

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N° 139

THESE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en : DERMATOLOGIE ET VENEREOLOGIE

par

AURELIE CHENEBAUX ACHER

Née le 22 mars 1977 à Gruchet Le Valasse (76)

Présentée et soutenue publiquement le 25 octobre 2005

LES EFFETS SECONDAIRES CUTANEOMUQUEUX DES INTERFERONS

Président et Directeur de thèse : Madame le Professeur Brigitte Dréno

TABLE DES MATIERES

I] INTRODUCTION	p13
II] INTERFERON ET GENERALITES	p14
II-A : Historique de l'interféron	p14
II-A-1 : Découverte de l'interféron	p14
II-A-2 : Découverte des différentes propriétés de l'interféron	p14
II-A-3 : Première indication thérapeutique	p14
II-B : Les familles d'interférons	p15
II-B-1 : Les interférons de type 1	p15
II-B-2 : Les interférons de type 2	p15
II-C : Les caractéristiques des interférons	p16
II-C-1 : Leur nature	p16
II-C-2 : Leur synthèse	p17
II-C-3 : Les récepteurs et la transduction du signal	p18
II-C-4 : Les activités biologiques des interférons	p19

II-C-4-a : Activité antivirale	p19
II-C-4-b : Activité antitumorale	p20
II-C-4-c : Activité immunomodulatrice	p21

II-D : Les formes recombinantes d'interféron et leurs utilisations en thérapeutique

p24

II-D-1 : Les types d'interférons commercialisés et leurs formes galéniques

p24

II-D-1-a : Les interférons α	p24
II-D-1-b : Les interférons β	p25
II-D-1-c : L'interféron γ	p25

II-D-2 : Pharmacocinétique des interférons

p25

II-D-3 : Les indications thérapeutiques des interférons

p27

II-D-3-a : Indications possédant l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM)	p27
II-D-3-b : Indications avec intérêt prouvé mais sans AMM	p28
II-D-3-c : Indications non prouvées, cas anecdotiques rapportés	p29

II-D-4 : Rappels des contre-indications de l'interféron

p31

II-D-5 : Interféron et interactions médicamenteuses

p32

II-E : Les effets secondaires extra-dermatologiques des interférons

p33

II-E-1 : Toxicité biologique

p34

II-E-1-a : Troubles hématologiques	p34
------------------------------------	-----

II-E-1-b : Désordres hépatiques	p34
II-E-1-c : Troubles glycémiques	p35
II-E-1-d : Dyslipidémies	p35
II-E-1-e : Dysthyroïdies	p35
II-E-1-f : Anomalies de la fonction rénale et du ionogramme	p36
II-E-1-g : Production d'anticorps anti-interféron	p36
II-E-1-h : Autres auto-anticorps pouvant apparaître sous interféron	p36
II-E-2 : Manifestations cliniques des effets secondaires de l'interféron (en dehors des manifestations dermatologiques)	p37
II-E-2-a : Syndrome pseudo-grippal	p37
II-E-2-b : Troubles gastro-intestinaux	p37
II-E-2-c : Troubles neuropsychiatriques	p38
II-E-2-d : Troubles cardiovasculaires	p39
II-E-2-e : Manifestations neurosensorielles	p39
II-E-2-f : Troubles auto-immuns (exceptés ceux à manifestations dermatologiques)	p40
II-E-3 : Tableau de synthèse des éléments de surveillance clinique et biologique lors d'un traitement par interféron	p42
II-E-4 : Tableau de synthèse de la prévention et de la prise en charge des effets indésirables les plus fréquents	p43

III] LES EFFETS SECONDAIRES CUTANES LOCAUX AU SITE D'INJECTION

p44

III-A : Signes fonctionnels **p44**

III-B : Erythème **p45**

III-B-1 : Erythème précoce et fugace **p45**

III-B-2 : Erythème persistant	p46
III-B-3 : Décollement bulleux au niveau de zones érythémateuses	p47
III-C : Indurations et nodules	p49
III-D : Lésions scléreuses	p50
III-E : Mucinose cutanée localisée	p50
III-F : Nécroses et ulcérations	p52
III-G : Panniculite cytophagique	p58
III-H : Pyoderma gangrenosum et pyoderma granulomateux superficiel	p59
III-I : Lésions infectieuses locales	p62
III-J : Vascularites au site d'injection	p63
III-K : Eczéma localisé	p64
III-L : Dépilation au site d'injection	p65
IV] MANIFESTATIONS CUTANÉES SYSTEMIQUES (NON IMMUNOLOGIQUES) SECONDAIRES AU TRAITEMENT PAR INTERFERON	p65
IV-A : Symptômes généraux	p65

IV-A-1 : Prurit	p65
IV-A-2 : Xérose cutanée	p67
IV-A-3 : Photosensibilité	p67
IV-A-4 : Exacerbation d’herpès labial	p69
IV-A-5 : Troubles pigmentaires	p69
IV-A-6 : Toxidermies secondaires à l’interféron	p71
IV-A-6-a : Rashes cutanés	p71
IV-A-6-b : Erythème pigmenté fixe	p73
IV-A-6-c : Erythème polymorphe	p74
IV-A-6-d : Toxidermies bulleuses	p75
IV-A-6-e : Autres toxidermies	p77
IV-B : Interféron et phanères	p77
IV-B-1 : Effets secondaires de l’interféron au niveau capillaire	p77
IV-B-1-a : Alopécies	p77
• Effluvium télogène	p77
• Pelade	p79
IV-B-1-b : Dépigmentation des cheveux – canitie	p81
IV-B-1-c : Défrisement acquis des cheveux	p82
IV-B-2 : Modifications des cils, sourcils et autres annexes pilaires	p83
IV-B-2-a : Dépilation au site d’injection	p83
IV-B-2-b : Hypertrichose des cils et sourcils, hypertrichose diffuse	p84

IV-B-3 : Atteinte unguéale	p85
IV-C : Atteintes des muqueuses	p85
IV-C-1 : Syndrome sec	p85
IV-C-2 : Aphtes récidivants	p87
IV-C-3 : Lésions muqueuses au cours d'autres maladies auto-immunes induites par l'interféron	p89
IV-D : Manifestations vasculaires imputables à l'interféron	p89
IV-D-1 : Télangiectasies éruptives / angiomes rubis et interféron	p89
IV-D-2 : Vascularite, capillarite purpurique et atrophie blanche	p94
IV-D-2-a : Vascularite	p94
IV-D-2-b : Capillarite purpurique	p96
IV-D-2-c : Atrophie blanche	p98
IV-D-3 : Manifestations cutanées thrombotiques et vaso-occlusives de l'interféron	p99
IV-D-3-a : Microangiopathie cutanée thrombotique	p99
IV-D-3-b : Acrosyndromes:	p100
• Syndrome de Raynaud	p100
• Acrocyanose	p104
IV-D-4 : Une pseudo-rosacée induite par l'interféron (?)	p105
IV-D-4-a : Erythème facial	p105
IV-D-4-b : Pyoderma facial	p107

**V : INDUCTION OU AGGRAVATION DE DERMATOSES A
MEDIATION IMMUNOLOGIQUE p108**

V-A : Les réactions immunoallergiques p108

V-A-1 : Urticaire ; angioedème et choc anaphylactique imputables à l'interféron p108

V-A-2 : Eczémas au cours du traitement par interféron p109

V-A-2-a : Exacerbation des lésions d'eczéma chez des sujets atopiques

V-A-2-b : Eczéma nummulaire p111

V-A-2-c : Eczéma de contact p111

V-A-2-d : Phénomène de Meyerson p112

V-A-2-e : Phénomène de : « Radiation recall dermatitis » déclenché par l'interféron α p112

V-A-3 : Erythème noueux induit par l'interféron p113

V-B : Induction ou exacerbation de psoriasis lors d'un traitement par interféron p114

V-C : Lichen plan et interféron p119

V-D : Vitiligo et interféron p122

V-E : Dermatoses granulomateuses et interféron p124

V-E-1 : Sarcoidose et interféron p124

V-E-2 : Granulome annulaire et interféron	p128
V-E-3 : Dermatite granulomateuse interstitielle et interféron	p128
V-F : Manifestations cutanées des connectivites induites par l'interféron	p129
V-F-1 : Lupus cutané et interféron	p129
V-F-2 : Dermatomyosite et interféron α	p131
V-F-3 : Sclérodermie et interféron	p135
V-F-4 : Syndrome de Gougerot-Sjögren et interféron	p137
V-G : Dermatoses bulleuses auto-immunes et interféron	p137
V-G-1 : Pemphigus et interféron	p137
V-G-2 : Pemphigoïde bulleuse et interféron	p139
V-G-3 : Dermatite herpétiforme et interféron	p140
V-G-4 : Autres dermatoses bulleuses auto-immunes	p141
VI] CONCLUSION	p142
Tableaux de synthèse des effets cutanéomuqueux secondaires à l'interféron	
Tableau 1 : Signes cutanés au site d'injection	p143
Tableau 2 : Manifestations cutanées générales	p144

Tableau 3 : Manifestations cutanées à médiation immunologique p145

Références Bibliographiques p146

I] INTRODUCTION

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

Si les effets secondaires systémiques sont bien connus, les effets secondaires cutanéomuqueux sont de plus en plus fréquemment rapportés : des effets bénins aux plus sérieux, des symptômes localisés aux dermatoses généralisées, des exacerbations de pathologies au déclenchement d'authentiques maladies auto-immunes. Mais devant cette floraison d'observations dans la littérature, il est alors devenu difficile d'appréhender la fréquence de tel ou tel incident cutané : ce symptôme, est-il assez fréquent pour que l'on se doit de prévenir le patient ? D'ailleurs le lien entre le symptôme et l'interféron est-il avéré ? Quelle est son imputabilité ? Enfin quels sont la gravité et les risques évolutifs éventuels attendus ?

Autant de questions que nous nous sommes posées à travers 15 ans d'expérience d'utilisation de l'interféron α dans le service de dermatologie, notamment dans les pathologies du mélanome et du lymphome cutané, pour lesquelles nous avons été confrontés à différentes observations d'effets indésirables dermatologiques.

Il nous est apparu alors nécessaire de réaliser une synthèse de ces « accidents dermatologiques » afin d'optimiser leur prise en charge et d'adopter une conduite thérapeutique appropriée.

Ce travail a donc consisté en une revue exhaustive de la littérature principalement grâce au moteur de recherche Pubmed : les mots-clés utilisés ont combiné les équivalents anglophones des mots ou expressions suivants : « interféron et effets cutanés locaux », « interféron et effets secondaires cutanés systémiques », et enfin « interféron et dermatoses auto-immunes ». Seuls les articles français et anglophones ont été retenus par commodité linguistique. Environ 180 articles ont ainsi été relus et classés, avec comme principaux objectifs d'explorer pour chaque manifestation secondaire cutanée :

- Sa fréquence (et notamment sa survenue plus particulière avec un type d'interféron ou dans une indication thérapeutique privilégiée ou encore dans une association médicamenteuse...) et son imputabilité extrinsèque.
- Un éventuel effet dose-dépendant.
- Son délai de survenue par rapport à l'introduction de l'interféron.

- Sa gravité et son évolution potentielles.
- Une explication physiopathologique (si elle est connue ou suspectée).
- Enfin la conduite à tenir (avec la poursuite de l'interféron, la diminution des doses ; ou son arrêt, le traitement symptomatique éventuel : avec toujours une évaluation de la balance des bénéfices escomptés et des risques encourus).

Tout au long de cette thèse, nous avons donc tenté d'établir une « fiche pratique » pour chaque événement indésirable avec le rappel des principales observations de la littérature et avec parfois l'illustration d'exemples et iconographies issus de l'expérience de notre service d'onco-dermatologie ; tout en étant bien conscients des limites de cette revue qui reste basée sur les seules observations rapportées.

Un rappel sur les généralités des interférons sera d'abord envisagé, puis seront détaillés les effets secondaires cutanés locaux au site d'injection de l'interféron, les accidents dermatologiques systémiques (non immunologiques), et enfin les possibilités d'induction ou d'aggravation par l'interféron de dermatoses à médiation immunologique.

II] INTERFERON ET GENERALITES

II-A : Historique de l'interféron

II-A-1 : Découverte de l'interféron

En 1957, Isaac et Lindenmann ont montré qu'il existait dans le surnageant de culture de cellules amniotiques de poulet infectées par le virus influenza, une substance capable de conférer à d'autres cellules saines une protection contre l'infection virale. De cette capacité « d'interférence virale », découlait ainsi le nom d'interféron [1].

II-A-2 : Découverte des différentes propriétés de l'interféron

Les différentes études de recherche fondamentale ont depuis montré qu'il existait non pas un seul, mais plusieurs types d'interféron et que les interférons étaient des cytokines naturelles aux propriétés biologiques communes : inhibition

de la réplication virale (action antivirale), inhibition de la réplication cellulaire et induction de l'apoptose (action antiproliférative) et modulation de la réponse immunitaire cellulaire et humorale (action immunomodulatrice).

II-A-3 : Première indication thérapeutique

Grâce à la mise au point de méthodes permettant la production des interférons en grande quantité au début des années 1980 (formes recombinantes, hautement purifiées, par génie génétique), les interférons ont pu être développés comme médicaments. La première indication thérapeutique remonte à 1987, dans le traitement curatif de la leucémie à tricholeucocytes. Depuis, la recherche fondamentale et les essais cliniques n'ont cessé de préciser les mécanismes d'action des interférons et d'étendre leurs champs d'application thérapeutique au cours de différentes pathologies infectieuses, tumorales et dysimmunitaires [2].

II-B : Les familles d'interférons

II-B-1 : Les interférons de type 1

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

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

II-B-2 : Les interférons de type 2

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

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

II-C : Les caractéristiques des interférons

II-C-1 : Leur nature

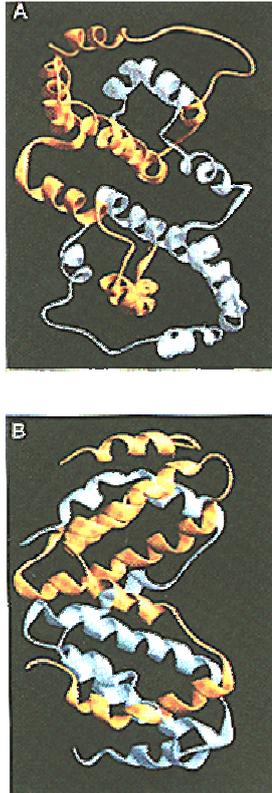
Ce sont des protéines glycosylées à l'exception de l'interféron α

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



configuration spatiale théorique de l'interféron α

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



configuration spatiale théorique de l'interféron γ

II-C-2 : Leur synthèse

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 etc), d'autres cytokines et des facteurs de croissance induisent la sécrétion des interférons α et β .

- L'interféron γ , quant à lui, semble stimulé par des antigènes bactériens (ex: entérotoxine A du staphylocoque), des cytokines, des mitogènes et composés chimiques (comme les esters du phorbol)...

Cette sécrétion est très précoce et diminue avec l'arrêt du stimulus. Une fois produits, les interférons sont excrétés dans le liquide extracellulaire et vont se fixer sur leurs récepteurs.

II-C-3 : Les récepteurs et la transduction du signal [3-4]

Leurs propriétés les classent parmi les «protéines d'échange de signaux intercellulaires»; ce sont de véritables cytokines qui se fixent sur des récepteurs spécifiques de haute affinité au niveau de leurs cellules cibles. Les interférons α et β se fixent sur le même récepteur (type I), cependant des différences fonctionnelles dans la réponse biologique semblent exister.

Les récepteurs aux interférons sont des glycoprotéines transmembranaires : le récepteur des interférons de type I possède deux sous-unités IFNAR1 et IFNAR2. De même, le récepteur des interférons de type II possède deux sous-unités INFGR1 et INFGR2.

Sous l'action spécifique de leur ligand, les différentes sous-unités vont s'associer et activer les protéines Jak (Janus Kinase). La phosphorylation par les protéines Jak de résidus tyrosines situés sur la partie intracytoplasmique des récepteurs va permettre le recrutement des protéines Stat (signal de transduction et d'activation de la transcription) ; les protéines Stat (1 et 2) phosphorylées vont se dissocier du récepteur et vont être transloquées dans le noyau et se lier (pour les interférons de type I) à la protéine p48 pour former le complexe ISGF3. ISGF3 va ensuite se lier aux séquences ISRE pour activer la transcription des gènes cibles. Pour les interférons de type II, les protéines Stat 1 et 2 transloquées vont se lier aux éléments GAS (interferon gamma activation site) présents sur le promoteur des gènes pour activer leur transcription.

Ainsi, ces cascades d'activation et de phosphorylation conduiront à l'expression de gènes responsables de la réponse cellulaire.

Ce schéma est volontairement simplifié, mais il faut savoir que différents facteurs vont venir moduler la transcription (que ce soit des facteurs de régulation positive ou négative).

II-C-4 : Les activités biologiques des interférons

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 [5].

II-C-4-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 de la synthèse protéique elf 2.

L'interféron γ a une activité antivirale qui se distingue de celles 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 30 minutes).

II-C-4-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-adenylate 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 propriétés antitumorales), ce qui stimule :
 - les leucocytes cytotoxiques spécifiques (lymphocytes T CD8+).
 - la production d'anticorps dirigés contre les cellules tumorales et leur destruction par le système du 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).

NB : l'action antiproliférative des interférons α et β est plus importante que celle de l'interféron γ .

II-C-4-c : Activité immunomodulatrice [6]

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. 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 . De façon schématique, ces interférons sont des promoteurs de l'immunité cellulaire :

Tableau récapitulant les principaux effets qu'aurait l'interféron α naturel (en conditions expérimentales)

- augmentation de l'expression des molécules du CMH1
- induction des molécules de CMH1 sur les érythrocytes
- maturation des lymphocytes cytotoxiques
- augmentation de l'activité natural-killer
- majoration de la sécrétion d'histamine par les basophiles
- augmentation du nombre de récepteurs du TNF
- augmentation de la cytotoxicité dépendante des anticorps
- augmentation de la synthèse des immunoglobulines à faibles doses
- diminution de la synthèse des immunoglobulines à fortes doses
- augmentation du nombre de récepteurs pour le fragment Fc des Ig

Il semble que l'action immunomodulatrice de l'interféron γ soit quantitativement plus importante :

- L'interféron γ induit la différenciation des monocytes en macrophages et donc leur activation.
- Il augmente l'expression des antigènes de classe I mais aussi de classe II du CMH à la différence des autres interférons (et donc joue un rôle dans la présentation des antigènes exogènes aux lymphocytes T helper CD4+ surtout de type TH1 (helper de type cellulaire intervenant dans les défenses contre les germes extracellulaires, la réaction d'hypersensibilité retardée et la formation du granulome)).
- Il a une action antiproliférative sur les lymphocytes T CD4+ de type TH2 et favorise la différenciation des lymphocytes T CD4+ de type TH1 et ainsi l'immunité à médiation cellulaire au détriment de l'immunité à médiation humorale.
- Enfin, il accroît l'expression des récepteurs Fc de haute affinité pour les IgG monomériques sur les cellules myélomonocytaires.

Ainsi en stimulant la réponse de type TH1, il entraîne la production d'interleukine 2, de TNF α et amplifie sa propre production (interféron γ); parallèlement il inhibe la production d'interleukines 4 et 10.

De plus, l'interféron γ est une cytokine elle-même produite par les lymphocytes T CD4+ de type TH1, les lymphocytes T CD8+ et NK (et est donc indirectement stimulée par les autres interférons α et β).

Les différentes cytokines vont donc interagir en cascades complexes entraînant des régulations positives ou négatives sur les différents acteurs de l'immunité spécifique (humorale et cellulaire) et non spécifique.

	Interféron α	Interféron β	Interféron γ
Cellules productrices	Lymphocytes B Monocytes	Cellules épithéliales Fibroblastes Monocytes	Lymphocytes T (CD4+ TH1 et CD8+) Lymphocytes NK
Cellules cibles	Lymphocytes T et B Monocytes-macrophages Fibroblastes		Lymphocytes T et B Monocytes Lymphocytes NK Polynucléaires neutrophiles
Activité antivirale	+++	++	+
Activité antitumorale	++	++	++
Activité immunomodulatrice	+	+	+++

II-D : Les formes recombinantes d'interféron et leurs utilisations en thérapeutique

II-D-1 : Les types d'interférons commercialisés et leurs formes galéniques

II-D-1-a : Les interférons α

4 types d'interféron α sont actuellement commercialisés

- INF- α 2a : Roféron A® (Laroféron® ayant été retiré du marché en octobre 2001).
- INF- α 2b : Intron A® et Viraféron ®
 - Ces 2 types d'interféron sont produits par méthode recombinante. Leurs séquences moléculaires diffèrent l'une de l'autre par un seul acide aminé en position 23.
 - Ils se présentent sous forme de lyophilisat à reconstituer ou de solution prête à l'emploi à injecter en sous-cutané ou en intramusculaire 3 à 7 fois par semaine en fonction des indications.
 - Actuellement il existe des formulations pégylées par combinaison d'interféron α 2b et de polyéthylène-glycol (PEG-Intron® et ViraféronPeg®), les avantages de cette formulation sont un allongement de la demi-vie d'élimination et l'obtention de taux sériques élevés et stables de la molécule.
- INF Alphacon-1 : Infergen®
- INF- α n3 : Alferon N®
 - Ces 2 derniers n'étant pas commercialisés en France (l'Alferon N® étant par ailleurs dérivé de leucocytes humains et non obtenu par méthode recombinante ; il regroupe au moins 17 sous-espèces d'interférons α).

II-D-1-b : Les interférons β

2 types existent sur le marché :

- INF- β -1a : Avonex[®], et Rebif[®] qui sont produits à partir du gène humain introduit dans les cellules ovariennes de hamsters chinois.

→ La séquence en acides aminés de ces formes recombinantes est strictement identique à la forme naturelle.

→ Le premier étant administré une fois par semaine en intramusculaire (lyophilisat à reconstituer) et le second, trois fois par semaine en sous-cutané (seringue prête à l'emploi).

- INF- β -1b : Bétaféron[®] qui est produit à partir du gène humain grâce à un plasmide transfecté dans des colonies d'Escherichia Coli.

→ Cette forme diffère de la forme naturelle par la substitution d'une sérine par une cystéine (en position 17) et par l'absence de chaîne glycosylée.

→ Elle est administrée trois fois par semaine en sous-cutané (lyophilisat à reconstituer).

II-D-1-c : L'interféron γ

- INF- γ 1b : Imukin[®] seule forme actuellement obtenue par méthode recombinante.

→ Trois injections en sous-cutané par semaine (lyophilisat à reconstituer).

II-D-2 : Pharmacocinétique des interférons [7]

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

- Voie intraveineuse : la liaison cellulaire et le catabolisme surviennent simultanément. Les demi-vies des formes naturelles et recombinantes d'interféron α par voie IV sont respectivement de 1,5 et de 1 à 2 heures. Pour l'interféron β , elle est d'environ 13 minutes et 30 minutes pour l'interféron γ . Mais les concentrations sériques varient beaucoup d'un individu à l'autre.
 - Voies intramusculaire et sous-cutanée : la biodisponibilité est d'environ 80 % pour l'interféron α , 50 % pour l'interféron β , et de 30 à 70 % pour l'interféron γ . Les concentrations sériques maximales sont obtenues entre 3 et 6 heures pour la voie IM et 6 à 8 heures pour la voie sous-cutanée. L'augmentation de la concentration sérique est proportionnelle à la dose administrée.
- Un faible taux se lie aux cellules endothéliales, parenchymateuses et aux leucocytes circulants.
- Le passage transcapillaire est régulé par la pression plasmatique et se fait en très grande partie dans le foie, la moelle osseuse et la rate ; aux niveaux rénal, cutané et intestinal, il est assez faible et presque inexistant aux niveaux pulmonaire, osseux et cérébral. Au niveau des cellules tumorales, le passage de l'interféron est variable et non prévisible.
- L'élimination est rénale sous forme d'acides aminés libres pour les interférons α et β , l'excrétion biliaire et le métabolisme hépatique sont considérés comme des voies accessoires. En revanche, l'interféron γ est catabolisé et éliminé principalement par le foie.

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

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

Les protocoles d'administration (dose et durée optimale du traitement) diffèrent selon les molécules et les indications et sont encore pour certaines en cours d'évaluation. La réponse antiproliférative paraît directement liée à la dose d'interféron, alors que l'action immunomodulatrice semble apparaître pour de faibles concentrations...

II-D-3 Les indications thérapeutiques des interférons

II-D-3-a : Indications possédant l'autorisation de mise sur le marché en France (AMM)

➤ Interféron α :

○ En dermatologie :

- Mélanome malin de stade I avec un indice de Breslow $>$ ou $=$ à 1,5mm (classification française) : 3 MUI x 3 / semaine pendant 18 mois [8-9].
- Mélanome malin de stade IIB : 20 MUI/m²/j en intraveineux 5 jours sur 7 pendant un mois ; puis 10 MUI/m² x 3 / semaine en sous cutané pendant 11 mois [10]. Ce dosage est actuellement controversé. Si les faibles doses d'interféron se sont révélées inefficaces, les doses intermédiaires sont actuellement à l'étude.

- Mélanome stade III (métastatique) : l'interféron α a perdu son AMM dans cette indication.
 - Lymphome cutané T épidermotrope (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary) : entre 3 et 18 MUI /j pendant 3 mois, puis trois fois par semaine pour une durée de 12 mois idéalement.
 - Sarcome de Kaposi associé au VIH : les doses sont de l'ordre de 18 MUI tous les jours pendant 3 mois puis 3 fois par semaine (durée optimale non précisée).
- En hématologie :
- Leucémie à tricholeucocytes : 3 MUI / j pendant 4 à 6 mois, puis 3 fois par semaine (durée optimale non déterminée).
 - Leucémie myéloïde chronique : 9 MUI /j pendant 3 mois puis 3 fois par semaine (pendant 18 mois au total).
 - Lymphome B folliculaire ganglionnaire (en association à une chimiothérapie anticancéreuse de type CHOP ou CHVP) : 6 MUI / m² de J 22 à J 26
 - Myélome multiple des os : 3 MUI x 3 / semaine
- En gastroentérologie :
- Hépatite B chronique active de l'adulte : 5 à 10 MUI x 3 par semaine pendant 6 à 12 mois.
 - Hépatite C chronique active de l'adulte : 3 MUI x 3 par semaine pendant 12 mois.
 - Tumeur carcinoïde avec atteinte ganglionnaire ou métastases hépatiques en présence d'un syndrome carcinoïde : 5 MUI x 3 / semaine en SC.
- En néphrologie :

- Cancer du rein métastatique ou récidivant : 18 MUI x 3 / semaine pendant 3 mois au minimum (en association à la chimiothérapie anticancéreuse, vinblastine® par exemple).

➤ Interféron β :

○ En neurologie :

- Sclérose en plaques caractérisée par au moins deux attaques avec atteinte neurologique au cours des deux années précédentes.
- Sclérose en plaques d'évolution progressive.

Avonex® : 6 MUI x 1 /semaine en IM

Rebif® : 6 MUI x 3 / semaine en SC

Bétaféron® : 8 MUI x 3 / semaine en SC

➤ Interféron γ :

○ En hématologie :

- Granulomatose septique chronique : 50 μg / m^2 en SC x 3 / semaine ; souvent en association avec une antibiothérapie prophylactique.

II-D-3-b : Indications avec intérêt prouvé mais sans AMM

➤ Interféron α

○ En dermatologie :

- Maladie de Kaposi non liée au VIH
- Infections à papillomavirus : verrues, condylomes acuminés et papillomatose laryngée
- Carcinome basocellulaire inopérable

- Carcinome spinocellulaire inopérable
- Kérato-acanthome
- Hémangiomes infantiles
- Maladie de Behçet
- En infectiologie :
 - Infections respiratoires à rhinovirus (interféron α en pulvérisations nasales)
- Interféron γ
 - Maladies infectieuses
 - Lèpre
 - Leishmaniose

II-D-3-c : Indications non prouvées, cas anecdotiques rapportés

- Interféron α
 - En dermatologie
 - Mastocytose
 - Lupus
 - Syndrome hyperéosinophilique
 - Hémangioendothéliome
 - En neurologie
 - Médulloblastome
 - Gliome
 - En gastroentérologie / oncologie
 - Hépatite chronique à virus D et G
 - Cancer colorectal
 - Cancer du pancréas

- Tumeur de Zöllinger Ellison
- En orthopédie / oncologie
 - Ostéosarcome
- Interféron γ
 - En dermatologie et médecine interne
 - Eczéma atopique
 - Psoriasis
 - Cicatrices chéloïdes
 - Sclérodermie
 - Cryoglobulinémie idiopathique

II-D-4 : Rappels des contre-indications de l'interféron

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

- Allergie connue aux interférons ou autres composants rentrant dans sa préparation.
- Grossesse et allaitement : innocuité non établie. Une contraception efficace est nécessaire pendant toute la durée du traitement ; néanmoins aucune malformation n'a été rapportée à ce jour lors de grossesses survenues sous interféron.
- Enfant de moins de 15 ans : l'innocuité et l'efficacité n'ont pas été démontrées.
- Cardiopathie instable (insuffisance cardiaque non compensée, angor instable, infarctus du myocarde récent, hypertension artérielle sévère, arythmie sévère).
- Antécédents psychiatriques et neurologiques : dépression sévère, antécédents d'épilepsie, atteinte des fonctions du système nerveux central.

- Hépatopathie sévère : cirrhose décompensée
- Insuffisance rénale sévère.
- Dysthyroïdie non contrôlée par un traitement.
- Insuffisance médullaire : plaquettes < 50 G/L, polynucléaires neutrophiles < 1 G/L.

II-D-5 : Interféron et interactions médicamenteuses

- Les interférons diminuent l'activité de certains cytochromes P450 ; mais la possibilité d'interaction entre les interférons et les médicaments fortement métabolisés par le foie reste peu évaluée. La prudence suggère de prendre en compte de telles associations avec l'interféron (anti-vitamine K, antidiabétiques oraux, ciclosporine, anti-épileptiques...).
- L'aspirine, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les corticoïdes inhibent l'action des interférons.
- La toxicité hématologique, neurologique, hépatique ou cardiologique de médicaments prescrits simultanément peut être accrue avec l'interféron.
- Les traitements immunosuppresseurs peuvent être moins efficaces lors d'une association avec l'interféron (qui reste avant tout immunostimulant).
- La clairance de la théophylline est diminuée sous interféron (risque de toxicité accrue de cette dernière).

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

II-E : Les effets secondaires extra-dermatologiques des interférons

[11-12-13-14-15-16]

Les effets secondaires décrits dans la littérature sont surtout ceux de l'interféron α , puisque c'est le plus largement utilisé (cf. indications des interférons) et celui pour lequel nous avons le plus de recul clinique.

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

- De la voie d'administration, qui est le plus souvent parentérale : en effet les interférons naturels exercent leurs effets localement au niveau du site où ils sont produits.
- Des doses d'interféron injectées (doses supraphysiologiques) :
 - L'administration massive d'interféron déclenche des cascades de cytokines (TNF α , IL1, IL2, IL6, interféron γ ...), responsables d'effets proinflammatoires. L'interféron semble activer également d'autres voies notamment hormonales et nerveuses (modulation directe et indirecte de l'axe hypothalamo-hypophysaire).
 - De même, si les interférons exercent leur action antiproliférative sur les cellules tumorales, certaines cellules normales, notamment à renouvellement rapide, sont également touchées comme les cellules hématopoïétiques.
- Enfin, du fait de leur rôle immunomodulateur (cf. stimulation des lymphocytes TH1 aux dépens des TH2), les interférons peuvent ainsi soit aggraver une maladie auto-immune existante, soit démasquer une maladie auto-immune silencieuse ou encore en induire une de novo.

