

VASCULARITES SECONDAIRES AUX MÉDICAMENTS

INTRODUCTION

- Vascularites touchant les petits et moyens vaisseaux
- Plusieurs médicaments peuvent être incriminés
- Le plus souvent vascularites d'hypersensibilité touchant les petits vaisseaux avec atteinte cutanée pure mais d'autres mécanismes identifiés avec formes systémiques possibles
- Diagnostic d'élimination mais doit être évoqué tôt pour pouvoir arrêter le médicament en cause et éviter l'évolution vers une forme grave

EPIDÉMIOLOGIE

- Prévalence difficile à déterminer (10 à 20 % des cas de vascularites pour certains auteurs)
- Difficile parfois de distinguer la responsabilité des médicaments et celle de la maladie infectieuse ou auto-immune pour laquelle ils ont été prescrits
- Les deux sexes sont touchés
- Toutes les ethnies peuvent être touchées

PHYSIOPATHOLOGIE

- Mécanismes non clairement élucidés
- Plusieurs mécanismes avancés :
 - Intervention de complexes immuns
 - Intervention des ANCA
 - Autres ? (Hypothèse avancée quant à l'intervention d'un mécanisme cellulaire médié par les lymphocytes T dans le développement et/ou l'entretien des lésions vasculaires ?)

PHYSIOPATHOLOGIE

- **Mécanisme lié aux complexes immuns (hypersensibilité de type III)**
 - Formation de complexes immuns antigène(médicament)-anticorps
 - Le médicament agit comme un haptène, se lie avec les protéines ce qui stimule la production d'anticorps formant les complexes immuns
 - Si la stimulation antigénique est répétée ou prolongée : les complexes immuns en excès persistent et se déposent sur la paroi des vaisseaux
 - Leur dépôt entraine une dégranulation des mastocytes et des PNN par interaction avec les IgE et entraine la libération de molécules vaso-actives
 - De plus, activation de la cascade du complément qui produit des facteurs chimiotactiques qui attirent les polynucléaires sur la paroi des vaisseaux qui relarguent des enzymes lysosomales qui endommagent les vaisseaux
 - L'arrêt de l'exposition antigénique conduit à l'arrêt du processus pathologique

PHYSIOPATHOLOGIE

- **Mécanisme lié aux ANCA**
 - Le médicament agit comme facteur environnemental déclenchant
 - Sur terrain générique prédisposé (HLA-DP pour PR3-ANCA et HLA-DQ pour MPO-ANCA)
 - Souvent associé à des vascularites avec atteinte systémique
 - Délais de survenue souvent prolongés
 - Le plus souvent de type MPO que PR3
 - Mécanisme d'action à peu près similaire que les vascularites à ANCA

CLINIQUE

3 Formes individualisables

- Forme commune ou « cutanée pure »
- Les vascularites médicamenteuses urticariennes
- Les vascularites médicamenteuses à ANCA

CLINIQUE : FORME COMMUNE

- **Forme cutanée pure ou forme commune**

- Lésions purpuriques palpables parfois nécrotiques dans les zones déclives (non spécifiques)
- Lésions maculo-papuleuses (non spécifiques)
- Lésions nodulaires et ulcérations, lésions bulleuses plus rares (non spécifiques)
- Apparition dans les deux mois après l'introduction du médicament en moyenne
- Atteinte articulaire associée décrite chez l'enfant, prédominant aux membres inférieurs (oligoarthralgies migratrices, arthrite plus rarement des grosses articulations surtout)
- Atteinte viscérale absente (encore faut-il s'en assurer par un bilan complet)
- Signes biologiques atténués ou absents : peu ou pas de syndrome inflammatoire biologique, pas d'auto anticorps, hyperéosinophilie rare, complément normal



