

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE 2019

N° 79

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Mention D.E.S. Rhumatologie

PAR

Philippe Mertz

Né le 16/05/1988 à Narbonne (11)

Lupus induits : analyse de 12166 cas dans la base de pharmacovigilance
de l'Organisation Mondiale de la Santé

Président de Thèse : Professeur Jean Sibilia

Directeur de Thèse : Professeur Laurent Arnaud

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / Hôpital Civil	50.04 Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03 Néphrologie
CANDOLFI Ermanno P0025	RP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
CASTELAIN Vincent P0027	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02 Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
CHAUVIN Michel P0040	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
CHELLY Jameleddine P0173	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
Mme CHENARD-NEU Marie- Pierre P0041	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie / CCOM d'Illkirch	42.01 Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier P0193	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
DANION Jean-Marie P0046	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie 1 / Hôpital Civil	49.03 Psychiatrie d'adultes
Mme DANION-GRILLIAT Anne (1) (8) P0047	S/nb Cons	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service Psychothérapeutique pour Enfants et Adolescents / HC et Hôpital de l'Elsau	49.04 Pédiopsychiatrie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
DEBRY Christian P0049	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01 Oto-rhino-laryngologie
de SEZE Jérôme P0057	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
DIEMUNSCH Pierre P0051	RP6 CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04 Génétique (type clinique)
DUCLOS Bernard P0055	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
DUFOUR Patrick (5) (7) P0056	S/nb Cons	• Centre Régional de Lutte contre le cancer Paul Strauss (convention)	47.02 Option : Cancérologie clinique
EHLINGER Mathieu P0188	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service de Chirurgie Orthopédique et de Traumatologie/Hôpital de Hautepierre	50.02 Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRP6 NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRP6 NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de la Main et des Nerfs périphériques / CCOM Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
GANGI Afshin P0062	RP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRP6 NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02 Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
GICQUEL Philippe P0065	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02 Chirurgie infantile

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
GOICHOT Bernard P0066	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02 Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01 Rhumatologie
GRUCKER Daniel (1) P0069	S/nb	• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes in vitro / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Option : Maladies infectieuses
HERBRECHT Raoul P0074	RPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôp. Hautepierre	47.01 Hématologie ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
HOCHBERGER Jürgen P0076 (Disponibilité 30.04.18)	NRPô CU	• Pôle Hépatogastro-digestif de l'Hôpital Civil - Unité de Gastro-Entérologie - Service d'Hépatogastro-Entérologie / Nouvel Hôpital Civil	52.01 Option : Gastro-entérologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Pôle de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Hautepierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189		• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05 Médecine Physique et Réadaptation
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KAHN Jean-Luc P0080	NRPô CS NCS	• Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine • Pôle de chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, chirurgie maxillo-faciale, morphologie et dermatologie - Serv. de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / FAC - Service de Chirurgie Maxillo-faciale et réparatrice / HC	42.01 Anatomie (option clinique, chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01 Option : gériatrie et biologie du vieillissement
KEMPF Jean-François P0083	RPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main-CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04 Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
KOPFERSCMITT Jacques P0086	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service d'Urgences médico-chirurgicales adultes/Nouvel Hôpital Civil	48.04 Thérapeutique (option clinique)
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie 2 - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02 Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KRETZ Jean Georges (1) (8) P0088	S/nb Cons	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04 Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
KUHN Pierre P0175	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie et d'Oncologie / Hôpital Hautepierre	47.02 Option : Cancérologie (clinique)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04 Urologie
LANGER Bruno P0091	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
LAUGEL Vincent P0092	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01 Pédiatrie
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01 Anatomie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-vénéréologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
LIVERNEAUX Philippe P0094	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la main - CCOM / Illkirch	50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique
MARESCAUX Christian (5) P0097	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01 Neurologie
MARK Manuel P0098	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique, Cytologie et Histologie quantitative / Hôpital de Hautepierre	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03 Immunologie (option clinique)
MASSARD Gilbert P0100	NRP6 NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme MATHÉLIN Carole P0101	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie - Hôpital Civil	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale
MAUVIEUX Laurent P0102	NRP6 CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	RP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	NRP6 CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04 Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRP6 NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRP6 CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03 Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RP6 CS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Digestive / NHC	52.02 Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / Hautepierre / NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
NISAND Israël P0113	NRP6 CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03 Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale : option gynécologie-Obstétrique
NOEL Georges P0114	NCS	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (par convention) - Département de radiothérapie	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique
OHLMANN Patrick P0115	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02 Cardiologie
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01 Pédiatrie
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRP6 NCS	• Pôle Hépto-digestif de l'Hôpital Civil - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	52.02 Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Urgence, de Chirurgie Générale et Endocrinienne / NHC	53.02 Chirurgie Générale
PETIT Thierry P0119	CDp	• Centre Régional de Lutte Contre le Cancer - Paul Strauss (par convention) - Département de médecine oncologique	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04 Nutrition
PROUST François P0182	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02 Neurochirurgie
Mme QUOIX Elisabeth P0124	NRP6 CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01 Pneumologie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRP6 CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01 Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRP6 CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie P0196	NRP6 CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérard P0129	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)
SAUDER Philippe P0142	NRP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
SAUER Arnaud P0183	NRP6 NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRP6 NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RP6 CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
SCHNEIDER Francis P0144	RP6 CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRP6 CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	Pédopsychiatrie ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRP6 NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie
SIBILIA Jean P0146	NRP6 CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
Mme SPEEG-SCHATZ Claude P0147	RP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
Mme STEIB Annick P0148	RP6 NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
STEIB Jean-Paul P0149	NRP6 CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital Civil	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRP6 CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / Nouvel Hôpital Civil	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRP6 NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRP6 CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRP6 CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRP6 NCS CS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine • Centre de Lutte contre le Cancer Paul Strauss - Serv. Epidémiologie et de biostatistiques	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRP6 NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRP6 NCS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRP6 NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRP6 CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptations gériatriques / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WATTIEZ Arnaud P0161 (Dispo 31.07.2019)	NRP6 NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie médicale / Opt Gynécologie-Obstétrique
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRP6 CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0164	NRP6 NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFRAM-GABEL (5) Renée P0165	S/nb	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Morphologie appliquée à la chirurgie et à l'imagerie / Faculté • Institut d'Anatomie Normale / Hôpital Civil	42.01	Anatomie (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
<p>HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil * : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an) CU : Chef d'unité fonctionnelle Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle) Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur (1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018 (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017 (3) (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017 (5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017 (6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017</p>			

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

HABERSETZER François	CS	Pôle Hépatodigestif 4190 Service de Gastro-Entérologie - NHC	52.01 Gastro-Entérologie
----------------------	----	---	--------------------------

MO112	B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)		
--------------	---	--	--

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Haute-pierre • Faculté de Médecine / Institut d'Histologie	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Centre de lutte contre le cancer Paul Strauss	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie
ARGEMI Xavier M0112		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03 Maladies infectieuses ; Maladies tropicales Option : Maladies infectieuses
Mme BARNIG Cindy M0110		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations Fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
Mme BARTH Heidi M0005 (Dispo → 31.12.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01 Bactériologie - <u>Virologie</u> (Option biologique)
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire/Hôpital de Haute-pierre	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
BONNEMAINS Laurent M0099		• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	54.01 Pédiatrie
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle d'Oncologie et d'Hématologie - Service d'Oncologie et d'Hématologie / HP	47.02 Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01 Neurologie
DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme de MARTINO Sylvie M0018		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	Bactériologie -virologie Option bactériologie-virologie biologique
Mme DEPIENNE Christel M0100 (Dispo->15.08.18)	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Cytogénétique / HP	47.04 Génétique
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
FILISSETTI Denis M0025		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02 Physiologie (option clinique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire (option biologique)
Mme HELMS Julie M0114		• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service de Réanimation médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02 Réanimation ; Médecine d'urgence Option : Réanimation
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Biophysique et de Médecine nucléaire / HP et NHC	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
Mme JACAMON-FARRUGIA Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03 Médecine Légale et droit de la santé
JEGU Jérémie M0101		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil	46.01 Epidémiologie, Economie de la santé et Prévention (option biologique)
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Laboratoire de diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01 Biochimie et biologie moléculaire

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03 Biologie cellulaire
LAVIGNE Thierry M0043	CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service d'Hygiène hospitalière et de médecine préventive / PTM et HUS - Equipe opérationnelle d'Hygiène	46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
Mme LEJAY Anne M0102		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (Biologique)
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03 Dermato-Vénérologie
LEPILLER Quentin M0104 (Dispo → 31.08.2018)		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / PTM HUS et Faculté de Médecine	45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière (Biologique)
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre	42.03 Anatomie et cytologie pathologiques
Mme LONSDORFER-WOLF Evelyne M0090		• Institut de Physiologie Appliquée - Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Serv. de Chirurgie Maxillo-faciale, plastique reconstructrice et esthétique/HC	55.03 Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC	44.03 Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04 Génétique (option biologique)
NOLL Eric M0111		• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - Hôpital Haute-pierre	48.01 Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02 Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PELACCIA Thierry M0051		• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Service SAMU/SMUR	48.02 Réanimation et anesthésiologie Option : Médecine d'urgences
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01 Biochimie et biologie moléculaire
PFUFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04 Génétique (option biologique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Labo. d'Explorations fonctionnelles par les isotopes / NHC • Institut de Physique biologique / Faculté de Médecine	43.01 Biophysique et médecine nucléaire
RIEGEL Philippe M0059		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01 Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02 Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01 Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SAMAMA Brigitte M0062		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02 Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme SCHNEIDER Anne M0107		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie pédiatrique / Hôpital de Haute-pierre	54.02 Chirurgie Infantile
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01 Option : Bactériologie -virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre	50.01 Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02 Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Infantile / Hôpital Haute-pierre	54.02 Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
Mme URING-LAMBERT Béatrice M0073		• Institut d'Immunologie / HC • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03 Immunologie (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre	47.01 Hématologie - Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03 Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie / Hôpital de Haute-pierre	54.01 Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02 Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAHE Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques
Mme la Pr RASMUSSEN Anne	P0186	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69. Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

B4 - MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme CHAMBE Juliette	M0108	Département de Médecine générale / Faculté de Médecine	53.03 Médecine générale (01.09.15)
---------------------	-------	--	------------------------------------

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr Ass. KOPP Michel	P0167	Médecine générale (depuis le 01.09.2001, renouvelé jusqu'au 31.08.2016)
Pr Ass. LEVEQUE Michel	P0168	Médecine générale (depuis le 01.09.2000 ; renouvelé jusqu'au 31.08.2018)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
---------------------	-------	--------------------------------------

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BERTHOU anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dr BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Serv. de Néonatalogie et de Réanimation néonatale (Pédiatrie 2) / Hôpital de Hautepierre
Dr ASTRUC Dominique (par intérim)	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr CALVEL Laurent	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Soins Palliatifs / NHC et Hôpital de Hautepierre
Dr DELPLANCQ Hervé	NRPô CS	- SAMU-SMUR
Dr GARBIN Olivier	CS	- Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO Schiltigheim
Dre GAUGLER Elise	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - UCSA - Centre d'addictologie / Nouvel Hôpital Civil
Dre GERARD Bénédicte	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Département de génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme GOURIEUX Bénédicte	RPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Pr LESSINGER Jean-Marc	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biologie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil + Hautepierre
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	NRPô Resp	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	RPô CS	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Dr REY David	NRPô CS	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Dr TCHOMAKOV Dimitar	NRPô CS	• Pôle Médico-chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques - HP
Mme Dre TEBACHER-ALT Martine	NRPô NCS Resp	• Pôle d'Activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Maladies vasculaires et Hypertension - Centre de pharmacovigilance / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre TOURNOUD Christine	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Centre Antipoison-Toxicovigilance / Nouvel Hôpital Civil

