responsable de leur attraction, s'ils ne peuvent l'éliminer que partiellement ou très lentement, ils s'accumulent, subissent localement un processus de maturation et se transforment en cellules épithélioïdes. Parallèlement, des lymphocytes T infiltrent ces regroupements cellulaires, qui s'organisent alors en granulomes. Les interactions entre les 2 types cellulaires, par le biais de contacts membranaires et de médiateurs solubles (cytokines et chimiokines) sont essentielles dans le processus de formation des granulomes[4]. La substance étrangère responsable du processus étant partiellement dégradée sous forme d'épitopes antigénique. Ceux-ci sont présentés à la surface des macrophages en association avec les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. Leur reconnaissance par des lymphocytes T CD4+ spécifiques déclenche une réponse immunitaire cellulaire. Les interactions entre les monocytes-macrophages et les lymphocytes T engendrées au cours de cette réponse vont libérer de nombreux médiateurs, responsables d'une part du

recrutement, de l'activation et de l'immobilisation d'autres monocytes ,et d'autres part de la prolifération, de l'activation et de la différenciation des lymphocytes T CD4+.D'autres cellules présentatrices d'antigène, comme les cellules dendritiques, pourraient aussi être impliquées dans la réponse immunitaire sarcoïdienne [5].

2.2. Formation des granulomes sarcoïdiens :

Outre l'amplification de la prolifération des lymphocytes T-CD4, dans les organes atteints, par les lymphocytes T auxiliaires eux-mêmes, ces cellules activées sécrètent des médiateurs qui vont recruter et activer à leur tour des phagocytes mononuclées. Ces médiateurs sont des lymphokines. Parmi elles, on rencontre des protéines capables de capter des monocytes du sang périphérique et aussi l'interféron γ , pouvant activer les phagocytes mononuclées.

Ensemble, ces médiateurs recrutent les monocytes et les activent, créant ainsi les conditions favorables à la formation de granulomes; comme le montre la **figure 2**.

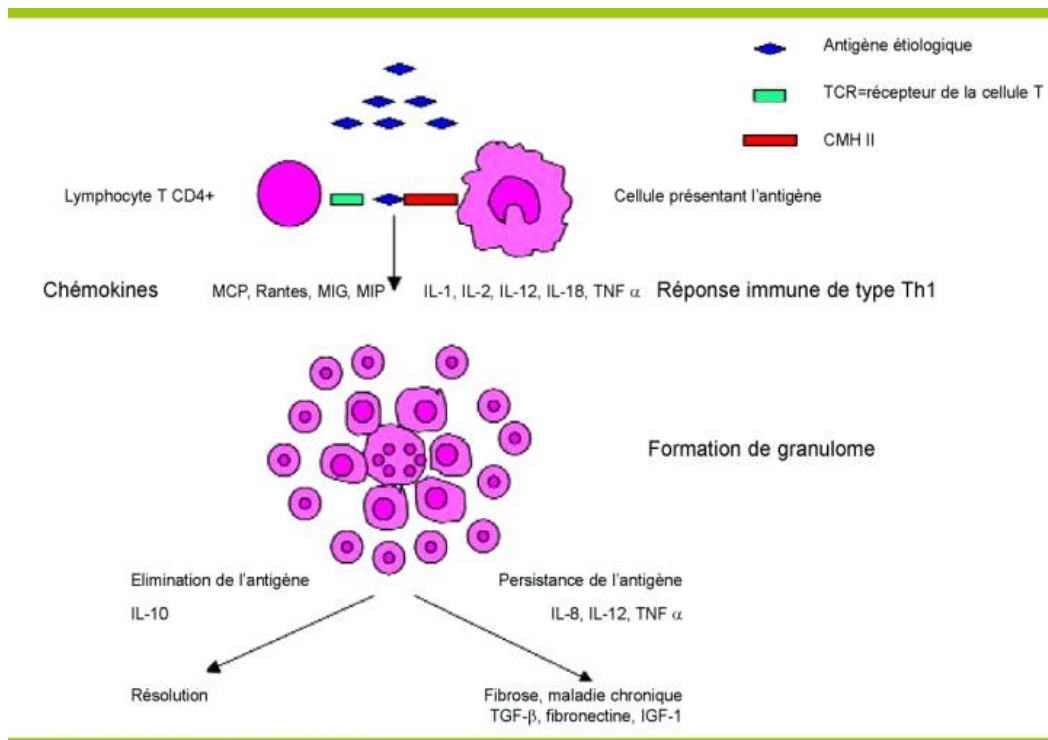


Figure 2 : Modèle hypothétique de l'immunopathogénèse de la sarcoidose. Adapté et modifié d'après Moller DR. Sarcoidose.In : Riche ed. Clinical immunology, 85.1-85.12

Ce granulome possède une structure dynamique, avec une zone d'échange périphérique, permettant le recrutement de nouveaux monocytes, et ainsi l'entretien de la réaction.

Il est remarquable que le recrutement et l'activation non spécifique des lymphocytes T jouent un rôle primordial dans le maintien des granulomes[1]. De plus, ce mécanisme suggère que l'antigène spécifique à l'origine de la réaction granulomateuse pourrait être un élément déclenchant de la maladie, qui s'autonomise ensuite, comme observé lors des maladies auto-immunes.

2.3.Cytokines et granulomes sarcoïdiens :

Le profil des cytokines produites au cours de la sarcoïdose est de type Th1 [4,6,7], comme celui qui caractérise les réactions d'hypersensibilité retardée ou de défense contre les agents pathogènes intracellulaires. Les mécanismes qui orientent les lymphocytes T vers un phénotype Th1 au cours de la sarcoïdose demeurent mal définis, mais certaines cytokines jouent vraisemblablement un rôle déterminant. Ainsi, l'interféron gamma (INF- γ), le TNF- α (tumournecrosis factor alpha), l'IL-12 et l'IL-18 apparaissent comme des cytokines importantes pour l'induction des réponses Th1, et semblent jouer un rôle clé dans la constitution des granulomes. Les expériences menées sur des souris invalidées pour l'IFN- γ et/ou le TNF- α ou leurs récepteurs, montrent que ces 2 cytokines sont essentielles pour la formation et le maintien des granulomes. L'IL-12 et L'IL-18, toutes deux produites dans le poumon des patients atteints de sarcoïdose, sont connues pour induire la production d'IFN- γ par les lymphocytes T et pour augmenter leurs activités cytotoxiques. De plus, l'IL-12 est sécrétée spontanément par les macrophages des granulomes sarcoïdiens,

contrairement aux macrophages normaux, et les lymphocytes T expriment plus de récepteurs à cette cytokine. De nombreuses autres cytokines notamment du GM-CSF (granulocyte macrophages colony stimulating factor) et de la LT- β (lymphotoxine bêta) sont produites aux sites des lésions, mais le rôle précis de ces cytokines au cours de la réponse granulomateuse reste à déterminer. Plus récemment, il a été montré que l'IL-27 pouvait aussi être impliquée dans les réponses granulomateuses de type Th1 chez l'homme. Enfin, des chimiokines comme les MIP-1 α et β (MIP: macrophage inflammatory protein), les MCP-1, 3 et 4 (MCP : monocyte chemo-attractant protein), l'IL-16 et l'ostéopontine sont également produites au cours des réponses granulomateuses sarcoïdiennes, rendant compte de l'afflux permanent des cellules inflammatoire aux sites des lésions.

2.4.Modification des fonctions métaboliques des macrophages :

Les macrophages rencontrés sont des macrophages jeunes, dont les fonctions métaboliques sont accrues [2]. En effet, leurs capacités phagocytaires sont amplifiées. De plus, il est fréquent de constater une stimulation de leurs propriétés sécrétoires en diverses enzymes; ce qui se traduit par une production anormale d'enzyme de conversion de l'angiotensine, de l' α -hydroxylase de la vitamine D3 et de lysozyme[8], ainsi que de certaines enzymes protéolytiques.

Nous pourrions remarquer également une production excessive de radicaux libres, tels l'oxygène et l'azote.

Enfin, la production de cytokines par les macrophages est, elle aussi, stimulée; ce qui entraîne une activation des lymphocytes T et de l'interféron γ . Leurs capacités de présentation antigénique sont alors renforcées.

3. Dysfonctionnement des organes atteints :

3.1. Modification de l'architecture tissulaire :

L'association des cellules T, des phagocytes mononucléés et des granulomes constitue un indice d'activité de la maladie.

Mis à part le fait que ces lésions soient volumineuses et modifient l'architecture locale, il n'est pas certain que les cellules inflammatoires mononucléées présentes dans le tissu ou dans les granulomes soient responsables d'altérations des cellules ou du tissu de soutien du parenchyme normal de l'organe atteint, par le biais de médiateurs qu'elles sécrètent.

La dysfonction de l'organe atteint au cours de la sarcoïdose paraît être la conséquence de la modification de l'architecture tissulaire, par l'accumulation des cellules inflammatoires. Lorsqu'un nombre suffisant de structures nécessaires à la fonction de l'organe est atteint, la maladie devient cliniquement apparente au niveau de cet organe [9].

Alors que les séries autopsiques mettent en évidence une atteinte diffuse de la plupart des organes chez la majorité des patients atteints de sarcoïdose, les manifestations cliniques ne sont patentes que dans les organes dont le fonctionnement normal est altéré (comme le poumon ou l'œil), ou dans les organes dont l'examen est facile (tels que la peau).

Par exemple, en ce qui concerne l'atteinte pulmonaire, les cellules inflammatoires et les granulomes distendent la paroi des alvéoles, des bronches et des vaisseaux sanguins; comme le représente la **figure 03**. La conséquence en est une modification de la configuration anatomique normale qui permet le

contact intime nécessaire aux échanges gazeux . Lorsqu'un pourcentage suffisant de tissu pulmonaire est atteint, le patient souffre de dyspnée.

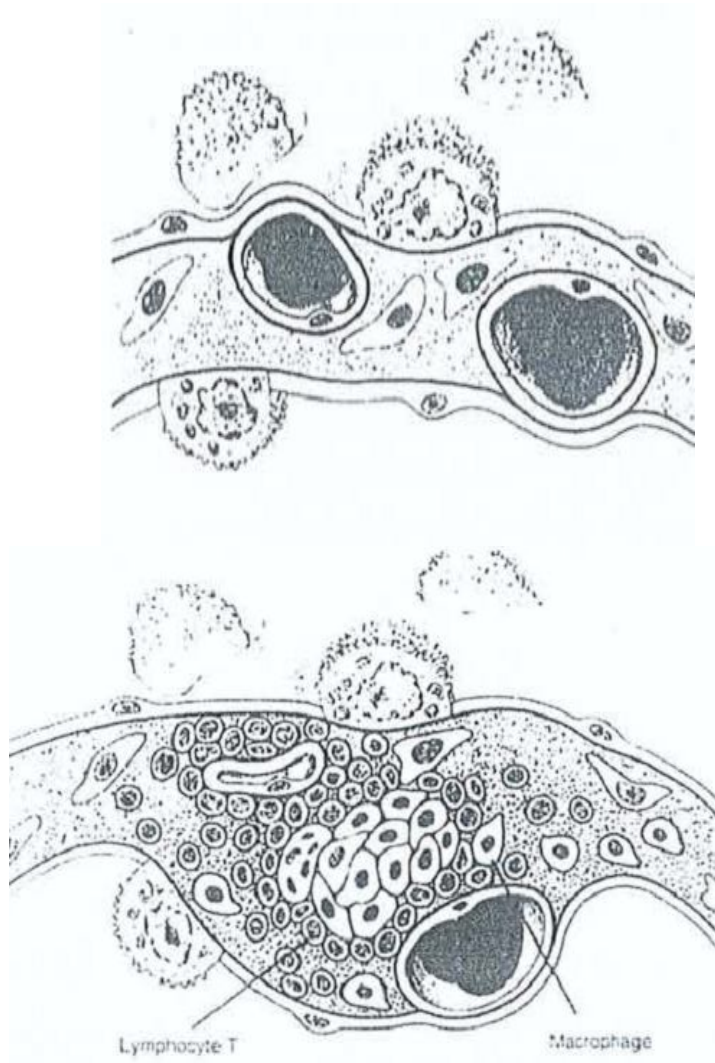


Figure 3: Anomalies histologiques au niveau d'une alvéole [9].

Nous pouvons ici comparer une alvéole pulmonaire saine (à gauche) et une alvéole au cours d'une sarcoïdose active (à droite). Cette dernière est distendue par l'accumulation de lymphocytes T auxiliaires, de macrophages alvéolaires et de macrophages agrégés dans les granulomes. Les lésions de l'épithélium alvéolaire et des cellules endothéliales sont discrètes.

A l'opposé, la plupart des patients atteints de sarcoïdose présentent des granulomes de cellules inflammatoires mononucléées intra-hépatiques, mais les fonctions hépatiques ne sont pas altérées. Il est probable que le processus pathologique ne modifie pas suffisamment les structures locales pour en affecter leur fonction.

3.2. Fibrose tissulaire :

Lorsque l'organe est suffisamment atteint, les cellules restantes ne peuvent plus régénérer l'architecture normale du tissu. Il en résulte des fibroses, une prolifération des cellules du mésenchyme et des dépôts de débris issus des tissus conjonctifs lésés.

Au cours des évolutions chroniques, l'inflammation par les cellules mononucléées persiste pendant des années. Si l'intensité de cette inflammation est suffisamment prolongée, les lésions des tissus deviennent extensives, une fibrose se développe et l'organe est irrémédiablement lésé.

Par exemple, une fibrose pulmonaire va entraîner une désorganisation des tissus pulmonaires et une perte des possibilités d'échanges gazeux. Elle succède aux granulomes chez une minorité de patients lorsque l'évolution a été anormalement prolongée. Elle touche avec prédilection la partie supérieure des poumons. Des lésions de destruction kystique s'y associent souvent.

Il a été prouvé que les macrophages tissulaires activent la prolifération des fibroblastes en sécrétant spontanément des facteurs de croissance pour ceux-ci. Ces facteurs de croissance sont : le facteur de croissance dérivé des plaquettes, la fibronectine et le facteur de croissance «insuline-like 1». En revanche, on ne comprend pas pourquoi ce processus de fibrose n'intervient que chez une proportion relativement faible de patients atteints de sarcoïdose [9].

4. Devenir des granulomes sarcoïdiens :

Les granulomes sarcoïdiens peuvent rester actifs plusieurs mois ou années. La surexpression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 par les lymphocytes et les macrophages sarcoïdiens pourraient expliquer en partie le maintien des granulomes [6]. Ils finissent par involuer, laissant place le plus souvent à une cicatrice fibreuse localisée. Chez une minorité de patients, cependant, la persistance des granulomes peut s'accompagner à terme d'un important processus fibrosant.

On sait peu de choses concernant les mécanismes qui modulent le devenir des granulomes sarcoïdiens. Leur inactivation dépend de la capacité de résolution de la réponse immunitaire. Des facteurs dépendant de l'hôte sont probablement en cause, comme par exemple la capacité de la réaction granulomateuse à dégrader à terme l'agent initiateur, ou bien la régulation de l'apoptose cellulaire au site des lésions. Il a aussi été suggéré que la transition de la réponse immunitaire d'un profil Th1 vers un profil Th2 pourrait favoriser l'involution de la réaction granulomateuse. L'involution des granulomes pourrait également dépendre de l'afflux de lymphocytes T régulateurs observé dans les formes actives de la maladie [10]. Ces derniers pourraient jouer un rôle

pathogénique important. La sarcoïdose est en effet remarquable par l'amplification globale des lymphocytes T régulateurs, mais leur activité demeure insuffisante pour contrôler totalement les lésions de la maladie. Leur impact sur le profil évolutif de la maladie reste à déterminer.