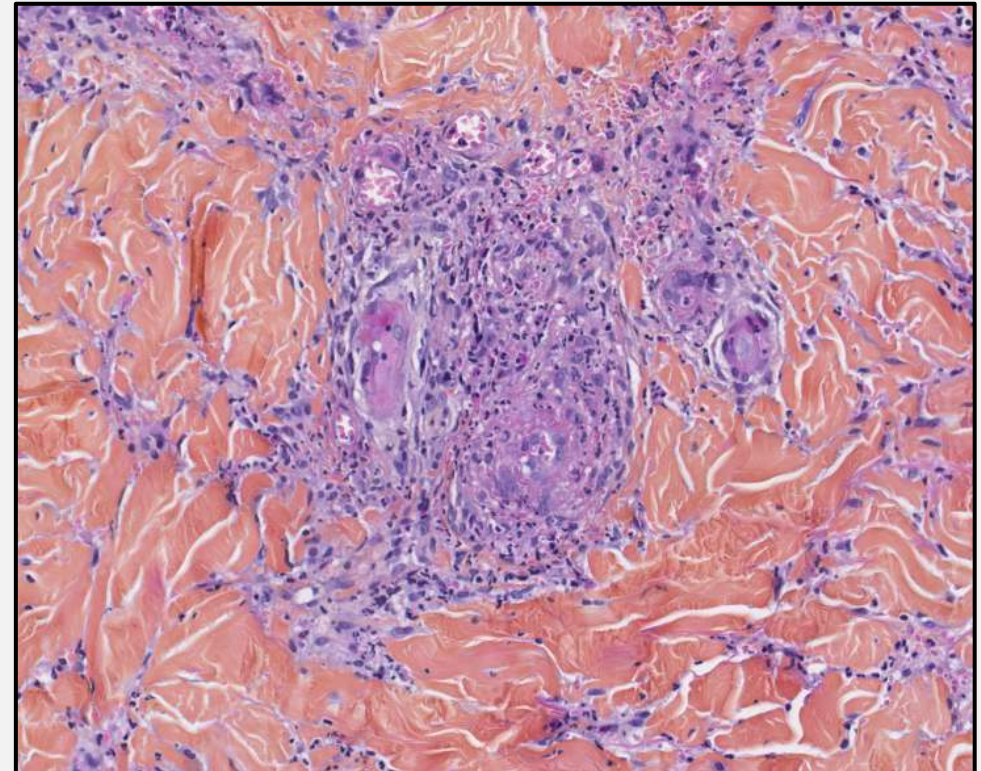
Purpura vasculaire aux anti TNF alpha

Photo : collection personnelle, service de médecine interne CHU Timone

HISTOLOGIE : FORME COMMUNE

Histologie forme commune

- Vascularite leucocytoclasique des petits vaisseaux et des veinules puis prédominance plus tard des cellules mononuclées
- Présence de nécrose fibrinoïde possible
- IF : dépôts intravasculaires d'IgG, IgM et C3 possible



CLINIQUE : FORME URTICARIENNE

- **Vascularites médicamenteuses urticariennes**
 - Urticaire vasculaire prédominant au tronc (peu prurigineux, douloureux, sensation de brûlure, plutôt fixe et persistant jusqu'à 48 heures) et s'effaçant en laissant une trace discrètement pigmentée
 - Apparaît 5 à 15 jours après l'introduction du médicament
 - S'associe au purpura et aux lésions maculo-papuleuses
 - Atteinte articulaire constante mais transitoire diffuse et migratrice
 - Atteinte rénale fréquente mais souvent transitoire (protéinurie minime et hématurie)
 - Autres atteintes viscérales rares
 - Signes biologiques fréquents : hypocomplémentémie, CRP ou VS élevées, hypereosinophilie

