Quand l'acné démasque une vascularite : Un syndrome pneumo-rénal induit par l'isotrétinoïne.

Isotrétinoïne, Hémorragie alvéolaire diffuse, Glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite associée aux ANCA, Anticorps anti-PR3

H. ARZOUR1, R. SAI1, M. RABHIA1, F. BAGHDALI1, N. BENNADJI1, M. AZOUAOU2 , C. AIT ALI YAHIA3, A. HADDOUCHE4, A. ALGHAZALI5, S. SAMIR SALAH3, F. HADDOUM1

(1) Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation Rénale. Hôpital-Universitaire Mustapha-Alger.

(2) Service de Dermatologie. Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie.

(3) Service d'Immunologie. Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger, Hôpital-Universitaire, Mustapha-Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie

(4) Service Rhumatologie. ESH Ben Aknoun, Alger. Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie.

(5) Université des Sciences de la Santé. Faculté de Médecine- Alger, Algérie. Algérie

RÉSUMÉ

De nombreuses observations de vascularites à Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles (ANCA) secondaires aux médicaments ont été décrites mais de très rares cas ont été imputés à l'isotrétinoïne.

Cet article rapporte le cas d'un jeune homme de 19 ans traité par l'isotrétinoïne pour une acné sévère, qui a développé une Hémorragie Alvéolaire Diffuse (HAD) et un tableau de Glomérulonéphrite Rapidement Progressive (GNRP) à l'origine d'un syndrome pneumo-rénal sévère, nécessitant un traitement par immunosuppresseurs et plusieurs séances de plasmaphérèse. Les investigations ont révélé la présence d'Anticorps Anti-cytoplasme des Polynucléaires Neutrophiles dirigés contre la protéinase (PR3), suggérant une vascularite associée aux ANCA (Granulomatose à polyangéite) induite par l'isotrétinoïne. Le lien temporel entre l'apparition des symptômes et l'instauration du traitement, sans autre étiologie identifiable possible, a été attribué, dans notre cas, à l'exposition à l'isotrétinoïne.

Mots clés : Isotrétinoïne, Hémorragie alvéolaire diffuse, Glomérulonéphrite rapidement progressive, vascularite associée aux ANCA, Anticorps anti-PR3

ABSTRACT

This article reports the case of a 19-year-old male patient treated with isotretinoin for severe acne, who developed diffuse alveolar hemorrhage (DAH) and Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) leading to a severe pulmonary renal syndrome, requiring immunosuppressive and multiple sessions of plasmapheresis. Investigations revealed the presence of Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies (ANCA) directed against Proteinase 3(PR3), suggesting isotretinoin –induced ANCA-associated vasculitis (Granulomatosis with polyangiitis). The temporal link between the onset of symptoms and initiation of treatment with no other identifiable etiology possible, was attributed, in our case, to isotretinoin exposure.

Keywords: Isotretinoin, diffuse alveolar hemorrhage, Rapidly Progressive Glomerulonephritis, ANCA associated vasculitis, Anti-PR3-antibodies.

INTRODUCTION

Les vascularites associées aux anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) sont des affections auto-immunes systémiques rares, caractérisées par une inflammation nécrosante des petits vaisseaux conduisant à une altération de la paroi vasculaire, susceptible d'évoluer vers une sclérose transformant les glomérules en « pain à cacheter » [1,2].

Le diagnostic de vascularite induite par les médicaments repose en grande partie sur la relation temporelle entre l'administration du médicament et l'apparition des symptômes après l'exclusion d'autres étiologies possibles, ainsi que sur la résolution des symptômes après l'arrêt du médicament en cause [3].

Plusieurs médicaments, essentiellement les antithyroïdiens de synthèse, l'hydralazine, l'allopurinol, la sulfasalazine, le lévamisole, la D-pénicillamine et la minocycline peuvent être associés à la production d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et rarement à de véritables vascularites à ANCA [4].

L'isotrétinoïne orale est un analogue synthétique de la vitamine A, réservé aux cas d'acné nodulaire sévère et résistante et de très rare des cas de pneumopathie et de vascularite induite par l'isotrétinoïne ont été rapportés [3,5].

La granulomatose avec polyangéite (GPA), appelée autrefois maladie de Wegener, est une vascularite (inflammation de la paroi des vaisseaux) nécrosante caractérisée par une atteinte pulmonaire et rénale. C'est une pathologie grave et mortelle en l'absence de traitement [6].

OBSERVATION

Nous rapportons le cas d'un jeune étudiant âgé de 19 ans, traité par isotrétinoïne orale à 20mg/jour pendant 03mois pour une acné nodulo-kystique. Une semaine après l'arrêt du traitement, il a présenté un tableau respiratoire caractérisé par une douleur thoracique droite, une toux avec expectorations hémoptoïques, le tout évoluant dans un contexte fébrile.

Une antibiothérapie empirique a été instaurée avec amoxicilline (2g/jour) et azithromycine (500mg/jour). Cependant peu après son admission, une aggravation de la symptomatologie pulmonaire a été observée, avec l'apparition d'une dyspnée nécessitant une oxygénothérapie.