Les effets indésirables les plus fréquents des interférons peuvent ainsi être séparés en effets secondaires biologiques et cliniques. Volontairement, les effets secondaires dermatologiques ne seront pas cités ici, puisqu'ils feront l'objet des trois chapitres suivants.

Parallèlement pour chaque effet secondaire cité, les modalités de leur surveillance et de leur prévention seront rappelées.

II-E-1 : Toxicité biologique

II-E-1-a : Troubles hématologiques

Les thrombopénies et les neutropénies sont les troubles les plus fréquents (survenant dans environ 30 % des cas). Elles sont liées à la toxicité directe de l'interféron sur la production médullaire. Elles seront dépistées par des surveillances bimensuelles de la numération-formule-sanguine et des plaquettes (surveillance qui peut être mensuelle pour des faibles doses d'interféron). Elles sont dose-dépendantes, parfois transitoires, mais toujours réversibles. Des protocoles d'adaptation des posologies sont proposés :

- Thrombopénie :
 - $50 \text{ G/L} < \text{plaquettes} < 75 \text{ G/L}$: demi-dose jusqu'à obtention d'un taux de plaquettes $> 75 \text{ G/L}$.
 - $\text{plaquettes} < 50 \text{ G/L}$: arrêt du traitement jusqu'à obtention d'un taux de plaquettes $> 50 \text{ G/L}$.

- Neutropénie :
 - $1 < \text{PNN (polynucléaires neutrophiles)} < 1,5 \text{ G/L}$: demi-dose jusqu'à obtention d'un taux de PNN $> 1,5 \text{ G/L}$.
 - $\text{PNN} < 1 \text{ G/L}$: arrêt du traitement jusqu'à obtention d'un taux de PNN $> 1 \text{ G/L}$.
 - Les facteurs de croissance GCSF et GMCSF sont souvent efficaces, mais n'ont jamais été validés dans cette indication.

NB : il existe également des thrombopénies et des anémies hémolytiques auto-immunes (Cf. infra).

II-E-1-b : Désordres hépatiques

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

II-E-1-c : Troubles glycémiques

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

II-E-1-d : Dyslipidémies

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

II-E-1-e : Dysthyroïdies

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

II-E-1-f : Anomalies de la fonction rénale et du ionogramme

Il est rare que l'interféron induise des perturbations de la fonction rénale et/ou une protéinurie ; en revanche, une insuffisance rénale sévère reste une contre-indication à sa prescription.

On préconise de maintenir un état d'hydratation satisfaisant pendant toute la durée du traitement.

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

II-E-1-g : Production d'anticorps anti-interféron

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

II-E-1-h : Autres auto-anticorps pouvant apparaître sous interféron

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

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

II-E-2 : Manifestations cliniques des effets secondaires de l'interféron (en dehors des manifestations dermatologiques)

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

II-E-2-a : Le syndrome pseudo-grippal

Il est quasi-constant (dès que les doses sont supérieures à 1 MU). Il est précoce (dans les 2 à 4 heures qui suivent l'injection) et persiste 4 à 8 heures. Les signes régulièrement observés sont une fièvre (dépassant parfois 39 °C), des frissons, des sueurs, des myalgies, des arthralgies, des céphalées et une asthénie. Il est dose-dépendant mais reste variable en fonction des individus, d'intensité plus ou moins sévère. Par ailleurs, il s'atténue voire disparaît dans la majorité des cas au bout d'un mois (phénomène de tachyphylaxie), et ne nécessite que très rarement l'arrêt du traitement.

Pour prévenir ce syndrome pseudo-grippal, on préconise d'administrer l'interféron au coucher et de l'associer à une prise systématique de paracétamol (1 gramme) 30 minutes avant l'injection (renouvelable jusqu'à 4 grammes par jour).

NB : les patients dûment avertis de ces effets, semblent mieux les tolérer !

II-E-2-b : Les troubles gastro-intestinaux

Ils sont également très fréquents (dans 85 % des cas), précoces et transitoires à type de nausées, vomissements, anorexie et perte de poids, dysgueusie et diarrhée. Ils sont souvent dose-dépendants et surviennent surtout pour des doses supérieures à 10 MUI.

Ils sont souvent bien soulagés par les antiémétiques et les antidiarrhéiques et si besoin les diminutions de posologie.

Quelques cas isolés de pancréatites secondaires à une hypertriglycéridémie majeure ont été rapportés.

II-E-2-c : Les troubles neuropsychiatriques

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

Avec de très fortes doses (au-delà de 50 MUI/j) des manifestations graves à type d'encéphalite, d'ataxie ou de coma ont pu être observées.

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

L'asthénie chronique est un des symptômes les plus fréquents. Elle est probablement d'origine mixte : syndrome dépressif, perte de poids, troubles hormonaux... différents psychostimulants (comme la méthylphénidate par exemple) ont été proposés aux Etats-Unis, mais leur efficacité reste inconstante.

Les troubles de l'humeur sont également à prendre en considération du fait de leur fréquence élevée : on peut retrouver des troubles de l'affectivité, du comportement et de la personnalité, une irritabilité et une anxiété. Mais il faut savoir diagnostiquer de véritables syndromes dépressifs qui semblent en réalité relativement fréquents (7 à 17 % des patients traités jusqu'à 30 % dans certaines séries). Ils surviennent d'autant plus fréquemment que les sujets sont prédisposés ou atteints de graves maladies. Le plus souvent, ils rétrocedent sous antidépresseurs (notamment les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), mais parfois il est nécessaire d'interrompre l'interféron lors de dépressions graves avec idées suicidaires.

Sont également rapportés avec une fréquence moindre : une baisse de la libido et plus rarement une impuissance, des troubles du

sommeil, des crises convulsives, un ralentissement psychomoteur, et des troubles de la vigilance, une confusion voire une psychose. Il est donc nécessaire de prescrire avec précaution l'interféron chez les conducteurs et utilisateurs de machine et d'autre part de prendre en considération son association à des analgésiques centraux.

Enfin, des cas de neuropathie périphérique ont été décrits, surtout pour des posologies > 10 MUI. L'interrogatoire et l'examen clinique peuvent alors les dépister et conduire à l'arrêt du traitement.

II-E-2-d : Les troubles cardiovasculaires

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

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

Enfin, la décompensation d'une insuffisance cardiaque et la survenue d'un infarctus du myocarde sur terrain angineux restent possibles, mais sont en pratique, rarissimes si les contre-indications d'utilisation sont respectées.

Il est nécessaire de prendre le pouls et la tension à chaque consultation et de réaliser un électrocardiogramme tous les trois mois. En cas de rythme cardiaque non sinusal, il sera préférable d'arrêter l'interféron et de demander une consultation spécialisée.

II-E-2-e : Les manifestations neurosensorielles

- **Les manifestations ophtalmiques :**

Plusieurs cas de lésions rétinienne ont été observés sous interféron α (nodules cotonneux, occlusions capillaires,

hémorragies), le plus souvent, ces lésions ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

L'interféron semble avoir aggravé également des rétinopathies diabétiques.

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

- **Les manifestations auditives :**

Il semble que la survenue d'acouphènes ou de surdité de perception (perte d'au moins 20 décibels), ne soit pas rare : ces troubles auditifs sont retrouvés respectivement chez 29 % et 35 % des cas dans une étude prospective incluant 49 patients traités par interféron α ou β pour hépatite chronique B ou C_[11]. Ces symptômes seraient liés à la dose cumulative d'interféron reçue et régresseraient à l'arrêt du traitement.

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

II-E-2-f : Les troubles auto-immuns (exceptés ceux à manifestations dermatologiques)

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

- Thrombopénie auto-immune / purpura thrombopénique
- Anémie hémolytique auto-immune
- Polyarthrite inflammatoire

- Thyroïdites auto-immunes, maladie de Basedow
- Myasthénie
- Hépatite auto-immune
- Pneumopathie interstitielle et bronchiolite oblitérante
- Diabète insulino-nécessitant
- Maladie d'Addison
- Etc.

Ces syndromes auto-immuns induits par l'interféron, ne sont pas toujours réversibles, ils semblent plus fréquents lors des traitements de l'hépatite C (rôle favorisant du VHC ?) que lors des autres indications de l'interféron. Ils peuvent nécessiter l'arrêt du traitement par interféron et la prescription d'un traitement spécifique. Ils seront dépistés par les examens cliniques et biologiques systématiques.

Les dysthyroïdies méritent d'être un peu développées, du fait de leur fréquence élevée. En effet, elles surviendraient dans 8 à 10 % des cas et d'autant plus fréquemment s'il existe des anticorps anti-thyroïdiens au préalable (démonstré surtout pour les anticorps anti-microsome). Dans 5 % des cas, il s'agit de thyroïdite de Hashimoto, dans 3 % des cas de maladie de Basedow et dans 2 % des cas de maladies biphasiques (hyper puis hypothyroïdie). Il est donc conseillé de surveiller le bilan thyroïdien et les anticorps anti-thyroïdiens régulièrement, mais il n'existe toujours pas de consensus. En cas de pathologie thyroïdienne apparaissant en cours de traitement, aucune attitude n'est actuellement clairement définie : en présence d'une hypothyroïdie, la poursuite de l'interféron est parfois possible sous traitement par lévothyroxine. La survenue d'une hyperthyroïdie doit faire entreprendre un bilan étiologique approprié et nécessite l'arrêt de l'interféron dans la majorité des cas.

II-E-3 : Tableau de synthèse des éléments de surveillance clinique et biologique lors d'un traitement par interféron

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

II-E-4: Tableau de synthèse de la prévention et prise en charge des effets indésirables les plus fréquents

Effets indésirables	Prévention	Traitement
Syndrome pseudogrippal	<ul style="list-style-type: none"> • Injection le soir • Prise de paracétamol systématique 	<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol jusqu'à 4 grammes/j • Boisson : 2 L/j
Nausées vomissements	+/- Anti-émétiques en systématique pour de fortes posologies	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-émétiques • Parfois diminution des doses
Anorexie Perte de poids		<ul style="list-style-type: none"> • Repas fractionnés plus fréquents • Compléments alimentaires • Médicaments orexigènes ?
Signes neuropsychiatriques : symptômes dépressifs	<ul style="list-style-type: none"> • Respect des contre-indications • Traitement anti-dépresseur en préventif ? (discuté) • Maintenir une activité quotidienne la plus normale possible 	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement anti-dépresseur (IRS) • psychothérapie • Arrêt de l'interféron dans certaines circonstances graves
Anomalies biologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Dépistage par prélèvements réguliers 	<ul style="list-style-type: none"> • Diminution des doses, voire arrêt • GCSF/GMCSF en cas de neutropénie ?

Il est essentiel de prévenir le patient des effets indésirables potentiels les plus fréquents ; ils seront souvent mieux tolérés car attendus et l'observance thérapeutique s'en trouvera améliorée.

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

L'utilisation de plus en plus large de l'interféron a donné lieu depuis deux décennies à un nombre considérable de publications concernant les effets secondaires. Si les manifestations générales et systémiques ont été initialement les premières décrites et sont aujourd'hui bien connues, les «accidents dermatologiques» abondent dans la littérature depuis une dizaine d'années. Leur fréquence de survenue serait évaluée entre 5 et 12 % des cas [17]. Les trois prochains chapitres leur seront donc destinés et tenteront d'établir une fiche pratique pour chaque effet indésirable afin d'optimiser leur prise en charge.

III] LES EFFETS SECONDAIRES CUTANES LOCAUX AU SITE D'INJECTION

III-A : Les signes fonctionnels

Un prurit localisé peut parfois survenir au site d'injection de l'interféron [18], mais ce prurit est plus volontiers généralisé (cf. infra). Il est souvent précoce dans les premières heures suivant les injections et fugace. Il est rarement décrit comme intolérable et ne requière pas de traitement spécifique. Aucune explication physiopathologique n'est avancée dans la littérature, est-ce par le biais d'une dégranulation des mastocytes et/ou des polynucléaires basophiles lors de l'activation des cascades cytokiniques induites localement par l'interféron?

Une douleur à type de brûlure survient parfois lors de l'injection [17], son mécanisme n'est pas univoque, outre un seuil de la douleur variable en fonction des individus, elle peut correspondre à un authentique hématome par lésions vasculaires ; néanmoins il ne faudra pas méconnaître une injection intra-

artériolaire dont les conséquences thrombosantes potentielles risquent d'entraîner une nécrose cutanée (cf infra).

III-B : Erythème

III-B-1 : Erythème précoce et fugace

Un érythème précoce (dans les quelques heures) est souvent observé au site d'injection de l'interféron. Il semble plus fréquent après une injection d'interféron β que d'interféron α ; (65 à 80 % vs 5 à 12 %) [19-20]. Il a également été rapporté avec l'interféron γ , mais sa fréquence ne peut pas être chiffrée du fait du très faible nombre d'observations le concernant. Asymptomatique, et sans conséquence clinique, il disparaît le plus souvent dans les 24-48 heures. Il semble indépendant des doses administrées ; en effet, plusieurs observations identiques ont été rapportées avec des doses variant de 3 MUI à 18 MUI.

Du point de vue étiopathogénique, il correspond à une vasodilatation sous-cutanée secondaire aux cascades cytokiniques proinflammatoires et serait donc presque un effet secondaire attendu ; sa fréquence de survenue plus élevée avec l'interféron β ne trouve pas d'explication physiopathologique satisfaisante, mais il est probable que de nombreux cas soit omis dans les observations relatives à l'interféron α du fait de son caractère «non spectaculaire» et totalement bénin. Dans notre expérience, il est en effet très fréquent et est retrouvé à l'interrogatoire chez environ un patient sur deux.

Les photographies sous-jacentes viennent illustrer ces données : par exemple, dans le 1^{er} cas, Mr F. a présenté (en 1988) ce placard érythémateux suite à une injection de 18 MUI d'interféron dans le cadre d'un traitement adjuvant d'un mélanome dorsal nodulaire achromique avec récurrence locale.



Le 2^{ème} cas est survenu en 2004 chez Mr. J après injection de 100 µg de PEG INTRON dans le cadre d'une thérapie adjuvante d'un mélanome du bras stade 1 avec un Breslow à 2,9 mm.



III-B-2 : Erythème persistant

Des macules rouge orangé, parfois infiltrées, aux limites mal circonscrites, succèdent parfois au simple érythème. Ces lésions persistent souvent plusieurs semaines. Elles sont beaucoup plus rares, mais surtout elles

peuvent constituer le premier signe d'une nécrose cutanée au site d'injection. Elles requièrent donc une surveillance accrue ...[21]

La photographie ci-dessous montre la persistance pendant plusieurs semaines d'une plaque érythémateuse et orangée localisée au site d'une injection d'interféron α (9 MUI) dans le cadre d'un mélanome au stade métastatique.



III-B-3 : Décollement bulleux au niveau de zones érythémateuses

L'apparition de bulles au site d'injection semble également être un effet secondaire potentiel de l'interféron ; mais les observations rapportées restent anecdotiques. Dans un cas [22], un patient porteur d'une hépatite C chronique active traitée par interféron α (3 MUI, 3 fois par semaine en injections sous-cutanées) avait présenté, 4 jours après sa 2^{ème} injection, un décollement bulleux au niveau du site injecté (site qui était déjà le siège d'un érythème persistant). Après un arrêt transitoire des injections, leur reprise une dizaine de jours plus tard, avait conduit à la récurrence des lésions avec une aggravation des décollements bulleux. Les auteurs ont parlé de toxidermie bulleuse à l'interféron, du fait de l'imputabilité chronologique et d'une histologie compatible (décollement bulleux intraépidermique associé à une nécrose kératinocytaire et à une exocytose de leucocytes). Le caractère strictement localisé des lésions rend critiquable ce terme de toxidermie, par ailleurs le

mécanisme physiopathologique n'est pas connu et non argumenté par les auteurs, s'agit-il tout simplement d'un état prénécrótico ? Ou d'une authentique dermatose bulleuse localisée ?

Une autre observation de lésions bulleuses au site d'injection a récemment été décrite lors d'un traitement par injections sous-cutanées hebdomadaires d'interféron α pégylé en association à la ribavirine également dans le cadre d'une hépatite C [23]. Dans ce cas, les lésions bulleuses sont survenues après la 7^{ème} injection au niveau de zones érythémateuses. Des tests de réintroduction avec 20 % de la dose de la forme pégylée et 20 % d'un interféron α non pégylé ont reproduit les lésions. Ce cas fait également discuter les problèmes de la physiopathologie : s'agit-il d'une réaction à type d'hypersensibilité retardée à l'interféron ?

Dans notre expérience, nous avons observé, chez un patient, en 1989, la survenue de bulles tendues aux sites d'injection de l'interféron (18 MUI, trois fois par semaine en association au Déticène dans le cadre d'un mélanome stade IIB). A l'arrêt des injections, aucune récurrence n'a été notée. Le mécanisme est resté inexplicé (bulles d'origine traumatique ? immunologique ?).



Dans tous les cas, en pratique, la survenue de décollements vésiculo-bulleux au site d'injection de l'interféron devrait entraîner son arrêt définitif.

III-C : Induration et nodules

Si une induration est relativement fréquente, précoce et souvent associée à un érythème fugace, la survenue d'authentiques nodules douloureux est plus rare [24]. Ces nodules apparaissent le plus souvent entre une semaine à plus d'un mois après l'injection. Ils semblent favorisés par la répétition des injections aux mêmes sites corporels. Les rares histologies réalisées retrouvent des lésions inflammatoires avec un infiltrat périvasculaire superficiel et parfois déjà un début de thrombose des vaisseaux profonds. Ces lésions paraissent donc répondre également à un mécanisme d'activation cytokinique. Ces nodules peuvent s'amender spontanément en 2 à 3 semaines avec un simple traitement symptomatique (cataplasmes locaux et antalgiques systémiques) et surtout le changement du site d'injection. Mais parfois ils évoluent vers des nécroses et ulcérations qui sont des complications beaucoup plus inquiétantes (cf infra). Notons également, que dans certains cas, des nodules douloureux ont pu être la première manifestation de complications infectieuses locales (cf infra).

Photographie de Mme D, en janvier 1989, illustrant la survenue au niveau d'une cuisse d'une induration prénécrétique après injection adjuvante d'interféron α (18 MUI) en association au déticène dans le cadre d'un mélanome métastatique (stade III).



III-D : Lésions scléreuses

Des lésions scléreuses apparaissent aussi parfois localement au site d'injection d'interféron (α et β) [18]. Ces lésions, moins bruyantes, ont une évolution subaiguë voire chronique. Elles s'installent en quelques semaines et persistent parfois jusqu'à plusieurs mois. L'histologie, en règle générale, ne retrouve pas d'infiltrat inflammatoire mais une légère densification des fibres collagène du derme réticulaire. L'explication physiopathogénique n'est pas satisfaisante d'autant que l'on sait que l'interféron γ a une action antiproliférative sur le fibroblaste et inhibe la production de collagène [5, 25, 26]. L'activité « interféron γ » induite par les interférons α et β est probablement moindre dans ces circonstances. Ces lésions correspondent-elles alors à une synthèse accrue de collagène? A une résorption d'un hématome? Ou encore, à un processus cicatriciel aberrant?... Ces questions restent ouvertes. De toute façon, ces lésions ne sont pas gênantes pour le patient et semblent spontanément résolutives en quelques semaines ou mois.

III-E : Mucinose cutanée localisée

En 2002, Bénito-Léon et al. rapportent le cas d'un patient traité par interféron béta-1b pour une sclérose en plaques qui a présenté, un mois après le début des injections, des lésions indolores, érythémateuses et télangiectasiques, non infiltrées situées aux sites des injections [27]. La biopsie réalisée à titre systématique a montré d'importants dépôts intradermiques de mucine et un infiltrat inflammatoire périvasculaire. Les auteurs ont émis l'hypothèse que les dépôts de mucine étaient directement liés aux injections d'interféron. L'interféron β pourrait augmenter dans certains cas le TGF β -1 (transforming growth factor β -1), cytokine qui est connue pour favoriser la prolifération et la différenciation des fibroblastes et l'augmentation de la production de mucine.

Plus récemment, Siewert et al. ont décrit un cas similaire de mucinose localisée au site d'injection d'alfaon-1 dans le cadre du traitement d'une hépatite C chronique active [28].

Dans ces 2 observations, l'aspect clinique n'était pas spécifique de mucinose, et c'est l'histologie qui a permis le diagnostic. L'accumulation accessoire de

mucine a souvent été rapportée dans différentes dermatoses tumorales ou inflammatoires (tumeurs épithéliales ou méenchymateuses... connectivites, granulome annulaire, piqûres d'insecte...etc). Il est donc possible que les dépôts de mucine soient secondaires à l'interféron via l'inflammation locale qu'il entraîne. La pauvreté de la littérature dans ce domaine vient probablement de l'absence de biopsie systématique des plaques érythémateuses ou de l'absence de recherche par colorations spécifiques de la présence de mucine. Mais en pratique, il ne semble pas y avoir d'intérêt à rechercher ces dépôts mucineux puisqu'ils n'ont pas de traduction clinique, et ne modifient pas la poursuite du traitement.

A côté de ces formes localisées de mucinose, on retrouve dans la littérature un seul cas de scléromyxoedème apparu sous interféron [29]. Cet exemple étant isolé, il est volontairement détaillé dans ce chapitre et non au chapitre des effets secondaires systémiques. Il s'agissait d'une femme de 37 ans atteinte d'une sclérose en plaques pour laquelle un traitement par interféron β 1-a avait été débuté en 1999. En 2001, elle présentait des lésions cutanées indurées d'abord localisées au niveau des poignets puis du visage, du thorax, de l'abdomen et des cuisses ; il existait de même de très nombreuses petites papules sur la face d'extension des membres. La biopsie confirmait le diagnostic de mucinose. L'électrophorèse des protéines montrait une immunoglobuline monoclonale IgG lambda en taux faible. Malgré l'arrêt de l'interféron, les lésions persistaient à 4 semaines. Un traitement par immunoglobulines intraveineuses permettait une amélioration significative en 6 semaines. Les auteurs ont rapproché leur observation à celle de Bénito-Léon et al. [27] et ont proposé comme hypothèse physiopathologique la stimulation de la prolifération des fibroblastes et de la synthèse de mucine par l'interféron β via une augmentation du taux de TGF bêta-1. Le rôle de l'interféron dans l'induction de ce cas de scléromyxoedème reste tout à fait critiquable ; le délai d'apparition, l'absence de régression à l'arrêt de l'interféron et l'isolement de ce cas dans la littérature ne peuvent permettre de conclure, et l'association peut tout à fait être fortuite. Mais si des cas de mucinose papuloscléreuse sont parfois associés à des troubles neurologiques, cette observation reste non moins originale puisqu'il semble s'agir du premier cas décrit dans le contexte de sclérose en plaques.

III-F: Nécroses et ulcérations

Les risques de nécrose et d'ulcération dans les suites d'une injection d'interféron sont connus depuis 1989 ; mais depuis, la prévalence de cas isolés ou de petites séries ne cesse d'augmenter (plus de soixante cas ont ainsi été rapportés à ce jour). L'évaluation du risque de leur survenue manque de précision du fait de l'absence d'études prospectives de grande envergure. Néanmoins ce risque paraît rare, dans l'étude prospective de B. Guillot et al. dans une cohorte de 33 patients traités par de faibles doses d'interféron α (3 MUI x 3 / semaine pendant 18 mois) dans le cadre d'un mélanome stade I (avec un indice de Breslow > 1,5 mm), 87% des patients ont eu une manifestation secondaire cutanée mais aucun n'a présenté de nécrose ou d'ulcération [30]. Ce risque est aussi difficilement appréciable pour l'interféron β , mais il serait un peu plus fréquent ; les estimations variant de moins de 1% à 20% : dans l'étude rétrospective de Elgart et al. 6 patients sur 100 traités par interféron β -1b dans le cadre d'une sclérose en plaque ont présenté une ulcération au site d'injection [31]; dans l'étude de Webster et al. cet effet secondaire a été observé 6 fois dans une cohorte de 400 patients [32]... En revanche, il n'y a jamais eu, à notre connaissance, de cas de nécrose ou d'ulcération rapportés avec l'interféron γ .

Ces lésions peuvent survenir indifféremment chez l'homme ou chez la femme et ne semblent pas liées à l'âge non plus. Elles ont été décrites après des injections sous-cutanées mais aussi intramusculaires d'interféron [33] et quel que soit le type d'interféron α (2-a ; 2-b ; formes pégylées) et β (1-a et 1-b) [34-35-36-37]. Les localisations décrites le plus fréquemment sont l'abdomen et les faces antérieures de cuisses, mais des localisations au niveau des bras ont aussi été relatées. Aucune pathologie, pour laquelle l'interféron a été prescrit, n'est préférentiellement associée au risque de survenue de nécrose cutanée : en effet de telles observations ont été rapportées dans le contexte de mélanome, d'hépatite B ou C, de leucémie à tricholeucocytes, de leucémie myéloïde chronique, de carcinome rénal, de maladie de Kaposi liée au VIH ou encore de sclérose en plaques.

Le délai d'apparition est variable, souvent 2 à 3 mois après le début du traitement (avec des extrêmes allant d'une semaine à plusieurs années). Il n'y a habituellement pas de corrélation avec la dose journalière d'interféron [38], son rythme d'administration ni sa dose cumulée, bien que certaines observations soient contradictoires : dans une série de 38 patients porteurs de sarcome de Kaposi traités par interféron β à fortes doses (entre 90 MUI et 180 MUI/jour), le délai de survenue de la nécrose était d'autant plus court que la dose était élevée [39].

La présentation clinique est assez stéréotypée : la lésion débute au site d'une injection, par un érythème violacé induré ou un nodule rouge orangé douloureux et en quelques jours devient le siège d'une plaque noirâtre escarrotique et sèche, bien limitée de quelques millimètres à plus de 10 cm. En s'éliminant, la « plaque noire » laisse place à une ulcération atone plus ou moins creusante avec des bords inflammatoires, violacés ou livédoïdes. L'aspect des lésions est parfois proche de celui observé avec les antivitaminés K.

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

Quand une histologie est pratiquée, en bordure de l'ulcération, on retrouve souvent un infiltrat mixte lymphocytaire, neutrophilique et histiocytaire du derme superficiel et profond. Si la biopsie est assez profonde, elle peut mettre en évidence des thromboses des veinules profondes mais dans la majorité des cas il n'y a pas de signe de vascularite.

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

- **Une action pharmacologique directe de l'interféron sur la paroi vasculaire** : les interférons, selon Webster [32], seraient en théorie capables de stimuler la prolifération des cellules endothéliales par augmentation de la production d'interleukine 1 et de là obstruer la lumière du vaisseau. Parallèlement, il existerait une toxicité directe de l'interféron sur l'endothélium vasculaire et les dommages cellulaires pourraient aussi aboutir à l'occlusion des vaisseaux ; cette toxicité serait, de plus, accrue en cas de

répétition des injections aux mêmes endroits (par augmentation des concentrations locales en interféron).

- **Une mauvaise résorption de l'interféron** pourrait également être en cause : Bérard et al. évoquent dans leur observation une mauvaise résorption de l'interféron β [40]; en effet, leurs patients réalisaient toujours leurs injections dans la région abdominale mais aucune preuve histologique de ce mécanisme n'a pu être apportée.

- **Le phénomène de Nicolau** est une autre hypothèse soutenue par Rasokat et al : l'injection intra-artériolaire d'interféron réaliserait une véritable embolie médicamenteuse «embolia cutis medicamentosa» comme avaient été décrits, il y a plus de 80 ans, les accidents d'injection de bismuth au cours de la syphilis. Cette embolie médicamenteuse serait ainsi responsable d'une douleur à l'injection et d'une dermite livédoïde secondairement nécrotique. Elle serait plus le fait d'injections intramusculaires malencontreuses que d'injections sous-cutanées. Cette hypothèse est confortée par le fait que plusieurs cas ont été observés chez des patients réalisant eux-mêmes leurs injections, avec parfois des récurrences, mais que la reprise des injections par une infirmière diplômée ne s'était, elle, jamais compliquée de rechute [41].

- **Un mécanisme thrombotique** peut également être suspecté : plusieurs arguments vont dans ce sens : la présence de thrombi veineux dermiques ou hypodermiques sur des coupes histologiques et la survenue de cas de phlébites ou encore d'accidents vasculaires liés à l'interféron (cf infra). De plus, des états procoagulants latents ont en effet été rapportés à plusieurs reprises. Le premier auteur à avoir souligné la responsabilité de la thrombose dans le cas de la nécrose cutanée induite par l'interféron, a été Cnudde [42] : il a en effet décrit la survenue d'une nécrose cutanée chez un patient atteint d'un sarcome de Kaposi recevant de l'interféron α alors qu'il était porteur d'un déficit congénital en antithrombine. Parallèlement, Plurien et al. ont détecté une résistance à la protéine C activée chez un patient présentant une

nécrose cutanée secondaire à l'interféron α (traitement qui avait été institué pour une maladie de Kaposi liée au SIDA) [43]. De même un état d'hyperagrégabilité plaquettaire a été retrouvé à plusieurs reprises par Elgart et al. lors de la survenue d'ulcérations cutanées chez des patients traités par interféron β -1b dans le cadre de scléroses en plaques [31]. La recherche de facteurs de thrombophilie serait donc essentielle en cas de survenue de nécrose ou d'ulcération car ils seraient sinon un facteur déclenchant, du moins un facteur favorisant que ce soit un déficit en protéine C ou S, en antithrombine, une résistance à la protéine C activée, une mutation du facteur II (polymorphisme G20210A du gène de la prothrombine), une hyperagrégabilité plaquettaire, un anticorps anticardioline, ou encore un anticoagulant circulant.

- Albani a également incriminé **la technique de préparation de l'injectât** en rappelant le cas d'une patiente qui présentait des nécroses cutanées locales à chaque site d'injection [44] ; cette patiente s'injectait le mélange lyophilisat solvant alors qu'il sortait à peine du réfrigérateur ; les nécroses ont cessé dès lors qu'elle eut changé la méthode en injectant une préparation réchauffée à température ambiante. Cette observation reste, néanmoins, imprécise car elle ne mentionne pas l'existence ou non d'une cryoglobuline, d'un cryofibrinogène ou encore d'agglutines froides. Le cas de Touraud et al. est beaucoup plus explicite en relatant l'existence d'une cryoglobulinémie mixte de type III dans une observation semblable [45].

- **Le rôle d'une hypersensibilité retardée (réaction de type IV dans la classification de Gell et Coombs)** reste controversé, si en théorie le concept intellectuel est satisfaisant (la répétition des injections aux mêmes endroits entraîne, par la persistance d'antigènes, une immunisation locale) il semble que dans la pratique ce mécanisme soit rarement impliqué : en effet, il n'y a souvent pas de récurrence de nécrose, malgré la poursuite du traitement ; les patch-tests, les prick-tests et les intradermo-réactions à l'interféron sont presque toujours négatifs. Deux observations viennent néanmoins nuancer ces propos : une réaction d'hypersensibilité (de type IV) reste possible avec

les molécules adjuvantes de l'interféron : un cas a décrit une hypersensibilité aux polysorbates (conservateur) [46] et un autre, à la chaîne de polyéthylène-glycol que l'on retrouve aujourd'hui dans les formes pégylées d'interféron [47].