CLINIQUE : FORME URTICARIENNE



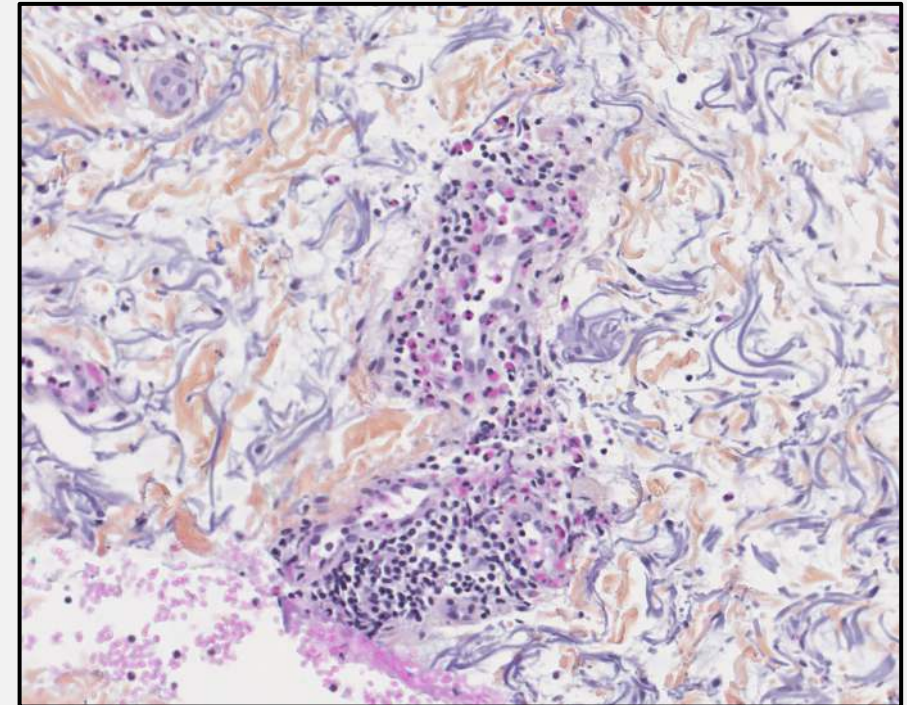
Photo Pr Delaporte, dermatologie, Hôpital Nord Marseille

HISTOLOGIE : FORME URTICARIENNE

Histologie des lésions urticariennes

- Infiltrat polynucléé de l'anse artériolo-veinulaire du derme superficiel (différent de l'urticaire vrai ou il n'y a qu'un œdème du derme superficiel)
- Association toutefois à un angio-œdème profond

A noter que l'histologie des lésions purpuriques associées et des lésions maculo-papuleuses a les mêmes caractéristiques que dans la forme commune



CLINIQUE : FORME LIÉE AUX ANCA

- **Vascularite médicamenteuse liée aux ANCA**

- Apparition tardive souvent plus d'un an après l'introduction de la molécule
- Atteinte cutanée (purpura et autres signes) rare (vasculite leucocytoclasique avec dépôts Ig et compléments sans spécificité)
- Signes articulaires fréquents avec myalgies
- Atteinte rénale à type de glomérulonéphrite à croissant en histologie fréquente : protéinurie voire syndrome néphrotique, hématurie, insuffisance rénale aiguë
- Atteinte pulmonaire à type d'hémorragie alvéolaire possible et important à connaître car grave avec parfois hémoptysie franche
- Autres atteintes possibles : signes ORL se rapprochant de la granulomatose avec polyangéite, atteinte neurologique souvent périphérique (mononeuropathie multiple), atteinte digestive avec rectorragie ou méléna, atteinte hépatique, cardiaque etc...
- Biologie : Présence de pANCA (anti-MPO), ACAN, FR, VS et CRP élevées, hypereosinophilie possible

DIAGNOSTIC

Critères diagnostics de l'American college of Rheumatology (1990)

1. Age > 16 ans au début de la maladie
2. Prise médicamenteuse déclenchante
3. Purpura palpable en l'absence de thrombopénie
4. Eruption maculo-papuleuse associée
5. Vascularite leucocytoclasique avec présence de PNN péri artériolaire ou autour des veinules

Si au moins **3 critères sur 5** présents diagnostic retenu : sensibilité 71% et spécificité 84%
(Il s'agit cependant souvent d'un diagnostic d'élimination après avoir cherché les autres causes de vascularites)

DIAGNOSTIC

Attention !