La raison pour laquelle une minorité de patients développe une importante réaction fibrosante mettant en jeu le pronostic vital dans l'atteinte pulmonaire demeure inconnue. Des cytokines fibrosantes, telles le TGF- β (transforming growth factor bêta) ou l'IL-13, pourraient être impliquées dans ce phénomène [11]. Le rôle potentiel de l'IFN- γ , ou d'autres médiateurs tels l'IGF-1 (insuline like growth factor) et le PDGF (platelet-derived growth factor) produit dans le poumon sarcoïdien, a aussi été évoqué.

B. FACTEURS ETIOLOGIQUES

La sarcoïdose apparaît comme un syndrome résultant de la combinaison variable de facteurs environnementaux indéterminés et d'un terrain génétique prédisposant, favorisant le développement de lésions granulomateuses typiques (granulomes épithélioïdes).

Le profil des cytokines produites au cours de la réponse sarcoïdienne est de type Th1. L'IFN- γ , le TNF- α , l'IL-12 et l'IL-18 jouent un rôle déterminant dans cette différenciation et dans la formation et le maintien des granulomes.

Certains polymorphismes de gènes semblent influencer l'incidence et le phénotype de la sarcoïdose. C'est le cas notamment de gènes codant les molécules HLA et de certains médiateurs importants comme le TNF, IFN, l'IL-1 et l'IL-18.

La nature des antigènes responsables de la réaction sarcoïdienne reste inconnue. Des lymphocytes T oligoclonaux ont été mis en évidence chez la plupart des patients, mais l'étude du répertoire de ces lymphocytes n'a pas permis d'identifier un antigène particulier. Le rôle des mycobactéries n'a pas pu être prouvé formellement et celui des bactéries propioniques (*P. acnes* ou *P. granulosum*) a récemment été évoqué, mais reste à confirmer [16].

1. Prédisposition génétique :

L'existence de cas de sarcoïdose familiale et de différences dans la prévalence de la maladie, d'ordre géographique ou racial, a longtemps plaidé en faveur d'une prédisposition génétique.

1.1. Association au système HLA

Bien que différentes études aient rapporté une association avec les antigènes de classe 1, ce sont surtout les antigènes HLA de classe 2 qui ont été le plus fréquemment impliqués dans une association, avec un risque accru de développer la maladie sarcoïdique. Les analyses de liaison génétique ont montré que le locus du complexe d'histocompatibilité sur le chromosome 6p était lié à la susceptibilité de développer la maladie. Une liaison de la maladie au chromosome 6p-21 a été montrée[7]. HLA-DRB1 a été récemment identifié comme étant un facteur de risque de la maladie. Néanmoins, il est apparu que, compte tenu du risque de mutation relativement faible sur cette région, d'autres facteurs de risque génétique à proximité, sur la région 6p-21 devraient intervenir. Différentes études successives récentes ont permis de mettre en évidence une association forte avec le gène BTNL2 (butyrophilin-like 2) (molécules d'adhésion de la synapse immunitaire), dans différentes populations, blanche ou noire, américaine et allemande [12].

Une cartographie fine de la région 6p-21 par technique SNP a permis de cibler le gène BTNL2. BTNL2 est membre de la superfamille des immunoglobulines et a été impliqué, comme molécule costimulatrice, dans l'activation lymphocytaire T, sur la base de son homologie avec B7-1. Une mutation G→A conduit à une erreur d'épissage résultant en une protéine ayant perdu le domaine IgC terminal, perturbant la localisation membranaire de cette protéine. Compte tenu de l'importance de cette protéine dans l'interaction entre la cellule présentatrice d'antigène et le lymphocyte CD4, une telle perturbation moléculaire est susceptible d'engendrer un désordre immunologique profond.

De très nombreux autres marqueurs potentiels de la sarcoïdose ont fait l'objet d'étude génétique.

1.2. Le récepteur CD3Ti :

Le récepteur CD3Ti (récepteur lymphocytaire T à l'antigène {TCR}) a fait l'objet de différents travaux. Le récepteur de l'antigène des lymphocytes T (CD3Ti ou TCR) est composé d'un hétérodimère (α/β) dans 95% des cas, et (γ/δ) dans 5%. Les sous-unités du Ti comportent chacune une région constante C et une variable V, les régions variables composant le site de fixation de l'antigène et du complexe majeur d'histocompatibilité. Il semble qu'il existe dans la sarcoïdose une utilisation préférentielle des chaînes β du récepteur du lymphocyte T (LT) pour l'antigène, pouvant constituer un bon marqueur génétique de cette maladie. L'utilisation préférentielle de certains TCR dans la sarcoïdose impliquerait l'existence d'un antigène particulier, présenté aux lymphocytes CD4 porteurs de ce TCR et induisant leur activation [11].

Ces constatations en faveur d'une prolifération ou d'une accumulation oligoclonale de lymphocytes T porteurs de récepteurs particuliers et spécifique pour un antigène responsable de la sarcoïdose. Cette anomalie pourrait être responsable de perturbations dans la transduction du message de reconnaissance de l'antigène.

Ces perturbations peuvent être d'origine génétique, soutenant l'hypothèse d'une génétique particulière à la sarcoïdose, mais cette utilisation préférentielle pourrait aussi résulter d'une sélection par un antigène de certains clones lymphocytaire T.

1.3. Différentes cytokines et leurs récepteurs :

Certains gènes de cytokines, en particulier ceux du TNF- α situés dans la région CMH classe III, semblent contribuer à une susceptibilité particulière à la sarcoïdose. Certains polymorphismes du gène de l'interleukine 1 sont surexprimés chez ces patients. L'allèle $\beta 1$ du TNF est un marqueur d'activité prolongée de la maladie [10].

1.4. Différentes molécules de la surface cellulaire ou récepteurs spécifiques :

Certains polymorphismes du récepteur 1 du complément sont plus fréquemment rencontrés dans la sarcoïdose. CCR2, récepteur à chimiokines (CCL2, 8, 12, 13), exprimé par les macrophages, les monocytes, les cellules dendritiques et les cellules T dont les CD4+, joue un rôle de régulation dans le recrutement des cellules inflammatoires et régulerait l'accumulation cellulaire pendant la formation du granulome chez la souris. Une étude de prédisposition génétique à la sarcoïdose a montré un lien important entre la sarcoïdose et le bras court du chromosome 3 où se trouve le gène de CCR2 et de CCR5 ; 74% des patients ayant un syndrome de Löfgren exprimaient l'hapotype 2 de CCR2 contre 38% dans la population contrôle [10].

1.5. Facteurs cytoplasmiques :

Il existe une association entre maladie de Crohn et un polymorphisme du gène CARD15, gène situé sur le bras long du chromosome 16 (16q12) et codant la protéine CARD qui semble avoir une fonction dans l'activation de NF-KB en réponse à une stimulation microbienne. Le taux de NF-KB est élevé dans la maladie de Crohn et dans la sarcoïdose, il a même été décrit des familles

composant simultanément des cas de sarcoïdose et de maladie de Crohn, suggérant des mécanismes pathogéniques proches, faisant du gène CARD15 un candidat potentiel de susceptibilité génétique pour la sarcoïdose[13].

1.6. Facteurs sériques :

Il existe une forte élévation de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine sérique chez les patients porteurs de sarcoïdose. Le gène codant l'enzyme de conversion de l'angiotensine est situé sur le chromosome 23 (23p), il en existe un polymorphisme génétique; en effet soit il existe l'insertion (I) d'une séquence dite non-sens au niveau de l'intron 16, soit une délétion (D), donnant ainsi 3 génotypes :DD, DI, II. Il existe par ailleurs une relation entre l'allèle D et une forte production d'enzyme de conversion de l'angiotensine [14].

2. Facteurs environnementaux :

L'existence de variations saisonnières dans la survenue de la maladie, celle de foyers géographique, ou encore de foyers professionnels, suggèrent qu'un facteur présent dans l'environnement pourrait agir comme un agent déclenchant. L'étude ACCESS rapporte l'association éventuelle de la maladie avec des activités agricoles ou une exposition professionnelle à des insecticides, des pesticides ou des moisissures [15]. D'autres arguments, plus directement en faveur de l'existence d'un agent transmissible existent, comme par exemple la survenue de la maladie chez des transplantés ayant subi une greffe cardiaque ou de moelle osseuse à partir de donneurs ayants des antécédents de sarcoïdose [16]. Par ailleurs, de nombreux agents minéraux, organiques, ou infectieux susceptibles d'être internalisés par les monocytes-macrophages et de persister

dans ces cellules sont connus pour déclencher la formation de granulomes immunitaires. Ce sont tous des agents immunogènes, capables d'induire une réponse immunitaire de type Th1 et la sécrétion des principales cytokines impliquées dans la formation des granulomes. Le béryllium mérite à cet égard une attention particulière. Ce métal léger utilisé dans le secteur industriel est responsable d'une affection respiratoire chronique similaire à la sarcoïdose, la béryllose. Cette affection caractérisée par des granulomes épithélioïdes typiques aux sites des lésions, montre à l'évidence que des facteurs environnementaux spécifiques, associés à une prédisposition génétique, favorisent le développement de granulomes de type immun : seule une minorité de sujets exposés au béryllium développe en effet la maladie, et la plupart d'entre eux ont des molécules HLA-DP particulières (HLA-DPbGlu69) .

Les recherches pour tenter d'identifier les agents responsables du déclenchement de la réaction sarcoïdienne ont concerné essentiellement le répertoire des lymphocytes T, afin de préciser leur spécificité antigénique, et la détection d'agents infectieux du fait d'analogies importantes entre sarcoïdose et certaines granulomateuses secondaires à des agents pathogènes, notamment mycobactériens.

Les agents mycobactériens ont depuis toujours été suspectés d'être à l'origine de la réaction sarcoïdienne du fait des similitudes entre sarcoïdose, tuberculose et mycobactériose. La recherche de mycobactéries dans les tissus sarcoïdiens a connu ces dernières années un regain d'intérêt, lié au développement de techniques de biologie moléculaire particulièrement sensibles, basées sur l'amplification d'ADN par *polymerase chain reaction* . Les résultats, même ceux obtenus récemment par les techniques les plus

performantes, demeurent cependant contradictoires, [16] et en tout état de cause, moins de 5% des cas étudiés ont révélé la présence d'ADN mycobactérien. Plus récemment des génomes propionibactériens (*P. acnes* ou *P. granulosum*) ont été retrouvés en grand nombre dans la quasi-totalité des prélèvements obtenus chez de nombreux patients sarcoïdiens, mais aussi, dans certaines études, chez la plupart des sujets contrôles indemnes de sarcoïdose [16].

En pratique, il est peu probable qu'un seul agent étiologique puisse être à l'origine de la sarcoïdose. La maladie est vraisemblablement le résultat de combinaisons particulières, associant des antigènes et des molécules HLA différents sur des terrains prédisposant différents, capables de déclencher la formation de granulomes spécifiques.

C. INTERFERONS:PHARMACOLOGIE ET EFFETS SECONDAIRES

Issacs et Lindenmann constatent en 1957 que les surnageants de culture de cellules amniotiques de poulets infectés par le virus influenzae possèdent une substance capable de protéger des cellules saines de l'infection par d'autres virus : cette substance est appelée interféron (IFN) en raison de l'interférence virale conférée. A ce jour, les IFNs regroupent plusieurs molécules aux propriétés biologiques communes : action antivirale, antitumorale et immunomodulatrice, justifiant un intérêt pour une éventuelle utilisation des IFNs en clinique. C'est la mise au point de méthodes permettant la production des IFNs en grande quantité (développement de la biologie moléculaire), qui a permis d'initier leur emploi comme médicaments et de mieux comprendre par ailleurs leur mécanisme d'action [27].

Actuellement, les IFNs utilisés en thérapeutique sont des protéines recombinantes et leur liste d'indications s'est élargie dans diverses spécialités: hématologie, oncologie et virologie, notamment dans le traitement de l'hépatite C, où l'IFN alpha constitue à ce jour le traitement de référence.

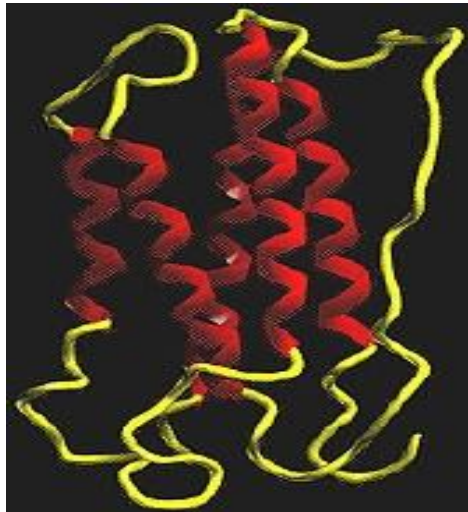
1. STRUCTURE DES INTERFERONS :

Actuellement, cinq familles d'interférons sont connus: alpha, bêta, gamma, oméga, et tau, qui sont classées en deux types :

-Type I : formé des IFNs alpha, bêta, oméga et tau. Leurs gènes de structure sont situés au niveau du bras court du chromosome 9.

-Type II : formé de l'IFN gamma qui a peu d'homologie avec les autres IFNs, son gène de structure est localisé au niveau du bras long du chromosome 12 [27].

Les IFNs sont des protéines glycosylées à l'exception de l'IFN alpha. Contrairement à la synthèse de l'IFN gamma et des autres cytokines, les IFNs alpha et bêta peuvent être produits par toutes les cellules de l'organisme. Toutefois, on peut admettre que l'IFN alpha est sécrété principalement par les lymphocytes B et les monocytes [27].



Configuration spatiale théorique de l'interféron α .

2. 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 B 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 :

-Les virus (à ARN plus qu'à ADN), des microorganismes (protozoaires) et bactéries intracellulaires (*listeria monocytogene*, mycoplasme, ect), 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 (ex:entérotoxine A du staphylocoque), des cytokines, des mitogènes et composés chimique (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 leurs récepteurs.

3. MECANISME D'ACTION

3.1. Récepteurs cellulaires :

Les IFNs jouent le rôle de médiateurs intercellulaires par fixation sur des récepteurs spécifiques de haute affinité au niveau des cellules cibles. Par cette liaison, les IFNs déclenchent la production d'un signal transmembranaire et la synthèse de protéines variées (protéine kinase 2',5'oligodénylate synthétase, bêta 2 microglobuline, diverses enzymes...) ou la répression de gènes (certains oncogènes, gènes codant pour les récepteurs de l'insuline...) ce qui explique en partie leur action antivirale et antitumorale.