- **Enfin un phénomène d'Arthus** ne peut être envisagé que dans les rares formes où l'histologie montre une vascularite associée ; il s'agit alors, dans ces cas, davantage de vascularites nécrosantes que de nécroses primitives [48-49].

La morbidité de ces lésions est liée à la durée de cicatrisation qui est longue (4 à 6 mois). L'évolution spontanée se fait en effet vers une guérison lente et torpide avec une sanction cicatricielle majeure. Un cas de carcinome spinocellulaire a été rapporté sur le site d'une ulcération cutanée qui était secondaire à une injection d'interféron β dans le cadre d'une sclérose en plaques [50] : dans ce cas, il n'est pas sûr que l'interféron soit imputable directement, mais peut-être l'est-il indirectement par la chronicité de l'ulcération qu'il a induite et qui a fait le lit de ce carcinome ; quoique la latence d'apparition soit courte (3 ans) et reste discutable? ...

Le traitement curatif est avant tout médical associant des soins infirmiers réguliers et adaptés, à un traitement antalgique équilibré. Parfois une déterision chirurgicale, plus ou moins suivie d'une greffe, est nécessaire pour hâter le processus de cicatrisation. En cas de surinfection patente, une antibiothérapie adaptée sera prescrite [51]. La survenue d'une nécrose ou d'une ulcération ne contre-indique pas, en principe, la poursuite de l'interféron avec néanmoins une réserve puisque des cas de nécroses multiples aux différents sites d'injection ont été décrits, obligeant dans ces cas précis à l'arrêt définitif du traitement [41].

Le traitement préventif découle des données physiopathologiques : il repose sur un bon apprentissage des auto-injections, un changement régulier des sites d'injection, une injection du produit reconstitué à température ambiante, une vigilance accrue des lésions à risque (érythème persistant, nodules douloureux), la recherche d'un facteur de thrombophilie et le cas

échéant son traitement et enfin l'arrêt de tout facteur altérant la microcirculation cutanée (tabac, β -bloquants, DHE etc...).

L'observation et les illustrations photographiques de Mme D empruntées aux archives de notre service illustrent les principales étapes du processus nécrotique :

En avril 1988, Mme D était opérée d'un mélanome de la face postérieure de la jambe gauche avec un Breslow à 8,8mm et un niveau de Clark à IV.

En septembre, devant une récurrence inguinale gauche, un curage ganglionnaire était effectué et un traitement adjuvant protocolaire par interféron 18 MUI, 3 fois par semaine en association à des cures mensuelles de Deticène était débuté. 7 mois après le début du traitement, une lésion violacée infiltrée suspecte survenait au niveau de la cuisse droite (1^{ère} photographie). Malgré le changement de site des injections, l'évolution locale était défavorable avec apparition secondairement d'une plaque noire de nécrose qui après déterision chirurgicale donnait une vaste ulcération aux bords inflammatoires (2^{ème} cliché). Il faudra 3 mois de soins locaux réguliers pour obtenir une cicatrisation satisfaisante. Parallèlement l'interféron sera poursuivi durant tout le temps des soins infirmiers.

(NB : les facteurs de thrombophilie n'étaient pas bien documentés à cette époque et de ce fait n'ont pas été recherchés).





III-G : Panniculites cytophagiques

Il semble que l'interféron puisse également être à l'origine d'authentiques dermohypodermes : 5 cas ont en effet été rapportés dans quatre posters [52-53-54-55] et un seul article scientifique ne les a à notre connaissance décrits [56]. Dans ces 6 cas, la lésion est survenue au site d'injection sous-cutanée d'interféron β (dans 5 cas) et α (dans un cas), en moyenne quelques semaines après le début du traitement (4 ans dans un cas), sous forme de placard érythémateux inflammatoire fébrile «pseudo-érysipéloïde» ou sous forme de pseudo-nouures. L'IRM, réalisée dans 2 cas, a retrouvé un aspect d'adiponécrose avec un épaissement des fascias profonds et un œdème des muscles adjacents. Dans tous les cas, la biopsie profonde a montré une panniculite lobulaire cytophagique avec fibrose septale. L'évolution a été favorable pour chaque cas avec l'arrêt momentané des injections, le débridement chirurgical dans 2 cas et la mise sous corticoïdes dans un cas. La reprise de l'interféron n'a été possible que dans 2 cas, et non documentée dans un cas.

Il est difficile à travers ces 6 cas anecdotiques de «tirer des conclusions», il est possible que ces lésions s'intègrent au sens large dans le chapitre des ulcérations et nécroses. En effet, ces dermohypodermes ont probablement été biopsiées à un stade précoce et leur évolution spontanée aurait peut-être conduit à une nécrose et une ulcération. Par ailleurs toutes les ulcérations et nécroses décrites dans la littérature ne sont pas biopsiées et certaines pourraient être d'authentiques panniculites. Comme il a déjà été décrit plus haut, plusieurs

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

III-H : Pyoderma gangrenosum et pyoderma granulomateux superficiel

Seules trois observations de pyoderma gangrenosum dans les suites d'injection d'interféron ont été décrites. Dans les trois cas, la lésion est survenue dans les deux premiers mois d'un traitement par interféron α (prescrit dans le cadre d'un sarcome de Kaposi ou d'un syndrome myéloprolifératif), au niveau d'un site d'injection [57]. Les lésions cliniques ont été décrites comme des lésions douloureuses prenant initialement un aspect de papule violacée ou de pustule dans un contexte de fièvre élevée avec altération de l'état général. Ces lésions se sont aggravées rapidement donnant l'aspect d'une vaste ulcération (jusqu'à 16 cm dans un cas), avec une zone centrale plus ou moins bourgeonnante et nécrotique et une bordure surélevée minée de clapiers purulents. Dans tous les cas, l'histologie est restée compatible avec le diagnostic en montrant des abcès stériles, un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles et des altérations vasculaires à type de thrombose au sein de zones nécrotiques. L'évolution après arrêt de l'interféron et sous traitements stéroïdes (+/- associés à d'autres immunosuppresseurs) a été favorable en quelques semaines pour chaque cas.

Si le diagnostic de pyoderma gangrenosum ne fait pas de doute, l'imputabilité de l'interféron reste discutable. En effet, cette dermatose neutrophilique survient préférentiellement sur «certains terrains» et notamment dans le cadre de syndrome myéloprolifératif ou d'autres néoplasies comme dans ces trois cas. La survenue de

la lésion au site d'injection, pourrait alors être interprétée comme un phénomène de Köebner qui est bien connu dans le pyoderma gangrenosum. Néanmoins il ne peut être exclu que l'interféron par le biais d'activation cytokinique en cascade entraîne un chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et soit directement ou en partie responsable de la lésion. Le faible nombre de cas rapportés ne permet pas de prendre position. En pratique, il semble prudent d'arrêter définitivement l'interféron et de traiter cette dermatose neutrophilique avec les traitements usuels.

De la même manière, nous avons pu observer dans le service un cas de pyoderma gangrenosum chez une femme de 69 ans qui était suivie en hématologie pour une leucémie myéloïde chronique traitée par interféron α . 6 mois après le début des injections, elle a présenté au site d'injection une papule érythémateuse infiltrée qui s'est rapidement transformée en une vaste ulcération (quasi-circonférentielle) de la cuisse droite. Les aspects clinique et histologique étaient très en faveur du diagnostic de pyoderma gangrenosum. Un traitement par bolus de 500 mg de solumédrol relayé par une corticothérapie orale a permis une guérison des lésions en 6 mois.

La première photographie illustre l'évolution après un mois de traitement. La seconde montre la lésion presque cicatrisée à 5 mois.





Parallèlement, ont été décrits deux cas de pyoderma granulomateux superficiels qui méritent d'être soulignés dans ce chapitre du fait de la ressemblance avec le pyoderma gangrenosum [58]. Le premier cas concernait un homme de 55 ans traité par interféron α (9 MUI / j) pour un carcinome rénal métastatique et le second, un homme de 45 ans également traité par interféron α (18 MUI x 3 / semaine) dans le cadre d'un mélanome avec localisations secondaires ganglionnaires et pulmonaires. Ces deux patients ont présenté au site d'injection (au niveau de la cuisse pour l'un et de la région hypogastrique pour l'autre), environ 9 mois après le début du traitement, une lésion indolore érythémateuse et infiltrée évoluant pour le premier vers une plaque érythémato-violacée avec une bordure végétante et pour l'autre vers une ulcération superficielle fibrino-nécrotique aux contours circlinés. Dans les deux cas, l'histologie a montré la présence de granulomes au sein du derme papillaire et réticulaire, avec au centre un infiltrat de polynucléaires neutrophiles nécrotiques, et en périphérie une première couronne d'histiocytes et de cellules géantes, puis une seconde couronne faite de lymphocytes. Aucun corps étranger n'a été visualisé, de même le diagnostic de sarcoïdose a été exclu ; il n'a pas été non plus mis en évidence de bactéries en culture : le diagnostic de pyoderma granulomateux superficiel a donc été retenu. Après arrêt de l'immunothérapie, la réalisation de soins locaux et pour le deuxième cas, l'injection intralésionnelle de corticoïdes, les lésions se sont amendées.

Du fait d'un pronostic spontanément plus favorable du pyoderma granulomateux par rapport au pyoderma gangrenosum, la reprise de l'interféron a

été tentée dans les deux cas, avec malheureusement une rechute des lésions à chaque tentative.

L'amélioration des lésions à l'arrêt de l'interféron et leur récurrence à la reprise de ce dernier pourraient plaider en faveur de la responsabilité de l'interféron dans la genèse de ces cas de pyoderma granulomateux superficiels. Là aussi, la littérature est trop pauvre pour tirer de telles conclusions. Mais ces cas restent très intéressants ; les pyoderma granulomateux superficiels, d'individualisation récente (1988), restent assez rarement décrits en règle générale ; ils surviennent le plus souvent sans contexte particulier et ont une évolution bien que bénigne souvent plus longue que les pyoderma gangrenosum. Ces deux observations se distingueraient donc des formes classiques par leur «aspect induit» (par l'interféron) et leur évolution plus courte.

Néanmoins ces lésions semblent extrêmement rares après injection d'interféron et leurs diagnostics différentiels doivent être éliminés : comme le granulome à corps étrangers (fragments d'aiguille par exemple), la vasculite granulomateuse, les granulomes sarcoïdiques ou encore des infections cutanées telles que les infections à mycobactéries ou certaines mycoses profondes.

III-I : Lésions infectieuses locales

Les complications infectieuses locales au site d'injection de l'interféron ne sont pratiquement jamais décrites dans la littérature, probablement du fait de la banalité des érysipèles et des abcès à pyogènes. Cependant, elles doivent probablement être assez rares en pratique courante, du moins théoriquement, du fait des propriétés antivirales et immunostimulatrices de l'interféron (activation des macrophages, des lymphocytes T CD4+ TH1 etc ...), en revanche ce risque pourrait être majoré en cas de neutropénie induite par l'interféron. En pratique, l'utilisation d'aiguille à usage unique et une désinfection soignée du site d'injection minimiseront ces risques infectieux.

Un cas isolé d'abcès sous-cutané à *mycobacterium avium-intracellulare* a été rapporté en 1996 [59]. Il s'agissait d'une femme de 32 ans suivie pour un lymphome T CD4+ épidermotrope secondairement transformé. Son traitement a consisté en

une splénectomie, une faible corticothérapie (prednisone 10 mg/j) et des injections d'interféron α (qui ont été arrêtées prématurément au bout d'un an du fait d'un syndrome fébrile irréductible). 11 mois après son arrêt, de violentes douleurs de hanche pulsatiles ont conduit au diagnostic d'abcès profond. Le drainage et les examens bactériologiques ont affirmé le diagnostic d'abcès à *mycobacterium avium-intracellulare*. Si les mycobactéries atypiques sont présentes dans l'environnement (sols, poussières, produits laitiers, animaux, eau du robinet...), elles peuvent alors être présentes sur la peau. Dans ce cas, il s'agit probablement d'un défaut de désinfection de la peau et d'une inoculation par l'injection plus que d'une responsabilité de l'interféron lui-même. Notons cependant, l'originalité de cette observation où il s'agissait d'une atteinte localisée à *mycobacterium avium-intracellulare*, ce qui est rare en pratique (moins de 20 publications), puisqu'il s'agit le plus souvent d'infection généralisée (pulmonaire, digestive, hépatosplénique ganglionnaire, articulaire et ou sanguine), secondaire à une dissémination hématogène.

III-J : Vascularites au site d'injection

De rares cas de vascularites localisées au site d'injection de l'interféron α ont été décrits [60-61]. Pour chaque cas, l'interféron était prescrit dans le cadre du traitement d'une hépatite C chronique active en association à la ribavirine. Le délai de survenue des lésions variait entre 2 et 6 semaines. Cliniquement les lésions étaient situées initialement aux zones injectées et pouvaient être polymorphes prenant l'aspect de papules, de purpura ou encore d'ulcérations. Enfin le diagnostic était pour chacun des cas affirmé par la biopsie (avec un infiltrat polymorphe périvasculaire, une leucocytoclasie et une dégénérescence fibrinoïde des parois des vaisseaux du derme).

Si des manifestations cutanées à type de vascularite (associée ou non à une cryoglobulinémie) ont été décrites lors d'une infection chronique à VHC en dehors de toute immunothérapie, la localisation élective des lésions au site d'injection rend probable la responsabilité de l'interféron. L'hypothèse d'une hypersensibilité locale de type III à l'interféron peut être envisagée (phénomène d'Arthus) : des anticorps circulants pourraient se lier à l'antigène que représente l'interféron,

précipiter au niveau de la paroi des vaisseaux et entraîner secondairement leur destruction. Néanmoins le rôle du virus de l'hépatite C et d'une éventuelle cryoglobulinémie n'est pas déterminé (facteur aggravant ?) ; de ce fait, il semble raisonnable d'en rechercher la présence lors de telles manifestations. La conduite à tenir que l'on peut proposer lors de telle vascularite est un arrêt définitif de l'interféron. Une courte corticothérapie systémique pourra se discuter dans certains cas.

III-K : Eczéma localisé

En poursuivant dans le domaine des réactions immunoallergiques, des cas de lésions eczématiformes ont également été décrits au site d'injection d'interféron α . Ce chapitre sera plus largement abordé dans la cinquième partie de cette thèse. Mais déjà on insistera sur l'extrême rareté des réactions à type d'hypersensibilité retardée, mais néanmoins on conseillera la réalisation de patch-tests, de prick-tests et d'intradermoréaction à l'interféron ainsi que la réalisation d'une batterie standard et orientée sur les antiseptiques.

La photographie ci-dessous montre une plaque eczématiforme localisée au site d'injection d'interféron α dans un contexte de mélanome métastatique.



III-L : Dépilation au site d'injection

Là aussi, nous ne ferons que citer cet effet indésirable qui sera plus amplement détaillé au chapitre «atteinte des phanères» dans la quatrième partie de ce travail.

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

Notre quatrième partie, va s'attarder maintenant sur les manifestations dermatologiques systémiques et non immunologiques secondaires à l'interféron.

IV] MANIFESTATIONS CUTANÉES SYSTÉMIQUES (NON IMMUNOLOGIQUES) SECONDAIRES AU TRAITEMENT PAR INTERFERON

IV-A : Symptômes généraux

IV-A-1 : Prurit

Un prurit généralisé est très fréquemment retrouvé à l'interrogatoire. Mais sa fréquence reste difficile à évaluer, car si de nombreux articles en rapportent l'existence, seul un petit nombre de séries l'ont chiffrée. L'étude rétrospective de Takeshi Okanoue et al. a retrouvé sur 677 patients traités par interféron α pour une hépatite C chronique active, un prurit isolé chez 69 patients (10,3 %) et un prurit associé à un rash chez 86 autres (12,9 %), soit environ 23 % des patients au total [62]. Il semble aussi fréquent pour l'interféron α que pour sa forme pégylée : l'étude de Mann et al retrouve des résultats superposables en terme de fréquence : un prurit était retrouvé chez 29 % des patients traités par de fortes doses d'interféron pégylé et ribavirine

dans le cadre d'une hépatite C chronique active, chez 26 % des patients traités avec la même association thérapeutique, mais avec des doses plus faibles d'interféron pégylé, et enfin chez 28 % des patients traités par interféron α et ribavirine [63]. D'autres études notamment celle de Manjon-Haces et al. retrouvent une fréquence du prurit beaucoup moins élevée et la chiffreraient aux alentours de 2 à 5 % [64] : néanmoins le prurit est un signe subjectif, avec une intensité variable et donc difficile à quantifier. Il semble que dans ces dernières études, ne soient pris en compte que les prurits assez sévères avec lésions de grattage (Mann retrouve 4 cas de prurigo parmi les 210 patients traités par interféron α et ribavirine). Le prurit est également retrouvé fréquemment dans le traitement par interféron α pour d'autres pathologies : dans l'étude prospective de Guillot et al. le prurit surviendrait seul chez 10 % et associé à un rash chez 20 % des patients traités par de faibles doses d'interféron α dans le cadre du traitement adjuvant du mélanome stade IIA et IIB [30]. Ainsi, il est difficile de voir l'impact de la ribavirine sur la fréquence du prurit lorsqu'elle est associée à l'interféron (même si la ribavirine est connue pour engendrer à elle seule un prurit). Enfin le prurit est également un effet indésirable de l'interféron β rapporté au cours du traitement de la sclérose en plaques [65], peut être dans une proportion moindre, mais sans étude à l'appui pour l'affirmer.

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

Il est souvent peu intense (rarement sont rapportées des lésions de grattage) et souvent sans répercussion sur la vie quotidienne des patients. En cas de prurit intense, il semble raisonnable de ne pas méconnaître une autre cause et notamment de voir si la pathologie pour lequel l'interféron a été prescrit, n'est pas mal «contrôlée» : syndrome myéloprolifératif, cholestase dans le cadre d'une hépatite virale ou de métastases hépatiques compressives ou encore dysthyroïdie induite par l'interféron...

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

Si le prurit est aggravé par la xérose cutanée qui lui est souvent associée, les mécanismes physiopathologiques engendrant le prurit restent

mal expliqués, par quelle(s) voie(s) cytokinique(s) l'interféron induit-il ce prurit ? Est-ce par le biais d'une histaminolibération (qui semble exister en conditions expérimentales : l'interféron α entraînerait une libération d'histamine par les polynucléaires basophiles [6]) ? Mais existe-t'il également une susceptibilité individuelle prédisposante ?

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

IV-A-2 : La xérose cutanée

Une xérose cutanée est également très fréquente, elle est rarement une plainte émanant des patients, sauf lorsqu'elle aggrave un prurit. Il s'agit davantage d'une constatation que d'une dermatose à part entière. Elle est décrite avec les différentes formes d'interféron. Là aussi, la fréquence exacte ne peut être déterminée, elle semble quasi constante avec des degrés variables [30 ; 63], mais les formes sévères n'excéderaient pas 10 % des cas et seraient l'apanage des sujets atopiques. Aucun cas d'état ichtyosiforme induit par l'interféron n'a été mentionné dans la littérature à notre connaissance.

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

IV-A-3 : La photosensibilité

Si plusieurs observations de photosensibilité dans le cadre de lupus induits par l'interféron ont été rapportées, en pratique peu de cas de photosensibilité isolée sont décrits dans la littérature. S'agit-il alors d'un phénomène rare ? ou inversement trop banal pour être cité. Dans l'étude prospective de Guillot, sur la cohorte de 33 patients traités par interféron α en adjuvant dans le mélanome, 3 patients avaient déjà comme antécédent (avant traitement) une photosensibilité, et seul un patient (dont on ne sait pas s'il appartenait au groupe précédent), a développé un eczéma photodistribué [30].

Dans notre expérience personnelle (dans le suivi des mélanomes traités en adjuvant), la photosensibilité apparaît être un phénomène très rare. Peut-être, cette remarque est-elle biaisée du fait d'une «surprotection solaire» (exposition moindre et meilleure utilisation des photoprotecteurs) chez les patients aux antécédents de mélanome ?...

Des eczémas photodistribués ont également été rapportés au cours du traitement de l'hépatite C, en association à la ribavirine [66]. Mais ici encore, l'imputabilité de l'interféron est difficile à affirmer d'autant que la ribavirine, à elle seule est connue pour être photosensibilisante [67].

Parodi et al. ont de même décrit un cas de dermatite actinique chronique déclenchée après traitement par interféron α naturel [68].

Des données d'exploration photobiologique seraient nécessaires (détermination de la DEM, phototests en UVA, photoépidermotests...) pour préciser tous ces cas de photosensibilité.

Dans tous les cas, il semble s'agir davantage d'une photoallergie que d'une phototoxicité : puisque qu'il ne semble pas y avoir d'effet-dose, qu'il existe un temps de latence et que les lésions sont souvent décrites comme eczématiformes.

Les explications physiopathologiques ne restent qu'hypothétiques : l'interféron α pourrait être responsable d'une réaction inappropriée d'activation des lymphocytes T conduisant à une réponse anormale ou exagérée à un rayonnement solaire.

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

A part, on rappellera que l'interféron α est parfois utilisé en association à la PUVAthérapie dans le traitement des lymphomes cutanés T épidermotropes et que la tolérance reste bonne dans la majorité des cas. Dans ces situations, les accidents de photosensibilité décrits sont davantage d'ordre toxique qu'allergique ; probablement du fait d'une susceptibilité majorée par le lymphome sous-jacent.

IV-A-4 : Exacerbation d'herpès labial

Dans plusieurs observations, il a été mentionné un risque d'exacerbation d'herpès labial au cours d'un traitement par interféron [20]. L'étude prospective de phase II et III de l'interféron $\alpha 2A$ dans le traitement de tumeurs solides et d'hémopathies retrouve sur 1019 patients suivis, une soixantaine de patients présentant des récurrences plus fréquentes d'herpès labial (soit environ 5 %) [12]. Certains expliqueraient cette constatation par l'hyperthermie induite lors du syndrome pseudogrippal. En fait, aucun argument valable ne peut incriminer le rôle inducteur de l'interféron dans ces manifestations, du fait d'une très grande fréquence des récurrences herpétiques dans la population générale, fréquence qui est encore plus importante chez les immunodéprimés (comme chez ces sujets atteints d'hémopathie ou de néoplasie). De plus il est assez difficile de concevoir un tel risque pour l'interféron qui est connu pour avoir une activité antivirale... Un cas de kératite herpétique aurait même été traité avec succès par interféron α [69]. Et s'il semble exister des mécanismes de résistance acquis des virus herpétiques aux molécules d'interféron [69]; cela n'explique de toute façon pas un risque proinfectieux (viral) de ces molécules.

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

IV-A-5 : Troubles pigmentaires

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

Les hyperpigmentations diffuses peuvent être observées dans différentes pathologies telles que l'hémochromatose, la maladie d'Addison, le mélanome métastatique ou encore certaines maladies carencielles etc...ou être induites par différents médicaments : oestroprogestatifs, cyclophosphamide, bléomycine, antipaludéens de synthèse, sels d'or etc... les cas induits par l'interféron en revanche restent exceptionnels : seulement 2 cas semblent avoir été décrits dans la littérature [70] : le 1^{er} cas concernait une patiente de 47 ans de race noire porteuse d'une hépatite C chronique

active pour laquelle une bithérapie par interféron α (3 MUI / j pendant 48 semaines) et ribavirine (1200 mg / j pendant les 24 premières semaines) avait été prescrite. 9 mois après le début de traitement étaient apparues des zones hyperpigmentées et indolores au niveau de la langue, du cou et des ongles. La biopsie de la langue montrait un grand nombre de mélanophages chargés de mélanine et une légère augmentation du nombre de mélanocytes confirmée en immunohistochimie avec les anticorps monoclonaux marquant les antigènes de différenciation mélanocytaire (MART-1 ; Melan-A). 2 ans après l'arrêt de traitement, les zones hyperpigmentées avaient presque totalement disparu. Le 2^{ème} cas, concernait un homme de 47 ans d'origine hindoue, également traité par interféron α (initialement 3 MUI / j) et ribavirine pour une hépatite C chronique. 5 mois après le début du traitement, étaient apparues des macules hyperpigmentées de petite taille de la langue, du dos, des bras, des jambes et de l'abdomen. L'intensité des lésions pigmentées commençait à diminuer lors de l'espacement des injections à 3 fois / semaine. Dans ces deux observations, toutes les autres causes d'hyperpigmentation avaient été éliminées.

La relation entre l'interféron et ces troubles pigmentaires semble nettement établie : les lésions sont apparues plusieurs mois après le début du traitement, ont commencé à régresser lors de l'espacement des doses et ont totalement disparu à l'arrêt. Dans le 1^{er} cas, la ribavirine avait été arrêtée avant l'apparition des lésions, ce qui tend ainsi à exclure sa responsabilité.

Pour expliquer ce phénomène, l'hypothèse suivante peut être avancée : les interférons sont capables de moduler et d'augmenter l'expression des récepteurs de α MSH à la surface des mélanocytes et donc d'augmenter la production d'eumélanine ; mais ce mécanisme ne surviendrait qu'après une certaine durée et une certaine dose d'interféron administrée. D'autres facteurs doivent probablement intervenir pour expliquer la rareté des cas observés et la distribution des lésions : y a t'il une prédisposition génétique ? Les deux patients décrits avaient en commun un phototype de type V.

Devant la rareté des cas, il est difficile de proposer une conduite à tenir ; néanmoins, ces lésions semblent bénignes et asymptomatiques, d'apparition

retardée, réversibles, ne nécessitant aucun traitement particulier, et autorisant la poursuite de l'interféron.

A coté, ont été décrits des cas d'érythème pigmenté fixe, qui sont de mécanismes probablement différents et qui seront abordés au chapitre des «toxidermies».

IV-A-6 : Toxidermies secondaires à l'interféron

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

IV-A-6-a : Les rashes cutanés

La survenue de rashes cutanés liés aux interférons semble assez fréquente, elle est mieux documentée pour l'interféron α que pour l'interféron β ; des cas commencent à être rapportés avec la forme pégylée de l'interféron α [71]. La fréquence serait estimée entre de 5 % et 10 % des patients traités selon les séries. Elle serait majorée lors du traitement des hépatites virales chroniques, surtout lors de l'association à la ribavirine [72]. On ne retrouve pas d'effet dose-dépendant.

Toyofuku et al. décrivent six cas de rash cutané (cliniquement différents) observés au cours d'un traitement par interféron α prescrit pour une hépatite C chronique active [73] : les aspects cliniques peuvent en effet être polymorphes prenant l'aspect d'un rash eczématiforme, un exanthème maculeux, papuleux, maculopapuleux voire pseudo-urticarien, vésiculopapuleux ou encore maculopurpurique. Les lésions sont souvent prurigineuses. En règle générale, il n'y a pas de signes muqueux, ni signes généraux (hormis parfois un léger fébricule). Les lésions surviennent entre 7 et 14 jours après le début du traitement.

Les histologies, quand elles sont réalisées, sont souvent compatibles avec une toxidermie en montrant des lésions de nécrose kératinocytaire,

une vacuolisation de la membrane basale, un œdème du derme et un infiltrat inflammatoire avec parfois une exocytose lymphocytaire.

L'évolution est souvent bénigne. Dans la série de Toyofuku, les lésions se sont spontanément amendées, malgré la poursuite de l'interféron. Mais il semble que le plus souvent, l'arrêt de ce dernier s'impose.

Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas très clairs, mais ils sont probablement multiples pour expliquer ces différences de profil évolutif : mécanismes toxiques? mécanismes immunoallergiques médiés par les lymphocytes T?

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

Des toxidermies imputables à la molécule de polyéthylène glycol de la forme pégylée d'interféron α , ont également été rapportées. Dans 3 cas, l'imputabilité de la molécule de PEG était affirmée par la positivité des patch-tests aux PEG-IFN α 2b et PEG-IFN α 2a et la négativité de ceux aux formes natives d'interféron (IFN α 2b et IFN α 2a) [74]. Dans 2 autres cas, les réinjections d'interféron standard α 2a et α 2b n'entraînaient pas de réaction cutanée [75]. Ainsi dans certains cas, il n'existerait pas de réaction croisée entre le PEG-IFN et les interférons.

En pratique, en cas de rash cutané, le traitement doit être interrompu et un traitement symptomatique (émollients et antihistaminiques) peut être prescrit. Il semble intéressant de prévoir à distance des tests épicutanés, IDR et tests de réintroduction avec différentes formulations d'interféron (α 2a ; α 2b ; forme pégylée par exemple) afin de voir les possibilités de reprise du traitement.

NB : Des rashes cutanés imputables uniquement à la ribavirine ont été décrits lors de la bithérapie interféron-ribavirine pour une hépatite C chronique [76]. En cas d'éruption cutanée avec un tel traitement, les 2

médicaments devront être interrompus. L'enquête pharmacologique permettra parfois d'incriminer le médicament responsable.

IV-A-6-b : Erythème pigmenté fixe

Seuls deux cas d'érythème pigmenté fixe semblent avoir été décrits dans la littérature. L'équipe de Sidhu-Malik et al. est la première à rapporter le cas d'un homme de 54 ans traité avec une forme pégylée d'interféron α et ribavirine pour une hépatite C chronique active [77]. Dans les premières semaines de traitement, le patient a vu se développer, aux sites d'injection, des lésions inflammatoires et à distance (front, cuisses et creux poplités) des lésions arrondies, rouges, de 2 à 3 cm, bien délimitées et discrètement infiltrées. Au moment de chaque injection, ces lésions se «réactivaient» et rougissaient de nouveau et à distance tendaient à s'atténuer et devenir hyperpigmentées. De nouvelles lésions pouvaient apparaître parfois. La biopsie réalisée sur un élément était très en faveur de diagnostic d'érythème pigmenté fixe en montrant une nécrose kératinocytaire, une vacuolisation de la membrane basale, un infiltrat de cellules mononuclées et des mélanophages dans le derme papillaire. 2 mois après l'arrêt du traitement, les lésions avaient perdu leur caractère infiltré et la pigmentation s'atténuait. Aucune nouvelle lésion n'était bien sûr réapparue.

Le 2^{ème} cas, plus récent, est similaire mais est décrit avec l'interféron β -1b prescrit chez une patiente de 32 ans atteinte d'une sclérose en plaques [78]. L'observation, est ici aussi, très précise en terme de description chronologique et sémiologique.

Dans ces deux observations, le diagnostic d'érythème pigmenté fixe ne fait pas de doute ; l'histoire clinique, l'aspect des lésions et leur histologie sont très évocateurs. La chronologie est également très suggestive : début dans les premières semaines du traitement et disparition à son arrêt.

L'érythème pigmenté fixe est une des rares manifestations cutanées dont l'origine médicamenteuse peut être considérée comme certaine. Le rôle de la ribavirine dans le premier cas, semble exclu, car celle-ci était administrée en continu et que l'évolution des lésions cutanées était rythmée par les injections hebdomadaires d'interféron ; ainsi l'imputabilité intrinsèque pour l'interféron dans ces observations est très vraisemblable.

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

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

IV-A-6-c : Erythème polymorphe

La survenue d'un érythème polymorphe dans les suites d'un traitement par interféron α a été citée sans être détaillée dans un article de Canillot et al [17]. De ce fait, aucune conclusion ne peut être avancée sur l'imputabilité de l'interféron dans cette toxidermie. La littérature semble d'ailleurs très pauvre à ce sujet.