- Diagnostic d'élimination après avoir éliminer les autres causes de vascularites avec bilan exhaustif
- Recherche des atteintes d'organe associées indispensable avec la clinique et la biologie (ECBU, protéinurie, créatinémie, scanner TAP, ETT, bilan hépatique au minimum puis examens orientés en fonction de la clinique comme le fonds d'œil par exemple)
- Enquête médicamenteuse minutieuse indispensable avec l'aide la pharmacovigilance

Médicaments impliqués toutes formes confondues

Antibiotiques	Neuroleptiques anti-épileptiques	Anti TNF-alpha	Anti thyroïdiens	Autres
Céfotaxime Minocycline Amoxicilline Pristinamycine Rifampicine	Clozapine Thioridazine Phénobarbital Gabapentine	Adalimumab Etanercept Infliximab	Benzylthiouracile, Carbimazole Methimazole, Propylthiouracile	Allopurinol D- Penicillamine Hydralazine Lévamisole Phénytoïne Sulfasalazine Fluconazole Tinzaparine Ibuprofène Fénofibrate Rituximab

MÉDICAMENTS IMPLIQUÉS

Principaux médicaments plus particulièrement impliqués dans les vasculites médicamenteuses avec ANCA positifs

Hydralazine
Propylthiouracile
Methimazole
Inhibiteurs des leucotriènes
Sulfasalazine
Minocycline
Ciprofloxacin
Cefaclor

D-pénicillamine
Phénytoïne
Clozapine
Allopurinol
Levamisole*
Anti-TNF
Facteurs de croissance

* Le Levamisole est utilisé comme produit de coupe pour la cocaïne et responsable de vascularites à ANCA chez les consommateurs ...

LEVAMISOLE

Vascularite avec ANCA positifs induite par le Levamisole utilisé comme produit de coupe de la cocaïne

Dans une revue de la Littérature de 2015 on retrouve :

- Pupura (77,3% des cas) avec atteintes spécifique du visage : oreilles notamment dans 67,5% des cas
- Nécrose cutanée (extrémités , membres inférieurs, nez)
- Atteintes systémiques décrites : hémorragies alvéolaires (12,1% des cas), atteinte rénale, atteinte neurologique centrale ou périphérique
- Leucopénie dans 53 % des cas
- pANCA dans 84,1 %, anticorps antiphospholipide (67,5 %) et Ac antinucléaires (56 %)
- Biospie avec vraie vasculite leucocytoclasique (majoritairement) dans certains cas, vasculopathie thrombotique dans les autres cas

IMPUTABILITÉ

- Faire une enquête médicamenteuse minutieuse : médicaments prescrits par des médecins, automédication, compléments alimentaires, drogues illicites, herbes/tisanes etc., dans les 6 derniers mois minimum
- Bien noté la date de début et d'arrêt des médicaments
- Prévenir la Pharmacovigilance pour aider à identifier la substance responsable
- Les tests cutanés médicamenteux ou les autres tests immunologiques in vitro n'ont pas d'intérêt pour déterminer la responsabilité du médicament

C'est la méthode d'**imputabilité** qui va permettre d'estimer la probabilité de relation entre le ou les médicaments suspectés et la survenue de la vascularite

Il existe une imputabilité **intrinsèque** et une imputabilité **extrinsèque** pour chaque couple médicament/effet indésirable

IMPUTABILITÉ

Imputabilité intrinsèque

- *Critères chronologiques*
 - Délai d'apparition de l'effet après administration du médicament
 - Evolution de l'effet après l'arrêt ou non du médicament
 - Résultats de la réadministration éventuelle du médicament
- *Critères sémiologiques*
 - Signes et symptômes cliniques ou paracliniques évocateurs du rôle du médicament dans la survenue de l'effet
 - Facteurs favorisant (terrain ou situation) du couple médicament/effet indésirable
 - Les résultats d'examens complémentaires spécifiques fiables du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote
 - Recherche d'une autre étiologie non médicamenteuse