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o **de droit et à vie** (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
- o **pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2018)**
BERTHEL Marc (Gériatrie)
BORSZTEJN Claude (Pédo-psychiatrie)
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale)
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation)
- o **pour trois ans (1er septembre 2016 au 31 août 2019)**
BOUSQUET Pascal
PINGET Michel
- o **pour trois ans (1er septembre 2017 au 31 août 2020)**
BELLOCQ Jean-Pierre (Anatomie Cytologie pathologique)
CHRISTMANN Daniel (Maladies Infectieuses et tropicales)
MULLER André (Thérapeutique)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc CNU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2018)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Dr BRAUN Jean-Jacques	ORL (2012-2013 / 2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr CALVEL Laurent	Soins palliatifs (2016-2017 / 2017-2018)
Pr CHARRON Dominique	Université Paris Diderot (2016-2017)
Mme GUI Yali	(Shaanxi/Chine) (2016-2017)
Mme Dre GRAS-VINCENDON Agnès	Pédopsychiatrie (2013-2014 / 2014-2015 / 2015-2016)
Dr JENNY Jean-Yves	Chirurgie orthopédique (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Mme KIEFFER Brigitte	IGBMC (2014-2015 / 2015-2016 / 2016-2017)
Dr KINTZ Pascal	Médecine Légale (2016-2017 / 2017-2018)
Dr LAND Walter G.	Immunologie (2013-2014 à 2015-2016 / 2016-2017)
Dr LANG Jean-Philippe	Psychiatrie (2015-2016 / 2016-2017)
Dr LECOCQ Jehan	IURC - Clémenceau (2016-2017 / 2017-2018)
Dr REIS Jacques	Neurologie (2017-2018)
Pr REN Guo Sheng	(Chongqing / Chine) / Oncologie (2014-2015 à 2016-2017)
Dr RICCO Jean-Baptiste	CHU Poitiers (2017-2018)
Dr SALVAT Eric	Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur (2016-2017 / 2017-2018)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94	KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01	LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12	LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.2011
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95	LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10	LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16	LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
BIENTZ Michel (Hygiène) / 01.09.2004	MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.2017	MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95	MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03	MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99	MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10	MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
BROGARD Jean-Marie (Médecine interne) / 01.09.02	MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
BUCHHEIT Fernand (Neurochirurgie) / 01.10.99	MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86	MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15	MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15	MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95	MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.2011
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12	MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.2009
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16	OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00	PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98	PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11	Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.2011
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17	REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17	RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
DORNER Marc (Médecine Interne) / 01.10.87	ROEGEL Emile (Pneumologie) / 01.04.90
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13	RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10	SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02	SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.2016	SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.2009	SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13	SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04	SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97	SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03	SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14	STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06	STOLL Claude (Génétique) / 01.09.2009
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04	STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.2009	STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98	TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17	TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11	TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.2011	VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04	VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06	VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
KEMPF François (Radiologie) / 12.10.87	WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
KEMPF Ivan (Chirurgie orthopédique) / 01.09.97	WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95	WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
KIRN André (Virologie) / 01.09.99	WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
KREMER Michel (Parasitologie) / 01.05.98	WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07	WITZ JEAN-Paul (Chirurgie thoracique) / 01.10.90
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08	
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07	

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67

HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :

- NHC : **Nouvel Hôpital Civil** : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : **Hôpital Civil** : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : **Hôpital de Hautepierre** : Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- **Hôpital de La Robertsau** : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- **Hôpital de l'Elsau** : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strausz" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

DEDICACES ET REMERCIEMENTS

Aux Membres du Jury de thèse, que je considère comme mes Maîtres, et qui m'ont tous fait aimer à chaque fois plus cette belle spécialité qu'est l'immunologie.

Au Pr Weber J.C. et au Dr Rondeau Lutz M., qui exercent et qui m'ont appris la plus belle des Médecines, celle basée sur l'Humain.

A tous ceux qui m'ont accueilli dans leurs services au cours de mes différents stages, qu'ils soient médecins ou paramédicaux, et qui m'ont tant appris.

A mes parents, qui m'ont toujours épaulé du début à la fin de mes longues études.

A mes amis, qui ont toujours été au rendez-vous-même aux lendemains des gardes les plus sombres.

A toi A.B., parce que rien de tout ça n'aurait été possible sans toi.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	17
1. Définitions	17
1.1. Généralités sur les réactions médicamenteuses	17
1.2. Définition du lupus induit	18
2. Différences entre lupus induit et lupus érythémateux systémique	19
2.1. Aspects épidémiologiques	19
2.2. Clinique	20
2.3. Biologie	24
3. Etat des lieux des connaissances	27
3.1. Généralités	27
3.2. Physiopathologie du lupus induit	34
3.2.1. Rôle du terrain génétique	34
3.2.2. Rupture de tolérance centrale favorisée par les métabolites du Procaïnamide	35
3.2.3. Hypométhylation de l'ADN	36
3.2.4. Anti-TNF et apoptose	38
3.3. Le cas particulier des LI aux anti-TNF alpha	39
4. Problématique posée	40
MATERIEL ET METHODES	42
1. Source des données	42
2. Analyse des données	42
3. Statistiques	43
RESULTATS	46
DISCUSSION ET CONCLUSION	54
ANNEXE 1	61
ANNEXE 2	71
ANNEXE 3	77
ANNEXE 4	81
ANNEXE 5	83
BIBLIOGRAPHIE	88
ATTESTATION SUR L'HONNEUR CONCERNANT LE PLAGIAT	93

INTRODUCTION

1. Définitions

1.1. Généralités sur les réactions médicamenteuses

Il existe différents types de réactions médicamenteuses :

- **Effet toxique**, directement lié à la dose et/ou à la durée de traitement. Il s'agit d'un effet qui surviendrait chez tous les malades si on augmentait suffisamment la dose.
- **Réaction idiosyncrasique**, survenant uniquement chez des sujets présentant une certaine prédisposition (souvent génétique).

Les réactions idiosyncrasiques peuvent être sous-divisées en fonction de leur mécanisme :

- **Non médiées par le système immunitaire**
- **Médiées par le système immunitaire :**
 - **Réactions IgE médiées** : réactions immuno-allergiques médiées par un mécanisme d'hypersensibilité et reposant sur une voie physiopathologique bien identifiée
 - **Réactions non IgE médiées** : réactions liées à la production d'auto-anticorps et/ou à la présence d'une réponse cellulaire dirigée contre le soi

A noter que la présence d'auto-anticorps ne signe pas la survenue de manifestations cliniques, et inversement, il peut exister des manifestations cliniques dysimmunitaires sans auto-anticorps détectables.

1.2. Définition du lupus induit

Le **lupus induit (LI)** est une réaction médicamenteuse idiosyncrasique, à savoir une réaction médicamenteuse due à un caractère particulier propre à un sujet. A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition consensuelle du LI mais les experts semblent d'accord pour proposer comme critères diagnostiques ¹ :

- A) Absence de symptômes ou d'arguments en faveur du diagnostic de lupus érythémateux systémique (LES) avant le début du médicament incriminé
- B) Exposition suffisante et continue au médicament incriminé
- C) Survenue d'au moins un symptôme compatible avec le diagnostic de LES apparu sous traitement incriminé, et disparaissant quelques semaines à quelques mois après l'arrêt de ce dernier

Par ailleurs, la réintroduction du médicament en question entraîne la récurrence de la symptomatologie.

On distingue typiquement :

- **Lupus induit « classique »** : manifestations systémiques
- **Lupus induit cutané** :
 - Lupus cutané subaigu induit
 - Lupus cutané chronique induit (rare)

Ce travail s'intéresse au lupus induit « classique ».

2. Différences entre lupus induit et lupus érythémateux systémique

Le LI présente quelques similarités avec le LES spontané, mais il existe des différences importantes en termes de clinique, biologie, et de fréquence des manifestations.

Faire la différence entre un tableau de LI et de LES spontané est crucial, dans la mesure où le traitement et le pronostic des manifestations diffèrent énormément. En effet, le pronostic des atteintes du LI est généralement bon avec disparition des manifestations cliniques en quelques semaines à mois après l'arrêt du traitement inducteur (2), les manifestations biologiques pouvant encore subsister quelques mois ou plus rarement quelques années après arrêt du traitement inducteur. Quant au traitement spécifique, il repose bien sûr sur l'arrêt du traitement inducteur, mais peut nécessiter dans certains cas de manifestations sévères une corticothérapie, aboutissant en règle générale à une guérison sans corticodépendance.

Dans certains cas, notamment en cas de LI aux anticonvulsivants ou hydralazine, il est décrit la persistance de signes clinico-biologiques 4 à 8 an après arrêt des traitements inducteurs. Ce point particulier pose la question d'un terrain particulier prédisposant au LES que le traitement inducteur ne fait que révéler.

2.1. Aspects épidémiologiques

Il est admis que le LI survient généralement à un âge plus avancé que le LES spontané, avec notamment un âge médian plus élevé pour le LI induit par le procaïnamide qui est prescrit habituellement dans le cadre de cardiopathies acquises avec l'âge. Cependant, l'âge médian est variable en fonction du médicament inducteur, et il ne faut pas écarter la possibilité d'un LI induit devant un âge jeune : c'est par exemple le cas des LI induits par des anti-comitiaux.

Le sex ratio F/M rapporté dans les études varie de 1:1 à 4:1 en fonction des molécules inductrices, avec quelques données extrêmes comme un sex ratio F/M à 1:9 dans le LI symptomatique lié au procaïnamide (2,3).

Pour finir, il faut également savoir que la fréquence de LI liés au procaïnamide ou à l'hydralazine est largement moindre chez les sujets de peau noire que chez les sujets de peau blanche (bien que la fréquence du LI ne semble pas varier entre ces deux populations).

2.2. Clinique

Les manifestations cliniques sont exceptionnellement sévères, avec notamment au 1^{er} plan des manifestations à type d'arthro-myalgies ou des atteintes cutanées (l'érythème malaire étant rare dans le LI). Les signes généraux sont plus fréquents, avec notamment l'existence d'une fièvre spécifique plus souvent associée aux atteintes cutanées.

Il faut savoir également que les manifestations cliniques peuvent être différentes en fonction du médicament inducteur (voir tableau 1), ainsi :

- Des tableaux d'éruptions cutanées fébriles surviennent plus souvent sous anti-épileptiques
- Les sérites sont beaucoup plus fréquentes en cas de LI au procaïnamide ou sulfadiazine
- Quant aux manifestations articulaires à type d'arthralgies, arthrites ou myalgies, elles sont le plus souvent révélatrices en cas de LI associé aux bêta-bloquants, procaïnamide ou hydralazine

Ainsi, les aspects cliniques du LI peuvent sembler proches de ceux du LES spontanée, mais les atteintes lupiques typiquement considérées comme sévères et grevant considérablement le

pronostic comme le sont les atteintes rénales et neurologiques sont beaucoup moins fréquentes en cas de LI (4) :

- Quel que soit le médicament inducteur, l'atteinte rénale reste rare et le plus souvent bénigne quand présente (glomérulite focale, dépôts d'immunoglobuline isolés en immunofluorescence, glomérulonéphrite extra-membraneuse à la D-pénicillamine).
- L'atteinte du système nerveux central (SNC) reste exceptionnelle, et mets en avant la difficulté d'éliminer un LES spontané se révélant par une comitialité et traité initialement comme une épilepsie idiopathique.

Enfin, il faut savoir que les médicaments inducteurs de LI peuvent également être responsables d'autres effets secondaires immunologiques rares (voir tableau 2).