3.2. Activités biologiques des IFNs :

Les interférons induisent leurs diverses activités biologiques en augmentant l'expression dans la cellule de plus de 200 protéines. Ils ont trois propriétés biologiques communes : antivirale, antitumorale et immunomodulatrice. Mais les interférons α et β ont une activité essentiellement antivirale et antitumorale alors que l'interféron γ est lui principalement immunomodulateur [28].

a) Activité antivirale :

Les interférons augmentent l'expression des molécules de classe I du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), ce qui leur permet d'une part, de présenter des peptides viraux (après digestion par les protéasomes) et d'activer ainsi les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) ; l'immunité cellulaire est en effet, largement impliquée dans l'action anti-virale du système immunitaire. D'autre part, ils peuvent stimuler les macrophages et les cellules NK et entraîner ainsi une immunité non spécifique.

Par ailleurs, les interférons peuvent induire des protéines intracytoplasmiques interférant avec le cycle de réplication virale et inhiber ainsi la synthèse des protéines virales ou empêcher l'assemblage des virions et leur libération. Deux voies enzymatiques sont principalement mises en cause, celle de la 2'5'oligo-adénylate synthétase qui produit des endonucléases responsables de la dégradation des ARN ribosomiaux et messagers ; et celle de la protéine kinase qui après phosphorylation inactive le facteur d'initiation EIF2 (Eukaryotic Initiation Factor 2) de la synthèse protéique.

L'interféron γ a une activité antivirale qui se distingue de celle des interférons α et β par sa restriction d'espèces, ses variations d'efficacité en fonction du type de virus et sa cinétique d'induction qui est plus lente (plusieurs heures au lieu de 10 à 20 minutes).

b) Activité antitumorale :

Les interférons possèdent des activités antiprolifératives par des mécanismes directs mais aussi indirects :

***Leurs effets antiprolifératifs directs s'exercent :**

-Par un mécanisme cytostatique qui ralentit la croissance des cellules tumorales en augmentant la durée du cycle cellulaire. En effet, ils activent la 2'5'oligo-adénylate synthétase intracellulaire, et modulent l'activité de certains proto-oncogènes tels que c-myc, c-fos et c-H-ras.

-Par l'expression de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

-Par la déplétion en certains métabolites essentiels, par exemple, via l'inhibition de l'ornithine décarboxylase et de là, une diminution de la biosynthèse de la putrescine et d'autres amines essentielles au métabolisme cellulaire. Autre exemple également, l'interféron γ induit aussi la synthèse de l'indolamine 2,3-dioxygénase, ce qui aboutit à la dégradation du tryptophane.

-Enfin, il semble exister aussi une synergie directe entre l'interféron γ et les interférons α et β , de mécanisme inconnu, qui augmenterait le taux de lyse cellulaire.

Mais toutes les populations cellulaires malignes n'ont pas la même «sensibilité» aux actions des interférons. Inversement, certaines cellules «normales» y sont réceptives, comme les cellules médullaires, les cellules endothéliales et les cellules épithéliales.

***Leurs effets antitumoraux indirects s'exercent par la réponse immunitaire :**

Les interférons augmentent l'expression à la surface cellulaire des molécules du CMH 1 (et aussi CMH 2 pour l'interféron γ), de certains antigènes tumoraux ou des récepteurs du TNF (cytokine à propriété antitumorale), ce qui stimule :

- Les leucocytes cytoplasmiques spécifiques (lymphocytes T CD8+).
- La production d'anticorps dirigés contre les cellules tumorales et leur destruction par le système complément ou par les processus de cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC).
- La cytotoxicité antitumorale de certains macrophages et lymphocytes tueurs naturels (NK)(pour mémoire, seules les cellules qui expriment des antigènes du CMH 1, même en faible taux, sont sensibles aux lymphocytes NK).

c) Activité immunomodulatrice [29]

Les interférons appartiennent à un véritable réseau cytokinique.

Les effets des interférons sur la réponse immunitaire varient avec les conditions expérimentales. La dose et le moment d'administration de l'interféron α par rapport à la stimulation antigénique déterminent la nature et l'amplitude de son action immunomodulatrice[30,31]. Ainsi les effets

immunologiques décrits peuvent être nombreux, mais parfois contradictoires car hautement dépendants du système expérimental dans lequel ils ont été décrits : il est donc parfois délicat de tirer des conclusions physiopathologiques générales concernant les interférons α et β .

4. LES PRINCIPALES INDICATIONS :

La production de grandes quantités d'interféron hautement purifié par recombinaison génétique de l'ADN a permis son utilisation dans un nombre croissant d'affections malignes et bénignes, notamment dans les hépatites chroniques C. Les indications découlent de leurs propriétés biologiques (Tableau 2).

C'est en 1986 que Hoofnagle et al. (32) ont suggéré pour la première fois que l'interféron pouvait avoir une efficacité dans le traitement de l'hépatite chronique non A, non B. A partir de 1989, date de la découverte du virus C de l'hépatite (33,34), le traitement de l'hépatite virale C a fait l'objet de plusieurs études qui ont montré une réponse complète chez 40% des patients mais celle-ci n'est prolongée sans rechute après l'arrêt du traitement que dans 20% des cas [35, 36, 37,38].

Tableau 2 : Principales indications des différents Interférons [39].

IFN alpha	Hépatite B chronique, hépatite C chronique, Leucémie à tricholeucocytes, LMC, myélome multiple, Lymphome folliculaire, Sarcome de Kaposi associé au Sida, Mélanome malin disséminé, Tumeur du rein métastatique ou récidivant
IFN bêta	Sclérose en plaque
IFN gamma	Diminution des infections graves chez des patients présentant une granulomatose chronique

5. PHARMACOCINETIQUE ET POSOLOGIE :

Les IFNs sont administrés par voie parentérale : intraveineuse, sous-cutanée et intramusculaire.

La biodisponibilité après administration sous-cutanée ou intramusculaire est de 80% pour l'IFN alpha. La demi-vie d'élimination de l'IFN alpha est en moyenne de 5 heures et l'élimination se fait par rein sous forme d'acides aminés libres. L'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires [39].

Les protocoles d'administration (dose et durée optimale du traitement) varient selon les molécules et les indications.

Il s'agit de formes « retard » d'interféron alpha qui permettent une seule injection par semaine. Il est commercialisé sous forme de ViraféronPeg* (IFN α 2b) ou de Pégasys* (IFN α 2a).

Pour l'hépatite C, l'interféron α est indiqué chez les patients naïfs à la dose de 1,5 μ g/Kg/Semaine (Peg α 2b) ou 180 μ g (Peg α 2a), associé à la ribavirine à dose adaptée au poids ou en monothérapie en cas d'intolérance ou de contre-indication à la ribavirine à la dose de 0,5 à 1 μ g/Kg/Semaine pour une durée minimale de 6 mois.

6. EFFETS SECONDAIRES :

L'apparition des effets secondaires résulte de l'injection par voie parentérale de doses pharmacologiques induisant des effets systémiques alors que la plupart des cytokines naturelles exercent leur effet localement au niveau de leur site de production. Cette administration massive d'IFN déclenche la cascade des cytokines et peut même interférer au niveau intracellulaire sur des voies d'activation autres que celle des cytokines.

Ces voies de transductions intracellulaires communes à plusieurs molécules et réparties différemment selon le type de cellule expliquent sans doute les effets secondaires de type ACTH ou NA like (effets similaires à ceux que peut provoquer l'administration d'adrénocorticotropine hypophysaire ACTH ou de noradrenaline NA) [39].

Nous limitons nos propos dans ce chapitre à l'IFN alpha, puisqu'il s'agit du sujet de notre travail :

L'interféron alpha est responsable de plusieurs effets secondaires de gravité et de fréquence variable ; nous allons décrire les différents effets selon leur gravité, et une place à part sera réservée aux granulomatoses étant donné que c'est l'objet de notre étude.

6.1.Effets secondaires habituels :

Manifestations générales :

L'apparition d'un syndrome pseudogrippal est presque certaine après les premières injections. Il associe, de façon variable, fièvre, céphalées, myalgies et parfois arthralgies. Ces symptômes débutent généralement quelques heures après injection d'IFN et sont bien contrôlés par le paracétamol.

Ce syndrome régresse habituellement, de façon progressive, au cours de la première semaine du traitement laissant, parfois une asthénie persistante. Il ne représente qu'exceptionnellement un obstacle à la poursuite de l'interféron [40, 41, 42].

Manifestations digestives :

Des troubles gastro-intestinaux (nausée, anorexie, diarrhée, etc.) sont observés dans 85% des cas [39] .Ils sont généralement peu intenses et nécessitent rarement une modification de la posologie [40,42].

Manifestations neuropsychiatriques :

La survenue d'effets secondaires neuropsychiatriques de l'interféron alpha a été d'abord décrite lors de l'administration de doses élevées. Cependant, ces effets sont fréquents lors du traitement par interféron d'une hépatite chronique virale.

Ces complications sont la cause la plus fréquente de diminution de dose ou d'arrêt de l'interféron [42,43]. C'est le cas de somnolence, anxiété, irritabilité et des troubles mnésiques. Ces signes précoces sont dose dépendants et leur intensité est très variables selon les malades. Ils sont généralement transitoires et régressent ou disparaissent après les premières injections [42].

Il faut rechercher les antécédents neuropsychiatriques chez les sujets candidats à un traitement par interféron et éviter les fortes doses chez patients à risque [42]. Le malade et son entourage doivent être prévenus de la survenue éventuelle de troubles de l'humeur, du comportement et de leurs risques potentiels. A chaque visite, l'interrogatoire doit rechercher spécifiquement la survenue de ces symptômes, afin d'adapter la dose d'interféron ou de proposer un éventuel traitement anxiolytique ou antidépresseur [42].

Manifestations dermatologiques :

Un certain nombre de patients (5 à 12%) [40, 41, 42] se plaignent de sécheresse cutanée, prurit, ou des lésions cutanées non spécifiques (rash, érythème généralisé, ou urticaire). Ces manifestations sont généralement bien tolérées et n'imposent pas l'arrêt du traitement. Une alopécie modérée peut être observée mais elle est réversible dans 70% des cas avec arrêt du traitement [42].

D'autres manifestations dermatologiques comme le psoriasis ou le lichen plan ont été révélées ou exacerbées par un traitement par interféron ; le mécanisme en cause est encore inconnu [42,44].

L'administration d'interféron alpha par voie sous-cutanée peut fréquemment s'accompagner d'un érythème ou d'une induration au niveau des sites d'injection. Un changement régulier des zones d'injection est fortement

recommandé pour prévenir l'apparition de cet effet secondaire. De rares cas d'ulcération et, plus exceptionnellement, de nécrose cutanée locale profonde, d'apparition souvent retardée, ont aussi été décrits [42,45]. A notre connaissance, ces lésions locales sévères n'ont été rapportées que chez des malades recevant régulièrement de fortes doses d'interféron alpha [42].

Manifestations hématologiques :

Chez la majorité des patients, on observe une leuconéutropénie souvent associée à une thrombopénie, avec une diminution moyenne de 30 à 50% des valeurs de base [40,42] ,au cours des premières semaines du traitement.

D'une façon générale, cette dépression médullaire est modérée, dose dépendante, transitoire et bien tolérée si les malades n'ont pas d'atteinte hématologique préalable. La diminution de la dose ou l'arrêt du traitement sont, cependant parfois nécessaires. Une neutropénie (<1000 leucocytes/mm³), ou une thrombopénie importantes (<50.000 /mm³) pouvaient s'observer chez 20 à 10% des malades respectivement [39,42,46].

Cette bicytopenie peut, cependant, poser un problème chez les patients atteints de cirrhose ou ayant un hypersplénisme [40].

6.2. Effets secondaires inhabituels mais potentiellement graves :

A coté des manifestations cliniques couramment observées durant un traitement par interféron, un petit nombre d'effets indésirables, moins fréquents et parfois inattendus, a été décrit récemment.

Manifestations auto-immunes et dysimmunitaires :

L'action immunomodulatrice peut soit aggraver une maladie auto-immune préexistante, soit démasquer une maladie auto-immune silencieuse, soit en induire de novo [47,48].

Il s'agit principalement de troubles thyroïdiens (hypo ou hyperthyroïdie), mais aussi de lupus érythémateux systémique, de thrombopénie auto-immune, d'anémie hémolytique [39]; et plus rarement myasthénie [49], rhumatisme inflammatoires [50] et la sarcoïdose.

L'interféron alpha est aussi responsable de l'apparition d'une grande variété d'auto-anticorps (anti-muscle lisse, anti-cellule pariétale gastrique, antinucléaires, anti-thyroïdiens...) ou l'augmentation de leur titre s'ils existaient avant le traitement [51].

Manifestations neurosensorielles :

Des lésions d'ischémie rétinienne (nodules cotonneux, occlusion capillaire, hémorragie) ont été décrites en 1993 [52], ces lésions ne s'associant pas à une baisse de l'acuité visuelle et régressant à l'arrêt du traitement chez la plupart des malades [42]. Des cas de névrite optique ont été rapportés [53] ainsi qu'une exophtalmie douloureuse avec perte irréversible de la vision conduisant à une énucléation chirurgicale [54].

Ces manifestations pourraient être en rapport avec des lésions microvasculaires ou une toxicité directe de l'interféron, mais une origine auto-immune ne peut être exclue [40,42].

Manifestations pulmonaires :

Plusieurs cas de pneumopathie interstitielle ont été décrits chez des patients traités par interféron alpha. Le tableau clinique était celui d'un syndrome dyspnéique, éventuellement fébrile, avec un syndrome interstitiel à la radiographie pulmonaire ; le lavage broncho-alvéolaire était stérile.

Ces pneumopathies survenaient souvent dans les premières semaines du traitement et régressaient, spontanément ou sous corticothérapie, après l'arrêt de l'interféron. Le mécanisme en cause demeure toujours inconnu [40,42].

Néphrotoxicité des interférons :

Une protéinurie modérée, rarement associée à une leucocyturie, une hématurie, ou une élévation de la créatininémie, sont les principales anomalies rapportées au cours du traitement par l'interféron alpha, affectant 15 à 25% des malades cancéreux [42].

Des cas de syndrome néphrotique ou d'insuffisance rénale aigue ont été rapportés. Cependant, le rôle de l'interféron reste à établir puisque ces manifestations rénales ont été décrites chez des patients traités pour une pathologie maligne (myélome, leucémie) qui peut, elle-même, causer une atteinte rénale [40,55].

Certains malades atteints d'hépatite virale C surtout avec cryoglobulinémie positive peuvent faire une néphropathie indépendamment de l'interféron [51].

Seules les études prospectives des effets rénaux nous permettront de connaître la physiopathologie et l'incidence exacte des néphropathies dues aux interférons.

Manifestations endocrinologiques et métaboliques :

Un diabète insulino-dépendant peut apparaître sous interféron dans un délai variable [56,57]. Si sa réversibilité n'a pas toujours été constatée, une amélioration ou une guérison à l'arrêt du traitement plaident en faveur de la responsabilité de l'interféron [42].

On pense que les malades ayant une intolérance au glucose avant traitement sont plus à risque de développer un tel diabète au cours du traitement, à moins qu'il ne s'agisse d'un diabète auto-immun d'apparition lente au cours duquel l'insulinodépendance pourrait n'apparaître que secondairement [42].

6.3. Effets secondaires graves :

Certains effets avec risque vital ont été rapportés au cours du traitement par l'interféron. Ils sont surtout observés avec de fortes doses, notamment en oncologie ; mais aussi dans le traitement de l'hépatite virale.

Manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques mineures (céphalées, somnolence, troubles mnésiques) observées avec les doses habituelles d'IFN, peuvent prendre un aspect plus sérieux surtout en cas d'utilisation de doses élevées. Ainsi des manifestations graves de type encéphalique telles qu'une démence, un syndrome ataxique ou un coma ont été décrits en cancérologie [40,42].

Manifestations psychiatriques :

Comme nous l'avons déjà décrit, les désordres neuropsychiques fréquemment observés avec l'utilisation de l'interféron peuvent prendre une forme plus sévère.

Ainsi, un syndrome dépressif peut conduire à un état mélancolique avec des idées suicidaires ou même une vraie tentative de suicide. Un délire, une confusion, une désorientation temporo-spatiale sont rarement observés [40].

Manifestations cardio-vasculaires :

Les effets secondaires cardiaques de l'interféron alpha sont généralement dose-dépendant et peuvent alors comporter une hypertension ou une hypotension artérielle modérée, et une tachycardie bien tolérée [42].

Des complications plus rares, mais graves, ont été signalées (tachycardie ou fibrillation ventriculaire, mort subite, bloc auriculo-ventriculaire, cardiomyopathie dilatée sévère).

Ces cas de cardiotoxicité sévère ont été presque exclusivement décrits chez des patients traités pour cancer, ou exposés antérieurement à des médicaments cardiotoxiques [42].



III. OBSERVATION



Mr. K.M, est un patient âgé de 50 ans, de nationalité marocaine, militaire à la retraite.

Motif d'hospitalisation : asthénie physique et fièvre prolongée

ATCD :

-Un traumatisme crânien avec multiples fractures des extrémités survenues dans les suites d'une explosion de mine en 1990 avec comme séquelles une anophtalmie gauche et une boiterie due à une arthrode de la hanche droite.

-Les autres antécédents étaient marqués par un psoriasis cutané et un tabagisme chronique chiffré à 35 paquets par année.

-Il était porteur d'une hépatite chronique C au mois de septembre 2009 lors d'un bilan de routine.

Histoire de la maladie :

L'infection par le virus C fût découverte à l'occasion d'un bilan de santé demandé pour asthénie physique persistante. Il s'agissait d'un virus C de génotype 1b. La charge virale était de l'ordre de 115.10^4 UI/ml et le score de metavir à A2F2. Le bilan pré-thérapeutique ne montrait aucune contre indication au traitement antivirale. Ce traitement associait l'interféron alpha 2a pégylé à la dose de 180 µg/Semaine et la ribavirine à la dose de 1000 mg/jour en 2 prises. Ce traitement fût relativement bien toléré et aucun effet indésirable majeur n'a été observé. Le syndrome pseudo-grippal a progressivement cédé au fils des injections de l'interféron et l'anémie apparue a pu être contrôlée à un seuil acceptable (hémoglobine=11 g/ 100 ml +/-) par un monitoring mensuel de l'hémogramme et transfusion programmé de culots érythrocytaires au besoin,

sans modification des doses de la ribavirine. La charge virale était indétectable à S 12 de traitement. Ce traitement était poursuivi pour une durée totale de 48 semaines et la charge virale demeurait indétectable en fin de traitement.

2 mois après l'arrêt du traitement, le patient a été hospitalisé pour une asthénie physique et fièvre persistante depuis une semaine. Il rapportait également des douleurs articulaires de type inflammatoire touchant les 2 chevilles.

Examen clinique :

●Le patient était fébrile à 38°C, l'état général altéré pesant 56 Kg pour une taille de 1,77 m.

●L'examen ostéo-articulaire a trouvé des chevilles enflées, chaudes et douloureuses à la mobilisation. Les autres articulaires étaient libres.

●L'examen abdominal était normal avec abdomen souple, pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. Il n'y avait ni ascite ni signes d'insuffisance hépatocellulaire ou d'hypertension portale.

●L'examen cardio-vasculaire : Les pouls périphériques étaient bien perçus et l'auscultation cardiaque était sans anomalie. La fréquence cardiaque était à 98 pulsations/minute et la pression artérielle à 150/90 mmHg.

●Les réflexes ostéo-tendineux étaient présents sans déficit de la sensibilité ou de la motricité.

●L'examen cutané ne retrouvait pas d'éruption cutanée en particulier pas de nodule ni de nouures.

- Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Examen paraclinique :

1. Biologie :

- Un syndrome inflammatoire biologique : CRP=80 mg/L ;
fibrinogène=6g/L.

- Une hyperleucocytose avec polynucléose et anémie : Globules Blancs=13400/mm³ ; polynucléaires neutrophiles=11700/mm³ ;
Lymphocytes=850/mm³ ; Polynucléaire éosinophiles=200/mm³ ;
Monocytes=560/mm³ ; Hémoglobine=10g/100ml ; Volume Globulaire Moyen (VGM)=84μ³ ; La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine CCMH=32% ; Plaquettes=420000/mm³.

- Une cholestase anictérique sans défaillance hépatique, avec notamment :
GGT à 2 fois VN (VN=10 à 50 UI/L) et PAL=2,5 V.N (VN=25 à 80 UI/L) ;
Bilirubine Totale=10 μmol/l (VN □ 17μmol/l) ; Bilirubine Conjugée=3μmol/l
(VN :3,6μmol/l) ; Bilirubine Non-Conjugée=7μmol/l (VN :17μmol/l)

- Absence de troubles hydro électrolytiques ni dysfonctionnement rénale :
Urée=0,35g/l (VN :0,15-0,39g/l) ; Créatinine=11mg/l (VN :8-13mg/l)

- Fer=18μmol/l (VN de 9 à33μmol/l) ; Ferritine=167μg/l (VN entre 50 et
350μg/l)

- Electrophorèse des protides : Albumine=35g/l (VN :36-50g/l) ;
α1globuline=2g/l (VN :1-5g/l) ; α2globuline=8g/l (VN : 4-8g/l) ;
γGlobuline=15g/l (VN :8-16g/l).

● Bilan thyroïdien : TSH=2,43 mUI/l (VN=0,35 à 5,5 mUI/l); FT4=13,5 pmol (VN : 10-23 pmol/l) ; T3=5 pmol/l (VN de 3,5 à 6 pmol/l) ; Absence d'anticorps antithyroglobuline et d'Ac antithyroperoxydase.

● Le bilan infectieux restait négatif : 3 recherches de BK ; ECBU ; Hémoculture ; Coproculture ; KOP négatif ; IDR à la tuberculine négatif, sérologie VIH.

● Le bilan phospho-calcique sanguin était normal : calcium total=2,24 mmol/l (VN entre 2,17 et 2,56 mmol/l) ; phosphore=0,96 mmol/l (VN entre 0,72 et 1,44 mmol/l)

● ECA=125 UI/L (VN :50 UI/L)

● Le génome du virus de l'hépatite virale C'était indétectable: avec un seuil de détection à :15UI/L

● La cryoglobulinémie était négative

● Le bilan immunologique négatif avec notamment : Anticorps Anti Nucléaire ; Anti mitochondrie ; Anti-SLA ; Anti-muscle lisse.

2. Echographie abdominale :

Elle a montré un foie de taille normale, homogène avec un tronc porte de taille normal ; sans splénomégalie et une veine splénique fine et il n'y a pas d'ascite.

3. L'ECG et l'échocardiographie :

-Rythme régulier sinusal, pas de trouble de conduction ni de repolarisation.

-FE=60% ; Pas de fuite ou sténose valvulaire ; Pas de végétation, myocarde d'échostructure normale.

4. Radiographie du poumon complétée par un scanner thoraco-abdomino-pelvien :

La radiographie du thorax (une radiographie thoracique réalisée 14 mois auparavant était normale) et le scanner thoraco-abdomino-pelvien (**figure 4**) objectivaient des adénopathies médiastinales bilatérales diffuses non compressives.

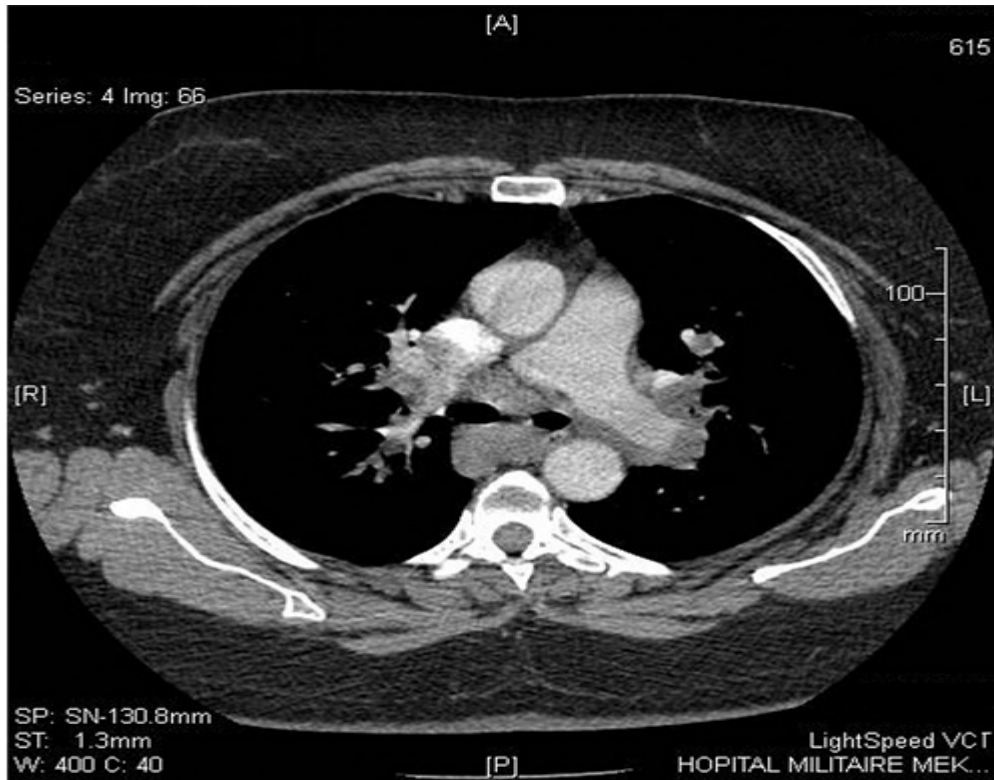


Figure 4 : TDM thoracique avec coupe axiale en fenêtre médiastinale : volumineuses adénopathies médiastinales et hilaires bilatérales symétriques homogènes non compressives.

5. Explorations fonctionnelles respiratoires : Normales :

-La courbe débit-volume expiratoire normale a la forme d'un triangle et la courbe normale inspiratoire a la forme d'un demi-cercle.

-Les valeurs des différents paramètres (VEMS, CV, CPT) sont supérieures à 80% des valeurs théoriques et l'indice de Tiffeneau est supérieur à 70%.

6. La biopsie hépatique

La biopsie hépatique (**Figure 5**) retrouvait des granulomes épithélio-giganto-cellulaires sans nécrose caséuse.

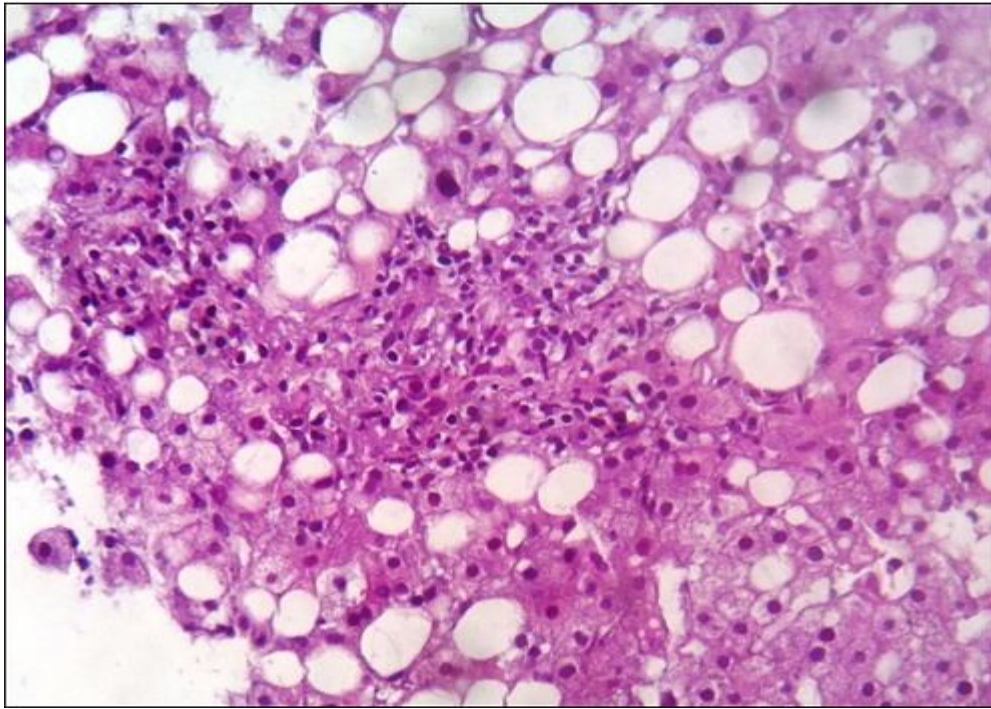


Figure 5 : Biopsie hépatique : hépatite granulomateuse.

Diagnostics évoqués :

Devant la symptomatologie clinique, les étiologies suivantes ont été évoquées:

●Etiologie infectieuse : devant les signes généraux mais le patient ne présentait pas de signes d'appel et le bilan biologique était négatif notamment le bilan phtysiologique, hémoculture, l'étude cyto bactériologique des urines. Le bilan morphologique n'a pas objectivé de foyer infectieux évident : radiographie du poumon, radiographie des sinus de même que l'échocardiographie :

●Contexte de cryoglobulinémie : évoqué devant les antécédents d'HVC traitée mais la recherche répétée de cryoglobulinémie était négatif.

●Maladies rhumatismales, auto-immune induites : ont été recherchées vu l'atteinte articulaire et la présence de signes systémiques, mais non retenues du fait de la non spécificité des manifestations cliniques, radiologiques et la négativité du bilan immunologique.

DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de sarcoïdose a été retenu chez notre malade en se basant sur les arguments suivants :

- Bi arthrite des chevilles : atteinte singulière orientant vers BBS, justifiant un scanner à la recherche d'atteinte médiastino-pulmonaire infra-radiologique.

- Adénopathies médiastinales à l'imagerie radiologique.

-Cholestase anictérique chez un patient répondeur autraitement (charge virale indétectable). Raison pour laquelle la biopsie hépatique a été réalisée.

- élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

-la présence d'une lymphopénie

- une intradermoréaction à la tuberculine négative
- la présence de lésion granulomateuse sans nécrose caséuse à la biopsie hépatique.

Bilan d'extension : à la recherche d'une atteinte diffuse de la granulomatose, ont été réalisés :

- Examen ophtalmologique : Pas d'inflammation intraoculaire antérieure ou postérieure et pas de signe en faveur de la vascularite rétinienne.
- Examen neurologique : Normal, notamment pas de signes en faveur de neuropathie périphérique et pas d'atteinte des paires crâniennes.
- Rein : La clairance de la créatinine était à 92 ml/min/1,73m² de surface corporelle, pas d'atteinte tubulaire.