Inversement, l'origine infectieuse est bien connue comme cause d'érythème polymorphe (herpès, mycoplasme...), et plusieurs articles, rapportent des observations d'érythèmes polymorphes persistants induits par le virus de l'hépatite C et résolutifs sous interféron α (avec rechute à l'arrêt de ce traitement) [79].

D'autres publications seront donc nécessaires pour incriminer ou non l'interféron dans cette dermatose. Notons que l'origine médicamenteuse de l'érythème polymorphe reste toujours une source de polémique et que pour certains, il a une origine purement infectieuse et

que seul le syndrome de Stevens Johnson en représente la forme médicamenteuse.

IV-A-6-d : Toxidermies bulleuses

Ce chapitre est aux frontières des dermatoses bulleuses auto-immunes induites par des médicaments. Les cas de pemphigus, de pemphigoïde bulleuse et de dermatite herpétiforme ne seront pas abordés ici mais seront étudiés dans la 5^{ème} partie de cet exposé. Inversement, nous aurions pu inclure dans ce chapitre l'érythème pigmenté fixe (qui peut, mais non nécessairement, être bulleux), et l'érythème polymorphe.

Nous ne reviendrons pas sur le cas de la « toxidermie bulleuse » localisée décrit au chapitre III-B-3.

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

Différents mécanismes physiopathologiques semblent être suggérés par les images histologiques que l'on a pu retrouver sur les biopsies : outre les signes évocateurs de toxidermie (cf supra), il existait des bulles intraépidermiques faites de lésions spongiotiques et / ou cytolytiques, plus rarement de lésions acantholytiques. Les lésions spongiotiques sont directement liées au processus inflammatoire (induit par l'interféron et ses cascades cytokiniques) qui, par l'œdème, distend les espaces intercellulaires et entraîne une souffrance cellulaire. Dans les lésions cytolytiques, l'interféron pourrait induire par le biais d'activations cytokiniques, des signaux apoptotiques tels que l'activation de Fas et de son ligand Fas-L, et la libération de la perforine ou d'autres protéases. Quoiqu'il en soit, la prise en charge de ces rashes bulleux doit rester identique à celles des rashes non bulleux et faire craindre une aggravation vers un syndrome de Stevens Johnson voire un syndrome de Lyell. On

notera cependant qu'aucune de ces deux dernières toxidermies n'a jamais été décrite avec l'interféron.

Dans ce chapitre, on peut également citer l'observation d'un mycosis fongoïde dont les lésions sont devenues bulleuses après l'introduction d'interféron α [80]. Il s'agissait d'une patiente de 67 ans, qui présentait un mycosis fongoïde depuis 13 ans traité de manière intermittente par PUVAthérapie. En 1998, devant un échappement thérapeutique, un traitement par interféron α (3 MU x 3 / semaine) était débuté. 3 mois après le début du traitement, elle présentait des lésions érythémateuses douloureuses et bulleuses sur le tronc et les extrémités. Ces bulles tendues étaient également observées en zones non érythémateuses. La biopsie montrait une bulle sous épidermique contenant des lymphocytes atypiques et des cellules acantholytiques et un infiltrat dense dans le derme superficiel fait de petits lymphocytes et de lymphocytes atypiques. Les immunofluorescences directe et indirecte étaient négatives. Le diagnostic porté était celui de mycosis fongoïde bulleux. L'interféron jugé inefficace était arrêté et remplacé par le méthotrexate. A 2 mois, le lymphome cutané n'était toujours pas contrôlé, en revanche les lésions bulleuses avaient totalement disparu.

Ce cas très intéressant, fait discuter le rôle de l'interféron dans la survenue des bulles. Les mycosis bulleux ont été décrits pour la première fois en 1943 par Garb and Wise [81], mais peu de cas ont été décrits depuis et aucune hypothèse étiopathogénique n'a pu être avancée. Dans ce cas, l'apparition de bulles au bout de 13 ans d'évolution du lymphome, 3 mois après le début du traitement par interféron et la disparition de ces bulles 2 mois après son arrêt (sans rémission du lymphome) plaident en faveur du rôle inducteur de l'interféron. Doit-on alors considérer ce cas comme une toxidermie liée à l'interféron ? Et si oui par quels mécanismes ?

IV-A-6-e : Autres toxidermies

- **Les urticaires** liées à l'interféron seront discutées au chapitre des réactions immunoallergiques.
- Il n'a pas été décrit de **pustulose exanthématique aiguë généralisée secondaire** à l'interféron ; en revanche des formes frontières sont décrites avec l'induction de psoriasis pustuleux.
- Aucun cas de **DRESS syndrome** n'a été décrit.
- **Un cas de pseudolymphome hépatique** à été rapporté sous traitement par interféron α [82], en revanche, il ne semble en exister aucune description au niveau cutané.

IV-B : Interféron et phanères

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

IV-B-1-a : Alopécies

- **Effluvium télogène**

Il semble très fréquent, et surviendrait chez 25 à 30 % des patients traités par interféron (qu'il s'agisse d'interféron α , β ou γ , d'une forme naturelle ou recombinante, pégylée ou non). Guillot et al. retrouvent même une fréquence de 48,4 % dans leur étude prospective [30].

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

La chute de cheveux est variable suivant les individus et plus ou moins «visible» en fonction de la densité capillaire initiale, mais elle

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

La sévérité de l'effluvium télogène n'est pas liée à la dose d'interféron reçue, puisque des observations en sont rapportées pour de faibles doses dès 3 MUI, 3 fois par semaine. Le plus souvent, il dure tout le temps du traitement néanmoins Tosti et al. ont vu chez 2 de leurs patients une amélioration des trichogrammes malgré la poursuite de l'interféron [84]. Dans tous les cas, cette alopecie est réversible à l'arrêt de traitement et n'entraîne pas de séquelles. En règle générale, l'interféron peut être poursuivi, mais parfois cette perte de cheveux est très mal vécue, notamment chez les femmes où il peut exister une véritable dysmorphophobie, et il devient alors nécessaire de l'interrompre.

Ainsi avant toute instauration d'un traitement par interféron, il est souhaitable de prévenir le patient de cet effet indésirable qui est très fréquent, mais bénin et réversible. En cas de survenue d'un tel effluvium télogène, il est nécessaire de vérifier le bilan thyroïdien et le bilan ferrique, pour ne pas méconnaître un autre facteur aggravant. Une supplémentation en vitamines (B6 ; B8) et acides aminés soufrés pourra toujours être entreprise mais sans garantie de succès.

Nous vous rapportons le cas d'une patiente de 32 ans, suivie dans le service pour un mélanome stade I du bras gauche (indice de Breslow à 2), traitée par PEG-intron® 100 µg par semaine en adjuvant) qui a présenté un effluvium télogène 4 mois après le début du traitement et qui a nécessité son arrêt au 8^{ème} mois devant un retentissement psychologique majeur induit. La première photographie montre un cuir chevelu clairsemé et la deuxième une « touffe de cheveux » récupérée par la

patiente lors de son dernier shampoing. Notez le décalage entre le «vécu» de la patiente et l'intensité de l'effluvium télogène qui nous apparaît de faible intensité.



- **Pelade**

Si l'alopecie par effluvium télogène liée à l'interféron est très fréquente, les cas de pelade sont extrêmement rares. Seules 6 observations semblent avoir été rapportées, 4 avec l'interféron α [17-80-81-82] et 2 avec une forme pégylée d'interféron α [88]. Elles ont été observées lors du traitement adjuvant d'un mélanome ou lors d'un traitement d'une hépatite C chronique active en association à la ribavirine. Dans les six cas, la pelade est survenue dans les 5 à 7 mois après le début du traitement. Il s'agissait de formes localisées en plaques du cuir chevelu

ou de la barbe, et dans deux cas de formes universalis. A l'arrêt de l'immunothérapie, il était noté, dans tous les cas, une repousse totale spontanément, sous topiques usuels ou avec une corticothérapie orale dans un cas.

Il est toujours difficile d'affirmer l'imputabilité de l'interféron dans ces cas, puisque la pelade n'est pas rare et que les repousses spontanées et complètes sont assez fréquemment observées. Mais les pelades sont aujourd'hui considérées comme des pathologies auto-immunes survenant sur un terrain génétique prédisposant. Connaissant les propriétés immunomodulatrices des interférons, il n'est pas aberrant de penser que l'interféron α ait pu (plus ou moins via une production d'interféron γ ?) induire de telles manifestations. En effet les biopsies de cuir chevelu peladique retrouve un infiltrat lymphocytaire périfolliculaire fait principalement de LT CD4+ et un infiltrat intrafolliculaire de LT CD8+. Ainsi, en augmentant l'expression des antigènes de classe 1 et 2 du CMH, les interférons pourraient favoriser l'expression d'auto-antigènes (de la matrice ? de la gaine externe ? de la papille folliculaire ? ou encore des mélanocytes ?), stimuler l'activation des lymphocytes et les cascades inflammatoires et ainsi entraîner la destruction des cheveux et leur chute...

Par ailleurs, en dehors de tout traitement par interféron, l'équipe de Arca et al. a montré un taux sérique d'interféron γ significativement plus élevé chez 40 patients présentant une pelade que chez les patients du groupe contrôle, ce qui suggérerait que l'interféron (surtout de type γ), soit directement impliqué dans le processus physiopathologique de la pelade [89].

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

IV-B-1-b : Dépigmentation des cheveux- canitie

L'originalité du cas décrit par Fleming et al. mérite qu'on le rapporte [90]. Il s'agissait d'une femme de 40 ans de phototype roux, qui présentait un mélanome avec métastases cutanées pour lequel il était prescrit un traitement par interféron α (3 MUI x 3 / semaine). 5 mois après le début du traitement, il était observé un début de «grisonnement» de la racine des cheveux, des sourcils et des cils qui s'aggravait progressivement. Malheureusement, devant l'apparition de métastases abdominales, l'interféron était stoppé deux mois après et remplacé par une polychimiothérapie anticancéreuse associant la bléomycine, la lomustine, la vindesine et la dacarbazine. 2 mois après l'arrêt de l'interféron, les cheveux, cils et sourcils repoussaient à nouveau avec leur couleur rousse originelle.

La chronologie de survenue de la «décoloration» puis de la «recoloration» rythmée par l'introduction puis l'interruption de l'interféron, plaide en faveur du lien de causalité. Il s'agit de la seule observation bien détaillée dans la littérature ; d'autres cas de canitie réversible ont déjà été notés mais seulement après un épisode d'alopecie, ce qui n'était pas le cas ici. (L'étude de Guillot aurait retrouvé 6 cas de canitie sur 33 patients, mais aucune précision n'est donnée sur l'imputabilité de l'interféron [30]). L'induction par des médicaments d'une modification de couleur des cheveux est un phénomène rare, mais déjà décrit : par exemple le brunissement des cheveux avec le vérapamil, le tamoxiphène, la carbidopa, ou encore l'acide paraaminobenzoïque. Le grisonnement des cheveux a déjà été noté avec la chloroquine (qui ne décolorerait que les cheveux blonds ou roux). Par analogie, l'interféron pourrait peut-être arrêter la synthèse de phaeomélanine comme il a été suggéré avec la chloroquine...cette remarque ne reste néanmoins qu'une simple supposition.

IV-B-1-c : Défrisement acquis des cheveux

Bessis et al. ont d'abord présenté dans un poster trois cas de défrisement des cheveux imputables à l'interféron [91], puis un nouveau cas dans un article scientifique [92]. Dans les 4 cas (3 hommes et 1 femme), un traitement par interféron α était prescrit en association à la ribavirine dans le cadre d'une hépatite C chronique active. 3 patients étaient caucasiens et un, antillais ; aucun n'avait d'antécédent particulier hormis l'hépatite C et tous avaient une chevelure bouclée. Dans trois cas, il a été observé 2 à 3 mois après l'introduction du traitement, un effluvium télogène avec un raidissement progressif et complet des cheveux, mais aussi dans deux cas de la pilosité (axillaire, préthoracique, pubienne et jambière). Les examens complémentaires (biopsie avec histologie, microscopie optique en lumière polarisée, ferritinémie, cuprémie, taux sanguin de zinc et sélénium, bilan thyroïdien) étaient normaux en dehors du trichogramme qui attestait l'existence d'un effluvium télogène. Les cheveux et poils reprenaient leur aspect habituel entre 3 et 6 mois après l'arrêt de traitement. La réintroduction de l'interféron (dans sa forme pégylée), dans un cas, entraînait une rechute des symptômes.

Dans ces 3 observations, le caractère induit du défrisement des cheveux par l'interféron est probable : il est survenu au cours de traitement, a régressé lors de son arrêt et a rechuté lors de la réintroduction dans un cas. L'absence d'anomalie pileaire rapportée à la ribavirine ou au virus de l'hépatite C suggère le rôle prépondérant voire exclusif de l'interféron.

Dans le 4^{ème} cas, l'interféron a induit une alopecie assez étendue et sévère qui a duré tout le temps du traitement et qui a régressé lors de son interruption, avec une repousse progressive de cheveux complètement défrisés et raides pendant 3 à 6 mois suivi d'un refrisement progressif et spontané. Dans ce dernier cas, le rôle de l'interféron dans le « raidissement de la chevelure », est moins évident ; en revanche, il l'est davantage dans la survenue de l'alopecie.

Il est difficile d'envisager le mécanisme par lequel l'interféron induit ce défrisement. La microscopie optique en lumière polarisée des cheveux ne met pas en évidence de dysplasie pilaire, et habituellement l'aspect clinique des fragilités capillaires acquises prend plutôt l'aspect de cheveux crépus ou incoiffables que de cheveux raides. Le faible nombre de cas n'autorise pas non plus la possibilité d'une «recherche fondamentale à visée explicative».

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

IV-B-2 : Modifications des cils, sourcils et autres annexes pilaires

IV-B-2-a : Dépilation au site d'injection

La survenue de plaques dépilées strictement localisées au niveau des sites d'injection d'interféron a été rapportée au cours de quelques observations (où l'interféron était prescrit pour une hépatite C chronique) [93]. Il a été remarqué en effet une perte progressive et localisée de poils 3 à 7 mois après l'instauration du traitement. Ces plaques étaient mal limitées, indolores, non cicatricielles avec un discret érythème périfolliculaire. Il n'y avait pas de poils en point d'exclamation. Aucune cause traumatique n'était retrouvée et il n'existait pas d'autres zones dépilées à distance. La biopsie, réalisée dans un cas, a montré la présence d'un infiltrat lymphocytaire folliculaire et périfolliculaire suggérant un mécanisme inflammatoire peut-être secondaire à une activation locale de cascades cytokiniques induites par l'interféron. Aucun dépôt de mucine n'a été observé et toutes les autres causes de dépilation ont été exclues. Dans tous les cas, la dépilation a été réversible dans les 7 à 11 mois après l'arrêt du traitement.

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

Devant la survenue d'un tel effet, il faut être vigilant et ne pas méconnaître un état prénécroscotique surtout si la plaque s'accompagne d'un érythème (il a en effet été observé un cas de zone dépilée associée à une nécrose locale [93]). La règle d'injection d'interféron sur des sites alternés reste de rigueur, mais la survenue d'une simple dépilation ne nécessite pas automatiquement l'arrêt du traitement.

IV-B-2-b : Hypertrichose des cils et sourcils, hypertrichose diffuse

De manière assez «amusante», il a été décrit 5 cas de trichomégalie (hypertrichose ciliaire) induite par de faibles doses d'interféron α (au cours de différentes pathologies : hépatite B, hépatite C ou encore en oncologie comme dans leucémie myéloïde chronique) [94-95-96-97-98]. Dans ces observations, l'augmentation de la croissance des cils était assez importante pour être remarquée et faire l'objet d'une plainte de la part du patient (gêne visuelle / nécessité de couper régulièrement les cils aux ciseaux). Cette hypertrichose était réversible dans les mois suivant l'arrêt du traitement.

De même, un cas anecdotique d'hypertrichose des sourcils a été mentionné 3 mois après le début d'un traitement par interféron α au cours d'un myélome [99]. Les sourcils sont en effet devenus épais et longs d'environ 10 cm.

Parallèlement, un cas d'hypertrichose diffuse (torse, membres, cils, sourcils et cheveux) a été récemment rapporté au cours d'un traitement par interféron α en association à la ribavirine pour une hépatite C chronique [100].

Enfin, de manière ponctuelle, un cas isolé d'hypertrichose des bras a été signalé lors d'un traitement par interféron pour un lymphome cutané T épidermotrope [101].

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

Les mécanismes physiopathologiques responsables de ces hypertrichoses ne sont pas clairs, d'autant que l'interféron peut induire les phénomènes inverses de dépilation et d'alopécie. Il est légitime de se demander si l'interféron chez certaines personnes prédisposées, ne prolongerait pas la phase anagène du cycle pileux.

Ces phénomènes d'hypertrichose semblent rarissimes (moins de 10 observations), mais il est possible que des formes à minima échappent au dépistage clinique. Si dans les cas de trichomégalie, une rémission a souvent été observée, dans les autres cas, l'hypertrichose semble plus permanente faisant alors discuter les méthodes d'épilation laser...

IV-B-3 : Atteinte unguéale

Nous signalerons à ce niveau qu'aucune manifestation unguéale en rapport avec l'interféron n'a été rapportée jusqu'à présent en dehors des atteintes liées à un psoriasis induit (cf infra).

IV-C : Atteintes des muqueuses

IV-C-1 : Syndromes secs

Une dysgueusie et une xérostomie sont signalées dans environ 15 % des cas [12], ce qui est concordant avec l'étude prospective de Guillot, qui retrouve ces manifestations chez 6 patients de leur cohorte (18 %) [30]. Mais en pratique cette xérostomie n'est jamais authentifiée par des examens complémentaires et reste souvent uniquement diagnostiquée par l'interrogatoire et l'examen clinique. Elle survient le plus souvent de manière retardée, au bout du 3^{ème} mois, et est rarement décrite comme invalidante (aucun cas d'arrêt anticipé du traitement n'a été mentionné). Elle tend à persister pendant toute la durée du traitement et est le plus souvent réversible à son arrêt. Elle a surtout été décrite avec l'interféron α au cours du traitement du mélanome et des hépatites chroniques. Tout comme la xérose cutanée, la xérostomie reste mal expliquée : s'agit-il

d'une toxicité directe de l'interféron sur l'épithélium buccopharyngé du fait de ses propriétés cytostatiques et antiprolifératives connues ? Mais aucun cas de mucite vraie ne semble avoir été rapporté. S'agit-il d'une toxicité directe sur les glandes salivaires ? D'une atteinte auto-immune comme un syndrome de Gougerot Sjögren primaire localisé ? En fait, devant ces symptômes banals et isolés, souvent aucune biopsie de muqueuses et glandes salivaires n'est réalisée en pratique ; et pourtant, les images histologiques pourraient être intéressantes pour comprendre les mécanismes physiopathogéniques de ces manifestations. Le traitement reste symptomatique quand le patient est gêné : la pilocarpine per os est très efficace s'il reste une partie fonctionnelle du parenchyme salivaire (mais sa prescription se trouve limitée du fait d'un coût excessif et non remboursé) ; la salive artificielle (artisial®) peut également être prescrite en substitution. Chez tout patient se plaignant de xérostomie, il est nécessaire de surveiller régulièrement la cavité buccale afin de ne pas méconnaître des complications telles que des caries ou des mycoses.

Unoki et al, ont décrit un authentique syndrome de Gougerot-Sjögren (avec une xérophtalmie prédominante) survenu 3 mois après le début d'un traitement par interféron α prescrit dans le cadre d'une hépatite C chronique active [102]. Ce syndrome sec a été confirmé par l'augmentation des facteurs antinucléaires, des anticorps anti-SSA, l'apparition d'anticorps anti-SSB, un test de Schirmer et un test au sucre positifs et la présence d'un infiltrat lymphocytaire sur la biopsie des glandes salivaires. Du fait de ses propriétés immunomodulatrices, l'interféron peut déclencher ou exacerber des maladies auto-immunes (les mécanismes seront redétaillés au cours de la 5^{ème} partie de cet exposé) ; de ce fait, la survenue d'un syndrome de Sjögren sous interféron reste tout à fait envisageable. Dans ce cas, l'imputabilité de l'interféron est donc possible et s'il a déjà été décrit des syndromes secs aux cours de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C, ces syndromes se différencient des véritables syndromes de Sjögren, par une négativité des anticorps anti-SSA et anti-SSB et une biopsie retrouvant le plus souvent

une sialadénite lymphocytaire périvasculaire sans atteinte des tubules glandulaires [102].

Mais les mécanismes ne sont pas si simples qu'il y paraît, car l'interféron α serait actuellement étudié dans le traitement du syndrome sec : un essai aurait montré une amélioration des symptômes lacrymaux et salivaires chez respectivement 67 % et 61 % des patients traités par 3 MUI d'interféron α trois fois par semaine en injections sous-cutanée (amélioration significativement plus importante que celle du groupe contrôle traité par hydroxychloroquine) [103]. L'utilisation de faibles doses d'interféron α (150 UI trois fois par jour) en bain de bouche serait également efficace sur le syndrome sec buccal (essai de phase III versus placebo) [104].

IV-C-2 : Aphtes récidivants

Les cas d'ulcérations buccales ou d'aphtoses récidivantes sont très rarement rapportés. Dans l'étude prospective de Dalekos et al. sur 120 patients traités par interféron α pour une hépatite chronique, un seul cas d'aphtose récidivante imputable à l'interféron a été retrouvé [105]. Qaseem détaille un cas d'ulcérations buccales douloureuses des joues et de la langue pouvant avoir été induit par l'interféron α au cours d'une hépatite chronique (imputabilité chronologique compatible) [106]. Guillot a observé un cas d'aphtose récidivante lors de son étude prospective [30].

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

De même, un cas de maladie de Behçet a été rapporté au cours d'un traitement par interféron α pour une leucémie myéloïde chronique [107]. Il s'agissait d'une femme japonaise de 56 ans, aux antécédents de syndrome de Raynaud et de polyarthralgies (dans un contexte d'auto-immunité (facteurs

antinucléaires à 1/1280)), qui présentait une leucémie myéloïde chronique. 3 ans après le début d'un traitement par interféron α , étaient apparus des aphtes buccaux récurrents, des ulcérations génitales, des lésions acnéiformes du dos, un érythème noueux des deux bras et un fébricule. Le diagnostic de maladie de Behçet était alors posé. Après arrêt de l'interféron, et sous prednisolone et azathioprine, les lésions s'amendaient rapidement. Mais lors de la réduction du traitement immunosuppresseur, les lésions rechutaient, malgré l'absence de reprise de tout interféron. Les auteurs ont rendu responsable l'interféron de cette maladie de Behçet, en arguant le fait que l'interféron était connu pour déclencher des maladies auto-immunes notamment lorsqu'il existe un terrain d'auto-immunité sous-jacent. En fait, l'imputabilité de l'interféron dans ce cas reste tout à fait discutable et rien ne prouve qu'il ne s'agisse pas d'une association fortuite. La chronologie n'est pas très suggestive et l'imputabilité extrinsèque reste très faible (seuls 2 autres cas semblent avoir été décrits par Budak-Alpdogan et al. également lors du traitement par interféron d'une leucémie myéloïde chronique [108]). Néanmoins, une étude récente a montré que dans les lésions cutanéomuqueuses de la maladie de Behçet, les lymphocytes T de type TH1 (via l'augmentation de l'IL8, interféron γ et IL 12) étaient probablement directement impliqués dans la pathogénie des lésions. Sachant que les interférons entraînent l'activation de lymphocytes T de type TH1, ils pourraient alors théoriquement être responsables d'une maladie de Behçet sur un terrain prédisposant [109].

Inversement, de très nombreuses publications, relatent l'efficacité de l'interféron α , au cours d'études cliniques ou de simples observations, dans les lésions cutanéomuqueuses de maladie de Behçet [110]. Les mécanismes physiopathologiques alors évoqués ne sont pas toujours les mêmes et il devient alors impossible d'avoir une théorie claire sur les liens entre interféron et maladie de Behçet : rôle protecteur ou inducteur des interférons ?

IV-C-3 : Lésions muqueuses au cours d'autres maladies auto-immunes induites par l'interféron

Les lésions muqueuses du lichen plan, des dermatoses bulleuses auto-immunes et du lupus systémique seront abordées dans la 5^{ème} partie de cette thèse.

IV-D : Manifestations vasculaires imputables à l'interféron

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

IV-D-1 : Télangiectasies éruptives / angiomes rubis et interféron

Des cas de télangiectasies ont en effet déjà été rapportés dans le service d'onco-dermatologie et fait l'objet d'une publication. Dreno et al. ont ainsi rapporté en 1989, 18 cas de télangiectasies éruptives survenus dans une série de 44 patients traités par interféron α (18 MUI / j pendant 2 mois, puis 12 MUI trois fois par semaine) en association à la dacarbazine (400 mg /m², un jour par mois), dans le cadre d'un mélanome stade I [112]. Le nombre de télangiectasies était variable (entre 5 et 14 lésions), elles mesuraient en moyenne 3 à 8 mm de diamètre, et survenaient principalement au niveau du tronc et des extrémités (en dehors des sites d'injection), 4 à 8 mois après le début du traitement. Aucun patient n'avait d'antécédents hépatiques, endocrinologiques ou de troubles de la coagulation. Les données histologiques montraient une prolifération mature de vaisseaux sanguins. Une immunofluorescence directe était réalisée chez 5 patients présentant des lésions vasculaires (en peau normale et en peau lésée), chez 5 autres patients traités par interféron sans lésions et enfin chez 5 autres patients sans traitement par interféron, afin d'étudier (de manière contrôlée) la production

locale d'interleukine 1 épidermique. Les résultats retrouvaient un marquage intense en zones télangiectasiques et en peau normale du 1^{er} groupe ; un marquage modéré dans le 2^{ème} groupe et absent dans le 3^{ème} groupe.

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

Parallèlement, nous avons pu observer depuis, la survenue d'autres types de lésions vasculaires telles que des angiomes rubis.

Les photographies suivantes illustrent 4 cas de télangiectasies ou d'angiomes rubis induits par l'interféron α observés dans le service.

Le 1^{er} cas est celui de Mme P-P, qui a présenté 6 mois après le début de l'interféron, la survenue de plus d'une vingtaine de taches rubis (8 au niveau du dos, 10 au niveau du tronc et 3 sur les bras). A noter que ces lésions ont disparu ou se sont atténuées dans les 9 mois qui ont suivi l'arrêt du traitement.





Le 2^{ème} cas est celui de Mr. M qui a également développé 7 mois après l'introduction de l'interféron α une dizaine de taches rubis principalement localisées au niveau du dos.



La 3^{ème} série de photos montre l'apparition de télangiectasies chez Mme P principalement au niveau des membres, quelques semaines après le début du traitement. Ces lésions ne semblent pas avoir régressé à l'arrêt du traitement.



Enfin, le 4^{ème} cas, est celui de Mr L qui a présenté l'apparition de nombreuses télangiectasies surtout au niveau du visage après l'instauration de l'interféron α . Son décès précoce ne nous a pas permis de voir l'évolutivité de ces lésions à l'arrêt du traitement.



La survenue de lésions vasculaires de type télangiectasies ou angiomes rubis ne semblerait pas si rare, mais en pratique, elle n'est jamais rapportée dans la littérature, probablement du fait de la banalité des lésions et peut-être de l'absence de corrélation faite avec l'interféron. Il semble néanmoins que ces lésions ne surviennent qu'avec d'assez fortes doses (> 12 MUI trois fois par semaine) ; en effet à l'inverse, il a été récemment rapporté un cas de télangiectasies anciennes (dans un contexte de maladie de Rendu d'Osler) résolutive sous interféron α à faibles doses prescrit dans le cadre d'une hépatite C chronique [113].

En pratique, ces lésions sont bénignes et ne modifient pas la conduite thérapeutique. Il semble, qui plus est, que dans certains cas, celles-ci régressent ou du moins s'atténuent à l'arrêt du traitement.

IV-D-2 : Vascularites, capillarites purpuriques et atrophies blanches

IV-D-2-a : Vascularites

La survenue de vascularites lors d'un traitement par interféron α a été décrite à plusieurs reprises au cours du traitement de l'hépatite C chronique ou de leucémies myéloïdes chroniques [114-115]. Un cas vient récemment d'être décrit avec l'interféron β au cours d'une sclérose en plaques [116]. S'il s'agit d'un effet secondaire de l'interféron, il reste rare en pratique courante. Les lésions ne semblent pas dose-dépendantes et elles surviennent le plus souvent de manière retardée par rapport à l'introduction du traitement (> 2 mois). Elles se manifestent dans la majorité des cas, uniquement par des lésions cutanées : un purpura pétéchial, des macules ou papules érythémateuses ou purpuriques, des zones livédoïdes et parfois des zones de décollement (bulle voire nécrose). Elles débutent le plus souvent au niveau des membres inférieurs (des cas de vascularite ayant débuté au site d'injection puis s'étant généralisé secondairement ont été signalés [61]). La biopsie confirme le diagnostic en montrant un infiltrat mixte périvasculaire avec leucocytoclasie et dégénérescence fibrinoïde des parois des vaisseaux du derme. Dans certains cas, l'existence d'une cryoglobuline mixte a été authentifiée [60], celle-ci pouvant constituer alors un facteur favorisant voire déclenchant des lésions de vascularite.

Les vascularites déclenchées par les médicaments surviennent le plus souvent précocement (7 à 21 jours) ; or dans les cas décrits, elles sont survenues de manière retardée. De plus, elles sont apparues soit dans un contexte de syndrome myéloprolifératif soit dans un contexte d'hépatite C, eux-mêmes pourvoyeurs de vascularite. L'imputabilité de l'interféron reste donc toujours discutable. En supposant que l'interféron soit à l'origine de ces manifestations cutanées, les mécanismes physiopathologiques restent hypothétiques : la répétition des injections d'interféron induirait-elle la formation de complexes immuns [117] et leur précipitation au niveau des petits vaisseaux (phénomène d'Arthus) ?

En pratique, devant la survenue d'une vascularite cutanée lors d'un traitement par interféron, il est nécessaire de faire un bilan complet avant d'incriminer ce dernier (cf tableau). L'arrêt de l'interféron reste néanmoins prudent et un traitement symptomatique (repos, antalgiques) peut être prescrit. En cas d'étiologie bien définie, un traitement spécifique sera bien sûr proposé.

Bilan à pratiquer devant une vascularite cutanée

- Examen clinique

- Histologie cutanée et immunofluorescence

- NFS- plaquettes

- VS

- Bilan hépatique

- Créatininémie

- HLM et protéinurie des 24 h

- Electrophorèse et immunoélectrophorèse des protéines

- Cryoglobulinémie

- Complexes immuns circulants

- Facteurs antinucléaires

- Anticorps anti-cytoplasme des PNN

- Facteur rhumatoïde

- Complément total et ses fractions

IV-D-2-b : Capillarites purpuriques et pigmentaires

Un seul cas de capillarite purpurique et pigmentaire a été décrit dans la littérature [118]. Il s'agissait d'une femme de 36 ans qui présentait 5 jours après le début d'un traitement par interféron α (6 MUI x 3 par semaine) pour une hépatite C, une éruption purpurique et pigmentée non prurigineuse des pieds et des jambes. Cette éruption s'étendait en trois semaines aux bras et abdomen. Le diagnostic de capillarite purpurique était porté et confirmé par l'histologie. Malgré la poursuite du traitement, les lésions s'amendaient en 8 semaines sans récidiver.