Tableau 1. Principales manifestations cliniques du LI en fonction des classes médicamenteuses, et en comparaison avec les principales manifestations cliniques du LES spontané (en pourcentages)

Manifestations cliniques	LES spontané	Procaïnamide		Hydralazine		Bêta-bloquants	Minocycline	Isoniazide	Anti-convulsivants	Anti-TNF alpha
	Dubois (5)	Blomgren (6)	Dubois (7)	Perry (8)	Alarcon-Segovia (9)	Bourgeois (10)	Gough (11)	Gaultier (12)	Dorfmann (13)	Revue de la littérature (14)
<i>Fièvre</i>	83,6	45,5	39,2	52	38	18,5	36	80	76,4	15
<i>Adénopathies</i>	58,6	9,1	0	12	5	-	7	-	41,2	-
<i>Hépatomégalie</i>	23,2	20,5	-	45	25	-	7	4	11,7	-
<i>Splénomégalie</i>	9	4,5	-	20	11	-	0	-	17,5	-
<i>Manifestations articulaires</i>	91,6	77,3	91	93	67	92	100	74	76,4	27
<i>Manifestations cutanées</i>	71,5	4,5	18,6	34	9	18,5	29	34	70,5	58
<i>Atteinte pleuro-pulmonaire</i>	45	52,3	51,3	2	46	29,6	0	18	41,2	11
<i>Péricardite</i>	30,5	13,6	18,2	-	15	22,2	0	12	14,7	9
<i>Atteinte du SNC</i>	25,5	2,3	0	4,5	-	3,7	0	-	100	2
<i>Atteinte rénale</i>	46,1	0	0	2	2	3,7	0	8	41,2	5

Tableau 2. Autres manifestations dysimmunitaires rares décrites avec les médicaments inducteurs de LI

<i>Association Procainamide et Hydralazine</i>	Hypoglycémie réactionnelle sévère liée à l'apparition d'anticorps anti-insuline
<i>Hydralazine</i>	Gammapathie monoclonale transitoire Arthrite crico-arythénoïdienne avec stridor, hypertension artérielle pulmonaire et syndrome de Sweet (un cas rapporté associé au LI) Vascularite rétinienne
<i>Procainamide</i>	Vascularite avec gangrène distale
<i>Minocycline</i>	Vascularite avec anticorps anti-cytoplasme des neutrophiles de type périphérique (pANCA) ou anti-myéloperoxydase (MPO) Hépatites auto-immunes Maladie sérique
<i>Acébutolol</i>	Pneumopathies d'hypersensibilité Granulomatose pulmonaire

2.3. Biologie

Le profil immunologique des patients déclarant un LI est proche de celui du LES spontané, avec quelques différences subtiles.

Plus de 90% des patients atteints de LI présentent des **anticorps anti-nucléaires (ANAs)**. Dans la plupart des cas, l'immunofluorescence indirecte met en évidence un pattern de fluorescence homogène.

Les anticorps produits dans le LI ont le plus souvent comme cible les nucléoprotéines solubles et insolubles, parfois l'ADN dénaturé et très exceptionnellement l'ADN natif ou la protéine Sm.

A l'heure actuelle, les anticorps anti-histone sont considérés comme les plus fréquents et les plus intéressants dans le diagnostic biologique du LI (présents dans plus de 75% des cas contre approximativement 20-83% des cas dans les LES spontanés (15–17) à condition d'être présents de façon isolée et non associée aux anticorps anti-ADN natif à taux élevé :

- Les anticorps anti-histone induits par les différents médicaments ont des cibles différentes : par exemple le procainamide induit essentiellement des anticorps dirigés contre les histones H2B et le complexe H2A-H2B,
- Ainsi, les cibles des anticorps anti-histone diffèrent dans le LI et dans le LES : dans ce dernier, ce sont surtout les histones H1 et H2B qui sont ciblées (18).

Pour finir, les anticorps **anti-DNA double brin (anti-dsDNA)** sont rarement présents en cas de LI sauf en cas d'induction par un traitement de type anti-TNF alpha (19). C'est pour cela qu'il est important de toujours effectuer une recherche d'ANA et d'anticorps anti-dsDNA avant d'initier tout traitement par anti-TNF alpha.

Le profil d'anticorps semble également différent en fonction du médicament inducteur : ainsi, il a été démontré que les premiers anticorps apparaissant en cas de traitement prolongé par le procaïnamide sont des anticorps anti-RNP, auxquels finiraient par succéder des anticorps anti-ADN dénaturé (20).

Il est important de préciser que la présence d'une immunobiologie lupique seule en l'absence de manifestations cliniques ne permet pas à elle seule de porter le diagnostic de LI et que le nombre de médicaments responsables de l'apparition de stigmates lupiques immunobiologiques sans manifestations cliniques reste important. C'est par exemple le cas des anti-TNF alfa, avec induction d'anti-dsDNA jusqu'à chez 35% des patients traités par Infliximab dans le cadre d'une maladie de Crohn ⁽²¹⁾. Il est également important de signaler que les LI symptomatiques présentent le plus souvent des IgG anti-H2A-H2B, alors que les stigmates lupiques uniquement biologiques sont plutôt d'isotype IgM (22).

Les principales différences épidémiologiques, cliniques et biologiques entre LES spontané et LI sont présentées dans le tableau 3.

Tableau 3. Récapitulatif des principales différences entre LES spontané et LI

	LES spontané	LI
Epidémiologie		
<i>Age médian (années)</i>	20 – 40	50
<i>Sex ratio F/M</i>	9 : 1	1:1 à 4 :1 (A l'exception du procaïnamide 1:9)
Clinique		
<i>Gravité du tableau</i>	Variable, pouvant être sévère	Généralement peu sévère
<i>Signes constitutionnels</i>	83%	50%
<i>Manifestations articulaires</i>	90%	95%
<i>Manifestations cutanées</i>	54 – 70% (rash malaire, lupus discoïde, ulcérations buccales)	< 5 – 25% (plus fréquentes avec les anti-comitiaux, à type de photo sensibilité ou purpura)
<i>Pleuro-péricardite</i>	50%	50% (plus fréquente avec le procaïnamide)
<i>Manifestations rénales</i>	32 – 53%	5 – 10%
<i>Manifestations du SNC</i>	20 – 32%	< 5% (plus fréquentes avec les anti-comitiaux)
Profil immuno-biologique		
<i>ANA</i>	> 95%	> 95% (IgG anti-chromatine)
<i>Anti-histones</i>	60 – 80% Spécificité anti-H1 et H2B	90 – 95% Isotype IgG de spécificité anti-H2B et complexe H2A-H2B Isolés
<i>Anti-DNA natif</i>	50 – 70%	< 5% (sauf anti-TNF alfa)
<i>Anti-Sm</i>	20 – 30%	Exceptionnels
<i>Hypocomplémentémie</i>	50 – 60%	< 5%

3. Etat des lieux des connaissances

3.1. Généralités

En 1945, Hoffman rapporte chez un jeune soldat de 19 ans qui présentait une atteinte cutané et rénale de type lupus-like après introduction d'un traitement par sulfadiazine (23). Même si certains auteurs semblent suggérer que cette réaction pourrait être en fait une réaction d'hyper-sensitivité qui a exacerbé un LES sous-jacent ou alors qui coïncidait avec l'apparition d'un véritable LES (4,24), cette description est considérée comme le premier cas de LI rapporté. Depuis, plus de 90 molécules ont été depuis incriminées avec un risque de survenue de LI plus ou moins élevé (voir tableaux 4 et 5). Parmi ces dernières, les plus documentées sont :

- Le procainamide, un agent antiarythmique de classe Ia introduit en 1951 : Ladd décrit en 1962 un tableau de LES chez un homme de 49 ans (25). Ce médicament est rapidement retiré du marché compte tenu de ses effets indésirables dans la plupart des pays du monde, sauf aux USA où sa commercialisation persiste à l'heure actuelle.
- L'hydralazine, un agent anti-hypertenseur également introduit en 1951 : Reinhardt décrit en 1954 un tableau de LES survenant chez une patiente de 48 ans (26).
- La minocycline, un antibiotique de la classe des tétracyclines, qui mérite une attention toute particulière de par la richesse de la documentation de ses effets indésirables dysimmunitaires avec trois premiers cas de LES décrit par Domz (27), mais également d'autres manifestations comme des maladies sériques, des syndromes de Sweet ou encore des hépatites auto-immunes (28).

La physiopathologie du LI reste à l'heure actuelle mal connue, mais semble faire intervenir une prédisposition génétique (29) tout comme des variations inter-individuelles du métabolisme des médicaments (30).

Les 5 principales classes médicamenteuses associées avec le LI sont :

- (1) Anti-arythmiques, par exemple procaïnamide et quinidine
- (2) Anti-hypertenseurs, par exemple hydralazine, captopril, acébutolol
- (3) Antibiotiques : minocycline, isoniazide
- (4) Anti-épileptiques : carbamazépine, phénytoïne
- (5) Immunomodulateurs : interféron alpha, anti-TNF alpha

Des études précédentes ont montré que le risque d'induire un LI est différent entre les médicaments, le risque le plus élevé (risque de développement de LI ≥ 5 % par année de traitement) étant retrouvé pour le procaïnamide (incidence de 20% par an) et l'hydralazine (risque de 5-8%/an) (2). La quinidine quant à elle est considérée comme à risque modéré (risqué de développement de LI $<10\%$ mais $\geq 1\%$ par année de traitement). Le reste des molécules décrites ont un risque catégorisé comme faible ou très faible en raison de la faible fréquence de survenue de cette complication (voir tableau 6). De plus, il est important de noter que le niveau de preuve disponible pour déterminer l'imputabilité des différentes molécules n'est pas homogène (2).

Tableau 4. Médicaments classiquement associés au LI (non exhaustif)

<i>Anti-arythmiques</i>
Procaïnamide, quinidine, disopyramide, propafénone
<i>Anti-hypertenseurs</i>
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril, enalapril
Bêta-bloquants : acébutolol, aténolol, labétalol, oxprenolol, pindolol, propranolol
Autres : hydralazine, clonidine, guanoxan, méthyldopa, spironolactone
<i>Anti-dépresseurs et anti-psychotiques</i>
Chlorpromazine, levomeprazone, perazine, perphenazine, réserpine, thioridazine, phénelzine
<i>Antibiotiques</i>
Céfuroxime, isoniazide, minocycline, acide nalidixique, nitrofurantoïne, pénicilline, streptomycine, sulfadiméthoxine, sulfaméthoxyypyridazine, tétracycline
<i>Anti-inflammatoires</i>
benoxaprofène, diclofenac, ibuprofène, mesalazine, acide para-amino salicylique
<i>Anti-thyroïdiens de synthèse</i>
Méthimazole, méthyl-thiouracile, propyl-thiouracile
<i>Inhibiteurs de la xanthine oxydase</i>
Allopurinol
<i>Anti-épileptiques</i>
Carbamazépine, dyphénylhydantoïne, ethosuximide, phénytoïne, primidone, triméthadione
<i>Anti-fongiques</i>
Griséofulvine
<i>Anti-histaminiques</i>
Cimétidine, cinnarizine, prométhazine
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine
<i>Immuno-modulateurs</i>
Anti-TNF alpha : infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab-pegol
Interférons : interféron alpha et bêta
Interleukine-2

Tableau 5. Médicaments classiquement associés au lupus cutané induits (non exhaustif)

Lupus cutané subaigu induit
<i>Anti-hypertenseurs</i>
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion : cilazapril
Diurétiques thiazidiques : hydrochlorothiazide
Bêta-bloquants : acébutolol
Inhibiteurs des canaux calciques : diltiazem, vérapamil, nifédipine
<i>Anti-inflammatoires</i>
Piroxicam, naproxène
<i>Anti-dépresseurs</i>
Bupropion
<i>Antiagrégants plaquettaires</i>
Ticlopidine
<i>Anti-fongiques</i>
Griséofulvine, terbinafine
<i>Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase</i>
Atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine
<i>Immuno-modulateurs</i>
Interférons : interféron alpha et bêta
Biologiques : efalizumab, etanercept, infliximab
Leflunomide
<i>Autres</i>
Lansoprazole, tamoxifène, docetaxel
Lupus cutané chronique induit
<i>Dérivés fluoro-uracile</i>
<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>

Il faut faire la différence entre :

- Médicaments inducteurs de véritables lupus induits
- Médicaments responsables de l'apparition d'anticorps anti-nucléaires sans manifestations cliniques compatibles avec un LI : c'est le cas surtout des anti-TNF alfa mais également d'autres molécules comme le captopril.

Pour certains médicaments, le lien avec le LI reste discuté : c'est par exemple le cas des antibiotiques comme la pénicilline ou les tétracyclines. En effet, ces antibiotiques sont souvent responsables de manifestations allergiques, et l'on sait que les patients lupiques sont plus enclins à présenter des manifestations allergiques liées au antibiotiques ou des poussées en cas d'administration (31). Ces antibiotiques sont souvent prescrits devant un tableau pseudo-grippal inaugural d'un véritable LES, et il est alors fréquent de penser que le tableau lupique qui se complétera par la suite a pu être induit par l'administration de l'antibiotique en question.

A ce titre, on peut également discuter de l'imputabilité des tableaux de LI décrits après vaccination, et notamment avec l'hépatite B. Les grandes études épidémiologiques ont réfuté le rôle des vaccins dans la survenue de tableaux de LI, mais certaines observations laissent supposer que le débat n'est pas encore clos (32,33).