Evolution et traitement :

Il s'agit d'une forme atypique de la sarcoïdose en raison de l'intensité des signes généraux et du syndrome inflammatoire biologique.

En l'absence d'atteinte des organes nobles, une corticothérapie à faible dose à raison de 0,5 mg/Kg/j de prédnisone a été débutée chez notre patient, mais l'évolution clinique et biologique n'était pas satisfaisante. Raison pour laquelle une escalade thérapeutique a été instauré à raison de 1mg/Kg/j de prédnisone avec évolution clinique favorable en 10 jours et amélioration progressive du bilan biologique avec normalisation du bilan hépatique, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La disparition des adénopathies n'a été obtenue qu'au bout d'une année de traitement.



IV. DISCUSSION



La sarcoïdose induite par l'interféron au cours du traitement de l'hépatite virale C chronique demeure rare. En 1987, Abdi et al. décrivaient le premier cas de sarcoïdose observée chez une patiente traitée par IFN alpha pour un carcinome rénal [17]. Depuis, plus de 60 cas de sarcoïdose suite au traitement antiviral, ont été rapportés dans la littérature [59] (annexe 1).

A. EPIDEMIOLOGIE :

1. Incidence et prévalence :

Dans une étude de cohorte portant sur 60 malades porteurs du VHC et traités par INF alpha, Hoffman et al. décrivent une incidence de 5% de la sarcoïdose suite au traitement antiviral [60].

Goldberg et al. ont constaté une incidence de 0,37% de la sarcoïdose chez 667 patients traités pour HVC par IFN alpha [89]. D'autres auteurs tels que Ramos-Casals et al. [61] et Leclerc et al. [62] ont signalé une prévalence de 0,2% de la sarcoïdose dans une étude sur près de 2000 malades.

On peut donc supposer que la prévalence de la sarcoïdose avoisine 1 à 2 cas pour 1000 patients porteurs du VHC et sous traitement antiviral.

2. Age et sexe :

Parmi les 60 cas décrit dans la littérature, 41% sont des hommes contre 59% de femmes. On note donc une légère prédominance féminine comparable à celle observée chez les malades atteints de sarcoïdose dans sa forme classique [59].

Cependant l'âge de survenue de la sarcoïdose chez ces cas semble supérieur à celui auquel débute la sarcoïdose habituellement (50 ans contre 20-30 ans pour les sarcoïdoses spontanées).

B. ETIOPATHOGENIE :

1. Rôle de l'interféron :

Depuis le 1^{er} cas de sarcoïdose sous interféron β décrit en 1987 chez une patiente suivie pour un carcinome rénal [17], plus de 40 observations de granulomatoses systémique ainsi induites ont été signalées. La plupart de celles-ci ont été rapportées avec l'interféron α [18] ou sa forme pégylée [19] ; plus rarement l'interféron β était en cause [17] ; mais aucun cas n'a été rapporté avec l'interféron γ en monothérapie (rappelons néanmoins que ce dernier n'a que très peu d'indications thérapeutiques et est très peu prescrit en pratique). La majorité des cas sont survenus lors du traitement d'une hépatite C chronique active (+/- en association à la ribavirine) [20], plus rarement au cours d'une hépatite B chronique [21], d'un mélanome [22] , d'un lymphome cutané T épidermotrope , d'un carcinome rénal [17], d'une leucémie myéloïde chronique [23] ou encore d'un myélome [24].

L'interféron alpha est une cytokine qui peut induire ou aggraver certaines pathologies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde, thyroïdite, anémie hémolytique) [47,48]. Il régule entre autres la réponse immunitaire des lymphocytes T helper CD4+ [33], lymphocytes qui sont prédominants au centre des granulomes épithélioïdes de la sarcoïdose. L'interféron alpha augmente l'expression du récepteur à l'IL-12 à la surface des lymphocytes T helper. Or l'IL-12 sécrétée en grande quantité par les macrophages alvéolaires sarcoïdiens

est un puissant inducteur d'interféron gamma dont le rôle est majeur dans la constitution de la réponse granulomateuse elle-même [64].

L'interféron α et β , contrairement à l'interféron γ ne sont pas directement impliqués dans la pathogénie du granulome. In vitro, l'interféron α est néanmoins capable d'activer les macrophages alvéolaires des patients ayant une sarcoïdose ; de plus il est connu pour activer la réponse cytokinique TH1 au détriment de la réponse TH2 (entraînant ainsi une synthèse d'interféron γ) et pour augmenter l'expression du récepteur à l'interleukine 12 à la surface des lymphocytes T helper. Ainsi il permet l'activation de la réponse TH1 (et son auto-amplification) et celle des macrophages et semble donc pouvoir induire la formation de granulome chez des sujets prédisposés [25].

Schattner A. a observé aussi qu'in vitro, l'IFN alpha est capable d'activer les lymphocytes T et d'entraîner la libération d'IL2 [65].

Il est donc possible de penser que l'IFN alpha soit capable de générer ou réactiver une sarcoïdose [58], en provoquant une réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T CD4+ exacerbé dans cette maladie [66].

L'interféron alpha pourrait alors induire, révéler ou aggraver une sarcoïdose chez certains malades prédisposés [67]. L'aggravation d'une sarcoïdose chez un malade traité par interféron pour une leucémie myéloïde appuie cette hypothèse [68].

Dans la même perspective Vital Durand et al. ont démontré aussi qu'une réaction granulomateuse pouvait être déclenchée par un agent chimique, un traitement ou un corps étranger : le béryllium, l'interféron-alpha, la BCG-thérapie et l'allopurinol ont été les agents les plus fréquemment cités [69].

2. Rôle de la Ribavirine :

Même si aucun cas de sarcoïdose n'a été rapporté en association avec la ribavirine seule, il faut préciser que ce produit, peu utilisé en monothérapie, possède un rôle immunomodulateur propre et potentialise l'activité antivirale de l'INF [26, 70,71].

Ainsi Obled et al. [66] ont supposé que l'apparition d'une sarcoïdose chez leur patient suite à l'adjonction de la ribavirine, évoque un rôle notable de celle-ci, vu qu'il avait reçu à deux reprises de l'INF seul sans complication.

Seules des études à grande échelle permettraient de voir si le nombre de cas de sarcoïdose induite est plus important lors de l'association interféron et ribavirine que lors du traitement par interféron α .

3. Rôle du VHC

Cependant si le rôle de l'IFN alpha est très vraisemblable, il n'est peut-être pas le seul responsable.

En effet, même s'ils sont rares, des cas de sarcoïdose ont été rapportés chez des patients VHC positifs non traités, ce qui peut supposer un rôle propre du VHC [71,72,73].

En somme, il est donc difficile d'expliquer avec précision les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces cas de sarcoïdose. L'hypothèse d'un dérèglement immunitaire avec réaction inflammatoire chronique provoqué par l'infection par le VHC et exacerbé par IFN alpha est la plus vraisemblable [66]. On peut penser que l'infection par le VHC provoque

une stimulation antigénique permettant à l'IFN alpha de faire développer la maladie chez des patients génétiquement prédisposés [66].

C. DELAI DE SURVENUE DE LA SARCOÏDOSE A LA SUITE DU TRAITEMENT ANTIVIRAL :

Le délai de survenue de la sarcoïdose, à la suite d'un traitement antiviral, est variable. Cette granulomatose se développe un mois après le début du traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt. Cet événement indésirable survient dans de nombreux cas lors d'un deuxième voir d'un troisième traitement par interféron [75].

D. MANIFESTATIONS CLINIQUES :

1. Fréquence des manifestations cliniques

a- Pulmonaire :

La moitié des patients qui ont développé la sarcoïdose après traitement antiviral, présente des signes respiratoires (toux sèche, dyspnée, douleur thoracique). 70 % de ces cas ont une atteinte pulmonaire révélée au cours du bilan d'extension de la maladie, contre 90 % dans les sarcoïdoses classiques [64]. Certains écrits ont évoqués la toxicité de l'IFN au niveau pulmonaire [76].

L'atteinte médiastino-pulmonaire est dynamique, et peut évoluer vers une fibrose [92,93]. Elle peut être de découverte fortuite sur une radiographie du thorax comme dans notre observation, ou au contraire se révéler par des symptômes respiratoires dominés par une dyspnée et une toux [64, 94, 95].

b- Les atteintes ostéo-articulaires

Une sarcoïdose ostéo-articulaire peut être évoquée en présence de manifestations articulaires périphériques, ou de lésions osseuses parfois asymptomatiques [90]. Les atteintes articulaires se rencontrent dans 40 à 50 % des cas au cours de la sarcoïdose spontanée contre 20% dans la sarcoïdose induite par le traitement antiviral (**graphique 1**).

Chez notre patient, l'atteinte ostéo-articulaire est caractérisée par une arthrite des deux chevilles avec impotence fonctionnelle.

c-L'atteinte hépatique :

L'atteinte hépatique est présente chez 7% des cas après le traitement antiviral contre 70 % au cours de la sarcoïdose classique (**graphique 1**).

L'atteinte hépatique est très rare. Trois observations seulement sont rapportées dans la littérature, dont 2 patients non répondeurs au traitement par interféron standard [96,97]. La troisième observation concerne un patient sous interféron pégylé et la biopsie hépatique permettant le diagnostic a été décidée devant une élévation des transaminases avec une charge virale indétectable [98].

Dans notre observation, la biopsie a été réalisée devant une cholestase anictérique chez un patient répondeur au traitement (charge virale indétectable).

d-La peau :

La peau est le deuxième organe le plus souvent touché lors de la sarcoïdose post-IFN. Elle est atteinte chez 60 % des patients contre 25 % dans les sarcoïdoses spontanées [66] (**graphique 1**). Il s'agit dans l'ensemble de lésions

infiltrées, indolores, non prurigineuses, le plus souvent sans modifications épidermiques.

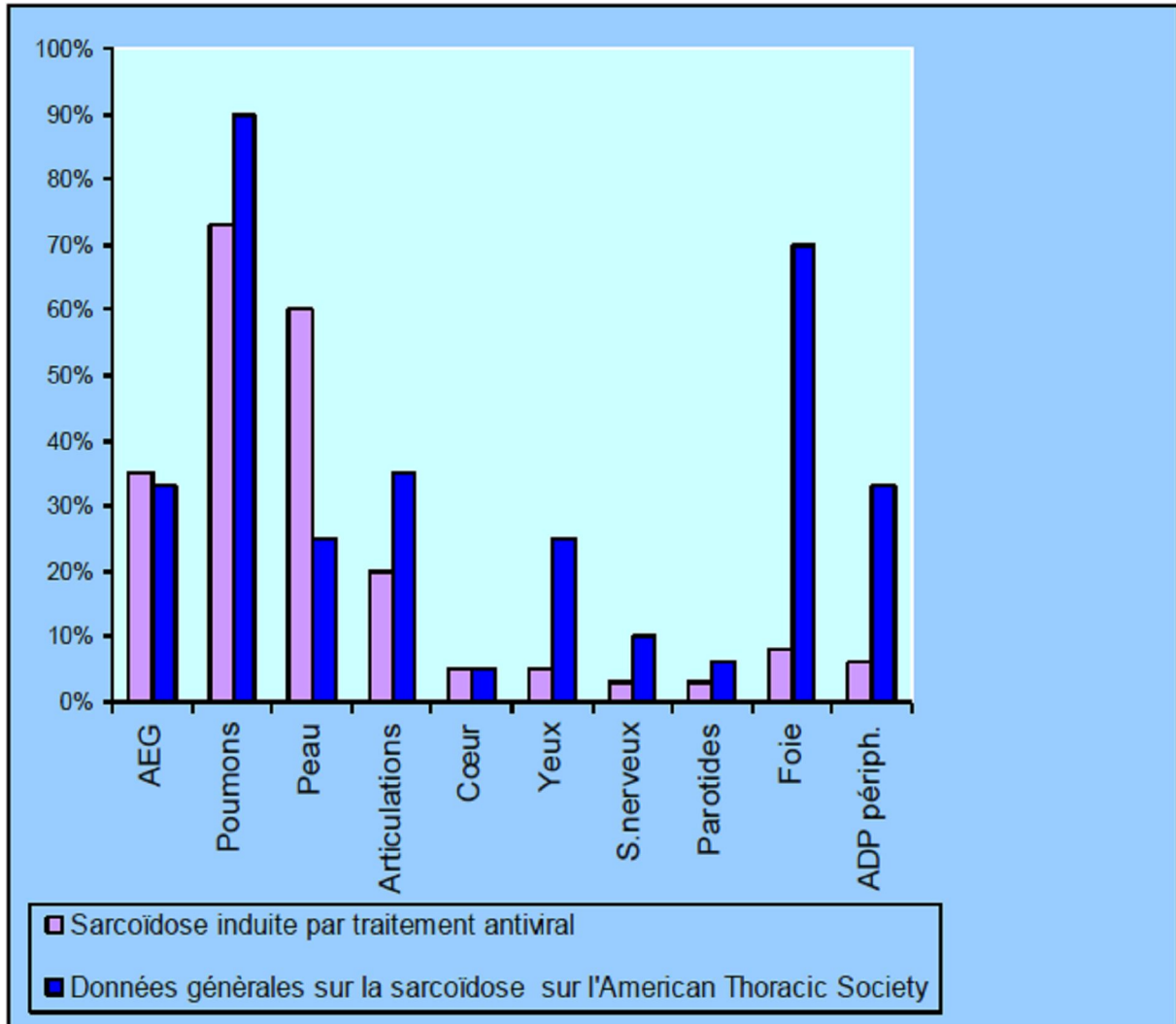
Bien que les localisations faciales (pourtour du nez et paupières) soient évocatrices, il faut souligner le caractère ubiquitaire de la distribution de ces lésions. Souvent, ces lésions cutanées régressent spontanément à l'arrêt du traitement.

Benali et al. rapportent une série de 31 observations de sarcoïdose induite par l'interféron chez des patients traités pour une HVC avec 21 cas d'atteinte cutanée, 17 cas d'atteinte pulmonaire et 7 cas associant les deux [64]. Les localisations graves cardiaque [94,99], neurologique [99], hépatique [96,97] et oculaire [75, 100, 101, 102] sont exceptionnelles.

e-Autres manifestations :

L'atteinte ganglionnaire concerne 20 % des malades [66].

Les signes généraux sont rarement présents [64]. Ils ont peu de valeur diagnostique. En effet, ils peuvent être attribués à tort aux effets indésirables de l'interféron, aux manifestations de l'hépatite virale C, ce qui peut laisser penser que le nombre de cas de sarcoïdose induite est sous estimé [103].



Graphique 1: Comparaison des présentations cliniques de la sarcoïdose [59]

2. Difficultés du diagnostic clinique :

Le diagnostic clinique de la sarcoïdose suite au traitement par l'interféron alpha reste délicat.

En effet, les manifestations initiales de la sarcoïdose comme l'asthénie, l'anorexie, l'altération de l'état général, la perte du poids peuvent être

confondues avec des effets secondaires du traitement antiviral et conduire par erreur à une réduction des doses administrées et donc retarder le diagnostic [77].

De plus, les lésions cutanées sont souvent attachées à la toxidermie due à la ribavirine d'où l'intérêt de réaliser une biopsie cutanée en cas de signes inhabituels [75].