Nous avons observé dans le service en 1988 un cas d'eczématide-like purpura survenu 8 mois après le début d'un traitement par interféron α (12 MUI x 3 /semaine) et dacarbazine en adjuvant d'un mélanome (stade I avec un indice de Breslow élevé). Les lésions prédominaient aux membres inférieurs (cf photos), elles étaient discrètement eczématiformes et purpuriques et d'extension ascendante. 8 mois après l'arrêt du traitement, elles avaient totalement disparu.





Dans ces 2 observations, l'imputabilité de l'interféron est possible. Les capillarites purpuriques ont déjà été décrites à l'occasion d'allergies vestimentaires et médicamenteuses suggérant une réaction d'hypersensibilité retardée. Des études sur l'expression des molécules d'adhésion cellulaire ont montré dans les capillarites purpuriques et

pigmentaires une surexpression d'ICAM1 dans les kératinocytes lésionnels suggérant une activation des lymphocytes T et leur responsabilité directe dans la genèse des lésions. Du fait de ses propriétés immunomodulatrices (augmentation de l'expression d'ICAM1 et activation des lymphocytes T), l'interféron pourrait donc théoriquement induire de telles lésions. Ces deux observations ne peuvent cependant être mentionnées qu'à titre anecdotique...

IV-D-2-c : Atrophie blanche

De même, l'observation suivante est aussi isolée et reste anecdotique : Bugatti et al. ont rapporté le cas d'une patiente de 54 ans qui a présenté 2 mois après le début d'un traitement par interféron pour un mélanome stade I des lésions d'atrophie blanche douloureuses et ulcérées [119]. Une biopsie est venue confirmer le diagnostic d'atrophie blanche. La patiente n'avait pas d'insuffisance veineuse ni d'antécédents immunologiques. Toutes les causes de thrombophilie étaient par ailleurs écartées. L'interféron était alors suspendu et un traitement par héparine entrepris. A trois mois, les lésions étaient guéries.

L'imputabilité de l'interféron dans cette observation reste probable. En dehors de la forme idiopathique de Millian (qui a tendance à la chronicité), une cause thrombotique est souvent retrouvée comme facteur déclenchant. Dans ce cas, un bilan biologique exhaustif à la recherche de facteurs de thrombophilie et d'auto-immunité est revenu négatif. L'apparition rapide des lésions, leur survenue après le début du traitement et leur régression lors de sa suspension rend probable l'imputabilité de l'interféron ; Rappelons que l'interféron est suspecté lui-même d'être procoagulant (cf supra). Mais d'autres cas seraient nécessaires pour venir confirmer ces données.

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

IV-D-3 : Manifestations cutanées thrombotiques et vaso-occlusives de l'interféron

IV-D-3-a : Microangiopathie cutanée thrombotique

Les lésions rénales de microangiopathie thrombotique liées à l'interféron ont déjà été documentées au cours d'une trentaine d'observations. En revanche, la littérature est beaucoup plus pauvre concernant les atteintes cutanées de microangiopathie secondaire à l'interféron. Deux cas ont été récemment rapportés par Créput et al. [120]. Dans les deux cas, il s'agissait de patientes traitées par une forme pégylée d'interféron α pour une hépatite C chronique active (en association à la ribavirine). Les lésions apparaissaient 5 et 6 mois après le début du traitement et prenaient un aspect non spécifique de lésions vésiculo-bulleuses prurigineuses diffuses prédominant aux dos des mains et pieds dans le 1^{er} cas, et de lésions de grattage généralisées mais prédominant également aux faces dorsales des mains et pieds dans le second cas. L'histologie cutanée confirmait dans les 2 cas, la présence de microthrombi des capillaires du derme sans inflammation, associée à des lésions de nécrose épidermique. L'immunofluorescence ne retrouvait que des dépôts de fibrinogène. Toutes les autres causes de thrombophilie étaient éliminées et le reste des examens ne mettait pas en évidence d'anémie hémolytique, de thrombopénie ou d'atteinte rénale. Dans le 1^{er} cas, les lésions bulleuses ont persisté malgré l'arrêt de traitement ; dans le second cas, le prurit a été partiellement soulagé par une corticothérapie locale et une baisse des doses d'interféron.

Un autre cas de lésions cutanées également non spécifiques et imputables à un mécanisme microangiopathique, a été rapporté en association à une atteinte rénale lors d'un traitement par interféron α d'une leucémie myéloïde chronique [121].

Ces observations sont remarquables par le fait que malgré une histologie identique, les lésions cutanées observées étaient différentes et

non spécifiques, et surtout qu'elles ne prenaient pas l'aspect de lésions d'ischémie.

Dans ces cas également, les hypothèses étiopathogéniques restent spéculatives : en augmentant l'expression des molécules du CMH1 au niveau des cellules endothéliales, l'interféron pourrait favoriser l'émergence d'un auto-antigène et entraîner une réponse cytotoxicité directe médiée par les lymphocytes T CD8+ ; ou encore l'interféron pourrait entraîner, par les cascades d'activation cytokinique, une toxicité directe sur les cellules endothéliales (hypothèse suggérée par des arguments expérimentaux chez la souris [121]); enfin les propriétés procoagulantes de l'interféron α pourraient dans certaines circonstances entraîner une coagulation intravasculaire.

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

IV-D-3-b : Acrosyndromes

- **Syndrome de Raynaud**

La survenue d'un phénomène de Raynaud au cours d'un traitement par interféron n'est pas exceptionnelle. De nombreuses observations ont été rapportées avec l'interféron α et β . La fréquence reste cependant difficile à déterminer puisque selon les séries elle varie de 1 à plus de 15 % des cas. Ce phénomène surviendrait avec prédilection au cours du traitement des néoplasies (hémopathies, mélanomes) qui sont des terrains

prédisposants, mais des cas au cours d'autres pathologies telles que la sclérose en plaques ou les hépatites virales ont néanmoins été mentionnés. On ne retrouve pas de prédominance d'âge ni de sexe dans la survenue des symptômes ou leur intensité. On ne retrouve pas non plus d'effet dose-dépendant. Le délai d'apparition est variable de quelques semaines à plusieurs mois.

Le diagnostic est clinique et retrouve le plus souvent un syndrome de Raynaud typique déclenché par le froid avec une phase syncopale des doigts qui sont froids et insensibles suivie d'une phase asphyxique où ils deviennent bleus et douloureux, enfin une phase érythémateuse où ils se réchauffent. On retrouve des observations où le phénomène de Raynaud est peu sévère (3 à 4 doigts touchés) [122], inversement des formes plus étendues avec atteinte de l'ensemble des pieds et des mains [123]. Le plus souvent, les symptômes sont modérés et le patient se plaint de doigts douloureux et cyanosés et d'une intolérance au froid. Cependant certains cas se sont compliqués de troubles trophiques distaux, voire de nécroses digitales franches nécessitant une amputation [124-125-126]. D'autres cas ont mentionné la survenue concomitante de céphalées et flous visuels lors de la survenue de syndrome de Raynaud (suggérant l'induction d'un vasospasme plus généralisé) [127].

Dans certains cas graves avec troubles trophiques, il est conseillé de réaliser un doppler artériel des arcades palmaires jusqu'aux artères digitales ; une pléthysmographie digitale en dehors des phases paroxystiques du syndrome, et une capillaroscopie unguéale afin d'objectiver la sévérité des phénomènes ischémiques. Parfois une angiographie pourra être proposée dans un second temps en cas de lésions graves.

Dans tous les cas, il est essentiel de rechercher des facteurs aggravants tels qu'un tabagisme, la prise concomitante d'autres médicaments vasoconstricteurs, la présence d'un facteur de thrombophilie et la présence d'auto-anticorps qui pourraient témoigner d'une authentique maladie auto-immune (lupus systémique, sclérodermie, dermatomyosite...) potentiellement déclenchée par l'interféron lui-même (cf tableau). En dehors des formes associées à des

maladies systémiques, le syndrome de Raynaud est rapidement réversible à l'arrêt de l'interféron. Dans certaines formes bénignes, l'interféron a pu être poursuivi en association au traitement du syndrome de Raynaud [122].

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

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

Bilan à réaliser devant l'apparition d'un syndrome de Raynaud sous interféron

Examen clinique	
Interrogatoire	<ul style="list-style-type: none"> • Antécédents vasculaires • Recherche de facteurs favorisants : tabac et médicaments vasoconstricteurs • Intensité/sévérité des symptômes
Examen clinique	
Examens biologiques standard	<ul style="list-style-type: none"> • NFS, plaquettes • Ionogramme, glycémie, bilan hépatique, fonction rénale • VS, CRP, EPP • TP, TCA • TSH
Recherche d'un facteur de thrombophilie	<ul style="list-style-type: none"> • Protéine C et S • Antithrombine • Résistance à la protéine C activée • Cryoglobulines, cryofibrinogène agglutinines froides • Anticoagulant circulant et Anticardiolipine

<p>Recherche d'une auto-immunité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • FAN • Anticorps anti-centromère ; anti SCL-70, anti-SSA, anti-SSB • Facteur rhumatoïde • ANCA • CH 50, C3 et C4
<p>Autres examens complémentaires à visée étiologique</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Radio de thorax • Radio des deux mains • Capillaroscopie • +/- Echographie des troncs artériels
<p>Examens à discuter en fonction de la gravité</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Doppler artériel du membre jusqu'aux extrémités distales • Pléthysmographie • Artériographie

- **Acrocyanose**

A la différence du syndrome de Raynaud qui n'est pas rare lors d'un traitement par interféron, l'acrocyanose est exceptionnelle. Un cas a été décrit lors du traitement d'un mycosis fongoïde par interféron α (3 MUI x 3 / semaine) [128]. 5 mois après le début du traitement, la patiente présentait une cyanose acrale, indolore, persistante, aggravée par le froid, prédominant aux mains. Cette coloration violacée persistait durant toute la durée du traitement et s'amendait très rapidement lorsque le traitement était arrêté 3 mois plus tard du fait d'une rémission du lymphome. Lorsque la réintroduction de l'interféron était nécessaire (du fait d'une rechute de la maladie), les symptômes d'acrocyanose réapparaissaient 2 mois après. A nouveau, l'arrêt de l'immunothérapie permettait la rémission de ces symptômes.

La chronologie des événements plaide en faveur du rôle inducteur de l'interféron. Certains médicaments (comme la bromocriptine) ou certains toxiques (telle la cocaïne), ont déjà été incriminés dans la survenue d'une acrocyanose. Il semble que ce cas lié à l'interféron reste isolé.

La physiopathologie de ce syndrome n'est pas bien connue ; cette affection relèverait d'une dilatation du secteur veineux des anses capillaires qui serait responsable de la stase veineuse et entraînerait l'ouverture des anastomoses artérioveineuses. Il est difficile d'intégrer dans ce schéma, le rôle de l'interféron qui est davantage connu pour avoir un effet vasospastique...

L'observation de nouveaux cas serait donc nécessaire pour mieux affirmer l'imputabilité de l'interféron, et tenter d'expliquer les mécanismes étiopathogéniques.

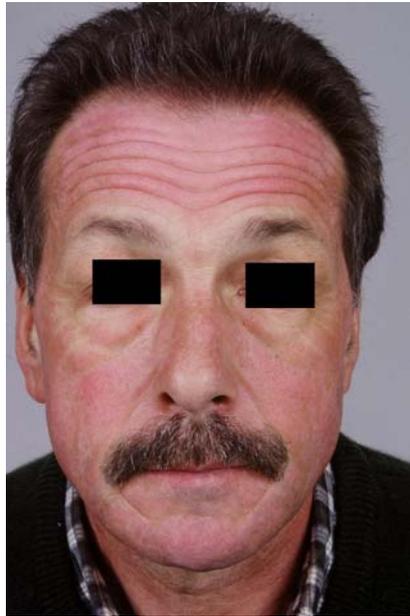
IV-D-4 : Une pseudo-rosacée induite par l'interféron (?)

IV-D-4-a : Erythème facial

De manière ponctuelle, des cas d'érythèmes faciaux ont été décrits lors d'injections de faibles doses d'interféron α [129]. L'érythème était précoce dans les heures qui suivaient l'injection et durait de 24 à 48 heures. Il était plus marqué au niveau des zones malaires et s'accompagnait de quelques télangiectasies persistantes. En revanche, il n'y avait ni fièvre, ni céphalées, ni hyperhidrose. A l'arrêt du traitement, les épisodes d'érythème disparaissaient progressivement sans jamais récidiver.

Nous avons également observé un cas d'érythème facial survenu dans les semaines qui ont suivi le début d'un traitement par interféron α 10 MUI trois fois par semaine pour un mélanome stade IIB. Le patient, qui est actuellement en cours de traitement, décrit en effet un érythème persistant, se majorant pendant les 24 h qui suivent chaque injection. Il ne consomme pas d'alcool ni autre médicament, n'a pas d'insuffisance hépatocellulaire ni polyglobulie et toutes les autres causes d'érythro-

permanente ont été éliminées. Nous n'avons pas encore arrêté son traitement et manquons donc de recul.



Mais il semble que ces cas d'érythèmes faciaux soient différents des érubescences paroxystiques et des signes de couperose de la rosacée. L'apparition des symptômes est trop rapide, elle semble rythmée par les injections d'interféron, la topographie n'est pas celle d'une rosacée typique (cf photographie), puisque les symptômes prédominent sur les régions malaires ou sur tout le visage comme dans notre cas et surtout les signes ont totalement disparu à l'arrêt du traitement dans un cas.

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

Le faible nombre de cas ne permet pas d'affirmer le rôle inducteur de l'interféron et de considérer l'érythème facial comme un « nouvel effet secondaire » de ce dernier mais ces observations méritent néanmoins d'être retenues et pourront peut-être être précisées dans l'avenir.

IV-D-4-b : Pyoderma facial

Un cas anecdotique de rosacée fulminante a été récemment décrit au cours d'un traitement par interféron α pégylé en association à la ribavirine pour une hépatite C chronique active [130]. Une femme de 61 ans, aux antécédents de rosacée mineure (stade d'érythrocouperose), a développé une semaine après le début du traitement, une exacerbation de sa rosacée avec apparition de très nombreux papules et nodules, rouges inflammatoires, parfois confluents des joues, du menton et du front sans fièvre ni altération de l'état général. L'interféron a été arrêté, et un traitement par cyclines per os et gel de métronidazol local a été prescrit (la patiente refusant l'isotrétinoïne). Les lésions ont mis plus d'un an pour disparaître complètement.

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

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

A côté de ces manifestations cutanées liées à l'interféron dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas toujours très clairs, d'autres

manifestations cutanées secondaires s'expliquent par les propriétés immunomodulatrices des interférons. Nous allons donc tenter d'explorer dans cette 5^{ème} partie les différentes dermatoses à médiation immunologique induites ou aggravées par l'interféron.

V : INDUCTION OU AGGRAVATION DE DERMATOSES A MEDIATION IMMUNOLOGIQUE

V-A : Réactions immunoallergiques

V-A-1 : Urticaire ; angioedème et choc anaphylactique imputables à l'interféron.

Moins d'une dizaine de cas d'urticaires aiguës et / ou d'angioedèmes ou de chocs anaphylactiques ont été rapportés lors de traitement par interférons α ou β (prescrits dans le cadre d'une hépatite B, C ou d'un mélanome ou d'une sclérose en plaques). Guillot retrouve la survenue d'un cas d'urticaire et d'un cas d'angioedème dans sa cohorte prospective de 33 patients [30].

Le délai de survenue entre le début du traitement et les manifestations cutanées est variable (de la 2^{ème} injection au 6^{ème} mois de traitement). Dans tous les cas les autres étiologies possibles ont été éliminées (absence d'antécédents, d'autres prises médicamenteuses concomitantes, d'aliments suspects...). L'arrêt de l'interféron, et la prescription d'un antihistaminique, d'une courte corticothérapie et d'injections d'adrénaline (dans les cas de collapsus et de dyspnée sévère) ont permis une résolution des symptômes dans tous les cas.

Tous les cas décrits ne semblent pas répondre aux mêmes mécanismes physiopathologiques : dans certains cas, une authentique allergie a pu être démontrée, prick-tests et intradermoréactions positives [131], présence d'IgG spécifiques [132], en revanche, il n'a jamais pu être mis en évidence d'IgE spécifiques (néanmoins un cas relate l'efficacité d'une désensibilisation [133]). Dans ces cas, les mécanismes immunologiques à l'origine des ces urticaires

pourraient être soit une réaction de type maladie sérique (réaction d'hypersensibilité médiée par les complexes immuns) soit une allergie réaginique par l'intermédiaire d'IgE ou encore une activation mastocytaire par les biais de cascades cytokiniques (+/- via l'IL1). Inversement dans d'autres cas, les mécanismes ne semblent pas allergiques, mais plutôt liés à une dégranulation non spécifique des mastocytes, une activation non immunologique du complément ou encore une interférence dans le cycle du catabolisme de la bradykinine (un cas d'angioedème induit par l'interféron retrouve en effet une augmentation significative du taux de bradykinine [134]).

Le faible nombre de cas rapportés ne permet pas d'affirmer avec certitude ces mécanismes physiopathologiques... Il est possible que certains n'interviennent jamais et inversement que d'autres n'aient pas encore été décrits. On pourrait également critiquer les cas où l'urticaire est survenue dans le contexte d'hépatites B ou C, puisque ces viroses peuvent elles-mêmes être à l'origine de telles manifestations, mais la résolution des symptômes avec l'arrêt de l'interféron et un traitement anti-histaminique de courte durée tend plutôt à incriminer l'interféron dans ces cas (de plus dans le contexte d'hépatite virale il s'agit le plus souvent de vascularite urticarienne que d'urticaire vraie). Enfin peut-être que dans certains cas, ce n'est pas la molécule d'interféron elle-même qui a été en cause mais les excipients...

Dans tous les cas, on se souviendra que l'interféron peut être à l'origine d'urticaire voire de réactions plus sérieuses à type d'angioedème ou de choc anaphylactique, que le délai de survenue peut être précoce mais aussi retardé et qu'il n'y a pas d'effet-dose sauf peut-être dans certains cas non allergiques. La réalisation de tests allergiques peut se discuter, mais leur négativité en aucun cas ne pourra exclure la responsabilité de l'interféron. Enfin il paraît sage d'interdire la poursuite du traitement, même si dans un cas, elle a été possible avec l'association d'un antihistaminique [131].

V-A-2 : Eczémas au cours du traitement par interféron

Les « vraies lésions d'eczéma » ne sont pas un effet secondaire classique de l'interféron. En revanche nous ne reviendrons pas sur les rashes

toxidermiques qui peuvent parfois prendre un aspect eczématiforme [135] et qui ont déjà été décrits.

V-A-2-a : Exacerbation des lésions d'eczéma chez des sujets atopiques

Plusieurs observations ont noté une aggravation de dermatite atopique sous interféron α . Berger et al. ont rapporté quatre cas d'eczéma apparu chez des sujets atopiques au cours d'un traitement par interféron α pour une hépatite C chronique active. Dans les 4 cas, les patients n'avaient pas présenté de manifestations atopiques récentes et des lésions d'eczéma sont apparues entre 3 semaines et 3 mois après l'instauration du traitement (interféron α seul dans un cas, et associé à la ribavirine dans les 3 autres cas). Les lésions ont débuté au site d'injection et dans 2 cas se sont généralisées secondairement. Dans 3 cas, les lésions semblaient être rythmées par les injections. Par ailleurs tous les tests épicutanés (interféron, antiseptiques et batterie standard) étaient négatifs et éliminaient ainsi un eczéma de contact. Dans tous ces cas, l'arrêt de l'interféron permettait une « guérison » des lésions (accélérée par les dermocorticoïdes) et aucune rechute n'était observée [136].

Il est probable que la xérose cutanée et le prurit induits par l'interféron agissent comme des facteurs aggravants dans la survenue des lésions d'eczéma. Mais s'il est logique de penser que les propriétés immunomodulatrices de l'interféron sont, en partie, à l'origine de l'apparition ou de l'aggravation de ces lésions chez des sujets prédisposés, les mécanismes exacts demeurent inconnus d'autant que dans certains cas les lésions d'eczéma se sont amendées sous interféron α [137]. Actuellement la physiopathologie de la dermatite atopique est elle-même incomplètement élucidée : des arguments indirects (étude de Stevens et al. [138]) ou expérimentaux suggèrent qu'un déséquilibre de la balance TH1 / TH2 au profit des cytokines de type 2 soit à l'origine du développement des lésions de la dermatite atopique ; si l'interféron γ est connu pour avoir une action TH1 + et TH2 - (et donc être « protecteur »

dans la dermatite atopique), l'effet des interférons α et β à faibles doses reste mal connu...

V-A-2-b : Eczéma nummulaire

Un cas isolé d'eczéma nummulaire a été décrit lors du traitement par interféron α et ribavirine pour une hépatite C chronique [139]. Un homme de 50 ans, sans antécédent personnel ou familial d'atopie ou d'eczéma de contact a présenté 4 mois après le début du traitement, un eczéma nummulaire très impressionnant (confirmé par l'histologie). Les lésions ont débuté au niveau des sites d'injections et se sont secondairement généralisées. Malgré l'arrêt du traitement et la prescription de corticoïdes topiques et systémiques, les lésions se sont autonomisées et ont rechuté à chaque tentative de sevrage.

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

V-A-2-c : Eczéma de contact

Un cas d'hypersensibilité retardée à type d'eczéma de contact a été rapporté lors du traitement d'une leucémie à tricholeucocytes par interféron α (2 MUI / j) [140]. Le patient présentait effectivement 48 heures après chaque injection un placard eczématiforme prurigineux au site d'injection. Une allergie de contact aux antiseptiques était éliminée par les patch-tests en revanche ces derniers étaient positifs pour l'interféron confirmant son rôle inducteur.

Même s'il s'agit à notre connaissance du seul cas publié, il paraît logique devant la survenue de lésions d'eczéma lors d'un traitement par interféron (même chez un sujet atopique), de réaliser des patch-tests, pour

l'interféron lui-même mais aussi pour les antiseptiques utilisés (batterie européenne standard et orientée) afin d'éliminer une allergie de contact.

V-A-2-d : Le phénomène de Meyerson

Il a été décrit ponctuellement dans la littérature. Dereure et al. en observent un cas dans leur série rétrospective de cas d'hépatite C traités par interféron α et ribavirine [141]. Il s'agit donc de phénomènes très rares. Ces lésions se présentent comme un halo érythémateux eczématiforme survenant autour de lésions tumorales tels des naevi. Il est possible qu'il s'agisse d'une réaction immune médiée par l'interféron et dirigée contre les constituants de la lésion centrale. Ce phénomène ne peut être précisé davantage dans ce contexte du fait de la rareté des observations rapportées.

V-A-2-e : Phénomène de : « Radiation recall dermatitis » déclenché par l'interféron α .

Thomas et al. en ont récemment décrit un cas [142]. Il s'agissait d'une patiente de 29 ans qui présentait un mélanome du scalp d'un niveau de Clark de V. Un mois après son exérèse, une radiothérapie adjuvante de l'aire préauriculaire droite et ganglionnaire cervicale droite était débutée (30 grays délivrés en 5 fractions). 5 jours après la fin de la radiothérapie, une dose de 20 MUI d'interféron α lui était administrée en intraveineux et 6 jours plus tard, elle développait un rash érythémateux strictement localisé sur la zone irradiée. L'application d'un gel de Carrasyn sous occlusif (hydrogel), sans reprise de l'interféron, permettait un amendement des signes cutanés en une semaine.

Le phénomène de « recall reaction » (terme qui ne semble pas avoir d'équivalent en français) est une réaction inflammatoire aiguë observée après une chimiothérapie déclenchante (méthotrexate, adriamycine, paclitaxel, bléomycine...) sur une zone antérieurement irradiée. La réaction est déclenchée par le traitement chimiothérapique et peut

survenir plusieurs semaines à plusieurs années après la fin de la radiothérapie, mais la cause exacte reste inconnue. Les lésions sont cutanées, mais parfois aussi muqueuses (orales, oesophagiennes, génitales) ou viscérales (poumons surtout). Les auteurs rapporteraient donc le premier cas induit par l'interféron α . L'hypothèse physiopathologique avancée serait que les tissus agressés par la radiothérapie continueraient de sécréter de faibles taux de cytokines (IL1 ; IL6 ; PDGF ; TNF, TGF) après l'irradiation. Lorsque l'agent déclenchant serait introduit, ces cytokines seraient surrégulées causant de nouvelles réactions inflammatoires et ainsi des réactions cutanées.

Si l'existence du phénomène de « recall reaction », n'est pas remise en cause, l'imputabilité de l'interféron dans ce cas précis est discutable. En effet, la réaction inflammatoire est survenue 11 jours après la fin de la radiothérapie et ce délai est encore compatible avec une radiodermite aiguë bénigne de type érythème simple. Cette observation étant isolée, il n'est pour l'instant pas possible de conclure.

V-A-3 : Erythème noueux induit par l'interféron

Deux cas isolés ont été rapportés par Wendling et al. lors du traitement d'un mycosis fongoïde et d'un syndrome de Sézary par interféron α (3 et 6 MUI trois fois par semaine respectivement) [143]. Un érythème noueux typique (confirmé par l'histologie dans un cas) survenait quelques jours après l'introduction de l'interféron α (4 et 14 jours) et régressait spontanément dans les délais habituels malgré la poursuite du traitement. Les autres causes d'érythème noueux étaient par ailleurs éliminées.

Parmi les causes possibles d'érythèmes noueux, certains médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les contraceptifs oestro-progestatifs ont déjà été incriminés. En revanche, l'interféron n'est pas connu pour déclencher de telles manifestations. L'imputabilité intrinsèque de l'interféron dans ces deux cas d'érythème noueux reste tout à fait critiquable. En effet, il peut s'agir d'associations fortuites. L'érythème noueux est une

dermatose qui n'est pas rare en pratique courante et dont la cause reste indéterminée dans 50 % des cas.

Ces deux cas semblent presque isolés dans la littérature (imputabilité extrinsèque très faible). Un cas d'érythème noueux a été récemment rapporté par Cogrel et al. dans le cadre d'une sarcoïdose induite [144] (cf chapitre V-E-1) et un autre cas d'érythème noueux avait déjà été décrit par Segawa et al. dans le cadre d'une maladie de Behçet induite lors d'un traitement par interféron α d'une leucémie myéloïde chronique (cf : IV-C-2) [107]. Mais cette manifestation reste rarissime car dans les cas de maladie de Behçet traitée par interféron, aucun cas d'apparition d'érythème noueux ne semble avoir été décrit alors que cette maladie elle-même prédispose à l'apparition de ce symptôme.

Pour expliquer le rôle favorisant de l'interféron, les auteurs rappellent que les lymphomes cutanés épidermotropes sont caractérisés par l'expansion clonale d'une population de lymphocytes TH2 mémoires incomplètement différenciés aux dépens des populations lymphocytaires T normales. Les lymphocytes T normaux sont donc moins nombreux et voient leur efficacité diminuer. L'érythème noueux est aujourd'hui considéré comme la manifestation aiguë de l'acquisition d'une hypersensibilité à médiation cellulaire (réponse TH1). Ainsi l'interféron α pourrait avoir une action immunostimulante sur les macrophages, les cellules NK ou les lymphocytes TH1 résiduels et / ou aggraver le déficit fonctionnel TH2 et donc favoriser la survenue d'érythème noueux.

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

V-B : Induction ou exacerbation de psoriasis lors d'un traitement par interféron

La possibilité de psoriasis induits ou aggravés par l'interféron est aujourd'hui une donnée bien connue. En effet plus d'une cinquantaine d'observations ont été rapportées sans compter tous les cas non publiés.

Les premiers cas ont été décrits en 1986 lors du traitement de cancer du rein métastatique par de très fortes doses d'interféron α (> 200 MUI / semaine) [145]. Ces premières observations ont été vivement critiquées puisque l'interféron α était à l'inverse évalué dans le traitement du psoriasis du fait de ses propriétés antiprolifératives in vitro sur les kératinocytes... Mais aujourd'hui la relation entre cette immunothérapie et l'aggravation voire l'induction de psoriasis est bien établie.

L'induction ou l'exacerbation de psoriasis ont été décrites avec tous les interférons (α , β et γ) quelle que soit la pathologie sous jacente.

Selon qu'il s'agit de l'induction ou de l'aggravation d'un psoriasis, le délai de survenue est variable. Dans les cas de psoriasis induits [146-147], les premiers signes sont retardés (entre 3 et 5 mois, parfois plus). Pour les cas où le psoriasis est exacerbé, l'aggravation des lésions est observée plus précocement (entre 2 et 4 semaines) [148-149-150-151]. Les cas seraient un peu plus fréquents chez l'homme (?), en revanche, il n'existerait pas de prédominance d'âge. Il n'y aurait pas non plus de doses minimales inductibles, mais dans certains cas, la baisse des doses permettrait une diminution des lésions (effet-dose dans certains cas ?).

Les lésions cutanées et leur topographie sont identiques à celle du psoriasis spontané (psoriasis vulgaire, nummulaire, en gouttes ou encore inversé) [152]. Cependant dans certains cas, les premières lésions ont pu être observées au niveau du site d'injection avant de se généraliser secondairement (phénomène de Köebner ?) [153]. Le rôle inducteur de l'interféron a également pu être confirmé dans certains cas par la réapparition des lésions avec la réintroduction du traitement [154]. L'histologie cutanée, quand elle est réalisée, est, elle aussi, identique à celle du psoriasis habituel. La sévérité des lésions est variable en fonction des individus et non prévisible. Des manifestations plus graves tels des psoriasis pustuleux [32], des érythrodermies psoriasiques ou des arthropathies de rhumatisme psoriasique ont parfois aussi été décrites [155-156]. Parallèlement un cas de syndrome de Fiessinger-Leroy-Reiter incomplet a également été imputé à l'interféron α au cours du traitement de l'hépatite C chronique active [157].

L'évolution habituelle des lésions cutanées est l'aggravation des lésions sans rémission spontanée. L'arrêt du traitement (avec ou sans traitement du psoriasis) en revanche s'accompagne toujours d'une « guérison » des lésions ou d'un

« retour » à l'état antérieur en quelques semaines [158-159], sauf dans les rares cas de rhumatismes psoriasiques qui ont pu s'autonomiser et évoluer pour leur propre compte. Dans certains cas, peu sévères, l'interféron a pu être poursuivi et les lésions ont pu être contrôlées par les traitements locaux. Dans les formes graves, en revanche l'arrêt de celui-ci s'est imposé.

