



## Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition d'une vascularite ?

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

### Que faire avant le traitement en cas d'antécédent de vascularite ?

En cas d'antécédent de vascularite rhumatoïde, un traitement par anti-TNF $\alpha$  n'est pas contre-indiqué.

Les données actuelles sont contradictoires. Les anti-TNF $\alpha$  ont été impliqués dans l'apparition de certaines vascularites et le traitement des vascularites de la PR peut parfois comporter aussi des anti-TNF $\alpha$  (1, 2).

### Quels sont les signes d'appel d'une vascularite sous traitement anti-TNF $\alpha$ ?

Sous traitement anti-TNF $\alpha$ , différents signes généraux ou locaux peuvent évoquer une vascularite :

- l'éruption cutanée évocatrice de vascularite est quasi constante : il s'agit habituellement d'un purpura vasculaire ;
- les autres signes systémiques sont beaucoup plus rarement associés (3),
- l'altération de l'état général est souvent discrète ou absente.

Le délai de survenue de ces symptômes après introduction de l'anti-TNF $\alpha$  est très variable, en moyenne 4 mois (9 jours à 2 ans).

### Conduite à tenir en cas de découverte d'une vascularite sous anti-TNF $\alpha$ ?

- Le bilan initial aura pour objectif de :
  - confirmer la vascularite,
  - apprécier l'extension de la vascularite qui conditionnera les indications thérapeutiques,
  - rechercher une cause de vascularite autre que les anti-TNF $\alpha$ ,
  - rechercher les liens de causalité éventuelle (imputabilité).
- L'interrogatoire recherchera la chronologie d'apparition des signes cutanés par rapport aux prises médicamenteuses (délais, évolution à l'arrêt du médicament, à la réintroduction éventuelle), une éventuelle infection pouvant induire une vascularite, une cause médicamenteuse autre que l'anti-TNF $\alpha$ .
- L'examen clinique recherchera une atteinte extra-cutanée : arthrites, myalgies, neuropathie périphérique, sclérite, atteinte pleurale ou péricardique voire du système nerveux central.
- Les examens complémentaires à demander sont :
  - créatininémie, protéinurie des 24 heures, ECBU,

- C3, C4, CH50 : on observe une baisse du C4 dans plus de 50% des cas,
- ANCA : ils sont présents dans plus de 35% des cas,
- AAN : ils sont présents dans plus de 35% des cas (ce qui est également vrai en l'absence de vascularite),
- cryoglobulinémie,
- sérologies de l'hépatite B, C et, avec l'accord du patient, VIH,
- radiographie de thorax à la recherche de nodules, d'un syndrome interstitiel,
- biopsie cutanée :
  - vascularite leucocytoclastique : 80% des cas,
  - vascularite nécrosante des vaisseaux de moyen calibre : 20% des cas,
- les autres examens seront demandés en fonction des signes d'appel.

La découverte d'une vascularite justifie :

- **par précaution l'arrêt du traitement par anti-TNF $\alpha$  surtout s'il existe un argument chronologique en faveur du rôle de l'anti-TNF $\alpha$ ,**
- un traitement de la vascularite en fonction des signes de gravité et d'extension (atteinte cutanée ou systémique),
- en cas de vascularite leucocytoclastique cutanée pure, une amélioration importante ou la disparition des lésions est observée dans la majorité des cas après le simple arrêt de l'anti-TNF $\alpha$  (4),
- en cas de vascularite systémique, en plus de l'arrêt de l'anti-TNF $\alpha$ , un traitement par corticoïdes sera entrepris avec éventuellement un immunosuppresseur en fonction des critères de sévérité ou de gravité,
- une déclaration à la pharmacovigilance.

#### Quand reprendre le traitement par anti-TNF $\alpha$ ?

La reprise du même anti-TNF $\alpha$ , après cicatrisation d'une vascularite cutanée, entraîne dans la majorité des cas la réapparition des lésions cutanées (4). En revanche, un autre anti-TNF $\alpha$  peut être débuté après guérison totale de la vascularite mais en sachant qu'il existe un risque de déclencher une nouvelle poussée de vascularite (possibilité de développement croisé de vascularite entre les anti-TNF $\alpha$ ). Une prudence particulière s'impose.

#### Pour en savoir plus sur l'état des connaissances concernant le risque de vascularite sous anti-TNF $\alpha$

Les caractéristiques de 113 patients ayant développé une vascularite sous anti-TNF $\alpha$  ont été rapportées (5). Il s'agissait le plus souvent de femmes (81%), et le délai moyen d'apparition de la vascularite après initiation de l'anti-TNF $\alpha$  était de 38 semaines (9,5 mois

± 2,3). Il ne s'agissait que dans 9% des cas d'une poussée d'une vascularite déjà connue. L'atteinte cutanée était une caractéristique dominante, retrouvée chez 87% des patients, décrite comme un purpura (57% des patients), des lésions ulcérées (9%), des nodules localisés ou diffus (9%), une vascularite digitale (6%) ou un exanthème maculopapuleux (5%).