Il faut savoir rester vigilant devant la survenue d'effets secondaires pulmonaires ou cutanés aspécifiques pouvant évoquer la survenue d'une sarcoïdose, et ne pas hésiter à réaliser les investigations nécessaires afin de diagnostiquer plus précocement cette affection.

E. LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

1. L'imagerie radiologique

La radiographie pulmonaire standard et la TDM thoracique sont les examens complémentaires les plus rapportés dans la littérature. Sur les quelques cas où les stades radiologiques sont indiqués, il n'est pas répertorié de cas de fibrose pulmonaire et les stades radiologique II et III de la sarcoïdose sont les plus retrouvés [59].

Ainsi devant une symptomatologie respiratoire chez les patients traités pour HVC, il est important de faire un bilan radiologique et ne pas simplement rattacher ces signes à des effets secondaires du traitement antiviral.

2. Biologie :

Le dosage de l'ECA apparaît comme un outil intéressant pour le suivi des patients VHC + et sous traitement antiviral car son taux est augmenté dans la

majorité des cas rapportés dans la littérature. Cette valeur varie de 1,1 [78] à 4 fois la normale [79].

Le dosage de l'ECA était également élevé chez notre malade.

3. Etude histologique :

Les biopsies cutanées et bronchiques sont les plus fréquemment réalisées objectivant la présence de granulomes sarcoïdiens.

L'examen dermatologique doit donc être minutieux (vu l'accessibilité pour les biopsies), à la recherche de lésions nouvellement apparues mais aussi les lésions anciennes remaniées (cicatrices, tatouages) [80], chez les malades HVC+ traités par la bithérapie antivirale.

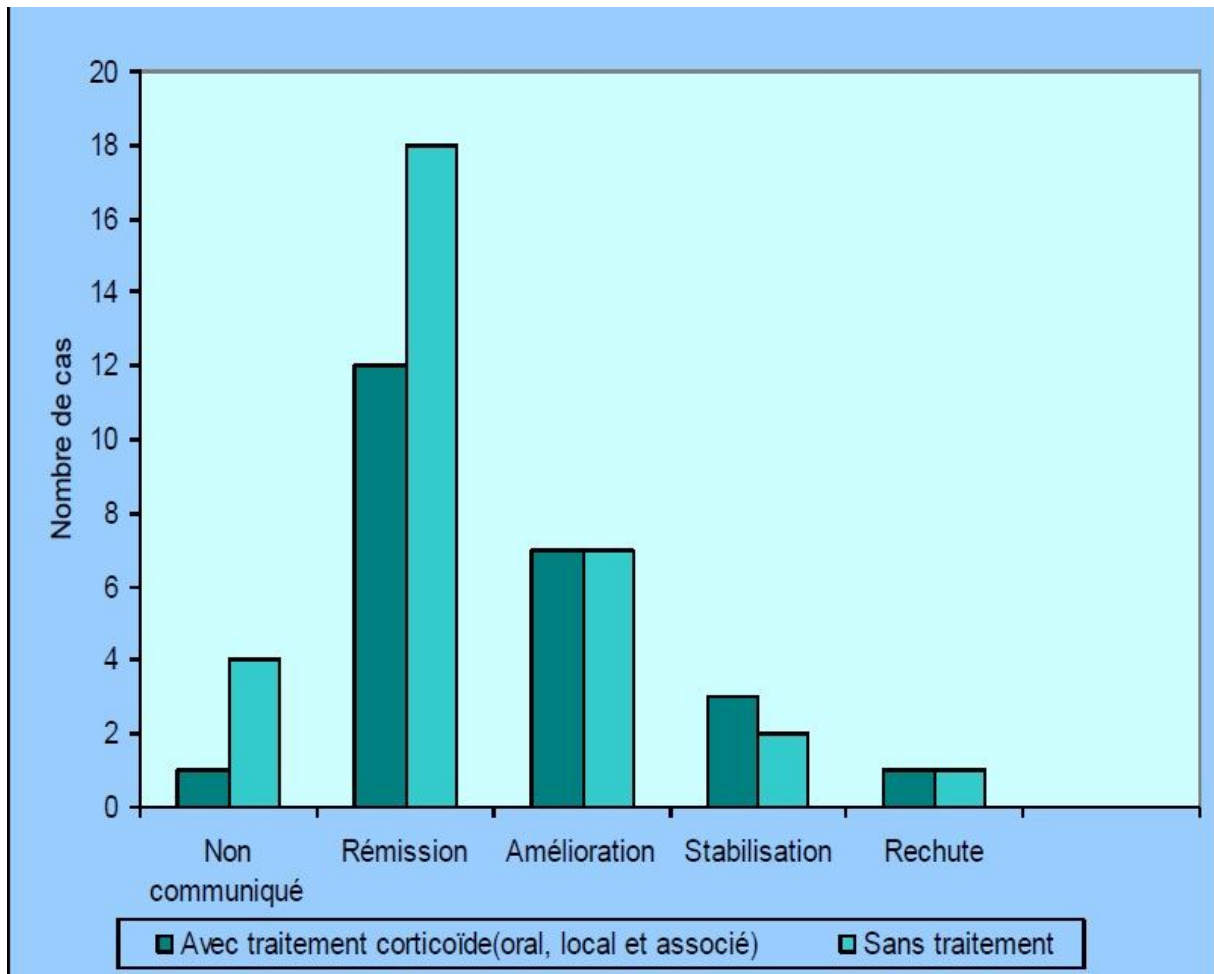
F. TRAITEMENTS ET EVOLUTION :

1. Le rôle du traitement antiviral dans l'évolution de la sarcoïdose

La majorité des cas (près de 80%) connaissent une rémission complète ou partielle de la sarcoïdose après arrêt du traitement antiviral [61,65 ,80]. Par contre des cas de résolution de la sarcoïdose, malgré la poursuite de l'interféron, ont été signalés [59,82].

Dans la sarcoïdose classique, la guérison survient spontanément dans 50 % des cas, et en moyenne 70 à 80 % des patients seront guéris sur 2 ans. Cela suggère une évolution et un pronostic comparable entre les formes « primitives » et celles survenant sous IFN [66].

En résumé, la régression spontanée de la sarcoïdose est fréquente (**graphique 2**) mais inconstante, après l'arrêt du traitement antiviral. De ce fait, si cette granulomatose est diagnostiquée, la décision de continuer ou d'arrêter la bithérapie antivirale doit être discutée au cas par cas, en fonction de la sévérité respective de l'HVC et de la sarcoïdose.



Graphique 2: Evolution de la sarcoïdose [59]

2. Le rôle de la corticothérapie dans l'évolution de HVC

La difficulté de la prise en charge thérapeutique est représentée par le risque d'une poussée de l'HVC avec réascension de l'ARN viral après l'arrêt du traitement antiviral préconisé en cas de sarcoïdose.

Certaines études ont démontré que les corticoïdes pouvaient majorer la virémie (ARN VHC) et que leur arrêt permettaient de retrouver les valeurs antérieurs de la virémie [83,84,85,86].

A l'inverse, Thiele et al. ont établi une réponse favorable sous corticothérapie, lors d'affections auto-immunes chez des patients atteints d'HVC [87]. En effet d'autres auteurs attestent aussi que l'association corticoïdes-IFN n'a pas entraîné de conséquences néfastes (ni sur le foie, ni sur la charge virale) chez des cas de cryoglobulinémies associés à l'HVC [88].

Egalement Obled et al. ont retenu que la corticothérapie ne semble pas produire de risque supplémentaire de résurgence de l'HVC lorsqu'une réponse virologique durable est obtenue [66].

La sarcoïdose induite par l'interféron est une affection bénigne [104], l'atteinte pulmonaire évolue favorablement dans 50 % des cas après arrêt de l'interféron [64], la corticothérapie peut être parfois nécessaire [94]. Chez notre malade, les adénopathies médiastinales ont régressé au bout d'une année d'arrêt d'interféron et de corticothérapie. Certains auteurs rapportent une évolution plus rapidement favorable avec régression des adénopathies en 6 à 7 mois [95,101]. Un seul cas de cortico-dépendance a été signalé chez une patiente présentant une neuropathie associée [95]. L'atteinte hépatique classiquement considérée comme une localisation grave de la sarcoïdose a évolué favorablement chez notre

patient, éléments déjà rapportés dans les 3 cas répertoriés dans la littérature [96,97]. La biopsie hépatique réalisée 6 mois après l'arrêt de l'interféron et sous-corticothérapie a montré la disparition des granulomes malgré la persistance des signes d'activité du VHC [96].

Enfin, il semble donc difficile d'établir une implication de la corticothérapie sur le devenir de l'HVC. Une surveillance rapprochée du bilan hépatique est recommandée lorsque la sévérité de la sarcoïdose nécessite une corticothérapie. Néanmoins la prudence dans l'utilisation des corticoïdes est de rigueur, pour éviter aussi leurs effets secondaires à long terme.



V. CONCLUSION



La sarcoïdose induite par l'interféron au cours du traitement de l'hépatite C chronique n'est pas exceptionnelle.

Il s'avère difficile d'expliquer avec précision les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue de ces cas de sarcoïdose. L'hypothèse d'un dérèglement immunitaire avec réaction inflammatoire chronique provoqué par l'infection par le VHC, et exacerbé par INF alpha est la plus vraisemblable.

Le diagnostic de ces sarcoïdoses reste épineux, du fait des manifestations initiales aspécifiques de la sarcoïdose souvent confondues avec les effets secondaires du traitement antiviral. Ainsi, en cas d'apparition de signes généraux, de symptômes respiratoires, d'adénopathies ou de signes cutanés atypiques, il ne faut pas hésiter à réaliser les investigations nécessaires afin de diagnostiquer plus précocement cette affection.

L'évolution de cette association sarcoïdose-IFN varie suivant les malades et les traitements mis en place. La régression spontanée de la sarcoïdose est fréquente mais inconstante après l'arrêt du traitement antiviral. Donc la décision d'interrompre ou de poursuivre celui-ci doit être discutée au cas par cas, en fonction de la sévérité respective de l'hépatite C et de la sarcoïdose. Cependant, le recours à une corticothérapie générale sera réservé aux patients présentant une symptomatologie sévère de la sarcoïdose.

Enfin la difficulté demeure de faire la différence entre une sarcoïdose induite ou latente simplement révélée par le traitement antiviral.



VI. ANNEXE



Annexe1: Case Reports of Sarcoidosis or Sarcoid-like Reactions With Interferon Therapy [59].

Reference	Age/sex	Organs affected	IFN indication	Drugs administered*	Duration of IFN therapy	Diagnostic method (organ biopsied)	Resolution of sarcoidosis
Abdi et al.	57/female	Lung	RCC	IFN- β vinblastine	36	R, B (lung)	No
Christian et al.	45/female	N/A	CML	IFN	32	N/A	Yes
Liozon et al.	N/A	Skin	CML	IFN	48	C, B (skin)	Yes
Blum et al.	40/male	N/A	HCV	IFN	2	N/A	Yes
Ohhata et al.	57/female	Lung, skin	HCV	IFN	8	C, R, B (skin)	Yes [†]
Bobbio-Pallavicini et al.	50/female	N/A	MM	IFN- β	20	N/A	Yes [†]
Teragawa et al.	62/female	Lung, heart	HCV	IFN	16	C, R, B (lung)	Yes [†]
Nakajima et al.	67/male	Lung, parotid	HCV	IFN	20	C, R, B (lung)	Yes [†]
Otte et al.	66/male	Lung, LN, spleen	Lymphoma	IFN	56	C, R, B (LN)	Yes [†]
	72/female	Lung/skin/LN/liver	HCV	IFN	12	C, B (skin, lung and liver)	Yes [†]
	62/male	Skin	Lymphoma	IFN	36	C, B (skin)	Yes
Hoffman et al.	41/male	Lung	HCV	IFN ribavirin	16	C, R, B (lung)	Yes
	39/male	Lung/skin	HCV	IFN	20	C, R, B (skin)	Yes
	54/male	Lung	HCV	IFN ribavirin	12	C, R	Yes
Kikawada et al.	31/male	Lung/skin	CML	IFN hydroxyurea	64	C, R, B (skin)	Yes
Menta et al.	57/female	Skin	MS	IFN- β	8	C, B (skin)	Yes [†]
Pietropaoli et al.	50/female	Lung/LN/skin	CML	IFN	48	C, R, B (skin)	Yes

Yavorkovsky et al.	48/female	Skin	CML	IFN	40	C, B (skin)	Yes
Eberlein-Konig et al.	60/female	Skin	HCV	IFN	16	C, B (skin)	Yes [†]
Pohl et al	41/female	Lung	HCV	IFN ribavirin	16	C, R, B (lung)	Yes
Fiorani et al.	49/female	Lung/skin/BM	CML	IFN	140	C, R, B (Skin and BM)	Yes [†]
Savoie et al.	52/female	Skin	HCV	IFN ribavirin	48	C, B (skin)	Yes
Cacoub et al.	62/female	Lung/eye/skin/heart	HCV	IFN	8	C, R, B (skin)	Yes [†]
Vander et al.	39/female	Lung/skin	HCV	IFN ribavirin	48	C, R, B (lung and LN)	Yes [†]
Miwa et al.	56/female	Lung/CNS	HCV	IFN	N/A	C, R	Yes [†]
Leveque et al.	46/male	Lung/LN	HCV	IFN ribavirin	20	C, R, B (lung)	Yes [†]
	55/female	Skin	HCV	IFN ribavirin	16	C, B (skin)	Yes [†]
Ravenel et al.	42/female	Lung	HCV	IFN ribavirin	96	C, R, B (lung)	Yes [†]
Goday et al	N/A	Lung/skin	HCV	IFN ribavirin	24	C, R, B (skin)	Yes [†]
	45/male	Lung/skin	HCV	IFN ribavirin	44	C, R, B (skin)	Yes
Neglia et al.	50/female	Skin	HCV	IFN	12	N/A	N/A
Krehmeier et al.	42/male	Lung	HCV	IFN	40	C, R, B (lung)	N/A
Cogrel et al.	44/female	Skin	HCV	IFN ribavirin	12	C, B (skin)	Yes
	30/female	Lung/skin	HCV	IFN ribavirin	12	C, R, B (skin)	Yes
Perez-Alvarez et al.	50/female	Lung/LN	HCV	IFN ribavirin	36	C, R, B (lung)	Yes [†]
	38/male	Skin/LN	HCV	IFN ribavirin	24	C, R, B (skin)	Yes [†]

Toulemonde et al.	54/female	Skin/lung	Melanoma	IFN	60	C, B (skin)	Yes
Menon et al.	43/male	Hypercalcaemia/lung	HCV	IFN ribavirin	168	C, R	Yes [†]
Werchniak et al.	51/male	Skin/lung	HCV	IFN ribavirin	48	C, B (skin)	Yes
Marzouk et al.¹	49/female	Lung	HCV	IFN ribavirin	12	C, R, B (lung)	Yes
	53/female	Lung/skin	HCV	IFN	24	C, R, B (skin)	Yes [†]
	63/male	Lung	HCV	IFN ribavirin	96	C, R, B (lung)	Yes [†]
Current case	42/male	Lung/skin/LN/salivary G	HCV	IFN ribavirin	44	C, R	Yes



VII. RESUME



RESUME

Titre: La granulomatose systémique induite par l'interféron alpha.

Auteur: Abdelilah N'AIT-ABBOU

Mots clés: La sarcoïdose–interféron alpha–granulomatose systémique–hépatite C chronique.