Certains médicaments décrits comme inducteurs de lupus ont depuis été retirés du marché comme par exemple le practolol, dont le lien a été clairement démontré. D'autres médicaments décrits comme inducteurs de LI ne le sont probablement pas : c'est par exemple le cas de la phénytoïne (Di-Hydan®). En effet, dans une étude prospective portant sur 118 patients, il n'a pas été observé d'augmentation significative des stigmates biologiques de lupus ni de clinique compatible avec un lupus induit par la phénytoïne (34).

Pour finir, il faut savoir que des tableaux de LI peuvent être liés à des substances non médicamenteuses (voir tableau 6).

Tableau 6. Autres substances non médicamenteuses responsables de tableaux de LI

Type du produit	Nom commercial ou classe de produit
<i>Insecticides</i>	/
<i>Silice (inhalation professionnelle)</i>	Mineurs, sableurs, prothésistes dentaires Nettoyage professionnel
<i>Métaux lourds (exposition professionnelle)</i>	Chrome, or, lithium, molybdène, chlorure de mercure
<i>Amine aromatique (usage professionnel)</i>	Produits de laboratoire, tabac et sa fumée, champignons : hydrazine
<i>Cosmétiques</i>	Prothèses mammaires : paraffine, silicone Rouge à lèvres : éosine, phtalate, acide-2-octynoïque
<i>PUV Athérapie</i>	Psoralène
<i>Produits alimentaires</i>	Graines de luzerne (alfalfa) contenant de la L-canavanine

3.2. Physiopathologie du lupus induit

La physiopathologie du LI n'est pas encore entièrement comprise et met en jeu des mécanismes multifactoriels.

Plusieurs phénomènes peuvent être impliqués dans la genèse du LI, mais l'induction d'une réponse auto-immune mettant en jeu un haptène (médicament se liant à une protéine et entraînant une réponse lymphocytaire T ou B) n'a jamais été démontré au cours du LI.

3.2.1. Rôle du terrain génétique

Le fait qu'un grand nombre de sujets fabriquent des anticorps anti-nucléaires après prise prolongée d'un médicament inducteur mais que seulement une faible proportion de sujets déclare un véritable LI suggère le rôle important du terrain génétique. Il en est de même pour les produits environnementaux (chimiques comme les amines aromatiques ou alimentaires comme l'alfalfa contenant de la L-canavanine), qui semblent pouvoir déclencher un LI ou réactiver un LES spontané.

Une étude s'est intéressée au typage HLA-DR des patients avec LI à l'hydralazine, et a retrouvé une grande fréquence de l'allèle DR4 qui n'est pas retrouvée dans le LES spontané. Ce résultat est intéressant, car fait le lien entre prédisposition génétique et métabolisme médicamenteux. Cette étude a ainsi démontré un parallélisme entre allèle DR4 et vitesse lente de métabolisation hépatique des médicaments inducteurs par acétylation (35).

Pour finir, le terrain génétique semble être une prédisposition nécessaire mais non suffisante comme le montre une étude présentant une paire de vrais jumeaux homozygotes tous les deux traités par procainamide, dont un a développé un tableau de LI et l'autre non (y compris absence de stigmates biologiques) (36).

3.2.2. Rupture de tolérance centrale favorisée par les métabolites du Procaïnamide

Depuis la 1^{ère} description en 1962 d'un tableau de lupus induit lié au procaïnamide, cette molécule est devenue un modèle de choix pour l'étude de l'auto-immunité induite par des médicaments.

Le procaïnamide est métabolisé dans le compartiment extra-cellulaire après activation des polynucléaires neutrophiles, par le biais de dérivés réactifs de l'oxygène (DRO) et de la myéloperoxydase (MPO). Ces molécules peuvent favoriser la survenue d'une activité auto-immune si elles restent trop longtemps dans le milieu extra-cellulaire de certains tissus comme par exemple le thymus.

Kretz-Rommel et al. (37) a étudié comment on pouvait observer une rupture de tolérance centrale au niveau thymique en présence de certaines molécules chimiques, comme par exemple avec le métabolite du procaïnamide, le procaïnamide-hydroxylamine (PAHA). Pour ce faire, ils ont procédé à 2 injections de PAHA dans le thymus de souris adultes saines C57BL/6xDBA/2 F1. Rapidement, ils ont observé l'apparition d'IgM anti-DNA dénaturé suivis à 3 semaines post-injection de l'apparition d'IgG anti-chromatine dirigés contre la sous-unité (H2A, H2B) des histones. Il semblerait que le PAHA possède également la caractéristique d'inhiber l'induction d'anergie des lymphocytes T matures in vitro.

Ainsi, le procaïnamide agirait via son métabolite PAHA en interférant avec les mécanismes de sélection thymique et favorisant donc une rupture de tolérance centrale avec émergence de lymphocytes T auto-réactifs dirigés contre la chromatine.

3.2.3. Hypométhylation de l'ADN

La méthylation de l'ADN est un mécanisme permettant la régulation épigénétique de l'expression de certains gènes. La méthylation est effectuée sur les résidus cytosine de dinucléotides CpG, avec formation d'une 5-méthyl-cytosine.

L'hypométhylation permet l'activation de la transcription de certains gènes, alors que l'hyperméthylation engendre l'effet inverse en bloquant l'accès à l'ADN. La méthylation joue donc ainsi un rôle clef dans la régulation des réponses immunitaires.

Certains défauts de méthylation sur l'ADN des lymphocytes T ont été suggérés dans la physiopathologie du LES (38), et sur cette observation repose l'hypothèse que certains médicaments pouvant interférer avec la méthylation de l'ADN pourraient favoriser des manifestations lupus-like.

Plusieurs molécules interfèrent ainsi que la méthylation de l'ADN de façon différente :

- Le procaïnamide est un inhibiteur compétitif direct de la DNA méthyl-transférase (DNMT)

Dans un modèle murin, le transfert de lymphocytes T CD4⁺ prétraités par le procaïnamide induit l'apparition d'un tableau glomérulonéphrite associé à la production d'anticorps anti-histone et d'anti-ADN simple brin. L'apparition d'anticorps anti-ADN double brin n'a jamais été observé avec ce modèle (39).

- In vivo, l'hydralazine mime les défauts de signalisation de la voie ERK (extracellular signal-regulated kinase) qui ont été décrits dans le LES :

L'hydralazine inhibe la voie de signalisation intra-cellulaire de ERK, aboutissant indirectement à l'inhibition de l'expression de la DNMT, de la même manière que l'inhibiteur de la MAP (Mitogen Activated Protein) kinase kinase nommée MEK.

Cette inhibition de la voie ERK dans les lymphocytes T de souris a été corrélée à l'apparition d'anticorps anti-dsDNA, et est dépendante de la Protéine Kinase C δ (PKC δ).

Dans tous les cas, l'hypométhylation de l'ADN des lymphocytes T aboutit à :

- La surexpression de LFA-1 (Lymphocyte function-associated antigen 1 ou CD11a/CD18, une molécule dont l'expression est up régulée en cas d'hypométhylation de l'ADN), entraîne une auto-réactivité et des manifestations lupus-like cliniques et biologiques (40).
- La surexpression de la perforine, avec une activité cytotoxique majorée chez les LT CD4+ auto-réactifs (41)
- La surexpression de CD70, menant à une hyperstimulation des LB (42)

Ces anomalies d'expression de LFA-1, perforine et CD70 sont observées chez les LT CD4+ de patients atteints de LES et de patients traités par des inhibiteurs de la méthylation de l'ADN comme l'hydralazine. Ainsi, ce mécanisme d'action semble expliquer la survenue de manifestations lupus-like chez les patients traités par des molécules induisant une hypométhylation de l'ADN comme le procainamide et l'hydralazine.

3.2.4. Anti-TNF et apoptose

Le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor alpha) est une cytokine clef pouvant jouer un rôle pro ou anti-inflammatoire en fonction de l'environnement cytokinique et des récepteurs mis en jeu. Cette cytokine joue un rôle clef dans la pathogenèse de nombreuses maladies auto-immunes, comme par exemple la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite ou encore la maladie de Crohn.

La présence d'ANA est fréquemment rapportée chez des patients traités par anti-TNF, avec une incidence très variable. La plupart de ces ANA sont dirigés contre la chromatine comme dans les autres cas de LI, mais la cible est dans ce cas souvent l'ADN double brin et non pas les histones.

Le mécanisme de l'induction de manifestations lupus-like par les médicaments anti-TNF est encore mal compris. Il est présumé que ces médicaments interfèrent avec les mécanismes d'apoptose, induisant une dérégulation de l'homéostasie cellulaire avec diminution de la clairance naturelle des cellules B et T auto-réactives (43). Il semblerait également que les mécanismes intrinsèques de l'apoptose soient également altérés, aboutissant à une mauvaise clairance des corps apoptotiques et de matériel nucléaire (44). Ainsi, l'accumulation de débris apoptotiques et de matériel nucléaire pourrait favoriser l'émergence d'une auto-immunité, comme c'est le cas dans le LES.

3.3. Le cas particulier des LI aux anti-TNF alpha

Depuis l'arrivée des anti-TNF alpha en 1998 pour le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde ou encore la maladie de Crohn, plusieurs cas de LI ont été décrits (en anglais TAILS pour TNF- alpha antagonist induced lupus syndrome). A ce jour, les molécules appartenant à ce groupe médicamenteux sont :

- Anticorps monoclonaux :
 - o Chimérique humain/ murin d'isotype IgG1 : infliximab
 - o Humain recombinant d'isotype IgG1 : adalimumab et golimumab
- Fragment Fab d'anticorps humanisé recombinant pegylé : certolizumab
- Protéine de fusion composée du domaine extra-cellulaire du récepteur TNFR2 (p75) et de la portion Fc d'une immunoglobuline d'isotype IgG1 : etanercept

La plupart des cas décrits de LI aux anti-TNF alpha sont attribués à l'infliximab, ce qui est probablement en lien avec une immunogénicité augmentée de par sa capacité à atteindre des concentrations sériques importantes et une structure chimérique.

La fréquence des auto-anticorps augmente avec la durée de traitement par anti-TNF alpha, atteignant 75% en 48 semaines (45). Ainsi, on décrit une augmentation de la fréquence des anticorps anti-histone d'isotype essentiellement IgM, des anti-nucléosome et beaucoup plus exceptionnellement des anti-Sm, U1-RNP voire anti-SSA et anti-SSB (46,47).

L'étude ATTRACT (48) s'intéressant à l'utilisation de l'infliximab dans la polyarthrite rhumatoïde a montré que l'incidence des anticorps anti-nucléaires passait de 29 à 53% après 3 mois d'administration. De la même manière, il a été noté que 14% des patients développaient des anticorps anti-ADN natif d'isotype IgM dans la plupart des cas (avec 1 seul cas d'isotype IgG où le patient a déclaré un véritable LI). Dans la plupart des cas, la présence de ces anticorps s'est négativée entre 4 à 6 semaines après le début du traitement (à noter 2 cas de persistance à

6 et 9 mois après début du traitement). Ce résultat est discordant avec d'autres études qui ne retrouvaient pas de négativation au long cours (49).

4. Problématique posée

Les études épidémiologiques montrent que jusqu'à 10% des diagnostics de LES sont en fait des LI, avec environ 15 000 à 30 000 nouveaux cas/ an aux USA (1,50).

Devant une symptomatologie lupus-like, il est important pour le clinicien de pouvoir évoquer le diagnostic de LES idiopathique ou d'autres maladies auto-immunes de manifestations semblables, mais également crucial de pouvoir évoquer le diagnostic différentiel de lupus induit par une prise médicamenteuse. Ceci est d'autant plus important que le traitement de ce tableau clinique particulier repose sur l'arrêt du médicament inducteur, et que la non-identification de cette cause rare de tableau lupique peut mener à une escalade thérapeutique avec utilisation de traitements anti-inflammatoires et immunosuppresseurs inutiles, pourvoyeurs à leur tour de complications potentiellement graves.

Un point important concernant l'épidémiologie du LI repose sur le fait que l'incidence de ce dernier dépend directement de la fréquence de prescription des médicaments inducteurs. Ainsi, la plupart des médicaments dont le lien avec LI a été décrit comme fort ou pour lesquelles le risque de survenue du LI est considéré comme élevé sont beaucoup moins prescrites actuellement.