Devant cette symptomatologie, un test COVID-19 a été réalisé et s'est avéré négatif écartant cette hypothèse.

Des lésions cutanées à type de pétéchies sont apparues au niveau des pieds (Figure 1).

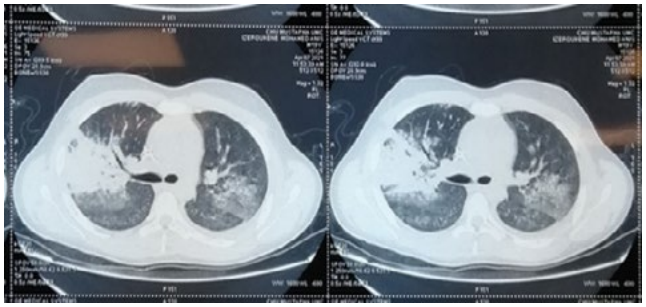
Le bilan biologique initial a révélé une anémie sévère microcytaire hypochrome (Hémoglobine à 06 g/dl), une insuffisance rénale aigue (à 27mg/l de créatinine sanguine), ainsi qu'une élévation des taux de LDH et CPK à 2 fois la normale.

L'analyse urinaire a mis en évidence une hématurie microscopique, une protéinurie à 2g/24heure et l'échographie rénale sans particularités.

Figure 1 : Pétéchies localisées aux membres inférieurs et supérieurs chez un patient de 19ans (Service de Néphrologie Hôpital Universitaire Mustapha Alger).



Figure 2 : TDM Thoracique : opacités en verre dépoli dans les deux champs pulmonaires (Service de Néphrologie, Hôpital Universitaire Mustapha Alger)



Une tomodensitométrie (TDM) thoracique a été réalisée, montrant
Une image de condensation parenchymateuse avec bronchogramme aérique et un syndrome alvéolo-interstitiel diffus bilatéral (plages en verre dépolis, épaississement des septas interlobulaires réalisant un aspect crazy paving) (Fig.2)

Devant ces hémorragies alvéolaires diffuse et le tableau de GNRP, un syndrome pneumo-rénal a été évoqué, et un bilan d'auto-immunité a été demandé.
Ce bilan a révélé la présence d'ANCA avec des anticorps anti PR3 à 273 AU/ml [Valeurs usuelles <16AU/ml].
Compte tenu de cette association, du bilan temporel et de chronologie avec l'exposition à l'isotrétinoïne, et de l'absence d'autres étiologies identifiées, le diagnostic de Granulomatose avec polyangeite (GPA) induite par l'isotrétinoïne a été posé.
Un traitement intensif a été instauré avec 03 bolus de méthylprednisolone à 500mg/jour par voie intraveineuse, puis relais par prednisone orale à 60mg/jour et un traitement par rituximab en perfusion à 500mg, une cure à intervalle de 15jours.
Le patient a bénéficié de 06 séances de plasmaphérèse avec 03 transfusions sanguines iso rhésus pour corriger l'anémie sévère.
Ce traitement combiné visait à contrôler l'inflammation, à éliminer les anticorps auto-immuns et à soutenir les fonctions vitales. L'utilisation des corticoïdes à haute dose, de plasmaphérèse et de rituximab est conforme aux recommandations pour le traitement de la GPA.
L'évolution clinique a été marquée par une réponse favorable au traitement instauré et aux séances de plasmaphérèses.
On a observé une amélioration de sa fonction rénale avec une diminution de la créatininémie à 8 mg/l. Disparition des symptômes pulmonaires, disparition des lésions cutanées et amélioration des images pulmonaires ainsi qu'une diminution significative du taux de d'anticorps anti-PR3 à 1.9 AU /l.

DISCUSSION

La vascularite d'origine médicamenteuse est un type de vascularite systémique secondaire à une exposition médicamenteuse, les médicaments les plus fréquemment associés à la vascularite étaient le propylthiouracile, l'hydralazine, les facteurs de stimulation de colonies, l'allopurinol, le céfaclor, la minocycline, la D-pénicillamine, la phénytoïne, l'isotrétinoïne et le méthotrexate. L'intervalle entre la première exposition et l'apparition des symptômes était extrêmement variable (de quelques heures à plusieurs années) [7].