La sarcoïdose est une granulomatose systémique d'étiologie inconnue, caractérisée par la présence des granulomes épithélioïdes sans nécrose caséuse dans de nombreux organes. Ces granulomes sont infiltrés par des lymphocytes T CD4+ et des phagocytes mononucléaires, le résultant de l'action de cytokines et de dérèglement immunologique.

L'interféron- α , utilisé pour le traitement de l'hépatite C, par ses activités sur le système immunitaire, en particulier sur la réponse immunitaire T helper (Th1) est impliqué dans la pathogenèse de la sarcoïdose.

L'hypothèse d'un dérèglement immunitaire suite à la réaction inflammatoire chronique provoquée par l'infection par le VHC, et aggravée par IFN- α sur un terrain génétiquement prédisposé est la plus probable.

Nous rapportons ici une observation d'un cas de granulomatose survenant deux mois après l'arrêt du traitement par INF Peg et la ribavirine chez un patient de 50 ans porteur d'hépatite C chronique de génotype 1b.

La présentation clinique de la sarcoïdose induite par l'interféron est insidieuse et peut être confondue avec des effets secondaires constitutionnelles communes de ces médicaments. C'est pourquoi les cliniciens devraient soupçonner la sarcoïdose induite par l'interféron chez tous les patients symptomatiques avec notion de traitement récent ou en cours par l'IFN- α .

Après l'arrêt du traitement, on assiste généralement à une résolution partielle ou totale de la symptomatologie. Cependant, des formes sévères ont été rapportées, surtout en cas d'infection par VHC chez un patient porteur de granulomatose, en particulier si un traitement antiviral est imposé.

En conclusion, par ses effets immunomodulateurs, l'IFN- α peut être à l'origine d'une granulomatose systémique. Sa prise en charge doit être discutée au cas par cas, avec généralement une évolution favorable après l'arrêt d'IFN- α avec ou sans corticothérapie.

ABSTRACT

Title: systemic granulomatosis induced by interferon alfa.

Author: Abdelilah N'AIT-ABBOU

Key-words : Sarcoidosis – interferon alfa – systemic granulomatosis – chronic hepatitis C.

Sarcoidosis is a systemic granulomatous disease of unknown etiology characterized by the presence of epithelioid granulomas without caseous necrosis in many organs. These granulomas are infiltrated by CD4+ T lymphocytes and mononuclear phagocytes resulting from the action of cytokines and immune dysregulation.

Interferon- α , used for the treatment of hepatitis C, by its activities on the immune system, in particular on the immune response T helper (Th1) is involved in the pathogenesis of sarcoidosis.

The hypothesis of immune dysregulation with chronic inflammation caused by infection with HCV, and aggravated by IFN- α on a genetically predisposed ground is more likely.

We report an observation of a case of granulomatosis occurring two months after stopping treatment with Peg INF and ribavirin in a patient 50 years bearer of chronic hepatitis C genotype 1b.

The clinical presentation of INF-induced sarcoidosis is insidious and can be confused with the common constitutional side effects of these drugs. Therefore clinicians should suspect sarcoidosis induced by interferon in all symptomatic patients with recent notion of treatment or during IFN- α .

In general, if the IFN-induced sarcoidosis is diagnosed, the decision to continue or not IFN therapy should be taken case by case depending on the severity of symptoms and the viral disease in progress.

After stopping treatment, there is usually a partial or complete resolution of symptoms. However, severe cases have been reported, especially in cases of HCV infection in a patient with granulomatosis, particularly if antiviral treatment is imposed.

In conclusion, by its immunomodulatory effects, IFN- α may be the cause of a systemic granulomatosis. Its management must be discussed case by case, generally with a favorable evolution after discontinuation of IFN- α with or without corticosteroids.

الملخص

العنوان: الحبيبية المجموعية الناجمة عن الأنترفرون ألفا.

من طرف: عبد الإله نايت عبو

الكلمات الأساسية: السركويدية - الأنترفرون ألفا - مرض الحبيبيومي المجموعي - الإلتهاب الكبدي الوبائي C

داء السركويدية (أو مرض اللحمانية) هو عبارة عن مرض حبيبيومي مجموعي غير معرف السببيات . حيث أن تكون هذه الحبيبومات غير واضح، إلا أن تفعيل خلايا اللمفية CD4 والبلعميات يلعب دورا هاما في هذا التكوين نتيجة لمفعول السيتوكينات والتشويش المناعتي.

إن المضاد للفيروسات الأنترفرون ألفا المستعمل لعلاج الإلتهاب الكبدي الوبائي يمكنه أيضا أن ينشط تلك الخلايا اللمفية. حيث أن للأنترفرون ألفا آثارا مناعية معقدة يمكنها أن تسبب أو تؤدي الى تفاقم مرض اللحمية. لذلك من الصعب تفسير الآليات المسؤولة عن ظهور السركويدية بدقة عند المصابين بفيروس الإلتهاب الكبدي الوبائي المعالج بالأنترفرون.

الفرضية الأكثر احتمالا هي إمكانية حدوث التشويش المناعتي بسبب إلتهاب مزمن ناجم عن الإصابة بفيروس VHC والتي تفاقم بالأنترفرون ألفا على أرضية ميول وراثي.

دراستنا تخص حالة ظهرت عليها أعراض السركويدية بعد شهرين من نهاية العلاج بالأنترفرون و المضاد للفيروسات: ريبافيرين عند مريض عمره خمسون عاما مصاب بالالتهاب الكبدي الوبائي C ذو النمط الوراثي b1.

الأعراض السريرية للسركويدية الناجمة عن الأنترفرون غالبا ما تكون غامضة و غير محددة لذلك يمكن الخلط بينها و بين الآثار الجانبية لهذه الأدوية. لهذا السبب يجب أن نظل متيقضين أمام ظهور السركويدية الناجمة عن الأنترفرون عند جميع المرضى العرضيين الذين تمت أو تتم معالجتهم بالأنترفرون.

إن قرار وقف أو متابعة العلاج بالأنترفرون يجب أن يتلاءم مع كل حالة على حدة فإن كانت أعراض السركويدية معتدلة فإن مجرد وقف العلاج بالأنترفرون يبدو كافيا أما علاج السركويدية بالعلاج القشري فذلك سيخص الحالات الخطيرة.

في الختام، فمن خلال آثاره المناعتي، فقد يكون الأنترفرون ألفا سببا لظهور الحبيبيومي المجموعي. ولمعالجة هذا المرض يجب أن نناقش كل حالة على حدة، مع إمكانية التحسن بعد وقف العلاج بالأنترفرون ألفا مع أو بدون المعالجة بالقشرية.



VIII. REFERENCES



- [1] **Ellafi M. , Lacronique J.**
La sarcoïdose.Immunopathologie et réactions inflammatoires, éditions de Boeck,
Sciences médicales.SérieLaennec, 2003, 1ère édition, 22 1-234
- [2] **Chapelon-Abriç C.**
La sarcoïdose et ses actualités.Rev. Med., 2004(a), n025, 337-339
- [3] **BensialiA., Didier A.**
Sarcoïdose : diagnostic, évolution, traitement.Rev. Prat., 1999, 49, n° 11
,1227-1232
- [4] **Pacheco Y, Cordier G, Perrin Fayolle M, Revillard JP.**
Flow cytometry analysis of T lymphocytes in sarcoidosis. Am J Med
1982;73:82-8.
- [5] **Thomas PD, Hunninghake GW.**
Current concepts of the pathogenesis of sarcoidosis. Am Rev Respir
Dis 1987;
135:747-60.
- [6] **Rybicki BA, Iannuzzi MC, Frederick MM, et al.**
Familial aggregation of sarcoidosis. A case-control etiologic study of
sarcoidosis
(ACCESS). Am J RespirCrit Care Med 2001; 164:2085-91.

- [7] **Schurmann M, LympanyPA, Reichel P, et al.**
Familial sarcoidosis in linked to the major histocompatibility complex region. Am J Respir Crit Med 2000; 162:861-4.
- [8] **ValeyreD., Chapelon-AbricC., Belin C., Duma JL.**
Sarcoidose du système nerveux central. Rev. Med. Interne, 1998, n 19, 409 -4 14
- [9] **Crystal RG.**
Sarcoidose .Médecine interne, édition Harrisson ,1995, 13ème édition, chapitre 292, 1679-1681
- [10] **Spagnolo P, RenzoniEA, Wells AU, et al.**
C-C receptor 2 and sarcoidosis : association with Lofgren's syndrome. Am J Respir Crit Med 2003;168:1162-6. Epub 2003 Jul 25.
- [11] **Forman JD, Klein JT, Silver RF, Liu MC, Greenlee BM, Moller DR.**
Selective activation accumulation of oligoclonal V beta-specific T Cells in active Pulmonary sarcoidosis. J Clin Invest 1994;94:1533-42.

- [12] **Valentonyte R, Hampe J, Huse K, et al.**
Sarcoidosis is associated with a truncating splice site mutation in BTNL2.
Nat Genet 2005;37:357-64.
- [13] **Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al.**
Early onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor- kappa B activation: common genetic etiology with Blau syndrome.
Blood 2005;105:1195-70.
- [14] **Maliarik MJ, Rybicki BA, Malvitz E, et al.**
Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of sarcoidosis.
Am J RespirCrit Care Med 1998;158:1566-70.
- [15] **Newman LS, Rose CS, Bresnitz EA, et al.**
ACCESS Research Group. A case control etiologic study of sarcoidosis. Environmental and occupational risk factors.
Am J RespirCrit Care Med 2004;170:1324-30.
- [16] **Nunes H, Soler P, Valeyre D.**
Pulmonary sarcoidosis.
Allergy 2005;60:565-82.

- [17] **Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN, Dickout WJ.**
Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1987; 59(5): 896-900.
- [18] **Wending J, Descamps V, Grossin M, Marcellin, Le Bozec P, Balaich S; Crick B.**
Sarcoidosis during alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C.
Arch Dermatol 2002; 138: 546-7180.
- [19] **Rogers CJ, Romagosa R, Vincek V.**
Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C.
Arch Dermatol 2004; 50(4): 649-50.
- [20] **Lévêque L, De Boulard A, Bielefeld P, Sgro C, Hillon P, Gabreau T, Champigneulle, Makki H, Besancenot.**
Sarcoïdose au cours du traitement de l'hépatite C par interféron alpha et ribavirine: deux cas.
Rev Med Interne 2001 ; 22 : 1248-52.
- [21] **Husa P, Klusakova J, Jancikova J, Husova L, Horalek F.**
Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis B.
0953-6205 2002; 13(2)-31.

- [22] **Toulemonde A, Quéreux G, Dréno B.**
Granulome sarcoïdosiq ue sur tatouage induit par l'interféron alpha.
Ann DermatolVeneréol 2004 ; 131 : 49-51.
- [23] **Toulemonde A, Quéreux G, Dréno B.**
Granulome sarcoïdosiq ue sur tatouage induit par l'interféron alpha.
Am Dermatol Veneral 2004 ;131 :49-51.
- [24] **Bobbio-Pallavicini E, Valsecchi C, Tacconi F, Moroni M, Porta C.**
Sarcoidosis following beta-interferon for multiple myeloma.
Sarcoidosis 1995; 12: 140-2.
- [25] **Hurst E, Mauro T,**
Sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa and ribavirin
treatment for chronic hepatitis C: a case report and review of the
literature.
Arch Dermatol. 2005; 141:865-8.
- [26] **Ning Q, Brown D, Parodo J, Cattral M, Gorczynski R, Coe E et al.**
Ribavirin inhibits viral-induced macrophage production of TNF, IL-1,
the procoagulant fgl2 prothrombinase and preserves Th1 cytokine
production but inhibits Th2 cytokine response.
J Immunol. 1998; 160(7): 3487-93.
- [27] **Baseggio. L,Raffenot. D, Monneret.G.**
Les interférons
Lyon pharmaceutique 1998;49:204-10.

- [28] **Baron S, Tyring SK, Fleishmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, Stanton GJ, Hughes TK,**
The interferons.
Mechnisms of action and clinical applications. JAMA 1991; 266: 1375-83.
- [29] **Papo T. Interféron alpha et auto-immunité.**
Rev Med Interne 2002 ; 23 suppl : 501-10 (s).
- [30] **Iraqi. A.**
Les interférons et leur utilisation en thérapie anticancéreuse.
Thèse n 38,1996, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [31] **Kaghat. A.**
Les interférons : acquisitions modernes.
Thèse n°49,1994, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat.
- [32] **Hoofnagle. JH, Mullerr. KD, Jones. DB, Rustgi. V, Di Bisceglie. AM, Peter. M et al.**
Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. Preliminary report.
N Engl J Med 1986 ;315 :1575-8.
- [33] **Benabdeljlil.M.**
Prise en charge de l'hépatite chronique active post-viral C, expérience du service de médecine E.
Thèse n 281,1993, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

[34] Serfaty. L.

Résultats du traitement de l'hépatite C par l'interféron seul ou en association à d'autres médicaments.

GastroenterolClinBiol 1997 ; 20 : S154-S166.

[35] Hoofnagle. JH, DiBisceglie. AM.

The treatment of chronic viral hepatitis.

N Eng J Med 1997;336:347-356.

[36] Marcelin. P.

Traitement de l'hépatite C par l'interféron.

GastroenterolClinBiol1997 ; 20 : S81-S88.

[37] Mekkakia-Benhabib. C., Marcelin. P, Colas-Linhart. N, Castelnau. C, Buyek D, Erlinger S, Bok B.

Histoire naturelle des dysthyroïdies survenant sous interféron dans le traitement des Hépatites chroniques C.

Annales d'Endocrinologie 1996;57:419-427.

[38] Trépo. C, Merle. P, Bailly.F.

Traitement des hépatites C

Rev. Med. Interne 1997 ; 18 suppl 2 : 72-73.

[39] Baseggio. L, Raffenot. D, Monneret. G.

Les interférons

Lyon pharmaceutique 1998; 49: 204-10.

- [40] **Bailly. F, Mattei. A, Si Ahmed. S.N, Trepo. C.**
Uncommon side-effects of interferon.
Journal of viral hepatitis 1997, 4(suppl 1), 89-94.
- [41] **Bouazzaoui. L.**
L'hépatite C : mise au point.
Thèse n 38, 1998, Faculté de médecine et de pharmacie de Rabat
- [42] **Vial. T, Bailly. F, Descotes. J, Trepo. C.**
Effets secondaire de l'interféron alpha.
Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : 462-489.
- [43] **Rifflet. H, Vuillemin. E, Oberti. F, Duverger. P, Lainé. P, Garré. JB, Carlé. P.**
Pulsions suicidaires chez des malades atteints d'hépatite chronique C au cours ou au Décours du traitement par l'interféron alpha.
Gastroenterol Clin Biol , 1998 ; 22 : 353-357.
- [44] **Larrey. D.**
Suivi de l'hépatite chronique C traitée. Gastroenterol clinique et biologique, conférence de consensus, Mars 1997 ; volume 21, n 1 bis.
- [45] **Christian. B, Derriennic. X, Aymard. JP.**
Nécrose cutanée locale après injection d'interféron alpha.
Press Med 1993; 22 : 783.