Depuis les premiers cas décrits de LI avec la sulfadiazine et l'hydralazine en 1945 et 1953 respectivement, la pharmacopée et les habitudes de prescription ont largement évoluées.

Ainsi, il semble logique que le spectre des molécules pouvant être responsables de LI ait également évolué. Grâce à l'aide de **VigiBase**, la base de données de rapports individuels d'évènements indésirables (Individual Case Safety Reports, **ICSRs**) de l'Organisation Mondiale de la Santé (**OMS**) qui contient toutes les déclarations d'évènements indésirables médicamenteux (Adverse Drug Reactions, **ADRs**) collectées dans plus de 130 pays membres, nous avons procédé à une analyse détaillée des principales molécules associées à la survenue du LI, et avons analysé en détail les cas rapportés.

Cette analyse détaillée d'une base de données mondiale de rapports individuels d'évènements indésirables offre l'opportunité unique de mettre à jour les données concernant les médicaments pouvant être responsables de cas de LI, une entité évoluant parallèlement à la pharmacopée.

MATERIEL ET METHODES

1. Source des données

Cette étude se base sur tous les ADRs déclarés à VigiBase, la base OMS regroupant des ICSRs dédupliqués (51). Les déclarations proviennent de plus de 130 pays membres de l'OMS appartenant au programme d'International Drug Monitoring.

VigiBase (52) contient plus de 16 millions d'ICSRs dédupliqués soumis par les centres nationaux de pharmacovigilance depuis 1967. Ces déclarations sont issues de différentes sources, comme par exemple des professionnels de santé, des patients ou encore des compagnies pharmaceutiques.

reports. The information does not represent the opinion of the World Health Organization.

2. Analyse des données

Cette étude observationnelle rétrospective (registrée sous NCT03480529 et faisant partie du projet MIMUTOX [Monitoring the IMmUnological TOXicity of Drugs]) a inclus tous les ADRs rapportés sous « systemic lupus erythematosus » selon la nomenclature du Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) (niveau Preferred term [PT]) utilisée par VigiBase, entre 1967 et le 19 mars 2018.

Les médicaments inclus dans l'étude étaient sous rapportés comme suspects (« suspected treatments »). Parmi ces médicaments, ont été exclus ceux faisant partie de l'arsenal thérapeutique du LES, pour lesquels on s'attendait à une sur-représentation par rapport aux autres médicaments vu le lien avec la pathologie. Ainsi, les médicaments suivants ont été exclus de l'analyse finale : prednisone, corticostéroïdes, belimumab, acide mycophénolique, azathioprine, rituximab et hydroxychloroquine.

Chaque déclaration contiens des informations administratives générales (pays d'origine, date de la déclaration, nature de la personne réalisant la déclaration), les caractéristiques des patients (âge, sexe), les caractéristiques des médicaments en question (classification du médicament selon l'Anatomical Therapeutic Chemical [ATC] Classification, indication du médicament, début et fin du traitement, posologie et voie d'administration), réactions et évènements associés au médicament (tels que rapportés lors de la déclaration, selon la classification MedDRA, date de survenue et de fin, degré de sévérité et issue de l'évènement). En cas d'ICSRs rapportant plusieurs médicaments suspectés ou interagissant, ces derniers ont été considérés comme différents cas déclarés.

Un ADR était considéré comme sévère s'il était responsable de la mort du sujet, d'une situation compromettant le pronostic vital, s'il imposait une hospitalisation (initiale ou prolongée), d'un handicap significatif persistant, d'une anomalie congénitale ou autres pathologies médicales sévères.

3. Statistiques

Pour chaque médicament ("suspected treatment») associé au LI dans Vigibase, une analyse cas/ non-cas a été réalisée. Cette méthode compare la proportion d'ADR spécifiques rapportés pour un seul médicament avec la proportion du même ADR rapporté pour tous les autres médicaments dans Vigibase. Dans cette étude cas/ non-cas, les déclarations de l'ADR spécifique étudié (le LI) étaient considérées comme des cas, et les autres déclarations de Vigibase comme des non-cas.

Pour ce faire, nous avons extrait l'**Information Component (IC)**, une valeur indicatrice de déclaration disproportionnée qui compare des valeurs attendues et observées pour identifier des

combinaisons entre ADR et médicament qui sont rapportées plus fréquemment qu'elles ne sont attendues (53,54).

L'Information component était calculé avec la formule suivante :

$$IC = \log_2((N_{\text{observed}} + 0.5)/(N_{\text{expected}} + 0.5)), \text{ where } N_{\text{expected}} = (N_{\text{drug}} * N_{\text{effect}}) / N_{\text{total}}$$

Avec:

- N_{observed} : nombre de cas déclarés pour la combinaison ADR-médicament
- N_{expected} : nombre de cas attendus pour la combinaison ADR-médicament
- N_{drug} : nombre de cas déclarés pour le médicament considéré
- N_{effect} : nombre de cas déclarés pour l'ADR considéré, de façon indépendante au médicament considéré
- N_{total} : nombre total de cas dans la base de données

Nous nous sommes également intéressés à l' IC_{025} , qui est la valeur de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'Information component. Un IC_{025} positif est l'élément statistiquement significative utilisé dans Vigibase pour identifier des signaux pharmaceutiques associés à des ADRs (52).

Les valeurs extraites sont présentées comme des médianes et leurs espaces interquartiles au 25^{ème} et 75^{ème} percentile (**IQR**) ou des chiffres (en pourcentage). Les analyses statistiques ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel JMP Version 13 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

La méthodologie utilisée dans cette étude a été préalablement utilisée par notre groupe d'étude dans d'autres maladies comme par exemple le syndrome de fuite capillaire secondaire aux médicaments (Drug-induced Capillary Leak Syndrome) (55).

Pour le calcul de la durée médiane entre début du médicament et survenue du LI, nous avons considéré la date du 15 du mois quand la donnée du mois était connue mais pas celle du jour exact.

4. Etude du risque de survenue et de lien de causalité entre médicament et LI

Pour chaque médicament identifié dans l'étude, nous avons étudié l'association entre le médicament et le LI en réalisant une recherche Medline associant la dénomination commune internationale (DCI) du médicament en question et le terme MeSH pour LES (« Lupus Erythematosus, Systemic »).

Le **risque de survenue du LI** a été évalué en se basant sur les données de la littérature :

- ***Haut risque*** : risque de développement de LI $\geq 5\%$ par année de traitement
- ***Risque modéré***: risqué de développement de LI $< 5\%$ mais $\geq 1\%$ par année de traitement
- ***Risque faible***: risque de développement de LI $< 1\%$ mais $\geq 0,1\%$ par année de traitement
- ***Risque très faible***: risque de développement de LI $< 0,1\%$ par année de traitement

Le **lien de causalité** entre médicament et LI été considéré comme :

- ***Défini (A)*** : médicaments inducteurs de LI de façon définie selon des études cas-témoins appariés (56,57)
- ***Probable (B)*** : médicaments probablement inducteurs de LI selon des cas rapportés dans des cohortes
- ***Possible (C)*** : médicaments possiblement inducteurs de LI selon des cas rapportés dans des case reports (≤ 10 cas).

RESULTATS

Un total de 2166 ICSRs correspondant à des déclarations de LI ont été identifiés par l'intermédiaire de VigiBase.

A partir de ces derniers, 118 médicaments suspects ont été identifiés (voir tableau 7 et annexe 1) correspondant à des molécules avec un signal de pharmacovigilance significatif ($IC_{025} \geq 0$), correspondant à 8163 ICSRs (dans certains cas, plusieurs médicaments suspects étaient co-déclarés dans un même ICSR).

Ces 8163 ICSRs étaient issus de la déclaration dans 57 pays différents (voir table 2), essentiellement des pays appartenant à l'Amérique (65%) et l'Europe (23%) [données disponibles pour 8161/ 8163 ICSRs, 99.9%].

Les cas de LI touchaient les femmes dans 81.3% des cas (sex ratio F/M = 4.3) [données disponibles pour 7682 ICSRs, 94.1%], et l'âge médian de survenue était de 49 ans (IQR : 35-61) [données disponibles pour 5681/8163 ICSRs, 69.6%]. Le délai médian de survenue entre le début de la prise médicamenteuse et la survenue du LI déclarée était de 172 jours (IQR : 35-610) [donnée disponible pour 21.1% des ICSRs] (voir tableau 8). Le LI était déclaré comme un effet indésirable grave dans 4521 cas (55.4% des ICSRs).

Tableau 7: Liste des 118 médicaments associés au LI dans Vigibase, par ordre d'IC025 décroissant

Substance	IC025	Substance	IC025	Substance	IC025
Procainamide	7.48	Golimumab	1.22	Interferon beta-1b	0.48
Hydralazine	6.63	Esomeprazole	1.21	Alendronic acid; Colecalciferol	0.47
Aesculus extract	4.98	Flecaïnide	1.18	Riociguat	0.45
Minocycline	4.75	Epoprostenol	1.17	Selexipag	0.45
Ethosuximide	4.60	Estrogens conjugated; Medroxyprogesterone	1.16	Tocilizumab	0.45
Quinidine	3.43	Folic acid	1.15	Electrolyte solution	0.44
Infliximab	3.39	Desoximetasone	1.12	Phenelzine	0.44
Tocainide	3.32	Macitentan	1.11	Lansoprazole	0.43
Acebutolol	3.06	Treprostinil	1.11	Perphenazine	0.40
Corticotropin	2.92	Romiplostim	1.09	Estrogens	0.37
Phthalylsulfathiazole	2.79	Etanercept	1.07	Fluoxetine	0.37
Labetalol	2.57	Celiprolol	1.00	Anastrozole	0.36
Penicillamine	2.55	Propafenone	0.97	Cevimeline	0.36
Methyldopa	2.53	Ethinylestradiol; Etonogestrel	0.94	Bisoprolol; Hydrochlorothiazide	0.35

Propylthiouracil	2.45	Hepatitis a vaccine; Hepatitis b vaccine	0.88	Chlorpromazine	0.33
Hydralazine; Hydrochlorothiazide; Reserpine	2.40	Oxybate sodium	0.87	Medroxyprogesterone	0.31
Terbinafine	2.33	Hydrochlorothiazide; Telmisartan	0.83	Pindolol	0.31
Sulfasalazine	2.29	Alendronic acid	0.81	Cinnarizine	0.29
Disopyramide	2.24	Hydrochlorothiazide; Triamterene	0.81	Vaccines	0.27
Carbamazepine	2.07	Interferon beta-1a	0.79	Blood substitutes and perfusion solutions	0.26
Hepatitis b vaccine	1.96	Pravastatin	0.78	Omeprazole	0.26
Ambrisentan	1.95	Lamotrigine	0.77	Valproic acid	0.25
Dihydralazine	1.91	Ticlopidine	0.77	Cyproterone; Ethinylestradiol	0.21
Lovastatin	1.72	Hydrochlorothiazide; Methyldopa	0.75	Captopril	0.20
Bosentan	1.70	Oxprenolol	0.75	Imiquimod	0.17
Primidone	1.68	Eculizumab	0.70	Isotretinoin	0.16
Adalimumab	1.66	Atenolol	0.65	Teriparatide	0.15

Thiamazole	1.60	Fluvastatin	0.60	Diltiazem	0.14
HPV vaccine	1.59	Interferon alfa	0.60	Nitrofurantoin	0.13
Certolizumab pegol	1.58	Pregabalin	0.60	Cetirizine	0.12
Carteolol	1.52	Altizide; Spironolactone	0.58	Interferon alfa-2b	0.11
Oxcarbazepine	1.52	Rofecoxib	0.58	Denosumab	0.07
Practolol	1.41	Gemfibrozil	0.54	Alprenolol	0.06
Abatacept	1.40	Mexiletine	0.54	Fosinopril	0.04
Propranolol	1.40	Prazosin	0.54	Simvastatin	0.03
Lyme disease vaccine	1.39	Isoniazid	0.52	Carbimazole	0.01
Leflunomide	1.38	Ethinylestradiol; Levonorgestrel	0.51	Nomegestrol	0.01
Estrogens conjugated	1.35	Griseofulvin	0.51		
Mesalazine	1.27	Iloprost	0.51		
Phenytoin	1.24	Efalizumab	0.48		
Felbamate	1.22				

Tableau 8: Caractéristiques des Individual case safety reports (ICSRs) correspondant aux LI

Caractéristiques	N (%)	Données disponibles, n (%)
Continent déclarant l'ICSR, n (%)		
Amérique	612 (64.7)	
Europe	1999 (23)	8161/ 8163 (99.9)
Océanie	306 (3.5)	
Asie	208 (2.4)	
Afrique	36 (0.4)	
Individus déclarant l'ICSR		
Professionnels de santé	3820 (54.5)	7003/ 8163 (85.8)
Non-professionnels de santé	3183 (45.5)	
Délai médian de survenue entre début du traitement et survenue du LI (jours) (IQR)		
	172 (35-610)	1721/8163 (21.1)
Effet indésirable grave déclaré		
	4521 (55.4)	8163 (100)
Décès déclaré (imputable ou non au LI)		
	150 (1.8)	8163 (100)

Des 118 médicaments suspects (voir tableau 7), 76 (64,4%) étaient déjà rapportées comme associées à la survenue de LI dans la base de données MEDLINE (voir annexe 1).