IMPUTABILITÉ

Imputabilité extrinsèque

- Cotation systématisée des données de la littérature scientifique
- Cette cotation est organisée en plusieurs niveaux à partir de l'analyse systématique de documents de référence ou de bases de données (4 niveaux)
 - B4 : effet attendu (nature, gravité, intensité et évolution correspondent aux informations du résumé des caractéristiques du produit (RCP))
 - B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence ou bases de données
 - B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)
 - B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

IMPUTABILITÉ

- Il existe une imputabilité ***intrinsèque*** et une imputabilité ***extrinsèque*** indépendantes l'une de l'autre pour chaque couple « médicament suspecté/effet indésirable rapporté »
- Calcul de chaque score d'imputabilité indépendamment
- C'est l'association des scores d'imputabilité intrinsèque et extrinsèque par une méthode algorithmique qui permet de définir la probabilité de relation entre le ou les médicaments suspectés et la survenue d'un événement indésirable
- Calculé pour chaque médicament suspecté afin de définir le ou les médicaments les plus fortement suspects
- Doit bien sur conduire à l'arrêt du ou des médicaments en question

TRAITEMENTS

- **Forme cutanée pure**
 - Arrêt du médicament incriminé et repos suffit généralement à guérir de la vascularite en 3 à 4 semaines
 - Antalgiques si douleurs articulaires (AINS autorisés sauf si l'un d'eux est l'agent causal)
 - Le recours aux corticoïdes oraux est rare et aux immunosuppresseurs exceptionnel
- **Forme urticarienne**
 - Arrêt du médicament en cause et repos +/- antalgiques
 - Ajout d'une corticothérapie orale si atteinte viscérale en fonction du pronostic
 - Recours aux immunosuppresseurs rare

TRAITEMENTS

- **Vascularite médicamenteuse liée aux ANCA**
 - Arrêt du médicament et corticothérapie systémique forte dose (1 mg/kg/j)
 - Ajout d'un immunosuppresseur si pas de résultats au bout de quelques semaines
 - Le pronostic vital peut être engagé
 - Durée d'évolution souvent plus longue 4 à 6 semaines en moyenne mais parfois plusieurs mois
 - Se pose la question devant des durées d'évolution longues d'une véritable vascularite à ANCA (Ex GPA) dont le médicament a été le facteur déclenchant ?

CONCLUSION

- Diagnostic d'élimination après bilan exhaustif
- Chronologie souvent en faveur de l'origine médicamenteuse mais rôle simultané des maladies inflammatoires sous-jacentes et des infections concomitantes pour lesquelles le médicament a été prescrit
- En effet, la combinaison de plusieurs facteurs pourrait être à l'origine de la vascularite, le médicament agissant alors comme facteur déclenchant
- Enquête médicamenteuse minutieuse indispensable ainsi que la recherche d'atteinte viscérale
- Traitement par l'arrêt du médicament +/- corticothérapie voire immunosuppresseurs en fonction de l'atteinte d'organe et de la sévérité du tableau

BIBLIOGRAPHIE

Neila Fathallaha, Bouraoui Ounia, Sana Moknib, et al : Vascularites médicamenteuses : à propos d'une série de 13 cas. Therapie 2019 ; 74 : 347-354

Calabrese LH, Michel BA, Bloch DA, et al : The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of hypersensitivity vasculitis. Arthritis & Rheumatology 1990 ; 33(8) : 1108-1113

Cheng-Hua Weng, Zhi-Chun Liu : Drug-induced anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Chinese Medical Journal 2019 ; 132(23) : 2848–2855

Jean Jacques Dubost, Anne Tournadre, Bernard Sauvezie, : Vascularites médicamenteuses. Reviews Rhumatology 2002 ; 69 : 370-375

BIBLIOGRAPHIE

A. Dartevél, F Grenier, L. Bouillet et al :Vascularites et vasculopathies induites par le levamisole : revue systématique de la littérature. La Revue de Médecine interne 2015 ; 36(2) : 48

Yannick Arimone I, Irène Bidault, Jean-Paul Dutertre, et al : Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Thérapie 2011 ; 66(6) : 517–525