

## Le Tacrolimus: succès et MAT !

C. Testu De Balincourt (1) ; G. Mercier (1) ; A. Milesi-Lecat (1) ; K. Soulier-Guerin (1) ; M. Hermet (1)  
(1) Rhumatologie-médecine interne, Centre Hospitalier Jacques Lacarin, Vichy



### Introduction

Les micro angiopathies thrombotiques (MAT) peuvent être secondaires à une cause médicamenteuse. Nous présentons ici le cas d'un patient suivi pour un syndrome des anti synthétases (SAS) à anticorps anti PL7 positifs ayant développé un syndrome de MAT alors qu'il était traité par Tacrolimus.

### Observation

- ✓ Homme de 49 ans, antécédent d'infection chronique au virus de l'hépatite B (VHB)
- ✓ Diagnostic de SAS avec Ac anti PL7 positifs en octobre 2018 devant un déficit moteur des membres inférieurs, des troubles de la déglutition et une rhabdomyolyse, le TEP scanner éliminait une cause paranéoplasique
- ✓ Traitement initial: **corticothérapie, immunoglobulines intra veineuses et Méthotrexate**
- ✓ 2020: rechute biologique: adjonction d'un traitement par **Rituximab** sous couvert d'un traitement préemptif du VHB par Ténofovir
- ✓ Juillet 2021: apparition d'une pneumopathie interstitielle diffuse en lien avec le SAS nécessitant **l'arrêt du Rituximab** et l'introduction d'un traitement par six cures de **Cyclophosphamide**, relayé par du **Mycophénolate mofétil**, permettant un contrôle de la maladie
- ✓ Février 2022: ré ascension des CPK, sans évolution péjorative au niveau pulmonaire. Introduction du **Tacrolimus** avec un objectif résiduel entre 5 et 15 ng/mL permettant une normalisation des CPK et un sevrage complet de la corticothérapie en novembre 2022.
- ✓ Septembre 2022: apparition d'une hypertension artérielle et d'une dégradation lente et progressive de la fonction rénale, alors que la créatinine était normale à l'instauration du Tacrolimus (83 micromol/l). Interruption du Ténofovir, relayé par de l'Entécavir dans l'hypothèse d'une tubulopathie, mais sans effet sur l'insuffisance rénale. L'échographie rénale éliminait une cause obstructive et le doppler ne montrait pas de sténose des artères rénales. Il n'y avait ni protéinurie ni hématurie.
- ✓ Janvier 2023, l'HTA n'était pas contrôlée et on notait une augmentation de la créatinine à 172 micromol/l. Le patient était hospitalisé:
  - Cliniquement, la myosite était bien contrôlée, examen neurologique normal
  - Hémogramme sans anomalie, haptoglobine effondrée à plusieurs reprises, recherche répétée de schizocytes négative, test à l'antiglobuline direct négatif, vitamine B12 normale, biologie antiphospholipide négative, activité ADAMTS 13 à 80% et fractions C3, C4 et CH50 du complément normales
  - Dosage du tacrolimus résiduel à 4.0 ng/ml
  - Fond d'œil: pas de rétinopathie
  - Un traitement antihypertenseur était introduit par voie intra-veineuse, en complément de la bithérapie orale. Dans l'hypothèse d'une MAT débutante au **Tacrolimus**, ce dernier était **interrompu**. On observait alors une normalisation de l'haptoglobine et de la tension artérielle dans les 24 heures, permettant un arrêt des thérapeutiques anti-hypertensives intra veineuses et une diminution de la créatinine à 120 µmol/L. Un traitement par **Abatacept** [1] était débuté en association au **Méthotrexate**.

### Discussion

De nombreux médicaments peuvent s'associer à un syndrome de MAT [2] notamment **la quinine, le tacrolimus et la ciclosporine** [3]. Deux principaux mécanismes physiopathologiques sont évoqués : premièrement, une **toxicité immuno médiée** caractérisée par une **survenue aigue des symptômes** après introduction du médicament et deuxièmement une **toxicité dose dépendante et cumulative** entraînant des lésions endothéliales directes avec un **délai de survenue long** (6 à 12 mois) suivant l'introduction du médicament [3]. Le tableau clinique des MAT médicamenteuses est plus volontiers celui d'un **syndrome hémolytique et urémique** avec une atteinte rénale prédominante ce qui était le cas de ce patient. Le mécanisme préférentiel des MAT sous tacrolimus semble être lié à une **toxicité dose dépendante et cumulative** [3]. Le tableau incomplet de syndrome de MAT chez ce patient pouvait être possiblement expliqué par un taux de tacrolimus résiduel inférieur à 5ng/ml. La résolution rapide du tableau clinico-biologique à l'arrêt du tacrolimus plaide fortement pour l'imputabilité de ce médicament.

### Conclusion

Ce cas doit attirer l'attention du clinicien sur l'existence des syndromes de MAT liés au médicaments dont certains sont utilisés fréquemment en médecine interne.

#### Références bibliographiques principales:

- [1] Tjärnlund A, Tang Q, Wick C, Dastmalchi M, Mann H, Tomasová Studýnková J, et al. Abatacept in the treatment of adult dermatomyositis and polymyositis: a randomised, phase IIb treatment delayed-start trial. Ann Rheum Dis. 2018;77:55-62.
- [2] Coppo P. Secondary thrombotic microangiopathies. Rev Med Interne. 2017;38:731-736.
- [3] Al-Nouri ZL, Reese JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Drug-induced thrombotic microangiopathy: a systematic review of published reports. Blood. 2015;125:616-8.