- [46] **Poynard T, Bedossa P, Chevallier M, Mathurin P, Lemonnier C, Trepo C, et al.**
A comparaison of three interferon alfa-2b regimes for the long-term treatment of chronic non-A, non-B hepatitis.
N Engl J Med 1995; 332: 1457-1462.
- [47] **Conlon. K.C, Urba. W.J, Smith. J.W, Steis. R.G, Longo. D.L, Clark.J.W.**
Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy.
Cancer 1990; 65: 2237-2242.
- [48] **Fattovich. G, Giustina.G, Favarato. S,Ruol. A.**
A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated With alfa interferon.
Journal of Hepatology 1996; 24:38-47.
- [49] **Quilinichi. R, Mazzerbo. F, Baume. D, Amiel.O, Lafeuillade. A, Pallegriano P.**
Myasthénie au cours d'un traitement par l'interféron alpha.
PresseMed 1995; 24: 1178.
- [50] **Carli .P.H, De Jauréguiberry. J.P, Paris . J.F, Marlier. S, Galzin. M, Chagnon. A.**
Polyarthrite au cours d'un traitement par interféron alpha: 2obsevations
Presse Méd 1995; 24 n°36: 1709.

- [51] **Lunel. F.**
Hépatite C et anomalies immulogiques.
Gastroenterol Clin Biol 1994 ; 18 : 829-838.
- [52] **Guyer. DR, Tiedman. J, Yannuzzi. LA, Slakter. JS, Parke.D, Kelley.J, Et al.**
Interferon-associated retinopathy.
Arch Ophtalmol1993; 111: 35-06.
- [53] **Manesis EK, Petron. C, Bronzas. D, Hadziyannis. S.**
Optic tract neuropathy complicating low-dose interferon treatment.
J Hepatol 1994; 21: 474-7.
- [54] **Yamada. H, Mizobuchi. K, Isogai. Y.**
Acute onset of ocular complication with interferon.
Lancet 1994; 343: 914.
- [55] **Cardineau. E, Le Goff. C, Henri. P, Reman.O, Lobbedez. T, Huranlt De Ligny.B, Leporrier. M, Ryckelynck.J.P.**
Néphropathies secondaires aux interférons alpha: à propos de 2 observations.
Rev MédInterne 1995; 16: 691-695.
- [56] **Gori. A, Caredda. F, Franzetti. F, Ridolfo. A, Rusconi. A,Maroni.M.**
Reversible diabetes in patient with AIDS-related Kaposi's sarcoma treated with Interferon alpha-2a.
Lancet 1995; 345: 1438-9.

- [57] **Mathieu. E, Fain. O, Sitbon. M, Thomas. M.**
Diabète auto-immun après traitement par interféron alpha.
Press Med 1995 ; 24 : 238.
- [58] **LI SD, YONG S, SRINIVAS D, VAN THIEL DH.**
Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy.
J Gastroenterol 2002 ; 37 : 50-54.
- [59] **ALAZEMI S, CAMPOS MA.**
Interferon-induced sarcoidosis.
Int J Clin Pract 2006 ; 60 : 201-11
- [60] **HOFFMAN RM, JUNG MC, MOTZ R, ET AL.**
Sarcoidosis associated with interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. J
Hepatol 1998 ; 28 : 1058-63.
- [61] **RAMOS-CASALS M, MANA J, NARDI N, BRITO-ZERON P, XAUBET A,**
Sanchez-Tapias JM, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection : analysis of 68 cases. Medicine (Baltimore) 2005 ; 84 : 69-80.
- [62] **LECLERC S, MYERS RP, MOUSALLI J, HERSON S, POYNARD T, BENVISTE O.**
Sarcoidosis and interferon therapy : a report of five cases and review of the literature . Eur J Intern Med 2003 ; 14 : 237-243.

- [63] **FIREMAN EM, TOPILSKY MR.**
Sarcoidosis: an organized pattern of reaction from immunology to therapy.
Immunol Today 1994; 15: 199-201.
- [64] **BENALI S, BOUSTIERE C, CASTELLANI P, CESARI C, JULLIEN M, LECOMTE L, LEBARS O, LAMBOT G, LOYER R, MASSEBOEUF A, PERRIER H, OULES V, BOURLIERE M.**
Sarcoïdose chez deux malades traités par interféron pégylé pour une hépatite chronique C.
Gastroenterol Clin Biol 2006 ; 30 : 615-619.
- [65] **SCHATTNER A.**
Interferons and autoimmunity.
Am J Med Sci 1988 ; 295 : 532-44.
- [66] **OBLED S, DU THANH A, RAFFANEL C, DANDURAND M, SOTTO A, MEUNIER L, POUDEROUX PH.**
Fièvre, éruption et adenopathies, puis pancréatite aiguë chez un malade traité pour une hépatite C.
Hépto-gastro, mars –avril 2007 ; vol 14, n°2.
- [67] **TERAGAWA H, HONDO T, TAKAHASHI K, WATANABE H, OTHE H, HATTORI N ET AL.**
Sarcoidosis after interferon therapy for chronic active hepatitis C.
Intern Med 1996 ; 35 :19-23.

- [68] **PIETROPAOLI A, MODRAK J, UTELL M.**
Interferon-Therapy Associated With the Development of Sarcoidosis.
American College of Chest Physicians 1990 ;116:569-572.
- [69] **VITAL DURAND D, DURIEU I, ROUSSET H.**
Granulomatoses d'origine médicamenteuse ou toxique.
RevMéd Int, janvier 2008 ; vol 29, Issu 1.
- [70] **Tam RC, Pai B, Bard J, Lim C, Averett DR, Phan UT, Milovanovic T.**
Ribavirin polarizes human T cell responses towards a Type 1 cytokine profile.
J Hepatol 1999; 30: 376-382.
- [71] **HULTGREN C, MILICH DR, WEILAND O, SALLBERG M.**
The antiviral compound ribavirin modulates the T helper (Th) 1/Th2 subset balance in hepatitis B and C virus-specific immune responses.
J Gen Virol 1998; 79:(Pt 10) 2381-2391.
- [72] **TSIMPOUKAS F, GORITSAS C, PAPADOPOULOS N, TRIGIDOU R, FERTI A.**
Sarcoidosis in untreated chronic hepatitis C virus infection.
Scand J Gastroenterol 2004 ; 39 : 401-3.
- [73] **BELGODERE X, VIRABEN R, GORGUET B, ALLAOUCHICHE B, LIEUTAUD O, MAESTRACCI D.**
Guess what! Cutaneous sarcoidosis, Sjogren syndrome and autoimmune thyroiditis associated with hepatitis C virus infection.
Eur J Dermatol 1999 ; 9 : 235-6.

- [74] **BONNET F, MORLAT P, DUBUC J, DE WITTE S, BONAREK M, BERNARD N, LACOSTE D, BEYLOT J.**
Sarcoidosis-associated hepatitis C virus. infection. Dig Dis Sci 2002; 47: 794-796.
- [75] **TLEMSANI H, ERRABIH I, SALIHOUN M, LAHMRI M, BENZZOUBEIR N, OUZZANI L, KRAMI H, OUAZZANI H.**
Sarcoïdose au cours d'u traitement par interféron pégylé alpha 2a pour une hépatite chronique C. RMMAD Vol 4 / septembre 2008.
- [76] **MIDTURI J, SIERRA-HOFFMAN M, HURLEY M, WINN R, BEISSNER R, CARPENTER J.**
Spectrum of Pulmonary Toxicity Associated with the Use of Interferon Therapy for Hepatitis C: Case Report and Review of the Literature. Clinical Infectious Diseases 2004; 39:1724–9.
- [77] **JAMES G. RAVENEL, H. PAGE MCADAMS, JOHN F. PLANKEEL, KELLY J. BUTNOR AND THOMAS A. SPORN.**
Sarcoidosis Induced by Interferon Therapy. AJR 2001; 177:199-201.

- [78] **SAVOYE G, GORIA O, HERVE S, RIACHI G, NOBLESSE I, BASTIEN L, COURVILLE P, LEREBOURS E.**

Probable cutaneous sarcoidosis associated with combined ribavirin and interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C.

Gastroenterol ClinBiol 2000 ; 24 : 679.

- [79] **LEVEQUE L, DE BOULARD A, BIELEFELD P, SGRO C, HILLON P, GABREAU T, CHAMPIGNEULLE P, MAKKI H, BESANCENOT JF.**

Sarcoidosis during the treatment of hepatitis C by interferon-alpha and ribavirin: two cases. Rev Med Int 2001 ; 22 : 1248-1252.

- [80] **TOULEMONDE.A, QUEREUX.G, DRENO.B.**

Granulome sarcoïdique sur tatouage induit par l'inteféron alpha. Ann Dermatol Venereol 2004 ; 131 : 49-51.

- [81] **CELIK G,SEN E, ULGER AF, KUMBASAR OO, BOZKAYA H, ALPER D, KARAYALCIN S.**

Sarcoidosis caused by interferon therapy. Respirology 2005; 10: 535-540.

- [82] **LUERS C, SUDHOP T, SPENGLER U, BERTHOLD HK.**

Improvement of sarcoidosis under therapy with interferon-alpha 2b for chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol1999 ; 30 : 347.

- [83] **FONG TL, VALINLUCK B, GOVINDARAJAN S, CHARBONEAU F, ADKINS RH, REDEKER AG.**

Short-term prednisone therapy affects aminotransferase activity and hepatitis C virus RNA levels in chronic hepatitis C. *Gastroenterologie* 1994 ; 107, (1) : 196-9.

- [84] **MARGRIN S, CRAXI A, FABIANO C, SIMONETTI RG, FIORENTINO G, MARINO L, DIQUATTRO O, DIMARCO V, LOIACONO O, VOLPES R, ET AL.**

Hepatitis C viremia in chronic liver disease : relationship to interferon-alpha or corticosteroid treatment. *Hepatology* 1994 ; 19(2) : 273-9.

- [85] **MAGY N, CRIBIER B, SCHMITT C, ELLERO B, JAECK D, BOUDJEMA K, WOLF P, LABOURET N, DOFFOEL M, KIRN A, STOLL KELLER F.**

Effect of corticosteroids on HVC infection.

Int J Immunopharmacol 1999 ; 21(4) : 253-61.

- [86] **GRUBER A, LUNDBERG LG, BJORKHOLM M.**

Reactivation of chronic hepatitis C after withdrawal of immunosuppressive therapy. *J Intern Med* 1993; 234: 223-225.

- [87] **THIELE DL, DUCHARME L, CUNNINGHAM MR, MIMMS LT, CUTHBERT JA, LEE WM, COMBES B.**

Steroid therapy of chronic hepatitis : characteristics associated with response in anti-hepatitis C virus-positive and negative patients.

Am J Gastroenterol 1996 ; 91(2) : 300-8.

- [88] **DAMMACO F, SANSONNO D, HAN JH, SHYAMALA V, CORNACCHIULO V, IACOBELLI AR, LAULETTA G, RIZZI R.**

Natural interferon-alpha versus its combination with 6- methyl-prednisolone in the therapy of type II mixed cryoglobulinemia : a long term, randomized, controlled study. Blood 1994 ; 84(10) : 3336-43.

- [89] **GOLDBERG H, FIEDLER D, WEBB A, JAGIRDAR J, HOYUMPA A, PETERS J.**

Sarcoidosis after treatment with interferon- α : A case series and review of the literature. Respiratory Medicine 2006, Vol 100, 11 : 2063 – 2068.

- [90] **Alaoui FZ., Talaoui M., Benamour S.**

Manifestations ostéo-articulaires de la sarcoïdose.

PresseMed., 2005, 34 ,n1 , 19-24.

- [91] **DENAVEY K, GOODMAN ZD.**

Hepatic sarcoidosis. Clinicopathologic features in 100 patients.

Am J SurgPathol 1993 ;17 :1272-80.

- [92] **Butnor KJ.**
Pulmonary sarcoidosis induced by interferon-alpha therapy.
Am J SurgPathol 2005;29:976-9.
- [93] **Midturi J, Sierra-Hoffman M, Hurley D, Winn R, Beissner, Carpenter J.**
Spectrum of pulmonary toxicity associated with the use of interferon therapy for hepatitis C. Casereport and review of the literature.
Clin Infect Dis 2004;39:1724-9.
- [94] **Léveque L, De Boulard A, Bielefeld P, Sgro C, HillonP, et al.**
Sarcoïdose au cours du traitement de l'hépatite C par interféron alpha et ribavirine : deux cas. Rev Med Interne 2001;22:1248-52.
- [95] **Perez-Alvarez R, Perez-Lopez R, Lombrana JLS, Rodriguez M, Rodrigo L.**
Sarcoidosis in two patients with chronic hepatitis treated with interferon, ribavirin and amantadine. J Viral Hepat 2002;9:75-9.
- [96] **Veerabagu MP, Finkelstein SD, Rabinovitz M.**
Granulomatous hepatitis in a patient with chronic hepatitis C treated With interferon-alfa. Dig Dis Sci 1997;42:1445-8.
- [97] **Gitlin N.**
Manifestation of sarcoidosis during interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a report of two cases. Eur J Gastro-enterol Hepatol 2002;14:883-5.

- [98] **Adla M, Downey KK, Ahmad J.**
Hepatic sarcoidosis associated with pegylated interferon alfa therapy for chronic hepatitis C : case report and review of literature. *Dig Dis Sci* 2008;53:2810-2.
- [99] **Ramos-Casal M, Mana J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez-Tapias JM, et al.** Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine* 2005;84:69-80.
- [100] **Cacoub P, Sbai A, Francès C, Gènesi C, Hausfater P, Piette JC.**
Sarcoidose systémique au cours d'un traitement par interféron alpha pour une hépatite chronique virale C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:364-6.
- [101] **Le Bras M, Hervier B, Wastiaux H, Masseur A, Durant C, Jossic F, et al.**
Sarcoidose systémique au décours d'un traitement par interféron pégylé.
Rev Med Interne 2010;31:11-3.
- [102] **Leclerc S, Myers RP, Moussali J, Herson S, Poynard T, Ben-veniste O.**
Sarcoidosis and interferon therapy: report of five cases and review of the literature. *Eur J Intern Med* 2003;14:237-43.

- [103] Rodríguez-Lojo R, Almagro M, Barja JM, Piñeyro F, Pérez-Varela L, Del Pozo J, et al.**

Subcutaneous sarcoidosis during pegylated interferon alfa and ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Dermatol Res Pract* 2010;2010:230417.

- [104] Faurie P, Broussole C, Zoulim F, Trepo C, Sève P.**

Sarcoidosis and hepatitis C: clinical description of 11 cases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:967-72.

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 عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- < وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في .

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 179

سنة : 2015

**الأمراض الحبيبية الناتجة
عن الانتروفون ألفا
بصدد حالة واحدة**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرفه

السيد: عبد الإله نايت عبو

المزاد في: 16 غشت 1988 بأزيلال

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية - الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأمراض الحبيبية المجموعية - السركويدية - الانتروفون ألفا -
الكباد الوبائي C.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس ومشرف

أعضاء

السيد: محمد البعاج
أستاذ في الطب الباطني
السيد: علي أبو زهير
أستاذ في الطب الباطني
السيد: محمد شمسي
أستاذ في الملاحظة الجوية والفضاء
السيد: محمد كريم مودن
أستاذ في الطب الباطني
السيدة: منى معمر
أستاذة في الطب الباطني