Les médicaments de la famille des anti-TNF alpha étaient les plus fréquemment déclarés comme suspects (2793 déclarations, 32,2%), devant le procaïnamide (6%) et l'hydralazine (5,1%). Les molécules associées avec la disproportionnalité la plus marquée (IC₀₂₅ le plus élevé) étaient le procaïnamide (IC₀₂₅ = 7.48) et l'hydralazine (IC₀₂₅ = 6.63).

Celles avec le plus grand nombre de cas déclarés étaient l'infliximab (n=1055 [12.2%], IC₀₂₅ = 3.39), l'adalimumab (n=926 [10.7%]; IC₀₂₅ = 1.66), l'etanercept (n=691 [8.0%], IC₀₂₅ = 1.07), le procaïnamide (n=518 [6.0%], IC₀₂₅ = 7.48) et l'hydralazine (n=444 [5.1%], IC₀₂₅ = 6.63).

Selon une revue de la littérature, un lien de causalité avec la survenue du LI a pu être considéré comme *défini* pour 9 médicaments (procaïnamide, hydralazine, minocycline, quinidine, isoniazide, terbinafine, methyldopa, dihydralazine and chlorpromazine), *probable* pour 19 médicaments et *possible* pour 45 médicaments.

L'analyse de l'année médiane de déclaration des cas de LI pour chaque médicament suspect (voir tableau 9) mets en évidence des importants changements dans le spectre des molécules inductrices à travers le temps, avec la plupart des cas associés au procaïnamide (n= 282/518, 54.4%) et l'hydralazine (n= 336/444, 75.7%) déclarés entre 1967 et 1987 alors que 65.9% des ICSRs impliquant des anti-TNFs comme l'infliximab (n=695/1055) étaient déclarés à partir de 2007.

Tableau 9 : Année médiane (IQR) de déclaration des LI pour chaque médicament suspect, groupées par décennies

1968-1987	1987-1997	1997-2007	2007-2017
Practolol [1976]	Disopyramide [1988]	Pravastatin [1998]	Cyproterone; Ethinylestradiol [2008]
Oxprenolol [1977]	Labetalol [1988]	Altizide; Spironolactone [1998]	Ethinylestradiol; Levonorgestrel [2008]
Aesculus extract [1976]	Prazosin [1988]	Carteolol [1998]	Lamotrigine [2008]
Hydralazine; Hydrochlorothiazide; Reserpine [1982]	Tocainide [1988]	Ticlopidine [1998]	Lansoprazole [2008]
Hydralazine [1983]	Hydrochlorothiazide; Methyldopa [1988]	Perphenazine [1999]	Oxcarbazepine [2008]
Procainamide [1985]	Pindolol [1988]	Valproic acid [1999]	Anastrozole [2009]
Alprenolol [1985]	Hydrochlorothiazide; Triamterene [1989]	Interferon alfa-2b [2000]	Efalizumab [2009]
Methyldopa [1985]	Quinidine [1989]	Minocycline [2000]	Interferon beta-1b [2009]
	Dihydralazine [1989]	Phenytoin [2000]	Leflunomide [2009]
	Mexiletine [1990]	Primidone [2000]	Propylthiouracil [2009]
	Propranolol [1991]	Atenolol [2001]	Hepatitis b vaccine [2010]
	Captopril [1992]	Bisoprolol; Hydrochlorothiazide [2001]	Hydrochlorothiazide; Telmisartan [2010]
	Phenelzine [1992]	Diltiazem [2001]	Infliximab [2010]
	Fluoxetine [1993]	Flecainide [2001]	Lyme disease vaccine [2010]
	Gemfibrozil [1993]	Isoniazid [2001]	Imiquimod [2011]
	1Griseofulvin [1994]	Sulfasalazine [2001]	Nomegestrol [2011]
	Lovastatin [1994]	Carbimazole [2002]	Romiplostim [2011]
	Penicillamine [1994]	Fluvastatin [2002]	Thiamazole [2011]
	Acebutolol [1995]	Propafenone [2002]	Alendronic acid; Colecalciferol [2011]
	Chlorpromazine [1995]	Celiprolol [1997]	Cetirizine [2011]
	Felbamate [1995]		Alendronic acid [2012]
	Fosinopril [1995]		Cevimeline [2012]
	Cinnarizine [1996]		Esomeprazole [2012]
	Nitrofurantoin [1996]		Hepatitis a vaccine; Hepatitis b vaccine [2012]
	Carbamazepine [1997]		Interferon beta-1a [2012]
	Ethosuximide [1997]		Omeprazole [2012]

Simvastatin [2003]	Calcium chloride; Glucose; Magnesium chloride; Sodium chloride; Sodium lactate [2013]
Estrogens [2005]	Ethinylestradiol; Etonogestrel [2013]
Estrogens conjugated [2005]	HPV vaccine [2013]
Estrogens conjugated; Medroxyprogesterone [2005]	Teriparatide [2013]
Medroxyprogesterone [2005]	Bosentan [2014]
	Etanercept [2014]
	Iloprost [2014]
	Certolizumab pegol [2014]
Mesalazine [2005]	Pregabalin [2014]
Terbinafine [2005]	Adalimumab [2015]
	Ambrisentan [2015]
Isotretinoin [2006]	Blood substitutes and perfusion solutions [2015]
Rofecoxib [2006]	Denosumab [2015]
Interferon alfa [2006]	Eculizumab [2015]
	Epoprostenol [2015]
	Golimumab [2015]
	Oxybate sodium [2015]
	Treprostinil [2015]
	Tocilizumab [2015]
	Abatacept [2016]
	Corticotropin [2016]
	Macitentan [2016]
	Desoximetasone [2017]
	Folic acid [2017]
	Phthalylsulfathiazole [2017]
	Riociguat [2017]
	Selexipag [2017]

Les molécules suspectes pour lesquelles il n'y avait pas d'année médiane de déclaration disponible ne sont pas représentées sur cette table.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Dans ce travail, nous avons utilisé VigiBase (la base de données d'ICSRs dédoublés de l'OMS) pour décrire les principaux médicaments associés au LI, ainsi que les caractéristiques détaillées des cas déclarés. Ainsi, nous avons identifié 12.166 ICSRs de LI et 118 médicaments (correspondant à 8163 ICSRs) avec un signal statistique significatif de pharmacovigilance.

L'épidémiologie du LI est différente de celle du LES spontané. En effet, l'âge médian de survenue du LI est de 49 ans (IQR : 35-61) ce qui correspond à une vingtaine d'années plus tard que celui du LES spontané (58). Cependant, nous avons observé une prédominance féminine marquée proche de celle observée dans le LES, ce qui contraste avec des précédentes études qui rapportaient un sex ratio F/M proche de 1 :1 (avec quelques données divergentes comme un sex ratio F/M à 9 :1 dans le LI symptomatique lié au procainamide) (2,3). Ceci souligne une épidémiologie évolutive en fonction de la pharmacopée et de la typologie des patients recevant les médicaments incriminés.

Le délai médian rapporté entre le début du traitement par le médicament suspecté et la survenue du LI était de 172 jours (IQR: 35-610) (voir tableau 8), ce qui suggère que le LI se déclare le plus souvent après quelques mois de traitement et dans la majorité des cas dans les 2 premières années de la prise du médicament inducteur. Ceci est en concordance avec les données rapportées par des case reports et revues systématiques dans lesquelles ressort la nécessité d'une exposition plus ou moins longue au médicament avant survenue du tableau de LI.

Parmi les 118 molécules rapportées comme inductrices (voir tableau 7), 76 (64.4%) étaient déjà rapportées comme liées au LI sur la base de données MEDLINE. Selon notre revue de la littérature, un lien de causalité avec la survenue du LI a pu être considéré comme *défini* pour 9 médicaments (procaïnamide, hydralazine, minocycline, quinidine, isoniazide, terbinafine, méthylodopa, dihydralazine and chlorpromazine), *probable* pour 19 médicaments et *possible* pour 45 médicaments (2).

La magnitude de la disproportionnalité de l'association avec les cas de LI (IC_{025} le plus grand) était la plus importante pour le procaïnamide ($IC_{025} = 7.48$) et l'hydralazine ($IC_{025} = 6.63$). Cette donnée est très importante car ces deux molécules sont les deux seules qui ont été associées à un risque de survenue majeur ($> 5\%$ pour 1 an de traitement), ce qui est un élément majeur de validité intrinsèque de notre méthodologie. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'un IC_{025} élevé peut également être le reflet d'une utilisation importante du médicament en question ou d'une facilité à reconnaître les tableaux de LI associés à ces médicaments de par un risque accru ou une meilleure connaissance de ce lien médicament/LI. En contrepartie, un IC_{025} faible n'est pas forcément synonyme de moindre risque de survenue de LI mais peut également être le reflet d'une association du médicament en question à d'autres effets secondaires plus nombreux et fréquents.

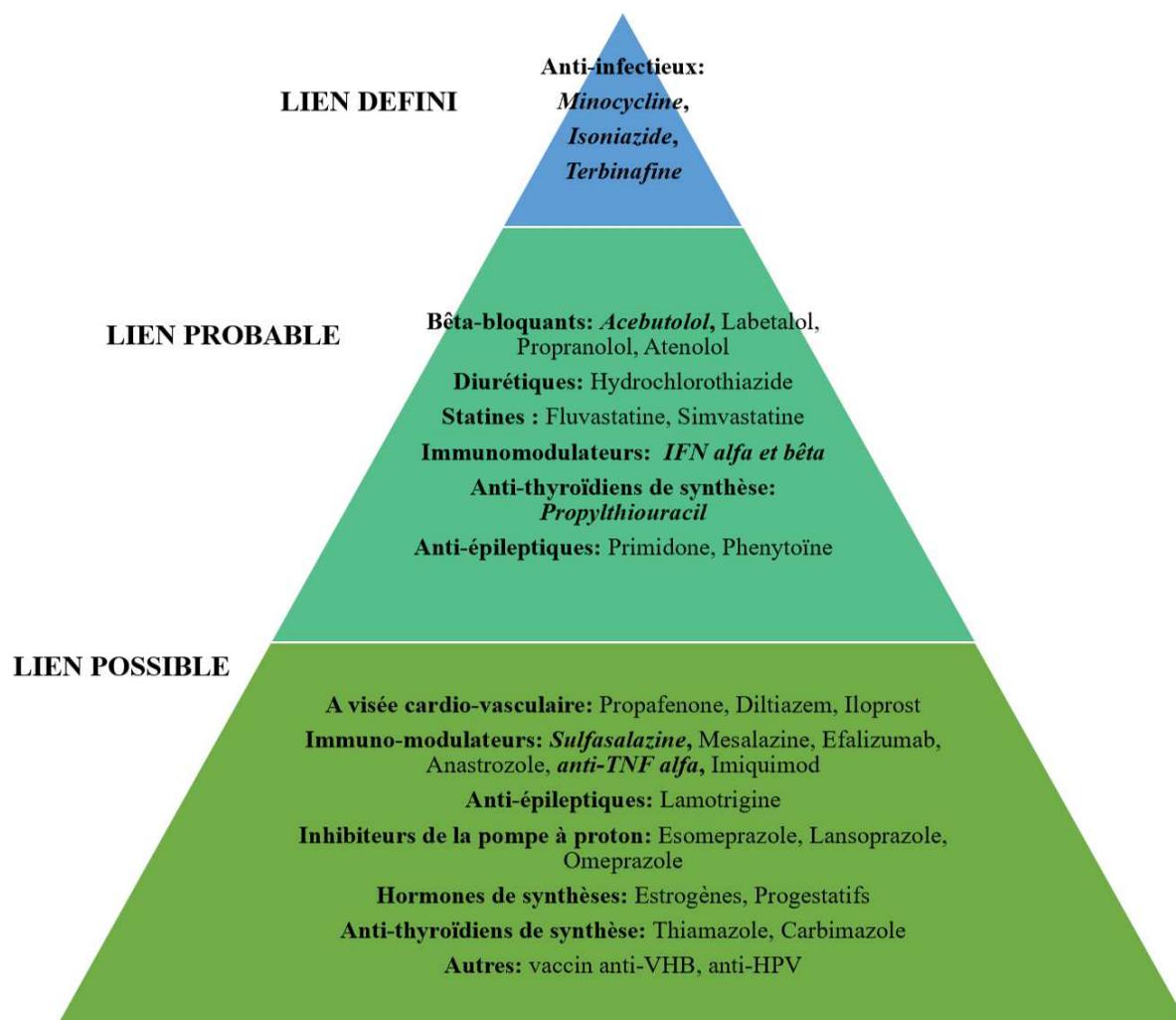
Un point important réside sur le fait que l'incidence relative du LI pour chaque médicament dépend des habitudes de prescription, qui changent de façon continue et parallèle avec l'évolution de la pharmacopée. Ainsi, les molécules de la famille des anti-TNF alpha étaient celles les plus fréquemment retrouvées comme inductrices. L'analyse des années médianes de déclaration pour chacun des 118 médicaments inducteurs montre une claire évolution de leur rôle dans la survenue de LI au fil des années. Tout ceci permet de mettre l'emphase sur