Le traitement reste le traitement habituel du psoriasis : traitements locaux (dermocorticoïdes et pommades à la vitamine D principalement) et les traitements systémiques [160] pour les formes plus profuses ou résistantes avec néanmoins des précautions à prendre en fonction des terrains (éviter les rétinoïdes lors des hépatites virales, la PUVAthérapie chez les sujets aux antécédents de mélanome ou encore les immunosuppresseurs dans les cas de néoplasies...). Les arthromyalgies du rhumatisme psoriasis sont souvent bien soulagées par le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

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

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

L'interféron α a peut-être également un effet prolifératif sur la croissance des kératinocytes car il induit une augmentation de la synthèse d'ADN des kératinocytes après une incubation de 96 heures avec l'interféron [162]. Ceci est en contradiction avec les études antérieures qui montraient un effet antiprolifératif sur les kératinocytes, celui-ci pourrait peut-être être expliqué par des temps d'incubation différents (trop longs (10 jours) ou trop courts (24 heures)). Bjerke a montré en 1983, la présence d'interféron α et γ en concentration importante dans le liquide de succion de plaques de psoriasis, ainsi sa présence serait peut-être responsable de l'hyperprolifération kératinocytaire [163]. L'interféron semble en fait intervenir en induisant des interactions cellulaires complexes entre les kératinocytes, les lymphocytes T, les fibroblastes, les polynucléaires et les cellules de Langerhans et en modifiant l'équilibre du réseau cytokinique :

- l'interféron pourrait induire une prolifération des kératinocytes par un mécanisme autocrine en induisant la production d'interleukine 1 ou en induisant la synthèse de la calmoduline intracellulaire dont la concentration est 30 fois supérieure dans la peau psoriasique que dans celle d'un sujet sain.
- Il pourrait aussi favoriser la formation de plaques de psoriasis en stimulant les lymphocytes T helpers TH1. Le rôle des lymphocytes dans l'induction de la prolifération des kératinocytes a été démontré expérimentalement. L'injection de lymphocytes activés sous une peau psoriasique non atteinte greffée chez une souris immunodéficiente entraîne l'apparition d'un phénotype psoriasique. Mais le mécanisme par lequel ces sous-populations de lymphocytes T (CD4+ et CD8+) entraînent les troubles épidermiques n'est pas encore connu ; pas plus que les antigènes responsables de leur activation.
- Enfin l'interféron pourrait activer d'autres cellules (cellules de Langerhans, les macrophages etc...) et leur faire sécréter des cytokines telles que l'interleukine 1, le TNF α et le TGF α qui participeraient également à la formation des lésions de psoriasis.

La physiopathologie du psoriasis elle-même reste parcellaire à l'heure actuelle ; la poursuite des études expérimentales permettra peut-être un jour de mieux préciser la place de l'interféron dans l'enchaînement des étapes de la formation des plaques de psoriasis.

Pour illustrer ce chapitre plus concrètement, nous rapportons le cas de Mme S traitée par interféron α (3 MUI x 3 / semaine) en adjuvant d'un mélanome avec récurrence cutanée (stade IIA). Cette patiente avait des antécédents familiaux de psoriasis mais aucun antécédent personnel. 4 mois après le début de l'immunothérapie, elle a présenté l'apparition d'un psoriasis vulgaire typique qui s'est stabilisé avec la poursuite des injections. N'étant pas gênée et ne désirant pas de traitement particulier, l'interféron n'a pas été arrêté.

NB : la patiente est actuellement encore sous traitement, mais au vu des observations décrites dans la littérature, les lésions s'amenderont probablement à l'arrêt de celui-ci.





V-C : Lichen plan et interféron

Le déclenchement ou l'exacerbation d'un lichen plan ne semble pas rare au cours d'un traitement par interféron α (et sa forme pégylée [164]). Mais les cas décrits sont le plus souvent rapportés au cours du traitement de l'hépatite C chronique, la fréquence rapportée varie de 0,12 à 2,5 % selon les séries [165]. La possibilité d'une association entre lichen plan et infection à VHC ne peut être totalement écartée, quoique cette donnée soit de plus en plus contestée [166]. Une étude cas-témoins menée par Cribier et al. n'a pas trouvé d'association significative entre l'existence d'une hépatite C et la survenue d'un lichen plan [167]. Mais paradoxalement, des cas de lichen plan survenu dans un contexte d'hépatite C se sont améliorés sous interféron α [168-169-170].

Des cas de lichen plan cutané ou muqueux ont également été observés lors du traitement par interféron α pour d'autres pathologies (mélanome, myélome ou

encore lymphome folliculaire), ce qui suggère que l'interféron α lui-même joue, au moins en partie, un rôle dans la survenue de ces lésions. En revanche aucun cas n'a été rapporté avec l'interféron β et γ .

Il ne semble pas y avoir de prédominance d'âge ni de sexe. Les délais d'apparition sont variables, en général de manière retardée (après 2 à 5 mois de traitement (des délais plus courts ont néanmoins été observés ≈ 10 jours). En cas d'aggravation de lésions de lichen préexistant, les délais rapportés sont plus courts (de l'ordre de 3 à 7 jours). La clinique ne diffère pas des lésions de lichen habituel : les lésions muqueuses orales étant très fréquentes et les cas d'atteinte cutanée isolée plus rares. Des lésions oculaires ou génitales de lichen ont exceptionnellement été décrites. L'intensité des lésions est donc variable des formes mineures peu invalidantes aux formes plus sévères avec une atteinte érosive et hémorragique des muqueuses buccales parfois pharyngées [171], une atteinte ophtalmologique ou génitale ou enfin une atteinte cutanée diffuse très prurigineuse. Le diagnostic de lichen plan est avant tout clinique, confirmé si besoin par les examens histologiques.

Il n'existe pas à priori de relation entre la dose d'interféron administrée et la survenue du lichen, mais des cas d'aggravation de lésion ont néanmoins été observés avec l'augmentation de la posologie [166].

L'évolution du lichen plan est variable : les lésions persistent le plus souvent de manière stable tout le temps de l'immunothérapie. Dans la majorité des observations, l'arrêt de l'interféron (plus ou moins associé à une corticothérapie orale) s'est accompagné d'une régression des signes en quelques semaines ou mois. Dans certains cas, les lésions ont récidivé lors de la réintroduction du traitement, ce qui affirme l'imputabilité de l'interféron dans l'induction des lésions de lichen plan [172]. Dans d'autres cas, les lésions se sont autonomisées malgré l'arrêt de traitement. Enfin, dans les formes peu invalidantes, le traitement a parfois pu être poursuivi avec un traitement adapté [172].

Ainsi dans les formes peu sévères, il est possible de poursuivre l'interféron en prescrivant une corticothérapie locale, systémique, un traitement par ciclosporine locale ou encore une PUVAthérapie. En cas d'échec du traitement ou devant la sévérité des symptômes, il est alors préférable d'arrêter l'interféron.

Même si une origine immunologique est probable, la pathogénie du lichen plan cutanéomuqueux est encore inconnue [173]. L'infiltrat lymphocytaire des lésions de lichen plan est constitué de lymphocytes T de type CD8+ (avec une proportion importante de cellules TCR $\gamma\delta$ ce qui est inhabituel dans la peau). L'étude des gènes du TCR (dans ces lésions) montre une oligoclonalité ce qui suggère une stimulation par un faible nombre d'antigènes spécifiques. Le lichen plan correspondrait donc à une dermatose induite par une réaction lymphocytaire dirigée contre certains kératinocytes basaux.

L'interféron α pourrait par l'induction de la synthèse d'interféron γ entraîner une augmentation de l'expression des molécules de type CMH2 et ainsi engendrer un épidermotropisme des lymphocytes TCD4+ TH1. Par ailleurs, il pourrait également favoriser l'émergence d'antigènes kératinocytaires et leur présentation aux LT cytotoxiques (LT CD8+) par l'augmentation de l'expression des molécules de type CMH1. Mais ces données restent incomplètes et demandent à être précisées.

La photographie ci-dessous illustre des lésions de lichen plan buccal asymptomatique survenues en 1989 chez une de nos patientes après 5 mois de traitement par interféron (18 MUI trois fois par semaine associé à une cure mensuelle de dacarbazine) dans le cadre d'un mélanome stade III. L'absence de plainte fonctionnelle en dehors d'une xérostomie a permis la poursuite du traitement.



V-D : Vitiligo et interféron

Les cas de vitiligo secondaires à l'interféron ont fait l'objet de publications ponctuelles. Seuls quelques cas ont été détaillés avec précision. Ils ont été décrits avec l'interféron α au cours du traitement du mélanome cutané métastatique [174] ou lors du traitement de l'hépatite C chronique active [175-176-177]. Le délai d'apparition variait entre 1 et 2 mois après l'introduction du traitement et tendait à s'aggraver tout au long du traitement (sauf un cas stabilisé par des dermocorticoïdes de niveau I). Les lésions de vitiligo étaient typiques avec une distribution habituelle (extrémités, régions péri-orificielles et tronc au niveau de zones de frottement et dans un cas une poliose était associée) ; le diagnostic était toujours clinique aidé parfois de la lumière de Wood. Dans deux cas (d'hépatite C), les plaques de vitiligo régressaient progressivement à l'arrêt du traitement, dans les autres cas, le vitiligo se stabilisait ou continuait d'évoluer pour son propre compte.

Ces observations restent discutables, et le caractère induit par l'interféron n'est pas aisé à prouver. Le vitiligo est une dermatose qui n'est pas rare, puisqu'on estime la fréquence mondiale à 1 % et vu le nombre de patients traités par interféron (quelle que soit la pathologie) et le faible nombre de cas rapportés, il est possible que ces cas soient survenus de manière fortuite. De même, le portage chronique du virus de l'hépatite C est connu pour être associé avec prédilection à des maladies auto-immunes. Mais il est vrai que les deux cas où les lésions sont apparues et ont disparu avec l'introduction puis l'arrêt de l'interféron α sont assez « troublants ».

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

Au vu de ces données, il apparaît que le vitiligo est un effet secondaire de l'interféron α potentiel mais non prouvé.

Nous avons observé en consultation, une patiente de 38 ans, qui a développé 12 mois après le début d'un traitement par interféron α pour une hépatite C chronique, une hypothyroïdie et un vitiligo discret localisé principalement au niveau du visage. A l'arrêt du traitement, les lésions se sont stabilisées, mais 16 mois après, elles n'ont toujours pas régressé. Dans notre cas également, l'imputabilité de l'interféron est tout à fait discutable, d'autant que le délai d'apparition est plus long que ceux observés dans la littérature et que les lésions n'ont pas régressé à l'arrêt du traitement. Mais la survenue concomitante d'une dysthyroïdie sous interféron (effet secondaire bien documenté de l'interféron α), rend peut-être moins probable le simple fait du hasard.



Parallèlement, l'existence de cas de halo-naevi de Sutton sous traitement par interféron est parfois citée, sans avoir pour autant fait l'objet de descriptions précises dans la littérature. Ce phénomène est-il plus fréquent dans les cohortes de mélanome que dans celles des autres pathologies traitées par interféron ? Est-il plus fréquent sous traitement par interféron que dans la population générale non traitée ? Ces questions restent ouvertes à l'heure actuelle et ne permettent pas de conclure quant à l'imputabilité de l'interféron dans les halo-naevi.

V-E : Dermatoses granulomateuses et interféron

Nous ne reviendrons pas sur le pyoderma granulomateux qui a déjà été décrit au chapitre III-G.

V-E-1 : Sarcoïdose et interféron

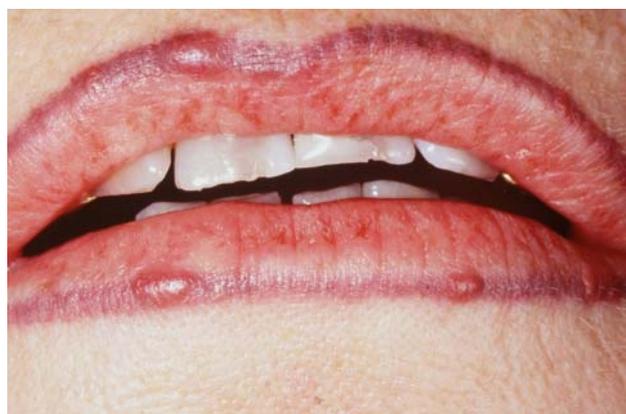
Depuis le 1^{er} cas de sarcoïdose sous interféron β décrit en 1987 chez une patiente suivie pour un carcinome rénal [178], plus de 40 observations de sarcoïdoses systémiques ainsi induites ont été signalées. La plupart de celles-ci ont été rapportées avec l'interféron α [179] ou sa forme pégylée [180]; plus rarement l'interféron β était en cause [178]; 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) [181], plus rarement au cours d'une hépatite B chronique [182], d'un mélanome [183], d'un lymphome cutané T épidermotrope, d'un carcinome rénal [178], d'une leucémie myéloïde chronique [184] ou encore d'un myélome [185].

Le délai de survenue de la sarcoïdose est variable entre 2 et 16 mois (mais il est probable que le diagnostic ait été retardé dans certains cas où les symptômes étaient plus discrets ou atypiques). On ne retrouve pas de prédominance d'âge ni de sexe, il ne semble pas y avoir d'effet dose-dépendant non plus (bien que chez une patiente atteinte de leucémie myéloïde chronique, les symptômes survenus avec des doses de 8 MUI, aient

disparu avec des doses de 4 MUI et soient réapparus avec la réaugmentation des doses [186]).

Parallèlement, des cas de réactivation de sarcoïdoses pulmonaires et cutanées sous interféron α ont été également rapportés [187].

Les manifestations décrites sont essentiellement pulmonaires et / ou cutanées avec souvent un contexte d'arthromyalgies. L'atteinte cutanée est rapportée avec une fréquence élevée (environ 50 à 60 % des cas de sarcoïdoses induites) alors qu'elle n'est que de 30 % dans les formes « spontanées ». L'aspect clinique et la topographie des lésions ne diffèrent pas des lésions habituelles, il s'agit de plaques, de papules ou de nodules rouge violacé ou rouge jaunâtre, lupoides, localisés sur la face antérieure des genoux, des bras, du visage et du thorax ou sur d'anciennes cicatrices. Deux observations (dont une décrite dans le service) ont rapporté la survenue de nodules sarcoïdiques sur un site de tatouage [188,183] ou une ancienne cicatrice [189]. Dans notre cas, il s'agissait d'une femme de 54 ans traitée par interféron α en traitement adjuvant à faible dose pour un mélanome stade I du cuir chevelu (indice de Breslow $> 1,5$ mm). 15 mois après le début du traitement, des nodules sarcoïdiques (confirmés par la biopsie) étaient apparus au niveau du tatouage labial qu'elle avait effectué 3 ans auparavant. Le bilan d'extension retrouvait une atteinte pulmonaire discrète. Aucun traitement n'était prescrit et l'interféron était poursuivi encore 3 mois comme il était prévu. Dès la 4^{ème} semaine après l'apparition des symptômes, les lésions commençaient à s'estomper pour disparaître définitivement le mois suivant.





L'existence de lésions cutanées non spécifiques de type érythème noueux est plus rarement mentionnée [190].

Parfois les symptômes cutanés et pulmonaires sont absents ou discrets, et des symptômes généraux tels une asthénie, des myalgies ou encore une fièvre peuvent être au premier plan. Dans ce contexte, ces symptômes peuvent être imputés à l'interféron et le diagnostic de sarcoïdose peut être retardé. (Devant tous signes généraux persistants sous interféron, une sarcoïdose devrait être éliminée...)

Dans tous les cas décrits, le diagnostic a été confirmé par l'histologie (granulome fait de cellules géantes et épithélioïdes, sans nécrose caséuse).

Comme dans les formes classiques, un bilan systémique s'impose pour confirmer le diagnostic et éliminer les complications : NFS, plaquettes, enzyme de conversion, IDR à la tuberculine, calcémie, bilan hépatique, fonction rénale et protéinurie des 24 heures, électrophorèse des protéines et bilan inflammatoire, radiographie et scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires et autres en fonction des points d'appel.

Dans la majorité des cas, il s'agit de formes bénignes de sarcoïdose et l'évolution est favorable. Plusieurs observations ont noté une régression spontanée des signes en quelques semaines malgré la poursuite de l'interféron ; d'autres ont montré une amélioration lors d'une baisse de la posologie. Rarement, l'interruption du traitement a été nécessaire. La guérison cutanée a pu être accélérée dans certains cas par les dermocorticoïdes. Le recours à une corticothérapie systémique est resté exceptionnel.

Le mécanisme de la formation du granulome sarcoïdique n'est pas complètement connu. Les cellules immunitaires interviendraient au premier plan : l'activation directe des lymphocytes T par des super antigènes ou par des macrophages (après internalisation d'un antigène encore non déterminé), entraînerait une sécrétion de cytokines et de facteurs solubles qui permettraient à leur tour une prolifération clonale de lymphocytes T CD4+TH1 et de macrophages. Ces lymphocytes TH1 produisent de l'interféron γ et de l'interleukine 2 qui inactivent les lymphocytes de type TH2. Les interleukines 1 et 12 produites par les macrophages activés favorisent également une réponse de type TH1 au détriment d'une réponse TH2. L'interféron γ et l'interleukine 2 ainsi produits interviendraient directement dans la formation du granulome en induisant la transformation des monocytes-macrophages en cellules géantes et épithélioïdes. La sarcoïdose serait ainsi médiée par une réaction de type TH1 exagérée en réponse à une stimulation antigénique. Cependant, l'antigène à l'origine de la sarcoïdose reste mystérieux (antigène infectieux ? antigène de l'environnement ? auto-antigène ?).

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 helpers. 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 [191].

Enfin, une étude récente a suggéré que la ribavirine pouvait inhiber en partie la réponse TH2 en préservant la réponse TH1 et favoriser en théorie l'émergence d'une sarcoïdose [192]. Toutefois aucun cas d'atteinte sarcoïdique induite par la ribavirine administrée seule n'a été rapporté. Peut-être, agirait-elle en synergie avec l'interféron α ? 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 α et ribavirine que lors du traitement par interféron α en monothérapie.

V-E-2 : Granulome annulaire et interféron

Bien que plusieurs auteurs le citent comme un effet secondaire de l'interféron α [17 ; 24], il semble qu'aucune observation détaillée ne soit décrite dans la littérature. Par ailleurs, l'étiologie de cette dermatose reste actuellement inconnue et son induction par un médicament n'a jamais été prouvée. Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut le retenir comme un effet secondaire imputable à l'interféron.

V-E-3 : Dermatite granulomateuse interstitielle et interféron α

Le terme de dermatite ou dermite granulomateuse interstitielle est d'individualisation récente. Il s'agit davantage d'un concept histopathologique que d'une entité clinique. Les manifestations cutanées peuvent en effet prendre des aspects variables (cordons, plaques, papules, nodules ou encore érythèmes annulaires). « La toxidermie granulomateuse interstitielle » a été rapportée à plusieurs reprises notamment avec les inhibiteurs calciques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, les β -bloquants ou encore certains anticomitiaux... En revanche, une seule observation avec l'interféron α semble avoir été rapportée [53]. Il s'agit d'un homme de 58 ans, qui a présenté 5 semaines après le début d'un traitement par interféron α et ribavirine pour une hépatite C, une éruption de plaques érythémateuses peu infiltrées, asymptomatique, des 2 avant-bras, rythmée par les injections. La biopsie a affirmé le diagnostic de dermatite interstitielle granulomateuse en montrant au sein du derme la présence de petits granulomes lympho-histiocytaires autour de fibres de collagène altérées et dissociées par des dépôts de mucine. L'éruption a complètement disparu avec l'arrêt du traitement. Le fait que l'éruption soit survenue après le début du traitement, qu'elle soit rythmée par les injections d'interféron et qu'elle

ait totalement régressé à l'arrêt, plaide en faveur du rôle inducteur de l'interféron (celui de la ribavirine étant moins probable).

Devant l'aspect non spécifique des lésions, il est probable que les cas de dermatite interstitielle granulomateuse soient sous-estimés. Il semble donc important comme nous l'avons déjà souligné, de biopsier toute lésion non spécifique survenant lors d'un traitement par interféron.

V-F : Manifestations cutanées des connectivites induites par l'interféron

V-F-1 : Lupus cutané et interféron

L'induction de facteurs antinucléaires par l'interféron est aujourd'hui bien connue et semble très fréquente [193]. En revanche les cas de lupus systémiques sont beaucoup plus rares. Une étude prospective menée dans le service par Allix et al. a récemment confirmé ces données : sur 84 patients traités par de faibles doses d'interféron α (3 MUI trois fois par semaine) en adjuvant d'un mélanome stade 1 (de la classification française) avec un indice de Breslow $> 1,5$ mm, 29 et 39 % ont présenté respectivement à 12 puis 24 mois la présence de facteurs antinucléaires contre 5 % dans la population de départ. En revanche aucun patient n'a développé de lupus ou autres maladies auto-immunes en dehors d'une dysthyroïdie biologique (et +/- clinique) [194].

Les cas de lupus érythémateux aigu disséminé (LEAD) induits par l'interféron sont maintenant bien documentés, plus d'une vingtaine d'observations ont été rapportées surtout avec l'interféron α , plus rarement avec l'interféron β . Le rôle de l'interféron avait déjà été suggéré par le fait que des taux sanguins élevés d'interféron α endogène étaient retrouvés chez les sujets lupiques et qu'il existait une corrélation entre ces taux sériques et l'activité de la maladie (taux sérique d'anticorps anti-DNA natifs et signes cliniques) [195].

Les cas décrits sont survenus surtout dans le contexte d'une leucémie myéloïde chronique [196] et d'une hépatite C chronique active [197], et de manière plus anecdotique lors du traitement d'une papillomatose laryngée juvénile [198], d'une tumeur carcinoïde [199], d'un lymphome, d'une leucémie à tricholeucocytes [200] et d'un mélanome [193].

Le délai d'apparition varie entre 1 mois et 3 ans. Il semble que les manifestations lupiques touchent le plus souvent des sujets jeunes (entre 10 et 40 ans) et plus fréquemment la femme que l'homme sans que le sex-ratio atteigne pour autant celui du LEAD spontané [201]. Il ne semble pas exister d'effet dose-dépendant.

Le tableau clinique est souvent incomplet : les symptômes généraux et les signes articulaires et cutanés sont les plus fréquents (les signes cutanés sont observés dans environ 50 % des cas), les formes avec atteinte rénale ou pulmonaire sont beaucoup plus rares. Les manifestations cutanées observées sont surtout un érythème en loup du visage, une photosensibilité, une alopécie et des érosions buccales. Un cas de lupus subaigu avec des lésions érythématosquameuses arciformes ou polycycliques des zones photoexposées a été décrit par Nousari et al [202].

Le diagnostic est confirmé dans chaque observation soit par une histologie spécifique soit par une élévation significative des facteurs anti-nucléaires, des anticorps anti-DNA natifs et des anticorps anti-Sm.

L'évolution semble variable : le plus souvent les manifestations lupiques s'aggravent avec la poursuite de l'interféron et parfois la maladie semble s'autonomiser après l'arrêt de celui-ci nécessitant alors la prescription d'immunosuppresseurs. Plus exceptionnellement, une régression complète a été observée à l'arrêt avec une récurrence lors de la reprise de l'interféron [199].

Les caractéristiques cliniques et biologiques sont différentes de celles que l'on peut voir lors de « lupus médicamenteux » [203] : dans ces derniers les manifestations cliniques sont souvent modérées sans atteintes dermatologiques ou rénales, les anticorps anti-DNA natifs sont absents en revanche, il existe des anticorps anti-histones et des anticorps anti-DNA dénaturés ; et les signes sont toujours réversibles à l'arrêt du traitement. Le lupus induit par l'interféron est donc différent et semble être un véritable lupus systémique, il est possible que l'interféron α ne fasse que révéler un

lupus chez un sujet prédisposé (rôle du groupage HLA comme facteur prédisposant ?) [204].

Il est sûr à l'heure actuelle, que l'interféron α joue un rôle dans l'auto-immunité, plusieurs arguments vont en ce sens : le taux sérique d'interféron α est augmenté dans les maladies auto-immunes, on note l'apparition d'auto-anticorps chez les patients traités par interféron α , de nombreux cas de maladies auto-immunes induites ou exacerbées par l'interféron α ont été décrits, enfin des modèles expérimentaux (comme le lupus murin) ont pu être reproduits [6].

Mais les mécanismes par lesquels l'interféron contribue au développement du lupus ne sont pas clairs : l'interféron α est capable sous certaines conditions de stimuler une sous population de lymphocytes B particuliers (de phénotype CD5+) qui sont responsables de la sécrétion d'auto-anticorps rhumatoïdes ou lupiques. Par ailleurs comme nous l'avons déjà décrit, il augmente la fonction des lymphocytes T cytotoxiques, il peut inhiber les fonctions suppressives des lymphocytes T CD8+ suppresseurs et enfin il peut augmenter l'expression des molécules de CMH 1 (et 2 via l'interféron γ), ce qui permet l'activation des clones T / B autoréactifs. Les multiples effets de l'interféron entraînent une perturbation des mécanismes de la tolérance du soi et conduisent ainsi à l'émergence de maladies auto-immunes comme le LEAD.

Ainsi de nombreux arguments mettent en cause l'interféron α dans la pathologie lupique. Inversement chez des sujets aux antécédents lupiques, l'instauration d'un traitement par interféron devra être très prudente.

V-F-2 : Dermatomyosite et interféron α

L'apparition d'une dermatomyosite sous interféron semble plus qu'exceptionnelle. Seuls deux cas, dont un observé dans le service, semblent avoir été rapportés dans la littérature.

Dans le cas de Dietrich et al. il s'agissait d'une femme de 57 ans traitée par interféron α à fortes doses (33 MUI / j 5 j sur 7 en intraveineux pendant 1 mois, puis 10 MUI x 3 par semaine en sous-cutané), pour un mélanome stade

II B [205]. 6 semaines après le début du traitement, elle développait un syndrome douloureux musculaire et articulaire prédominant aux ceintures, suivi en quelques semaines d'un œdème lilacé des paupières. Les signes cliniques, le syndrome inflammatoire, l'élévation des enzymes musculaires, les anticorps anti-JO1 et la biopsie musculaire confirmaient le diagnostic de dermatomyosite. L'arrêt de l'interféron, et la prescription de méthotrexate et d'une corticothérapie systémique permettaient une disparition complète des signes en quelques mois. Par ailleurs le mélanome était toujours en rémission et les examens complémentaires éliminaient une seconde néoplasie sous jacente avec un recul de 30 mois.

Le 2^{ème} cas, décrit par Quéreux et al. était similaire : une femme de 54 ans était prise en charge dans le service pour un mélanome nodulaire de l'épaule droite stade I (indice de Breslow à 7,4) [206]. Du fait d'un Breslow élevé, un traitement adjuvant par interféron α (3 MUI x 3 / semaine en sous cutané) était proposé. 6 semaines après le début du traitement, une éruption eczématiforme des zones découvertes apparaissait après une exposition solaire. Malgré une corticothérapie locale, les lésions s'étendaient et devenaient prurigineuses voire douloureuses avec une sensation de brûlure. La patiente se plaignait par ailleurs d'une asthénie majeure et de douleurs musculaires proximales. L'examen retrouvait un érythème violacé des paupières, du décolleté et des bras, des papules de Gottron du dos des mains et un signe de la manucure avec une hypertrophie des cuticules et des mégacapillaires périunguéaux. Il existait également un déficit musculaire marqué prédominant au niveau des ceintures pelvienne et scapulaire. Les examens biologiques et la biopsie musculaire confirmaient le diagnostic clinique de dermatomyosite. Le bilan d'extension du mélanome (échographie abdomino-pelvienne et scanner thoraco-abdomino-pelvien et céphalique) restait quant à lui toujours négatif, de même que la mammographie. L'interféron était interrompu et une corticothérapie systémique était débutée. Dans notre cas également, les signes de la maladie régressaient rapidement.





Ces 2 cas similaires sont apparus lors de l'immunothérapie par interféron et se sont améliorés lors de son arrêt et d'une corticothérapie associée. De plus l'interféron comme nous l'avons déjà vu peut déclencher d'authentiques connectivites et donc son imputabilité reste plausible. En revanche, ces observations restent critiquables compte tenu du fait que la dermatomyosite peut être un syndrome paranéoplasique (20 à 30 % des formes de l'adulte) et donc être associée au mélanome et non à l'interféron. Mais la dermatomyosite n'est pas un syndrome paranéoplasique habituel du mélanome (moins d'une vingtaine de cas ont été décrits) [207-208]. Par ailleurs

dans les formes paranéoplasiques, la dermatomyosite est souvent résistante au traitement ou rechute de manière quasi-systématique à l'arrêt de celui-ci. Le mélanome était « quiescent » au moment de ces manifestations cliniques avec un recul de 30 mois dans le premier cas ; en revanche notre patiente, qui a été perdue de vue, aurait présenté une récurrence de son mélanome 12 mois plus tard.

Ces deux publications étant isolées, il est très difficile de voir s'il existe un lien entre dermatomyosite et interféron ; mais cette relation n'est pas inconcevable du fait du lien démontré entre interféron et auto-immunité.

V-F-3 : Sclérodermie et interféron

Dans ce domaine également, la littérature reste pauvre. Deux observations de sclérodermie systémique [209-210] et un cas de sclérose acrale [211] ont été rapportés au cours du traitement par interféron α d'une leucémie myéloïde chronique (2 cas) ou d'une hépatite C chronique active. Un 4^{ème} cas avec atteinte cutanée isolée a été décrit chez un patient porteur d'un mélanome métastatique traité par immunothérapie associant interleukine 2 (IL2) et interféron α [212]. Mais ce cas ne sera que cité dans cet exposé, puisque l'association des 2 traitements ne permet pas d'en incriminer un en particulier.

Dans les 3 premières observations, les délais d'apparition étaient retardés entre 12 et 20 mois.

Dans les cas de sclérodermie systémique, les signes cliniques étaient très spécifiques avec une sclérodactylie, un épaissement cartonné de la peau qui devenait implissable surtout au niveau des membres, une limitation de l'ouverture buccale, un syndrome de Raynaud et des mégacapillaires. Dans un cas, il existait également, une altération de l'état général et une atteinte cardiaque avec des signes de décompensation cardiaque droite (confirmée par l'échographie). Dans les 2 cas, les examens biologiques retrouvaient un syndrome inflammatoire marqué avec une élévation des facteurs antinucléaires et des anticorps anti-Scl 70, en revanche les anticorps anti-centromère restaient négatifs. Les examens d'exploration pulmonaire (radio de thorax, scanner thoracique, épreuves fonctionnelles respiratoires avec

DLCO) montraient un syndrome interstitiel avec un syndrome restrictif débutant dans les deux cas. L'arrêt de l'interféron et l'association à un traitement immunosuppresseur (corticoïdes systémiques +/- cyclophosphamide) permettaient une disparition des signes cutanés et généraux en 3 à 4 mois sans rechute à l'arrêt.

Dans le 3^{ème} cas, 12 mois après le début du traitement par interféron α et hydroxyurée pour une LMC, un état sclérodermique apparaissait progressivement au niveau des extrémités avec des nécroses digitales douloureuses. Le reste du bilan ne retrouvait pas d'atteinte systémique. Seul l'interféron était arrêté et progressivement, les signes cutanés disparaissaient.

Dans ces 3 cas, s'agit-il d'une association fortuite ou d'une induction d'états sclérodermiques imputables à l'interféron ?

Des sclérodermies induites ou associées à la prise de médicaments ont déjà été bien documentées avec des agents anticancéreux (bléomycine, docetaxel), des dérivés de l'ergot du seigle, la D-pénicillamine, la vitamine K, le bisoprolol etc ...) [213]. Dans la majorité des cas, il s'agit de syndromes sclérodermiques plutôt que de sclérodermies systémiques. Ces syndromes se distinguent de la forme idiopathique par quelques caractéristiques : prédominance des lésions cutanées (surtout à type d'acrosclérose et de morphées), faible fréquence des atteintes viscérales et des auto-anticorps, et en général, régression rapide des lésions. Ces données correspondent totalement à la 3^{ème} observation et la relation avec l'interféron ne semble pas faire de doute. Dans les deux premiers cas, il s'agit de véritables sclérodermies systémiques que l'interféron a pu induire sur un terrain prédisposé. Du point de vue théorique, l'interféron pourrait conduire au développement d'une sclérodermie par 3 mécanismes : d'une part, par une perturbation fonctionnelle des fibroblastes à l'origine d'une accumulation de collagène dans certaines circonstances (notons néanmoins que des études ont plutôt montré un effet antiprolifératif de l'interféron α sur les fibroblastes [6 ; 214]), d'autre part par des anomalies vasculaires et d'une ischémie des tissus d'aval (cf chapitre des anomalies vasculaires), et enfin par une activation anormale du système immunitaire. Mais le facteur déclenchant la maladie reste inconnu.