Dans une étude multicentrique française recensant l'ensemble des vascularites survenues sous anti-TNF $\alpha$ , des lésions cutanées étaient fréquemment retrouvées, chez 33 des 39 patients étudiés (85%) (6). Outre les lésions cliniques précédemment décrites, des lésions bulleuses, une érythrocyanose, des engelures ou un livedo étaient mentionnés. Une atteinte viscérale était associée dans 24% des cas, le plus souvent neurologique ou rénale (5).

La pathologie initialement traitée par anti-TNF $\alpha$  était de façon prédominante une PR (84%). La maladie de Crohn, la SA, l'arthrite juvénile idiopathique et le rhumatisme psoriasique étaient moins fréquemment représentés (5). Les trois premiers anti-TNF $\alpha$  étaient impliqués, avec cependant une prédominance de l'éta nercept (52% des cas) et de l'infliximab (42%), par rapport à l'adalimumab (4%) (5).

Les anomalies immunologiques suivantes étaient retrouvées au cours de ces vascularites apparues sous anti-TNF $\alpha$  : anticorps antinucléaires, anticorps anti-ADN, anticorps anticytoplasme des polynucléaires, cryoglobulinémie, anticorps antiphospholipides, hypocomplémentémie, complexes immuns circulants et anticorps anti-SSA/Ro, anti-SSB/La (5). Des neutropénies, des hyperleucocytoses, des lymphopénies ou des thrombocytoses ont également été décrites. Des biopsies cutanées ont été effectuées chez 63 patients : une vascularite leucocytoclasique était le plus fréquemment retrouvée (63% des cas) ; une vascularite nécrosante ou une vascularite lymphocytaire étaient mises en évidence dans, respectivement, 17 et 6% des cas (5). L'apparition de la vascularite a conduit à l'arrêt de l'anti-TNF dans la majorité des cas. Des cas de purpura rhumatoïde, de vascularite urticariennes sont également rapportés sous anti-TNF $\alpha$ .

Le lien de causalité ou de responsabilité dans le déclenchement est toujours difficile à affirmer chez les patients atteints de PR qui peuvent aussi développer une authentique vascularite rhumatoïde, d'autant plus que ce sont les PR les plus graves qui à la fois ont le plus fort risque de vascularite et sont traitées par anti-TNF $\alpha$  (7). Par ailleurs, les anti-TNF $\alpha$  ont pu montrer une efficacité dans différents types de vascularite y compris rhumatoïdes (2, 8).

Un certain nombre de mécanismes physiopathologiques ont été proposés (9) :

- le développement d'anticorps anti-nucléaires et anti-DNA natif,
- le dépôt de complexes TNF/anti-TNF dans les capillaires,
- le passage d'une réponse Th1 prédominante à une réponse Th2 dans la PR.

Aucune de ces hypothèses n'a été démontrée. Il n'est donc pas possible pour l'instant de déterminer les patients à risque de développer une vascularite ou une récurrence de vascularite sous anti-TNF $\alpha$ .

## Références

1. Den Broeder AA, van der Hoogen FH, van de Putte LB. Isolated digital vasculitis in a patient with rheumatoid arthritis: good response to tumour necrosis factor- $\alpha$  blocking treatment. *Ann Rheum Dis* 2001;60:538-59.
2. Puéchal X, Micelli-Richard C, Mejjad O, et al. Anti-tumour necrosis factor treatment in patients with refractory systemic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008;67:880-4.
3. De Bandt M, Saint-Marcoux B. Tumor necrosis factor- blockade and the risk of vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1534-5.
4. Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Leukocytoclastic vasculitis associated with tumor necrosis factor-blocking agents. *J Rheumatol* 2004;31:1955-8.
5. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-51.
6. Saint Marcoux B, De Bandt M. Vasculitides induced by TNF-alpha antagonists: a study in 39 patients in France. *Joint Bone Spine* 2006;73:710-3.
7. Guignard S, Gossec L, Bandinelli F, et al. Comparison of the clinical characteristics of vasculitis occurring during anti-tumor necrosis factor treatment or not in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of 2707 patients, 18 vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26(3 Suppl 49):S23-9.
8. Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P, et al. Efficacy of the anti-TNF-alpha antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002;41:1126-32.
9. Jarrett SJ, Cunnane G, Conaghan PG, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy-induced vasculitis: case series. *J Rheumatol* 2003;30:2287-91.