l'évolutivité perpétuelle du spectre des médicaments inducteurs de LI en fonction du temps, de la pharmacopée disponible et des habitudes de prescription, et rends évidente l'importance de la surveillance de la survenue de ces effets indésirables en fonction des médicaments tout en validant extrinsèquement notre approche méthodologique. Le tableau 10 montre les principales molécules incriminées dans la survenue d'un LI en fonction de la classe médicamenteuse et du risque de survenue, et la figure 1 récapitule les principales molécules incriminées actuellement dans la survenue de LI.

Tableau 10. Principaux médicaments inducteurs de lupus, selon la classe médicamenteuse et le degré de risque de survenue du lupus induit

Classe médicamenteuse	Risque de survenue de LI		
	Haut	Intermédiaire	Faible
<i>Anti-arythmiques</i>	Procaïnamide	Quinidine	Disopyramide Propafénone
<i>Anti-hypertenseurs</i>	Hydralazine		Méthyl dopa Enalapril Captopril Labétalol Acébutolol Minoxidil Aténolol Pindolol Clonidine Hydrochlorothiazide
<i>Antibiotiques</i>			Isoniazide Minocycline Nitrofurantoïne
<i>Anti-épileptiques</i>			Carbamazépine Ethosuximide Phénytoïne Primidone Triméthadione
<i>Anti-inflammatoires et Immunomodulateurs</i>			D-pénicillamine Adalimumab Sulfasalazine Certolizumab Phénylbutazone Interféron alpha Etanercept IL-2 Infliximab
<i>Autres</i>			Chlorpromazine Phénelzine Ticlopidine

Figure 1. Principaux médicaments inducteurs de lupus utilisés actuellement (année médiane de déclaration ≥ 2000), selon la classe médicamenteuse et l'estimation du lien de causalité de survenue du lupus induit



En italique, les molécules associées à un risque modéré (1 – 5%) ou faible (0,1 – 1%) de survenue de LI.

Les limitations de notre étude sont inhérentes à son design. Pour commencer, il n'existe à l'heure actuelle pas de définition consensuelle pour le diagnostic de LI, et le nombre de cas déclarés à Vigibase est donc probablement une sous-estimation du nombre réel de cas. Cependant, et comme mentionné ci-dessus, plusieurs médicaments identifiés dans notre analyse ont déjà été rapportés comme inducteurs (contrôles positifs), ce qui renforce la validité de nos résultats. Plusieurs cas de LI n'ont probablement pas été déclarés aux organismes de pharmacovigilance, et donc non déclarés à Vigibase. De même, il est possible que certains cas déclarés comme des LI soient des véritables LES spontanés ou autres maladies auto-immunes comme le témoignent l'association avec des solutés hydro-électrolytiques ($IC_{025} = 0.44$) ou à des vaccins (hépatite A, hépatite B, Lyme, HPV, autres non précisés). Pour finir, nous avons décidé d'exclure de l'analyse les médicaments utilisés couramment dans la thérapeutique du LES spontané pour ne pas avoir une sur-représentation de ces molécules. Ceci a pu engendrer une sous-estimation des LI dans la mesure où une partie de ces LES spontanés était peut-être des LI, notamment ceux non graves traités uniquement par corticothérapie, hydroxychloroquine ou cDMARDs. En contrepartie, les cas exclus traités par des immunosuppresseurs étaient probablement des véritables LES spontanées dans la mesure où ces traitements sont exceptionnellement justifiés en cas de LI compte tenu d'une présentation très souvent peu sévère. Une force majeure de Vigibase repose sur le fait que cette base de données mondiale collecte les déclarations d'ICSRs de plus de 130 pays différents, ce qui permet une meilleure identification de ces effets indésirables et permet de généraliser nos résultats. Ainsi, cette analyse de cas de LI est à ce jour la plus grande rapportée avec ses 121166 ICSRs. Une autre limitation repose sur le fait que le terme PT "Systemic lupus erythematosus" a pu en pas capturer tous les cas de LI vu que certains ont pu être codés par d'autres termes appartenant à la classification MedDRA. Pour finir, même si

un $IC_{0.25}$ positif est le seuil significatif utilisé dans cette technique de détection statistique par VigiBase⁵¹, une relation causale ne peut être certifiée.

En conclusion, cette analyse à partir de la base de données VigiBase de l'OMS a permis l'identification de signaux significatifs de pharmacovigilance pour 118 médicaments associées au lupus induit, dont 42 qui n'étaient pas encore connues comme potentiellement inductrices. La liste détaillée de ces médicaments pourra être utile au praticien qui se verra confronté à la suspicion de LI, et ces données permettront peut-être une prise en charge plus précoce de cette situation particulière et en constante évolution qu'est le lupus induit.

VU
Strasbourg, le... 27/05/19...
Le président du Jury de Thèse
Professeur Jean Sibilia

VU et approuvé

Strasbourg, le... **27 MAI 2019**...

Le Vice-Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Bernard Goichot



ANNEXE 1

Analyse par molécule (classée selon la famille ATC) des Individual Case Safety Reports (ICSRs)

Molécule	IC ₀₂₅ *	Previously reported cases in literature and association with DIL	Number of ICSRs (total)	Female (%) [N = Data availability]	Age at onset median (IQR) [N = Data availability]	Median delay between treatment and autoimmune AE (in days) median (IQR) [N = data availability]
ATC CATEGORY A: ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM						
Phthalylsulfathiazole	2.79	No	8	100 ^[8]	43 (NA) ^[1]	NA ^[0]
Sulfasalazine	2.29	Yes (very low risk); link possible	82	86 ^[79]	38 (27-52) ^[66]	219 (60.5-720) ^[33]
Mesalazine	1.27	Yes (very low risk); link possible	35	81 ^[32]	40 (36-59) ^[25]	300 (32.5-699) ^[10]
Esomeprazole	1.21	Yes (very low risk); link possible	115	88 ^[112]	53 (45-62) ^[92]	40.5 (9.75-76) ^[6]
Lansoprazole	0.43	Yes (no risk evaluation); link possible	30	83 ^[29]	60 (50-71) ^[24]	31.5 (25.25-137.75) ^[6]
Omeprazole	0.26	Yes (very low risk); link possible	74	84 ^[73]	58 (46-66) ^[64]	66.5 (23.5-199) ^[18]
ATC CATEGORY B: BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS						
Epoprostenol	1.17	No	24	95 ^[20]	37 (24-48) ^[19]	323 (218-457.25) ^[4]
Folic acid	1.15	No	15	93 ^[15]	43 (41-68) ^[5]	365 (365-365) ^[1]
Treprostinil	1.11	No	64	95 ^[64]	40 (36-57) ^[46]	NA ^[0]
Romiplostim	1.09	No	22	88 ^[16]	54 (45-63) ^[10]	46 (36-98) ^[3]
Ticlopidine	0.77	Yes (very low risk); link possible	24	48 ^[23]	70 (58-74) ^[20]	87 (20-486) ^[11]
Iloprost	0.51	Yes (very low risk); link possible	13	100 ^[11]	54 (43-63) ^[10]	11.5 (3-20) ^[2]
Selexipag	0.45	No	7	100 ^[7]	43 (41-45) ^[7]	NA ^[0]

Calcium chloride; Glucose; Magnesium chloride; Sodium chloride; Sodium lactate	0.44	No	78	86 ^[78]	36 (29-46) ^[40]	120 (7-365) ^[3]
Blood substitutes and perfusion solutions	0.26	No	58	93 ^[57]	35 (27-55) ^[19]	NA ^[0]
ATC CATEGORY C: CARDIOVASCULAR SYSTEM						
Procainamide	7.48	Yes (high risk); link definite	518	38 ^[472]	65 (58-73) ^[401]	206.5 (61.25-395.75) ^[96]
Hydralazine	6.63	Yes (high risk); link definite	444	66 ^[423]	60 (52-67) ^[376]	505 (213.5-974) ^[69]
Quinidine	3.43	Yes (moderate risk); link definite	48	46 ^[48]	69 (60-73) ^[43]	131 (30-547) ^[23]
Tocainide	3.32	Yes (very low risk); link possible	24	37 ^[19]	67 (56-77) ^[15]	83 (22.5-226.5) ^[13]
Acebutolol	3.06	Yes (very low risk); link probable	27	67 ^[27]	67 (57-75) ^[24]	891 (277-2552) ^[11]
Labetalol	2.57	Yes (very low risk); link probable	31	80 ^[25]	58 (41-70) ^[25]	926 (150-1825) ^[11]
Methyldopa	2.53	Yes (low risk); link definite	51	87 ^[45]	62 (51-71) ^[45]	2240 (1577-3422) ^[3]
Hydralazine; Hydrochlorothiazide; Reserpine	2.40	Hydralazine (high risk); link definite Hydrochlorothiazide (very low risk); link probable Reserpine (very low risk); link possible	7	60 ^[5]	58 (50-64) ^[4]	200 (56-344) ^[2]
Disopyramide	2.24	Yes (no risk evaluation); link possible	19	80 ^[15]	68 (38-71) ^[9]	251 (9.5-692) ^[4]
Ambrisentan	1.95	No	210	98 ^[208]	50 (40-62) ^[145]	699 (80.5-1242) ^[9]

Dihydralazine	1.91	Yes (high risk); link definite	6	83 ^[6]	44 (43-58) ^[5]	73 (27-119) ^[2]
Lovastatin	1.72	Yes (very low risk); link probable	55	72 ^[47]	63 (52-72) ^[43]	122 (29-396) ^[19]
Bosentan	1.70	No	92	94 ^[72]	45 (36-56) ^[71]	408 (145-1703) ^[21]
Carteolol	1.52	No	6	67 ^[6]	63 (59-82) ^[6]	288.5 (42-535) ^[2]
Practolol	1.41	No	8	63 ^[8]	58 (47-68) ^[7]	NA ^[0]
Propranolol	1.40	Yes (very low risk); link probable	46	86 ^[43]	52 (41-60) ^[37]	31 (1-1608.5) ^[13]
Flecainide	1.18	No	17	59 ^[17]	63 (43-77) ^[15]	365 (61.5-891) ^[9]
Macitentan	1.11	No	29	100 ^[29]	47 (37-55) ^[28]	28 (NA) ^[1]
Celiprolol	1.00	Yes (no risk evaluation); link possible	8	100 ^[8]	61 (57-71) ^[8]	727 (15.75-1966.25) ^[4]
Propafenone	0.97	Yes (no risk evaluation); link possible	12	55 ^[11]	63 (54-72) ^[8]	86 (15-334) ^[3]
Hydrochlorothiazide; Telmisartan	0.83	Hydrochlorothiazide (very low risk); link probable	9	67 ^[9]	50 (35-76) ^[4]	NA ^[0]
Hydrochlorothiazide; Triamterene	0.81	Hydrochlorothiazide (very low risk); link probable	17	81 ^[16]	60 (48-71) ^[12]	3506.5 (3499-3514) ^[2]
Pravastatin	0.78	Yes (very low risk); link probable	33	59 ^[27]	65 (50-73) ^[25]	252 (45.5-714.5) ^[5]
Hydrochlorothiazide; Methyldopa	0.75	Hydrochlorothiazide (very low risk); grad link probable Methyldopa (low risk); link definite	4	67 ^[3]	55 (45-60) ^[3]	4244 (NA) ^[1]
Oxprenolol	0.75	Yes (very low risk); link probable	6	33 ^[6]	66 (56-72) ^[6]	189 (6-1159.5) ^[5]