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

V-F-4 : Syndrome de Gougerot-Sjögren et interféron

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

V-G : Dermatoses bulleuses auto-immunes et interféron

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

In vivo, de faibles doses d'interféron α peuvent induire la formation d'anticorps « anti-peau ». Dans l'étude de Fleishmann et al. 47 patients étaient traités par interféron α (3 MUI trois fois par semaine) en adjuvant d'un mélanome (40 patients) ou dans le traitement d'un lymphome cutané T épidermotrope (7 patients). 15 patients (soit 32 %) ont présenté à 6 mois une immunofluorescence indirecte (IFI) positive. Les anticorps « anti-peau » étaient le plus souvent de type pemphigus-like. Mais aucun n'a développé de signes cliniques d'auto-immunité [215]. Cette étude est donc venue confirmer le rôle direct de l'interféron dans l'induction d'auto-anticorps dirigés contre la « peau » ; mais comme pour les autres maladies auto-immunes induites, il semble que la survenue de signes cliniques soit beaucoup plus rare.

V-G-1 : Pemphigus et interféron

Moins d'une dizaine de cas de pemphigus ont été rapportés sous traitement par interféron α ou β . Mais aucun cas n'a été décrit avec l'interféron γ .

Une observation de pemphigus paranéoplasique a été décrite chez un patient traité par interféron α (1,5 MUI x 3 / semaine) pour de nombreux carcinomes cutanés dans un contexte de maladie de Waldenström évoluant depuis 6 ans [216]. 3 semaines après le début du traitement, le patient a effectivement présenté une éruption bulleuse et érosive généralisée. L'histologie et les immunofluorescences directe et indirecte ont corroboré le diagnostic de pemphigus. L'immunoprécipitation quant à elle, a confirmé le caractère paranéoplasique en montrant un complexe antigénique de 4 protéines : 190 ; 210 ; 230 et 250 KD. Malgré l'arrêt de l'interféron et un traitement immunosuppresseur adapté, la dermatose s'est rapidement aggravée et compliquée d'un syndrome de défaillance multiviscérale qui a conduit en quelques jours au décès du patient. La chronologie de cette observation est compatible avec l'utilisation de l'interféron. Celui-ci a pu soit induire directement la production d'anticorps contre l'épiderme, soit altérer la réponse immunologique (production d'anticorps) contre la tumeur, permettant son croisement secondaire avec les antigènes de la peau. Une fois induit, le pemphigus paranéoplasique a évolué pour son propre compte malgré l'arrêt de l'interféron.

Niizeki et al. ont aussi rapporté l'apparition d'une dermatose bulleuse compatible avec un pemphigus foliacé survenu 3 mois après le début d'un traitement par interféron α (9 MUI trois fois par semaine) pour une hépatite C chronique active [217]. Avant tout traitement, l'IFI était négative. Lors de la survenue des lésions bulleuses, l'histologie et les immunofluorescences directe et indirecte sont venues confirmer le diagnostic. L'arrêt de l'interféron et une corticothérapie systémique ont permis une disparition des signes en un mois. Dans cette observation également, la chronologie est en faveur de rôle inducteur de l'immunothérapie.

Enfin, 5 autres cas de pemphigus ont été signalés. Il s'agissait de pemphigus vulgaires survenus sous de faibles doses d'interféron α [218-219] (ou interféron β en association à de l'interleukine 2 dans un cas [220]), pour une hépatite C chronique ou un sarcome de Kaposi. L'âge des patients allait de 28 à 84 ans. Le délai d'apparition variait de 2 semaines à 11 mois. Les lésions étaient cutanées ou uniquement muqueuses dans un cas (lésions

oropharyngées). Dans un autre cas, un lupus systémique et une hypothyroïdie concomitante de l'éruption bulleuse étaient rapportés [221]. L'histologie et les immunofluorescences (directe et indirecte) confirmaient dans tous les cas le diagnostic de pemphigus vulgaire et celui de pemphigus-pemphigoïde dans un cas. Mais l'immunoprécipitation réalisée dans deux cas montrait une bande non spécifique suggérant peut être un mécanisme différent des formes cliniques spontanées. Le traitement par interféron était interrompu et un traitement immunosuppresseur était entrepris. L'évolution était favorable dans trois cas en 1 à 3 mois ; en revanche deux décès survenaient dans les autres cas des suites de complications liées aux immunosuppresseurs (hémorragie digestive et complications infectieuses).

Dans tous ces cas, l'imputabilité de l'interféron dans la survenue de pemphigus reste plausible. Comme nous l'avons déjà décrit, l'interféron semble impliqué dans la survenue ou l'exacerbation de maladies auto-immunes. Mais tous les mécanismes conduisant à la formation d'auto-anticorps et surtout à la survenue de ces maladies restent mal expliqués (cf hypothèses dans l'induction d'un lupus systémique) et devront être précisés avec la poursuite des études de recherche clinique et de recherche fondamentale.

V-G-2 : Pemphigoïde bulleuse et interféron.

Si la possibilité d'induction de la pemphigoïde bulleuse par des médicaments est classique, son déclenchement par l'interféron est exceptionnel. Un seul cas à notre connaissance a été rapporté [53]. Il s'agissait d'une femme de 75 ans traitée par interféron α (5 MUI x 3 / semaine) pour une maladie de Kaposi. 8 mois après l'instauration de traitement, apparaissaient un prurit diffus et une éruption de bulles tendues du décolleté. L'histologie, les immunofluorescences directe et indirecte, l'immunomicroscopie électronique et l'immunotransfert confirmaient le diagnostic de pemphigoïde bulleuse. A l'arrêt de l'interféron, les lésions disparaissaient sans jamais récidiver (avec un recul de 10 ans). Même si la pemphigoïde bulleuse est une dermatose fréquente chez le sujet âgé, l'apparition et surtout la disparition des lésions rythmées respectivement par

l'introduction et l'interruption de l'interféron plaident en faveur du rôle inducteur de ce dernier.

Comme nous l'avons déjà cité, un cas de pemphigus-pemphigoïde a été rapporté lors d'un traitement par interféron α pour un sarcome de Kaposi [218]. Les lésions cutanées prenaient l'aspect de bulles tendues et d'érosions des mains, avant-bras, jambes, chevilles et pieds. Il existait un signe de Nikolski. L'histologie montrait une bulle sous-épidermique associée à un infiltrat de polynucléaires éosinophiles. L'IFD retrouvait un dépôt d'IgG et de C3 au niveau de la substance intercellulaire et un dépôt linéaire de C3 au niveau de la membrane basale. L'IFI ne montrait que des anticorps IgG de type pemphigus-like. La coexistence d'un pemphigus et d'une pemphigoïde bulleuse est rarissime mais a déjà été décrite notamment lors d'un traitement par D-pénicillamine.

Si on admet que l'interféron puisse être impliqué dans la survenue d'un pemphigus, alors son imputabilité dans la pemphigoïde bulleuse est tout aussi envisageable ; mais les mécanismes étiopathogéniques n'en sont pas davantage expliqués : quelles sont les parts respectives de l'immunité cellulaire et de l'immunité humorale dans la formation des lésions?

V-G-3 : Dermatite herpétiforme et interféron

Récemment, plusieurs cas de maladie caeliaque ont été décrits sous interféron [222] dans le cadre d'une hépatite C chronique active. En revanche un seul cas de dermatite herpétiforme semble avoir été rapporté [223]. Il s'agit d'une femme de 52 ans traitée par interféron α (3 MUI trois fois par semaine) en associant à la ribavirine pour une hépatite C. 8 mois après le début du traitement, elle a présenté des lésions papuleuses et prurigineuses diffuses qui ont persisté malgré l'interruption de traitement. L'histologie et surtout l'immunofluorescence directe ont affirmé le diagnostic de dermatite herpétiforme. Les anticorps anti-gliadine, anti-endomysium et anti-réticuline se sont avérés très positifs. La biopsie duodénale réalisée à titre systématique, en dehors de signes cliniques de malabsorption, a montré une atrophie villositaire. Une étude rétrospective des anticorps sur des échantillons sanguins conservés avant traitement par interféron ont révélé

l'existence de ces anticorps au préalable mais à des taux sériques moindres. La dermatose s'est résolue avec un régime sans gluten et un traitement par dapsons. Le fait que plusieurs cas de maladie caeliaque soient apparus sous interféron tend à exclure dans cette observation une simple association fortuite. Dans ce cas, on peut supposer que l'interféron, du fait de ses propriétés immunomodulatrices, a exacerbé une intolérance au gluten latente. Ce cas étant isolé, il ne semble néanmoins pas raisonnable de faire un dépistage systématique d'une hypersensibilité au gluten latente avant la mise sous interféron, même si celle-ci est assez fréquente dans la population générale. En revanche, la dermatite herpétiforme doit être considérée comme un effet secondaire potentiel de l'interféron et il faut savoir la diagnostiquer le cas échéant.

V-G-4 : Autres dermatoses bulleuses auto-immunes

Un cas de dermatose à IgA linéaire a été décrit par Guillaume et al. lors d'un traitement par interféron γ et interleukine 2 prescrit dans le cadre d'un carcinome rénal métastatique [224]. Dans ce cas les parts imputables à l'interféron et à l'interleukine 2 n'ont pas pu être définies. L'absence d'autre cas similaire dans la littérature ne permet pas de conclure sur l'imputabilité de l'interféron dans cette dermatose.

Enfin, aucun cas d'épidermolyse bulleuse acquise ne semble avoir été rapporté à ce jour.

A part : un cas de porphyrie cutanée tardive (PCT) (avec photosensibilité, fragilité cutanée et grains de milium) a été cité lors de l'induction d'une hépatite auto-immune par interféron α prescrit dans le cadre d'une maladie de Kaposi [53]. Cette porphyrie a été confirmée par les dosages de porphyrines des urines et des selles. L'arrêt du traitement a permis une guérison de l'hépatite et des signes cutanés. Dans ce cas, l'interféron est « responsable » de cette dermatose de manière indirecte via le déclenchement d'une hépatite. D'autres cas de PCT ont pu être rapportés dans un contexte d'hépatite C chronique, mais dans ces cas, ces PCT étaient

probablement davantage liées à l'hépatite mal contrôlée qu'à l'interféron lui-même [225]. En effet, inversement des cas de PCT associés à des hépatites C chroniques se sont améliorés sous interféron α [226].

VI] CONCLUSION

L'utilisation de plus en plus large de l'interféron (surtout α), au cours du traitement du mélanome et de l'hépatite C chronique active notamment, a donné lieu depuis une dizaine d'années à un nombre considérable de publications parcellaires ou anecdotiques de ses effets secondaires cutanés.

Le défi de cette thèse était donc d'essayer de clarifier ces accidents cutanés, en réalisant pour chacun d'entre eux un guide pratique permettant de connaître leur fréquence, leur gravité, leurs caractéristiques cliniques et surtout la conduite à tenir quant à la poursuite ou non de l'interféron.

Ainsi, les « accidents cutanés » imputables à l'interféron ont pu être regroupés en trois groupes : effets secondaires locaux au site d'injection, manifestations cutanées générales et dermatose à médiation immunologique (à proprement dit). Cf. tableaux 1, 2 et 3.

Cette entreprise s'est néanmoins heurtée à une bibliographie exhaustive, plus ou moins précise et d'interprétation parfois discutable. Par ailleurs, il est probable qu'un certain nombre de cas n'ont pas été publiés biaisant ainsi les données d'imputabilité extrinsèque de l'interféron pour une pathologie donnée. Enfin le faible nombre de cas et le caractère rétrospectif de la majorité des séries publiées ont constitué également des biais importants dans cette revue de la littérature.

Guillot a tenté d'explorer la fréquence de survenue de dermatoses imputables à l'interféron dans une étude prospective concernant une cohorte de mélanome stade 1. Pour permettre d'affiner les données de cette thèse, il faudrait poursuivre les efforts de Guillot et al, en étendant cette étude prospective à une étude à grande échelle multicentrique, multidisciplinaire et de plus longue durée.

Tableaux de synthèse des effets cutanéomuqueux secondaires à l'interféron

Tableau 1 : Signes cutanés au site d'injection

	Liens avec l'interféron	Fréquence	Gravité	Effet dose dépendant	Délai de survenue	Poursuite de l'interféron
Erythème précoce	+++	+++	-	-	Précoce	Oui
Erythème persistant	+++	++	+ / -	-	Précoce	Oui
Décollement bulleux	++	+	+ / -	+ / - ?	Précoce	?
Induration douloureuse	++	++	+ / -	-	Précoce	?
Lésion scléreuse	++	++ ?	-	-	Retardé	Oui
Mucinoïse localisée	+++ ?	?	-	-	Précoce	Oui
Nécrose et ulcération	+++	++	+ / -	-	Retardé	?
Panniculites cytophagiques	+	Rare	+ / -	- ?	Précoce ou retardé	Non
Pyoderma gangrenosum	+ / -	Rare	+ / -	- ?	Précoce	Non
Pyoderma granulomateux	+ / -	Rare	-	- ?	Retardé	Non
Infection	+	Rare	+ / -	-	?	Oui
Vascularite	++	+	+ / -	-	Précoce ?	?
Eczéma	+++	+ ?	-	-	Retardé	?
Dépilation	+++	Rare	-	-	Précoce	Oui

Tableau 2 : Manifestations cutanées générales

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

Tableau 3 : Manifestations cutanées à médiation immunologique

	Liens avec l'interféron	Fréquence	Gravité	Effet dose dépendant	Délai de survenue	Poursuite de l'interféron
Urticaire angioœdème	++	Rare	+ / -	+ / -	Précoce	Non
Eczéma atopique	++	+	-	-	Précoce	Non
Eczéma nummulaire	+	Rare	-	-	Retardé	Non
Eczéma de contact	+++	Rare	-	-	Précoce	Non
Phénomène de Meyerson	+ / -	Rare	-	-	Retardé	Oui ?
Erythème noueux	+ / -	Rare	-	-	Précoce	Non
Exacerbation ou induction de psoriasis	+++	++	+ / -	+ / -	Précoce si exacerbation Retardé sinon	Non
Lichen plan	++	++	+ / -	-	+ / -	Non
Vitiligo	+	Rare	-	-	Retardé	Non
Sarcoïdose	+++	++	- (le plus souvent)	-	Retardé	Oui
Granulome annulaire	+ / -	Rare	-	?	?	Oui
Dermatite interstitielle granulomateuse	+	Rare	-	?	Précoce ?	Oui
Lupus systémique	+++	++	+	+ / -	Retardé	Non
Dermatomyosite	+	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Sclérodermie	+	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Goujerot-Sjögren	++	Rare	+ / -	- ?	Retardé	Non
Pemphigus	++	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Pemphigoïde bulleuse	+	Rare	+	- ?	Retardé	Non
Dermatite herpétiforme	+	Rare	+ / -	- ?	Retardé ?	Non
Dermatose à IgA linéaire	+ / -	Rare	+ / -	- ?	?	Non
Porphyrie cutanée tardive	+ / -	Rare	+ / -	- ?	Retardé ?	Non

Liens avec l'interféron :

- +++ : très vraisemblable
- ++ : vraisemblable
- + : plausible
- +/- : douteux

Fréquence :

- +++ : plus de 100 cas décrits
- ++ : entre 20 à 50 cas décrits
- + : entre 10 et 20 cas
- rare : moins de 10 cas décrits

Gravité :

- + : effet secondaire grave
- +/- : effet secondaire potentiellement grave
- - : effet secondaire bénin

Effet dose-dépendant :

- + : effet secondaire lié à la dose d'interféron
- - : pas de lien avec la dose d'interféron
- +/- : lien avec la dose parfois décrit

Délai de survenue par rapport à l'introduction de l'interféron :

- précoce : avant 3 mois
- retardé : après 3 mois

Possibilité de poursuite de l'interféron :

- oui
- non

? : à confirmer

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 : Isaacs A, Lindenmann J. Virus interference, I : the interferon. Proc R Soc Ser& B 1957 ; 147 : 258-67.
- 2 : Baseggio L, Raffenot D, Monneret G. Les interférons. Lyon Pharm 1998 ; 49 : 204-10.
- 3 : Boissier F. L'interféron, une voie directe jusqu'aux gènes. Recherche 1993 ; 24 : 86-7.
- 4 : Gongora C, Mechti N. Interferon signaling pathways. Bull Cancer 1999 ; 86 (11) : 911-9.
- 5 : Baron S, Tyring SK, Fleishmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, Stanton GJ, Hughes TK. The interferons. Mechanisms of action and clinical applications. JAMA 1991 ; 266 : 1375-83.
- 6 : Papo T. Interféron alpha et auto-immunité. Rev Med Interne 2002 ; 23 suppl : 501-10 (s).
- 7 : Jonasch E, Haluska FG. Interferon in oncological practice: Review of interferon biology, clinical application, and toxicities. The Oncologist 2001 ; 6 : 34-55.
- 8 : Conférence de consensus: suivi des patients opérés d'un mélanome stade 1. Ann Dermatol Venereol 1995 ; 5 : 259-335.
- 9 : Grob JJ, Dréno B, De la Salmonière P et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1,5 mm without clinically detectable node metastase. French cooperative group on melanoma. Lancet 1998 ; 351 : 1905-10.
- 10 : Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS et al. Interferon alpha-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma. The Eastern cooperative oncology group trial est 1684. J Clin Oncol 1996 ; 14: 7-17.
- 11 : Vial T, Bailly F, Descotes J, Trépo C. Effets secondaires de l'interféron alpha. Gastroenterol Clin Biol 1996 ; 20 : 462-89.
- 12 : Jones GJ, Itri LM. Safety and tolerance of recombinant interferon alpha-2a (Roferon®-A) in cancer patients. Cancer 1986; 57: 1709-15.
- 13 : Bédane C, Le Brun V, Boulinguez S, Berdah JF, Bouyssou ML, Delpuget N, Bernard P, Tubiana-Mathieu, Bonnetblanc JM. Tolérance et faisabilité du traitement adjuvant du mélanome malin stade II par interféron alpha à fortes doses. Ann Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 142-6.
- 14 : Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B, Donnelly S, Stover L. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alpha-2b therapy. J Clin Oncol 2002 ; 20(17) : 3703-18.

- 15 : Duché A, Decocq G, Capron- Chivrac, Andréjak M. Bilan des effets indésirables de l'interféron alpha chez 72 patients traités pour une hépatite C chronique active. *Thérapie* 1995 ; 50 : 419-23.
- 16 : Fried MW. Side effects of therapy of Hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002 ; 36 : S237-43.
- 17 : Canillot S, Perrot H. Les effets cutanés indésirables des interférons. *Med et Hyg* 1994 ; 52 : 1358-61.
- 18 : Charron A, Bessis D. Effets secondaires cutanés locaux des interférons. *Objectif peau* 2001 ; 66 : 35-8.
- 19 : The IFN β Multiple Sclerosis Study Group. Interferon β -1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 1993 ; 43: 655-61.
- 20: Asnis LA, Gaspari AA. Cutaneous reactions to recombinant cytokine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1995 ; 33: 393-410.
- 21 : Charron A, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ, Guillot B. Effets secondaires cutanés locaux des interférons. *Presse Méd* 2001 ; 30 (31) : 1555-60.
- 22 : Andry P, Weber-Buisset MJ, Fraitag S, Brechot C, De Prost Y. Toxidermie bulleuse à l'introna®. *Ann Dermatol Venereol* 1993 ; 120 : 843-5.
- 23 : Gallina K, Brodell RT, Naffah F, Nedorost S. Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drug Dermatol* 2003 ; 2 : 63-6.
- 24 : Pasquet P, Piérard- Franchimont C, Arrese JE, Piérard GE. Effets indésirables cutanés des interférons. *Rev Med Liège* 2001 ; 56(10) : 699-702.
- 25 : Cornelissen AM, Von den Hoff JW, Maltha JC, Kaijpers-Jagtman AM. Effects of interferons on proliferation and collagen synthesis of rat palatal wound fibroblasts. *Arch Oral Biol* 1999 ; 44(7) : 541-7.
- 26 : Pilette C, Fort J, Rifflet H, Calès Paul. Effets anti-fibrosants des interférons : mécanismes d'action et perspectives thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1997, 21: 466-71.
- 27 : Benito-Leon J, Cortès L. Cutaneous mucinosis complicating interferon beta-1b therapy. *Eur Neurol* 2002; 47: 123-4.
- 28 : Siewert E, Weyers W; Dietrich CG, Geier A, Lammert F, Matern S. Cutaneous mucinosis and skin necrosis complicates interferon alfacon-1 (consensus interferon) treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Med Res.* 2005, 28; 10(2): 63-7.
- 29 : Kumar N, Rodriguez M. Scleromyedema in a patient with multiple sclerosis and monoclonal gammopathy on interferon beta-1a. *Mult Scler* 2004, 10: 85-6.

- 30 : Guillot B, Blazquez L, Bessis D, Dereure O, Guilhou JJ. A prospective study of cutaneous adverse event induced by low-dose alpha-interferon treatment for malignant melanoma. *Dermatology* 2004 ; 208 : 49-54.
- 31 : Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b : the clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 553-8.
- 32 : Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, Kramer EM, Hochman LR. Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiples sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 365-7.
- 33 : Konohana A, Hasegawa Y, Kobayashi T. Cutaneous ulcerations resulting from intramuscular injections of interféron-alpha. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 35 : 788.
- 34 : De Lidighen V, Brudieux E, Beylot-Barry M and al. Nécrose cutanée locale sévère au cours d'un traitement par interféron alpha et ribavirine pour une hépatite virale chronique C. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 : 532-4.
- 35 : Sickler JB, Simmon RA, Cobb DK and al. Cutaneous necrosis associated with interferon-alpha 2b. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 463-4.
- 36 : Kurzen H, Petzoldt D, Hartschuh W, Jappe U. Cutaneous necrosis after subcutaneous injection of polyethylene-glycol-modified Interferon alpha. *Acta Derm Venereol* 2002 ; 82 : 310-1.
- 37 : Garcia FV, Dauden E, Sanchez J, Fraga J, Ramo C, Garcia-Diez A. Local reaction associated with subcutaneous injections of both beta-interferon 1 a et1 b. *Acta Derm Venereol* 2001 ; 81 : 152.
- 38 : Virgili A, Corazza M, Lombardi AR, Sighinolfi L. Cutaneous ulcers due to interferon seem not to be related to the dosage. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999 ; 113 : 141-3.
- 39 : Miles SA, Wang H, Cortes E and al. Beta-interferon therapy in patients with poor-prognosis Kaposi sarcoma related to the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1990 ; 112 : 582-9.
- 40 : Bérard F, Canillot S, Balme B, Perrot H. Nécrose cutanée locale après injection d'interféron bêta. *Ann Dermatol Venereol* 1995 ; 122 : 105-7.
- 41 : Sparsa A, Loustaud-Ratt V, Liozon E, Denes E, Soria P, Bouyssou-Gauthier ML et al. Réactions cutanées ou nécrose à l'interféron alpha : peut-on reprendre l'interféron ? à propos de six cas. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 756-63.
- 42 : Cnudde F, Gharakhanian S, Luboinski J, Dry J, Rozenbaum W. Cutaneous local necrosis following interferon. *Int J Dermatol* 1991 ; 30 : 147.
- 43 : Plurien F, Le Lostec Z, Pauwels C, Welker Y, Glaser C, de Mazancourt P, Peltier JY, Mornet P. Nécrose cutanée après injection d'interféron alpha révélant une résistance à la protéine C activée : rapport d'un cas. *Rev Med Interne* 2000 ; 21 : 791-4.

- 44 : Albani C. A case of cutaneous necrosis during interferon- β therapy in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997 ; 62 : 418.
- 45 : Touraud JP, Dalac S, Dutronc Y, Hillon P, Sgro C, Lambert D. Interferon and cryoglobulinemia ? How to inject without precipitation. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 (8-9) : 854-5.
- 46 : Shelley W, Talanin N, Shelley D. Polysorbate hypersensitivity. *Lancet* 1995 ; 345 : 1312-3.
- 47 : Stenveld HJ, Langendijk PN, Bruynzeel DP. Contact Sensitivity to polyethylene glycols. *Contact dermatitis* 1994 ; 30: 184-5. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 488-9.
- 48 : Banerjee P; Marsden RA, Ostlere LS, Mortimer PS. Two cases of cutaneous necrosis from vasculitis secondary to interferon- α injections. *Br J Dermatol* 1999 ; 141 (suppl.55) : 69.
- 49 : Heinzerling L, Dummer R, Wildberger H, Burg G. Cutaneous ulceration after injection of polyethylene-glycol-modified interferon alpha associated with visual disturbances in a melanoma patient. *Dermatology* 2000 ; 201 : 154-7.
- 50 : Fruland JE, Sandermann S, Snow SN, Friedl A, Sharata HH. Skin necrosis with subsequent formation of squamous cell carcinoma after subcutaneous interferon beta injection. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37 : 488-9.
- 51 : Sparsa A, Loustaud-Ratt V, Soria P, Liozon E, Fronty S, Roux C, Lebrun C, Bédane C, Labrousse F, Bonnetblanc, Vidal E. Premier cas de nécrose cutanée à l'interféron pégylé alpha 2b chez un patient atteint d'une hépatite chronique C. *Rev Med Interne* 2002 ; 23 (suppl.1) S178-9.
- 52 : Panse I, Bourrat E, Remy P, Vignon-Pennamen MD, Lebbe C, Morel P, Rybojad M. Panniculite cytophagique et sclérosante après injection sous-cutanée de Bétaféron®: un effet secondaire local rare de l'interféron bêta. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 4S226.
- 53 : Bourrat E, Rybojad M, Ochonisky S, Vignon-Pennamen MD, Morel P, Lebbe C. Effets secondaires cutanés rares des interférons alpha et bêta. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 3S257.
- 54 : Mallemouche F, Maubec E, Henry Feugeas MC, Marinho E, Huisse MG, Pocidallo MA, Valéry Allanoire, Le Bozec P, Descamps V, Crickx B. Panniculites nécrosantes secondaires à la toxicité vasculaire de l'interféron bêta-1a : 2 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2003 ; 130 : 4S227.
- 55 : Lévesque H, Cailleux N, Legallier, Fortier-Beaulieu M, Tilly H, Montconduit M, Courtois H. Affections auto-immunes et traitement par interféron. A propos d'une observation associant thyroïdite-lupus like syndrome et adiponécrose. *Rev Med Interne* 1993 ; 14(6) : P137.
- 56 : Heinzerling L, Dummer R, Burg G et al. Panniculitis after subcutaneous injection of interferon beta in a multiple sclerosis patient. *Eur J Dermatol* 2002 ; 12 : 194-7.

- 57 : Montoto S, Bosch F, Estrach T, Blade J, Nomdedeu B, Nonserrat E. Pyoderma gangrenosum triggered by alpha 2 b-interferon in a patient with chronic granulocytic leukemia. *Leuk Lymphoma* 1998 ; 30(1-2) : 199-202.
- 58 : Sanders S, Busam K, Tahan SR, Jonhson RA, Sachs D. Granulomatous and suppurative dermatitis at interferon alfa injection sites: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46(4) : 611-6.
- 59 : Philippot V, Yassir F, Balme B, Perrot H. Abscès sous-cutané à *mycobacterium avium-intracellulare* après injections d'interféron alpha chez une malade traitée pour lymphome. *Ann Dermatol Venereol* 1996 ; 123 : 103-5.
- 60 : Christian MM, Diven DG, Sanchez RL, Soloway RD. Injection site vasculitis in a patient receiving interferon alfa for chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 118-20.
- 61 : Koch P. Vasculite lymphocytaire aux points d'injection d'interféron α recombinant au cours d'une hépatite C chronique. *Ann Dermatol Venereol* 1999 ; 126 : S154.
- 62 : Okanoué T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, Nishioji K, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1995 ; 25 : 283-91.
- 63 : Manns MP, Mc Hutchinson JG, Gordon SC et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirine compared with interferon alfa-2b plus ribavirine for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 ; 358 : 958-65.
- 64 : Monjon-Haces JA, Vasquez-Lopez F, Gomez-Diez S, Hidalgo-Garcia Y, Perez-Alvarez R, Soler-Sanchez, Perez-Olivia N. Adverse cutaneous reactions to interferon alfa-2b plus ribavirine therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Acte Derm Venereol* 2001 ; 81(3) : 223.
- 65 : Gottberg K, Gardulf A, Fredrikson S. Interferon beta treatment for patient with multiple sclerosis: the patient's perception of the side effects. *Mult Scler* 2000 ; 6(5) : 349-54.
- 66 : Schmut JL, Barbaud A, Trechot P. Effets secondaires des interférons α 2a et b. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 422.
- 67 : Stryjek-Kaminska D, Ochsendorf F, Roder C. Photoallergic skin reaction to ribavirin. *Am J Gastroenterol* 1999 ; 94 : 1686-8.
- 68 : Parodi A, G allo M, Guarrera M, Rebora A. Natural alpha interferon in chronic actinic dermatitis: report of a case. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75(1) : 80.
- 69 : Minkovitz JB, Pepose JS. Topical interferon alpha-2-a treatment of herpes simplex keratitis resistant to multiple antiviral medication in an immunosuppressed patient. *Cornea* 1995 ; 14(3) : 326-30.

- 70 : Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Böhm M, Kemmeren MH, De Man RA, Brouwer JT. Hyperpigmentation during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 2003 ; 149 : 390-4.
- 71 : Cottoni F, Bolognini S, Deplano A, Garrucciu G, Manzoni NE, Careddu GF, Monyesu MA, Tocco A, Lissia A, Solinas A. Skin reaction in antiviral therapy for chronic hepatitis C: a role for polyethylene glycol interferon ? *Acta Derm Venereol* 2004 ; 84 :120-3.
- 72 : Sookoian S, Neglia V, Castano G, Frider B, Kien MC, Chohuela E. High prevalence of cutaneous reaction to interferon alfa plus ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C virus. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1000-1.
- 73 : Toyofuku K, Imayama S, Yasumoto S, Kiryu H, Hori Y. Clinical and immunohistochemical studies of skin eruption: relationship to administration of interferon- α . *J Dermatol* 1994 ; 21 : 732-7.
- 74 : Jessner W, Kinaciyani T, Formann E, Steindl-Munda P, Ferency P. Severe skin reaction during therapy for chronic hepatitis C associated with delayed hypersensitivity to pegylated interferons. *Hepatology* 2002 ; 36 : 793.
- 75 : Chrysostalis A, Cadot M, Rosa-Hézode I, Auray-Cartier V, Hagège H, Elharrar B, Chousterman M. Toxidermie induite par l'interféron pégylé: cinq observations. *Rev Med Interne* 2003 ; 24 suppl : 82 (s).
- 76 : Okai T, Shirasaki F, Sawabu N. Erythematous maculopapular eruption due to ribavirin administration in a patient with chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 36 : 283-4.
- 77 : Sidhu-Malik N, Kaplan AL. Multiple fixed drug eruption with interferon / ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Drugs Dermatol* 2003 ; 2(5) : 570-3.
- 78 : Tai YJ, Tam M. Fixed drug eruption with interferon- β -1b. *Australas J Dermatol* 2005; 46(3): 154-7.
- 79 : Berard F, Pincemaille B, Charbon A, Perrot H. Erythème polymorphe persistant associé à une infection chronique par le virus de l'hépatite C: efficacité de l'interféron alpha. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; 124(4) : 329-31.
- 80 : Pföhler C, Ugurel S, Seiter S, Wagner A, Tilgen W, Reinhold U. Interferon-alpha associated development of bullous lesions in mycosis fungoides. *Dermatology* 2000 ; 200 : 51-3.
- 81 : Garb S, Wise F. Mycosis fungoide with bullous lesions. *Arch Dermatol Syphilol* 1943 ; 48 : 359-68.
- 82 : Ohtsa T, Sasaki Y, Tanizaki H, Kawano N, Rya M, Satake M, Hasebe T, Makai K, Fujikura M, Tamai M et al. Development of pseudolymphoma of liver following interferon alpha for chronic hepatitis B. *Intern Med* 1994 ; 33 (1) : 18-22.
- 83: Tosti A, Misciali C, Piraccini BM, Peluso AM, Bardazzi F. Drug-induced hair loss and hair growth: incidence, management and avoidance. *Drug Safety* 1994 ; 10(4) : 310-7.