La majorité des cas de vascularite d'origine médicamenteuse sont positifs aux P-ANCA avec des titres sériques élevés d'anticorps MPO-ANCA, une vascularite médicamenteuse positive aux PR3-ANCA, bien que rare, a également été rapportée avec le propylthiouracile et la cocaïne frelatée.
Ce cas clinique rapporte une complication rare mais grave de l'isotrétinoïne, un médicament largement utilisé dans le traitement de l'acné nodulo-kystique.
Le patient a développé un syndrome pneumo-rénal sévère, manifesté par une hémorragie alvéolaires diffuse et une glomérulonéphrite rapidement progressive (GNRP), associé à la présence d'anticorps anti-PR3(ANCA).
La vascularite médicamenteuse est toujours un diagnostic d'exclusion, le diagnostic repose sur le lien temporel entre l'administration du médicament et l'apparition des symptômes, en l'absence d'autres étiologies possibles, ainsi que sur la résolution des symptômes après l'arrêt du médicament en cause [3].
Le lien temporel étroit entre l'arrêt de l'isotrétinoïne et l'apparition des symptômes, en l'absence d'autres étiologies identifiées, suggère fortement une relation causale [3].
Bien que rare, l'isotrétinoïne a été associée à des cas de vascularite à ANCA, soulignant l'importance de surveiller les patients traités par ce médicament [8].
Les symptômes rapportés de vascularite induite par l'isotrétinoïne sont généralement légers et comprennent de la fièvre, des myalgies, des arthralgies, des épistaxis, des éruptions cutanées morbilliformes et une glomérulonéphrite [3,8].
Notre cas clinique présente des similitudes et des différences par rapport aux cas de vascularite à ANCA induite par l'isotrétinoine rapportés dans la littérature.
Comme décrit par Srinadh Annangi [3], notre patient a développé un syndrome pneumo-rénal sévère, avec une évolution différente. Le cas rapporté par Srinadh Annangi [3], a nécessité une transplantation rénale, alors que, notre patient a bien évolué après un traitement immunosuppresseur et des séances de plasmaphérèse, suggérant une réversibilité possible de l'atteinte rénale dans certains cas.
Par ailleurs, le cas rapporté par P. Reynolds [8], est marqué par des manifestations systémiques : cutanée, musculaire et une atteinte rénale avec l'absence d'ANCA.

Ces observations montrent l'importance d'une vigilance face aux manifestations systémiques chez les patients sous isotrétinoine. [3,8]
Le traitement de la vascularite médicamenteuse comprend l'arrêt du médicament en cause ainsi qu'une immunosuppression, en fonction de la gravité du tableau clinique et de la progression de la maladie [7].
Le traitement agressif avec corticoïdes, plasmaphérèse et rituximab a permis une amélioration clinique et biologique significative, avec normalisation de la fonction rénale et disparition des symptômes.

CONCLUSION

Ce cas clinique met en lumière une complication rare mais potentiellement grave de l'isotrétinoïne, un médicament largement utilisé dans le traitement de l'acné sévère.
Le développement d'un syndrome pneumo-rénal, manifesté par une hémorragie alvéolaire diffuse et une glomérulonéphrite rapidement progressive, associé à la présence d'ANCA anti-PR3, souligne l'importance d'une surveillance attentive des patients sous isotrétinoïne.
Les vascularites à ANCA sont une complication très rare, mais grave des traitements par isotrétinoïne. Un dosage des ANCA doit être effectué en cas d'apparition d'une manifestation systémique en cours de traitement [4].
Les cliniciens doivent suspecter une vascularite médicamenteuse afin de permettre un diagnostic et un traitement rapide et doivent informer les patients des symptômes possibles de la vascularite, cela devrait améliorer les résultats pour les patients.
Ce cas rappelle la nécessité d'une pharmacovigilance et rigoureuse et souligne l'importance de considérer les effets indésirables rares mais graves des médicaments couramment prescrits.

RÉFÉRENCES

[1] Néel A, Degauque N, Bruneau S, Braudeau C, Bucchia M, Caristan A, et al. Pathogénie des vascularites associées aux ANCA en 2021 : mise au point. La Revue de Médecine Interne. 1 févr 2022 ; 43(2):89-97.
[2] TERRIER.B, GUILLEVIN. L. Protocole National de Diagnostic et de Soins Vascularites nécrosantes systémiques (périartérite noueuse et vascularites associées aux ANCA). 2019
[3] Annangi S, Pasha S. Isotretinoin induced small vessel vasculitis: a life-threatening pulmonary-renal syndrome—a case report. Annals of Translational Medicine. avr 2021;9(7):584-584.
[4] Braham A, Houman MH, Rais L, Ben Ghorbel I, Lamloum M, Miled M. Vascularite à anticorps anti-cytoplasme de polynucléaires neutrophiles induite par le benzylthio-uracile. La Presse Médicale. nov 2004;33(19):1331-3.
[5] Oliviero G, Constans P, Caby I, De Rohan Chabot P, Lacherade JC. Pneumopathie induite par l'isotrétinoïne. Rev Mal Respir. 1995;12(6):631-3.
[6] Jennette JC, Falk RJ. Pathogenesis of antineutrophil cytoplasmic autoantibody-mediated disease. Nat Rev Rheumatol. août 2014;10(8):463-73.
[7] Holder S.M. Ten, Joy M.S., Falk R.J. Manifestations cutanées et systémiques des vascularites médicamenteuses. Annales de pharmacothérapie . 2002 ; 36(1) : 130-147. doi : 10.1345/aph.1A124
[8] Reynolds P, Fawcett H, Waldram R, et al. Delayed onset of vasculitis following isotretinoin. Lancet 1989;2:1216.