84 : Tosti A, Misciali C, Bardazzi F, Fanti PA, Varotti C. Telogen effluvium due to recombinant interferon α -2b. *Dermatology* 1992 ; 184 : 124-5.

85 : Kemland KH, Hunziker T. Alopecia areata induced by interferon alpha? *Dermatology* 1999 ; 198(4) : 418-9.

86: Agesta N, Zabala R, Draz-Perez JL. Alopecia areata during interferon α -2b / ribavirin therapy. *Dermatology* 2002 ; 205(3) : 300-1.

87 : Radny P, Bauer J, Caroli UM, Eigentler TK, Kamin A, Metzler G, Garbe C. Alopecia areata induced by adjuvant treatment with alpha-interferon in malignant melanoma. *Dermatology* 2004 ; 209(3) : 249-50.

88: Taliani G, Biliotti E, Capanni M, Tozzi A, Bresci S, Pimpinelli N. Reversible alopecia universalis during treatment with Peg-interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Chemother.* 2005; 17(2): 212-4.

89 : Arca E, Musabak C, Akar A, Erbil AH, Tastan HB. Interferon-gamma in alopecia areata. *Eur J Dermatol* 2004; 14(1): 33-6.

90 : Fleming CJ, MacKie RM. Alpha interferon-induced hair discoloration. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 340-5.

91 : Bessis D, Chapoutot C, Luong MS, Larrey D, Blanc F, Guillot B, Guilhou JJ. Défrisement acquis des cheveux: un nouvel effet secondaire du traitement interféron alpha-ribavirine. *Ann Dermatol* 2001 ; 128 : 3S256.

92 : Bessis D, Luong MS, Blanc F, Chapoutot C, Larrey D, Guilhou JJ, Guillot B. Straight hair associated with interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 : 392-3.

93 : Lang AM, Norland AM, Schuneman RL, Tope WD. Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch Dermatol* 1999 ; 135 : 1126-7.

94 : Dikici B, Bosnak M, Dagli A, Haspolat K. Interferon alpha and hypertrichosis of eyelashes. *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21(5) : 448-9.

95 : Hernandez-Nunez A, Fernandez-Herrera J, Buceta LR, Garcia-Diez A. Trichomegaly following treatment with interferon alpha-2b. *Lancet* 2002 ; 359(9312) : 1107.

96 : Berglund EF, Burton GV, Mills GM, Nichols GM. Hypertichosis of the eyelashes associated with interferon-alpha therapy for chronic granulocytic leukemia. *South Med J* 1990 ; 83(3) : 363.

97 : Foon KA, Dougher G. Increased growth of eyelashes in a patient given leukocyte A interferon. *N Engl J Med* 1984 ; 311(19) : 1259.

- 98 : Ozdogan M, Gur G, Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Ozgur O, Teletar H. An unusual adverse effect of interferon: hypertrichosis of the eyelashes. *Interferon Cytokine Res* 2000 ; 20 : 633-4.
- 99 : Ariyoshi K, Shinohara K, Ruiuong X. Growth of eyebrow after alpha interferon administration. *Am J Hematol* 1996 ; 53(1) : 50-1.
- 100 : Misery L. Diffuse hypertrichosis in the course of hepatitis C treatment by IFN- α and ribavirine. *J Interferon Cytokine Res* 2002 ; 22(8): 881-2.
- 101 : Olsen EA, Rosen ST, Vollmer RT et al. Interferon alfa-2a a in the treatment of cutaneous T cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol* 1989 ; 20 : 395-407.
- 102 : Unoki H, Morigama A, Tabaru A, Masumoto A, Otsuki M. Development of Sjögren's syndrome during treatment with recombinant human interferon- α -2b for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 1996 ; 31(5) : 723-7.
- 103 : Ferraccioli GF, Salaffi F, De Vita S, Casatta L, Avellini C, Carotti M, Beltrami CA, Cervini C, Bartoli E. Interferon α -2 increases lacrimal and salivary functions in Sjögren's syndrome patient. Preliminary results of an open pilot trial versus OH-chloroquine. *Clin Exp Rheumatol* 1996 ; 14(4) : 367-71.
- 104 : Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjogren's syndrome with low dose human interferon alfa administered by oromucosal route: combined phase III result. *Arthritis Rheum* 2003 ; 49(4) : 585-93.
- 105 : Dalekos GN, Hatzis J, Tsianos EV. Dermatologic Disease during interferon- α therapy for chronic viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1998 ; 128(5) : 409-10.
- 106 : Qaseem T, Jafri W, Abid S, Hamid S, Khan H. A case report of painful oral ulceration associated with the use of α interferon in a patient with chronic hepatitis due to non-A, non-B, non-C virus. *Mil Med* 1993 ; 158(2) : 126-7.
- 107 : Segawa F, Shimizu Y, Saito E, Kinoshita M. Behçet's disease induced by interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *J Rheumatol* 1995 ; 22(6) : 1183-4.
- 108 : Budak-Alpdogan T, Demircay-Alpdogan O, Direskeneli H, Ergun T, Ozturk A, Gunay A, Yavuz S, Uskent N, Akoglu T. Skin hyperactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon α treated chronic myeloid leukemia patients, indicating similiary altered neutrophil functions in both disorders. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37(11) : 1148-51.
- 109 : Ben Ahmed M, Houman H, Miled M, Dellagi K, Louzir H. Involvement of chemokine and TH1 cytokines in the pathogenesis of the mucocutaneous lesions of Behcet Disease. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50(7) : 2291-5.
- 110 : O'Duffy JD, Calamina K, Cohen S, Goronzy JJ, Herman D, Jorizzo J, Weyand C, Matteson E. Interferon-alpha treatment of Behcet disease. *J Rheumatol* 1998 ; 25(10) : 1938-44.

- 111 : Sidky YA, Norden EC; Inhibition of angiogenesis by interferon: effects on tumor- and lymphocyte-induced vascular response. *Cancer Research* 1981 ; 47: 5155-61.
- 112 : Dreno B, Huart A, Billaud E, Litoux P. Alpha-interferon therapy and cutaneous vascular lesions. *Ann intern Med* 1989 ; 111(1) : 95.
- 113 : Massoud OI, Youssef WI, Mullen KD. Resolution of hereditary hemorrhagic telangiectasia and anemia with prolonged alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 2004 ; 38(4) : 377-9.
- 114 : Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003 ; 17(2) : 193-5.
- 115 : Al-Zahrani H, Gupta V, Minden MD, Messner HA, Lipton JH. Vascular events associated with alpha interferon therapy. *Leuk Lymphoma* 2003 ; 44(3) : 471-5.
- 116 : Debat Zoguereh D, Boucraut J, Beau Salinas F, Bodiguel E, Lechapois D, Pomet E. Cutaneous vasculitis with renal impairment complicating interferon-beta-1a therapy for multiple sclerosis. *Rev Neurol* 2004 ; 160 (11) : 1081-4.
- 117 : Liet JM, Casasnova RO, Terraz A, Caillot D, Petrella T, Collet E. Vascularite aiguë leucocytoclasique à dépôts d'IgA au cours du traitement par interféron alpha. *Rev Med Interne* 1992 ; 13(suppl 6) : 169.
- 118 : Gupta G, Holmes SC, Spence E, Mills PR. Capillaritis associated with interferon-alfa treatment of chronic hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 2000 ; 43 : 937-8.
- 119 : Buggati L, Filosa G, Nicolini M, Filosa A, Verdolini R. Atrophie blanche associated with interferon-alfa adjuvant therapy for melanoma: a cutaneous side effect related to the procoagulant activity of interferon? *Dermatology* 2002 ; 204 : 154.
- 120 : Créput C, Auffret N, Samuel D, Jian R, Hill G, Nochy D. Cutaneous thrombotic microangiopathy during treatment with alpha-interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2002; 37 : 871-7.
- 121 : Honda K, Ando A, Endo M, Shimizu K, Higashihara M, Nitta K. Thrombotic microangiopathy associated with alpha-interferon therapy for chronic myelocytic leukemia. *Am J Kidney dis* 1997 ; 30 : 123-30.
- 122 : Kruit WHJ, Eggermont AMM, Stoter G. Interferon- α induced Raynaud's syndrome. *Ann Oncol* 2000 ; 11 : 1501-2.
- 123 : Creutzig A, Caspary L, Freund M. The Raynaud phenomenon and interferon therapy. *Ann intern Med* 1996 ; 125(5): 423.
- 124 : De Broucker T, Lhote F. Phénomène de Raynaud sévère associé à un traitement par interféron bêta-1 et fluoxétine. *Ann Med Interne* 2000 ; 151: 425-5.

- 125 : Bachmeyer C, Farge D, Gluckman E, Miclea JM, Aractingi S. Raynaud's phenomenon and digital necrosis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1996 ; 135 : 481-3.
- 126 : Liozon E, Delaire L, Lacroix P, Labrousse F, Ly K, Fauchais AL, Loustaud-Ratti V, Vidal J, Liozon F, Vidal E. Syndrome de Raynaud compliqué de gangrène digitale au cours d'un traitement par interféron alpha. *Rev Med Interne* 1997 ; 18 : 316-9.
- 127 : Detry morel M, Boshi A, Gehenot M, Geubel A. Bilateral transient visual observations with alpha-2 interferon therapy : a case report. *Eur J Ophtalmo* 1995 ; 5(4) : 271-4.
- 128 : Campo-Voegeli A, Estrach T, Marti RM, Corominas N, Tuset M, Mascaro JM. Acrocyanosis induced by interferon α 2a. *Dermatology* 1998 ; 196 : 361-3.
- 129 : Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G. Interferon- α 2b induced facial erythema in a woman with chronic hepatitis C infection. *JEADV* 2002 ; 16 : 284-301.
- 130 : Jensen SL, Holmes R. Rosacea fulminans associated with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin therapy. *J Drugs Dermatol* 2003 ; 2(5) : 554-6.
- 131 : MazzeoL, Ricciardi LR, fazio MC, Fogliani O, Fedele R, Ferlazzo E, Isola S. Severe urticaria due to recombinant interferon deta-1a. *Br J Dermatol* 2003 ; 148 : 172.
- 132 : Beckman DB, Mathisen TL, Harris KE, Boxer MB, Grammer LC. Hypersensitivity to IFN. *Allergy* 2001 ; 56: 806-7.
- 133 : Maspero JF, Kohan MK, Yanez A. Interferon alfa: anaphylactic reaction and desensitization. *J Allergy Clin Immunol* 1997 ; 99 : S483.
- 134 : Ohmoto K, Yamamoto S. Angioedema after interferon therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001 ; 96(4) : 1311-2.
- 135 : Vasquez-Lopez F, Manjon-Haces JA, Perez-Alvarez R, Perez-Oliva N. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: the value of an interdiscipinary assessment. *Br J Dermatol* 2004 ; 150(5): 1046-7.
- 136 : Berger L, Descamps V, Marck Y, Dehen L, Grossin M, Crickx B. Eczéma induit par l'interféron alpha chez les malades atopiques infectés par le virus de l'hépatite C : 4 observations. *Ann Dermatol Venereol* 2000 ; 127 : 51-5.
- 137 : Kimata H, Akiyama Y, Kubota M, Furusho K. Interferon alpha treatment for severe atopic dermatitis. *Allergy* 1995 ; 50(10) : 837-40.
- 138 : Stevens SR, Hanifin JM, Hamilton T, Tofte SJ, Cooper KD. Long-term effectiveness and safety of recombinant human interferon gamma therapy for atopic dermatitis despite unchanged serum IgE levels. *Arch Dermatol* 1998 ; 134 : 799-804.
- 139 : Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 215-7.

140 : Detmar U, Agathos M, Nerl C. Allergy of delayed type to recombinant interferon-alpha 2a. *Contact Derm* 1989 ; 20 : 149-50.

141 : Dereure O, Raison-Peyron N, Larrey D ; Blanc F, Guilhou JJ. Diffuse inflammatory lesions in patients treated with interferon alfa and ribavirin for hepatitis C: a serie of 20 patients. *Br J Dermatol* 2002 ; 147 : 1142-6.

142 : Thomas R, Stea B. Radiation recall dermatitis from high-dose interferon alpha-2b. *J Clin Oncol* 2002 ; 20(1) : 355-7.

143 : Wendling J, Blanc F, Beneton N, Fontaine J, Bafounta ML, Bourgault-Villada I, Saiag P. Erythème noueux induit par l'interféron alpha au cours du syndrome de Sézary ou du mycosis fongoïde érythrodermique : 2 cas. *Ann Dermatol Venereol* 2001 ; 128 : 3S257.

144 : Cogrel O, Doutre MS, Marlière V, Beylot-Barry M, Couzigou P, Beylot C. Cutaneous sarcoidosis during interferon alfa and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection: two cases. *Br J Dermatol* 2002 ; 146 : 320-4.

145 : Quesada JR, Gutterman J. Psoriasis and alpha-interferon. *Lancet* 1986; i : 1466-8.

146 : Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med* 2000 ; 76 : 365-6.

147 : Funk J, Langeland T, Schrumpf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon- α . *Br J Dermatol* 1991 ; 125 : 463-5.

148 : Jablkowski M, Bialkowska J, Michalak I, Dabrowska-Bernstein BK, Kuydowicz J. Exacerbation of psoriasis due to interferon alpha treatment of chronic active hepatitis C. *Med Sci Monit* 1997 ; 3(2) : 235-7.

149 : Downs AMR, Dunnill MGS. Exacerbation of psoriasis by interferon-alpha therapy for hepatitis C. *Clin Exp Dermatol* 2000 ; 25 : 349-54.

150 : Kusec R, Ostojie S, Planine-Peraica A, Minigo H, Jaksie B. Exacerbation of psoriasis after treatment with alpha-interferon. *Dermatologica* 1990 ; 181(2) : 170.

151 : Pauluzzi P, Kokelj F, Perkan V, Pozzato G, Moretti M. Psoriasis exacerbation induced by interferon- α . Report of two cases. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73(5) : 395.

152 : Cervoni JP, Serfaty L, Picard O, Imbert JC, Poupon R. Le traitement des hépatites B et C par interféron alpha peut induire ou aggraver un psoriasis. *Gastroenterol Clin Biol* 1995 ; 19(3) : 324-5.

153 : Kowalzyck L, Weyer U. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferons. *Arch Dermatol* 1990 ; 126: 1515-6.

154 : Nguyen C, Misery L, Tigaud JD, Petiot A , Fiere D, Faure M, Claudy A. Psoriasis induit par l'interféron alpha: à propos d'une observation. *Ann Med Interne* 1996 ; 147: 519-21.

- 155 : Lombardini F, Taglione E, Riente L, Pasero G. Psoriatic arthritis with spinal involvement in a patient receiving alpha-interferon for chronic Hepatitis C. *Scand J Rheumatol* 1997 ; 26 : 58-63.
- 156 : Olivieri I, Padula A, Ciancio G, La Civita L. Psoriatic arthritis and alpha-interferon. *Scand J Rheumatol* 2001 ; 30 : 175.
- 157 : Cleveland MC, Mallory SB. Incomplet Reiter's syndrome induced by systemic interferon alpha treatment. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 29 : 788-9.
- 158 : Germain P, Delbrel X, Traissac T, Etienne G, Lacoste D, Le Bras M, Longy-Boursier M. Rhumatisme psoriasique sous interféron alpha réversible à l'arrêt du traitement. *Press Med* 1999 ; 28(40) : 226-7.
- 159 : Besisik SK, Kacabey G, Caliskan Y. Major depression and psoriasis activation due to interferon- α in a patient with chronic myeloid leukemia ; overlooked and / or misdiagnosed adverse reactions in malignant disease. *Am J Hematol* 2003 ; 74 : 224-5.
- 160 : Erkek E, Karademan A, Akcan Y, Sökmensüer C, Bükülmez G. Psoriasis associated with HCV and exacerbated by interferon alpha : complete clearance with acitretin during interferon alpha treatment for chronic active hepatitis. *Dermatology* 2000 ; 201 : 179-180.
- 161 : Rahamimov R, Klaus S, Tur- Kaspas R. Psoriasis is not a contraindication for alpha interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75(1) : 86.
- 162 : Hachisuka H, Okubo K, Karashima K, Sasai Y. Increase of DNA synthesis and expression of bullous pemphigoid antigen on normal human keratinocytes by addition of interferons. *J Invest Dermatol* 1989 ; 93 : 554-5.
- 163 : Bjerke JR, Livden JK, Degre M, Matre R : interferon in suction blister fluid from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1983 ; 108 : 295-9.
- 164 : Bal JS, Wong H, Devang MD, Prajapati N. Development of lichen planus during pegylated interferon alfa-2b and ribavirin therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003 ; 98(9) : S205.
- 165 : Hannoud S, Benzekri L, Benameur H, Idrissi M, Senouci K, Hassam B. Peau et hépatite C : revue de la littérature. *Nouv Dermatol* 2003 ; 22 : 520-6.
- 166 : Guijarro Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G. Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Med Oral* 2001 ; 6(5) : 358-63.
- 167 : Cribier B, Garnier C, Laustrat D, Heid E. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1993 ; 31:1072-3.
- 168 : Doutre MS, Couzigou P, Beylot-Barry M, Beylot C. Lichen plan et hépatite C. Hétérogénéité évolutive de 6 cas traités par interféron α . *Gastroenterol Clin Biol* 1996 ; 20 : 709-10.

- 169 : Doutre MS, Beylot C, Couzigou P, Long P, Royer P, Beylot J. Lichen planus and virus C hepatitis : disappearance of the lichen under interferon alfa therapy. *Dermatology* 1992 ; 184 : 229.
- 170 : Nagao Y, Sata M, Suzuki H, Kameyama T, Ueno T. Histological improvement of oral lichen planus in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gastroenterology* 1999 ; 117 : 283-4.
- 171 : Kütting B, Böhm M, Luger TA, Bonsmann G. Oropharyngeal lichen planus associated with interferon- α treatment for mycosis fungoides: a rare side-effect in the therapy of cutaneous lymphomas. *Br J Dermatol* 1997 ; 137 : 836.
- 172 : Dalekos GN, Christodoulou D, Kistis KG, Zervou EK, Hatzis J, Tsianos EV. A prospective evaluation of dermatological side-effects during alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Eur J Gastroenterol hepatol* 1998 ; 10 : 933-9.
- 173 : Aubin F, Bourezane Y, Blanc D, Voltz JM, Faivre B, Humbert P. Severe lichen planus-like eruption induced by intereron-alpha therapy. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 296-9.
- 174 : Scheibenbogen C, Hustein W, Keihholz V. Vitiligo- like lesions following immunotherapy with INF alpha and IL2 in melanoma patient. *Eur J cancer* 1994 ; 30(8) : 1209-11.
- 175 : Nouri K, Busso M, Machler BC. Vitiligo associated with alpha-interferon in a patient with chronic active hepatitis C. *Cutis* 1997; 60(6) : 289-90.
- 176 : Simsek H, Savas C, Akkiz H, Telatar H. Interferon-induced vitiligo in a patient with chronic viral hepatitis C infection. *Dermatology* 1996 ; 193: 65-6.
- 177 : Bernstein D, Reddy KR, Jeffers L, Schiff E. Canities and vitiligo complicating interferon therapy for hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1995 ; 90(7) : 1176-7.
- 178 : Abdi EA, Nguyen GK, Ludwig RN, Dickout WJ. Pulmonary sarcoidosis following interferon therapy for advanced renal cell carcinoma. *Cancer* 1987 ; 59(5) : 896-900.
- 179 : Wendling J, Descamps V, Grossin M, Marcellin, Le Bozec P, Belaich S; Cricks B. Sarcoidosis during alfa and ribavirin therapy in 2 patients with chronic hepatitis C. *Arch Dermatol* 2002 ; 138 : 546-7.
- 180 : Rogers CJ, Romagosa R, Vincek V. Cutaneous sarcoidosis associated with pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy in a patient with chronic hepatitis C. *J Am Acad Dermatol.* 2004 ; 50(4) : 649-50.
- 181 : 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.
- 182 : 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) : 129-31.

183 : Toulemonde A, Quéreux G, Dréno B. Granulome sarcoïdosiq ue sur tatouage induit par l'interféron alpha. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 49-51.

184 : Yavorkovsky L, Carrum G, Bruce S, McCarthy PL. Cutaneous sarcoidosis in a patient with philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia treated with interferon- α . *Am J Hematol* 1998 ; 58 : 80-1.

185 : Bobbio-Pallavicini E, Valsecchi C, Tacconi F, Moroni M, Porta C. Sarcoidosis following beta-interferon therapy for multiple myeloma. *Sarcoidosis* 1995 ; 12 : 140-2.

186 : Pietropaoli A, Modrak J, Utell M. Interferon-alpha therapy associated with the development of sarcoidosis. *Chest* 1999 ; 116 : 569-72.

187 : Li SD, Yong S, Srinivas D, Van Thiel DH. Reactivation of sarcoidosis during interferon therapy. *J Gastroenterol* 2002 ; 37(1) : 50-4.

188 : Nawras A, Alsolaiman MM, Mehboob S, Bartholomew C, Maliakkal B. Systemic sarcoidosis presenting as a granulomatous tattoo reaction secondary to interferon-alpha treatment for chronic hepatitis C and review of the literature. *Dig Dis Sci* 2002 ; 47(7) : 1627-31.

189 : Eberlein-Konig B, Hein R, Abeck D, Engst R, Ring J. Cutaneous sarcoid foreign body granulomas developping in sites of previous skin injury after systemic interferon alpha treatment for chronic hepatitis C. *Br J Dermatol* 1999 ; 140 : 370-2.

190 : Savoye G, Gorla O, Herve S, Riachi G, Noblesse I, Bastien L, Courville P, Lerebours E. Probable sarcoidose cutanée après bi-thérapie associant ribavirine et interféron-alpha pour une hépatite chronique virale C. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24 : 679-89.

191 : 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.

192 : 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.

193 : Conlon KC, Urba WJ, Smith JW 2nd, Steis RG, Longo DL, Clark JW. Exacerbation of symptoms of autoimmune disease in patients receiving alpha-interferon therapy. *Cancer* 1990 ; 65(10) : 2237-42.

194 : Allix ML, Marquès-Briand S, Dréno B. Auto-immunité et interféron dans le mélanome stade 1 : étude prospective. *Ann Dermatol Venereol* 2004 ; 131 : 1S51.

195 : Ytterberg SR, Schnitzer TJ. Serum interferon levels in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982 ; 25(4) : 401-6.

- 196 : Schilling PJ, Kurzrock R, Kantarjian H, Gutterman JU, Talpaz M. Development of systemic lupus erythematosus after interferon therapy for chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 199 ; 68(7) :1536-7.
- 197 : Fukuyama S, Kajiwara E, Suzuki N, Miyazaki N, Sadoshima S, Onoyama K. Systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95(1) : 310-2.
- 198 : Tolaymat A, Leventhal B, Sakarcan A, Kashima H, Monteiro C. Systemic lupus erythematosus in a child receiving long-term interferon therapy. *J Pediatr* 1992 ; 120(3) : 429-32.
- 199 : Ronnblom LE, Alm GV, Oberg KE. Possible induction of systemic lupus erythematosus by interferon-alpha treatment in a patient with a malignant carcinoid tumour. *J Intern Med* 1990 ; 227(3) : 207-10.
- 200 : Raanani P, Ben-Bassat I. Immune-mediated complications during interferon therapy in hematological patients. *Acta Haematol* 2002 ; 107(3) : 133-44.
- 201 : Dumoulin FL, Leifeld L, Sauerbruch T, Spengler U. Autoimmunity induced by interferon-alpha therapy for chronic viral hepatitis. *Biomed Pharmacother* 1999 ; 53(5-6) : 242-54.
- 202 : Nousari HC, Kimyai-Asadi A, Tausk FA. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with interferon beta-1a. *Lancet* 1998 ; 352(9143) : 1825-6.
- 203 : Sibilia J. Les lupus induits par les médicaments. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 355-69.
- 204 : Wandl UB, Nagel-Hiemke M, May D, Kreuzfelder E, Kloke O, Kranzhoff M, Seeber S, Niederle N. Lupus-like autoimmune disease induced by interferon therapy for myeloproliferative disorders. *Clin Immunol Immunopathol* 1992 ; 65(1) : 70-4.
- 205 : Dietrich LL, Bridges AJ, Albertini MR. Dermatomyositis after interferon alpha treatment. *Med Oncol* 2000 ; 17(1) : 64-9.
- 206 : Quéreux G, Lachaise S, Khammari A, Dréno B. Dermatomyosite associée à l'interféron α chez une patiente suivie pour mélanome. *Ann Dermatol Venereol* 2001; 128 : 3S203.
- 207 : Sunnenberg TD, Kitchens CS. Dermatomyositis associated with malignant melanoma. Parallel occurrence, remission, and relapse of the two processes in a patient. *Cancer* 1983 ; 51(11) : 2157-8.
- 208 : Shorr AF, Yacavone M, Seguin S, Jackson LW, Dennis GJ. Dermatomyositis and malignant melanoma. *Am J Med Sci* 1997 ; 313(4) : 249-51.
- 209 : Beretta L, Caronni M, Vanoli M, Scorza R. Systemic sclerosis after interferon-alfa therapy for myeloproliferative disorders. *Br J Dermatol* 2002 ; 147: 385-6.

- 210 : Pons B, Abergel A, Ruivard M, Rieu V, Fouilhoux AC, Philippe P. Sclérodermie généralisée au cours d'une hépatite chronique C traitée par interféron pégylé alpha et ribavirine. *Rev Med Interne* 2002 ; 23(5) : 688S
- 211 : Saydam G, Bozkurt D, Sahin F, Yuksel S, Hekimgil S, Omay SB, Buyukkececi F. Acral sclerosis due to interferon-alpha-2b in chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2002; 107 : 43-5.
- 212 : Boni R, Dummer R, Burg G. Acral sclerosis and leukoderma in a melanoma patient treated with interferon α and interleukine 2. *Eur J Dermatol* 1995 ; 5 : 383-5.
- 213 : Fautrel B, Bourgeois P. Sclérodermies induites par des médicaments. *Rev Rhum* 2002 ; 69 : 376-85.
- 214 : Kahari UM, Heino J, Vuorio T, Vuorio E. Interferon α and γ reduce excessive collagen synthesis and procollagen mRNA levels of scleroderma. *Biochim Biophys Acta*. 1988 ; 968(1) : 45-50.
- 215 : Fleischmann M, Celerier P, Bernard P, Litoux P, Dreno B. Long-term interferon-alpha therapy induces autoantibodies against epidermis. *Dermatology* 1996 ; 192(1) : 50-5.
- 216 : Kirsner RS, Anhalt GJ, Kerdell FA. Treatment with alpha interferon associated with the development of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 1995 ; 132(3) : 474-8.
- 217 : Niizeki H, Inamoto N, Nakamura K, Tsuchimoto K, Hashimoto T, Nishikawa T. A case of pemphigus foliaceus after interferon alpha-2a therapy. *Dermatology* 1994 ; 189 Suppl 1 : 129-30.
- 218 : Parodi A, Semino M, Gallo R, Rebora A. Bullous eruption with circulating pemphigus-like antibodies following interferon-alpha therapy. *Dermatology* 1993 ; 186(2) : 155-7.
- 219 : Marinho RT, Johnson NW, Fatela NM, Serejo FS, Gloria H, Raimundo MO, Velosa JF, Ramalho FJ, Moura MC. Oropharyngeal pemphigus in a patient with chronic hepatitis C during interferon alpha-2a therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 13(7) : 869-72.
- 220 : Ramseur WL, Richards F 2nd, Duggan DB. A case of fatal pemphigus vulgaris in association with beta interferon and interleukin-2 therapy. *Cancer* 1989 ; 63(10) : 2005-7.
- 221 : Pouthier D, Theissen F, Humbel RL. Lupus syndrome, hypothyroidism and bullous skin lesions after interferon alfa therapy for hepatitis C in a haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17(1) : 174.
- 222 : Bourliere M, Oules V, Perrier H, Mengotti C. Onset of coeliac disease and interferon treatment. *Lancet* 2001 ; 357(9258) : 803-4.
- 223 : Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec JY, Claudy A, Trepo C. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004 ; 40(5) : 871-2.

224 : Guillaume JC, Escudier B, Espagne E, Roujeau JC, Prost C, Domart P, Nitenberg G, Avril MF. Bullous dermatosis with linear IgA deposits along the basement membrane during treatment with gamma interferon and interleukin-2. *Ann Dermatol Venereol* 1990 ; 117(11) : 899-902.

225 : Jessner W, Der-Petrossian M, Christiansen L, Maier H, Steindl-Munda P, Gangl A, Ferenci P. Porphyria cutanea tarda during interferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 ; 36(5) :1301-2.

226 : Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M. Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepatology* 1997 ; 44(14) : 525-8.

NOM : CHENEBAUX ACHER

PRENOM : AURELIE

Titre de Thèse : LES EFFETS SECONDAIRES CUTANÉOMUQUEUX DES INTERFERONS

RESUME

Les interférons sont des cytokines humaines utilisées en thérapeutique sous leur forme recombinante depuis 15 ans pour leurs propriétés antivirales, antiprolifératives et immunomodulatrices. Les effets secondaires cutanéomuqueux sont de plus en plus fréquemment rapportés et abondent dans la littérature surtout sous forme de cas cliniques isolés. Il devient difficile d'avoir une idée précise sur ces accidents dermatologiques. Ainsi devant la survenue d'une manifestation cutanée au cours d'un traitement par interféron se pose évidemment la question du lien de causalité. Cet effet, a-t-il été déjà décrit ? Quelle est sa fréquence, sa gravité, son évolution potentielle ? Existe-t-il un effet dose-dépendant ? Une explication physiopathologique ? Le traitement doit-il être arrêté ? ... Autant de questions que cette thèse tentera de résoudre à travers une revue de la littérature qui ne montre pas moins d'une soixantaine de manifestations différentes. L'expérience du service d'onco-dermatologie de Nantes permettra d'illustrer avec d'assez nombreux exemples ces données.

MOTS-CLES

**Interféron
cytokine
Effets secondaires cutanés
Effets secondaires muqueux
Dermatoses auto-immunes**