Atenolol	0.65	Yes (very low risk); link probable	43	79 ^[39]	59 (47-67) ^[37]	592 (257.75-677.75) ^[12]
Fluvastatin	0.60	Yes (very low risk); link probable	15	54 ^[13]	66 (52-69) ^[12]	110 (83-877.25) ^[4]
Altizide; Spironolactone	0.58	Spironolactone (very low risk); link possible	6	83 ^[6]	67 (52-76) ^[6]	NA ^[0]
Gemfibrozil	0.54	Yes (very low risk); link possible	20	88 ^[16]	60 (50-63) ^[15]	700 (363.5-1236.5) ^[5]
Prazosin	0.54	No	11	90 ^[10]	78 (55-84) ^[7]	51 (14-806) ^[3]
Mexiletine	0.54	No	6	20 ^[5]	66 (44-69) ^[4]	204 (56-2198.5) ^[4]
Riociguat	0.45	No	9	78 ^[9]	52 (41-62) ^[9]	NA ^[0]
Bisoprolol; Hydrochlorothiazide	0.35	Hydrochlorothiazide (very low risk); link probable	5	80 ^[5]	64 (44-81) ^[4]	62 (49-730) ^[3]
Pindolol	0.31	Yes (very low risk); link probable	6	67 ^[6]	69 (56-73) ^[6]	1344 (1006-6556) ^[3]
Captopril	0.20	Yes (low risk); link possible	33	63 ^[30]	61 (54-69) ^[28]	4025 (1607.25-5671.75) ^[4]
Diltiazem	0.14	Yes (very low risk); link possible	28	68 ^[28]	74 (61-81) ^[25]	243.5 (139-348) ^[2]
Alprenolol	0.06	No	3	100 ^[3]	54 (46-69) ^[3]	21 (NA) ^[1]
Fosinopril	0.04	No	7	20 ^[5]	71 (62-80) ^[2]	5875 (NA) ^[1]
Simvastatin	0.03	Yes (very low risk); link probable	60	67 ^[54]	66 (56-74) ^[46]	296 (46-384) ^[21]
ATC CATEGORY D : DERMATOLOGICALS						
Terbinafine	2.33	Yes (very low risk); link definite	107	75 ^[102]	55 (45-65) ^[91]	42 (18-74) ^[47]
Desoximetasone	1.12	No	5	100 ^[5]	43 (22-60) ^[3]	NA ^[0]

Griseofulvin	0.51	Yes (very low risk); link possible	9	67 ^[9]	52 (33-59) ^[7]	10.5 (0-24) ^[4]
Imiquimod	0.17	Yes (no risk evaluation); link possible	8	75 ^[8]	66 (52-81) ^[7]	44 (NA) ^[1]
Isotretinoin	0.16	No	61	88 ^[60]	23 (17-33) ^[36]	133.5 (28.25-462.5) ^[28]
ATC CATEGORY G: GENITO-URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES						
Estrogens conjugated	1.35	Yes (very low risk); link possible	87	100 ^[86]	50 (43-55) ^[20]	NA ^[0]
Estrogens conjugated; Medroxyprogesterone	1.16	Yes (very low risk); link possible	51	100 ^[51]	58 (53-61) ^[6]	181 (91-1826) ^[3]
Ethinylestradiol; Etonogestrel	0.94	Yes (very low risk); link possible	39	100 ^[37]	27 (25-34) ^[18]	NA ^[0]
Ethinylestradiol; Levonorgestrel	0.51	Yes (very low risk); link possible	33	100 ^[33]	26 (21-34) ^[26]	59 (2-1232) ^[9]
Estrogens	0.37	Yes (very low risk); link possible	4	100 ^[4]	NA ^[0]	NA ^[0]
Medroxyprogesterone	0.31	No	51	100 ^[51]	44 (27-54) ^[11]	4383 (678-5158.5) ^[5]
Cyproterone; Ethinylestradiol	0.21	Yes (very low risk); link possible	9	100 ^[9]	21 (19-32) ^[6]	174 (14-334) ^[2]
Nomegestrol	0.01	Yes (very low risk); link possible	3	100 ^[3]	35 (23-36) ^[3]	30.5 (0-61) ^[2]
ATC CATEGORY H: SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCLUDING SEX HORMONES AND INSULINS)						
Corticotropin	2.92	No	39	97 ^[38]	45 (42-51) ^[28]	NA ^[0]
Propylthiouracil	2.45	Yes (low risk); link probable	29	92 ^[26]	37 (27-59) ^[25]	151 (31-304) ^[11]
Thiamazole	1.60	Yes (no risk evaluation); link possible	29	92 ^[25]	33 (20-44) ^[20]	22 (5.5-259.5) ^[9]
Teriparatide	0.15	No	103	98 ^[103]	64 (57-74) ^[64]	21 (0-224.5) ^[9]
Carbimazole	0.01	Yes (no risk evaluation); link possible	9	75 ^[8]	48 (36-61) ^[8]	32.5 (19.5-78.5) ^[4]

ATC CATEGORY J: ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE						
Minocycline	4.75	Yes (very low risk); link definite	280	81 ^[263]	20 (17-32) ^[236]	184 (73-685) ^[63]
Hepatitis b vaccine	1.96	Yes (no risk evaluation); link possible	296	88 ^[281]	31 (21-43) ^[260]	45 (9-306) ^[189]
HPV vaccine	1.59	Yes (no risk evaluation); link possible	215	98 ^[215]	16 (14-19) ^[174]	61.5 (15-159) ^[106]
Lyme disease vaccine	1.39	No	11	73 ^[11]	47 (28-51) ^[10]	57 (24-607.5) ^[4]
Hepatitis a vaccine; Hepatitis b vaccine	0.88	No	20	85 ^[20]	33 (27-48) ^[17]	33 (1-241) ^[10]
Isoniazid	0.52	Yes (moderate risk); link definite	47	63 ^[46]	48 (30-63) ^[44]	79 (21-207) ^[27]
Vaccines	0.27	No	2	100 ^[1]	41 (NA) ^[1]	253 (NA) ^[1]
Nitrofurantoin	0.13	Yes (very low risk); link possible	24	90 ^[20]	70 (50-76) ^[14]	3 (1-7) ^[3]
ATC CATEGORY L: ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS						
Infliximab	3.39	Yes (very low risk); link possible	1055	81 ^[967]	47 (37-58) ^[598]	274.5 (110.25-597.5) ^[90]
Adalimumab	1.66	Yes (very low risk); link possible	926	86 ^[889]	48 (38-57) ^[496]	314 (92-659) ^[127]
Certolizumab pegol	1.58	Yes (very low risk); link possible	74	96 ^[67]	44 (36-56) ^[39]	99 (66.5-324) ^[9]
Abatacept	1.40	No	71	88 ^[67]	52 (42-64) ^[27]	141 (108.5-482) ^[5]
Leflunomide	1.38	Yes (no risk evaluation); link possible	43	98 ^[40]	58 (43-66) ^[21]	87 (32.5-205) ^[13]
Golimumab	1.22	Yes (very low risk); link possible	47	87 ^[47]	53 (43-262) ^[30]	127 (30.5-202) ^[9]
Etanercept	1.07	Yes (very low risk); link possible	691	89 ^[659]	51 (43-61) ^[501]	289.5 (81.5-782) ^[128]
Interferon beta-1a	0.79	Yes (very low risk); link possible	208	92 ^[205]	48 (40-55) ^[128]	734.5 (158.5-1773) ^[28]

Eculizumab	0.70	No	41	63 ^[24]	23 (20-43) ^[5]	NA ^[0]
Interferon alfa	0.60	Yes (very low risk); link probable	6	60 ^[5]	43 (40-46) ^[6]	181 (14-213) ^[3]
Interferon beta-1b	0.48	Yes (very low risk); link possible	41	93 ^[40]	44 (37-56) ^[37]	1452 (570.5-2981.25) ^[10]
Efalizumab	0.48	Yes (no risk evaluation); link possible	8	100 ^[8]	29 (27-30) ^[2]	30 (8-305) ^[3]
Tocilizumab	0.45	No	36	92 ^[36]	51 (41-65) ^[21]	179 (115.5-463.25) ^[10]
Anastrozole	0.36	Yes (no risk evaluation); link possible	20	100 ^[19]	60 (49-65) ^[14]	16 (2.5-123.5) ^[5]
Interferon alfa-2b	0.11	Yes (very low risk); link possible	19	61 ^[18]	46 (38-54) ^[17]	322 (170.5-806) ^[9]
ATC CATEGORY M: MUSCULO-SKELETAL SYSTEM						
Penicillamine	2.55	Yes (low risk); link probable	26	84 ^[25]	45 (27-55) ^[25]	730 (308.5-1462.5) ^[13]
Alendronic acid	0.81	No	76	99 ^[69]	57 (46-65) ^[38]	263 (72-2557) ^[19]
Rofecoxib	0.58	No	90	82 ^[90]	51 (41-60) ^[86]	718 (147.5-1409.5) ^[46]
Alendronic acid; Colecalciferol	0.47	No	10	100 ^[9]	52 (48-64) ^[5]	NA ^[0]
Denosumab	0.07	No	60	100 ^[58]	67 (59-72) ^[36]	83 (15-151) ^[2]
ATC CATEGORY N: NERVOUS SYSTEM						
Ethosuximide	4.60	Yes (very low risk); link probable	42	69 ^[42]	8 (7-12) ^[41]	122 (33.25-322.75) ^[24]
Carbamazepine	2.07	Yes (low risk); link probable	204	78 ^[192]	32 (21-45) ^[174]	273 (55-836.5) ^[57]
Primidone	1.68	Yes (very low risk); link probable	13	77 ^[13]	54 (31-70) ^[12]	170 (5-335) ^[2]

Oxcarbazepine	1.52	No	38	74 ^[34]	28 (19-52) ^[27]	240 (90-1578) ^[11]
Phenytoin	1.24	Yes (very low risk); link probable	105	73 ^[101]	42 (27-61) ^[88]	37 (7-1736.5) ^[21]
Felbamate	1.22	No	9	88 ^[8]	31 (19-42) ^[8]	80 (6.5-220) ^[5]
Oxybate sodium	0.87	No	60	93 ^[60]	41 (36-52) ^[32]	NA ^[0]
Lamotrigine	0.77	Yes (no risk evaluation); link possible	77	88 ^[72]	38 (26-48) [52]	108 (7-386.5) ^[29]
Pregabalin	0.60	No	128	92 ^[122]	55 (45-62) ^[72]	259 (11-365) ^[7]
Phenelzine	0.44	Yes (no risk evaluation); link possible	8	100 ^[8]	40 (36-43) ^[5]	305 (NA) ^[1]
Perphenazine	0.40	Yes (no risk evaluation); link possible	7	100 ^[5]	37 (18-65) ^[4]	2221.5 (274-4169) ^[2]
Fluoxetine	0.37	No	85	91 ^[69]	40 (33-48) ^[60]	153 (21-338) ^[15]
Cevimeline	0.36	No	3	100 ^[3]	37 (37-37) ^[1]	NA ^[0]
Chlorpromazine	0.33	Yes (low risk); link definite	17	53 ^[17]	51 (36-56) ^[13]	147 (26.5-1436.75) ^[4]
Cinnarizine	0.29	Yes (no risk evaluation); link possible	5	100 ^[5]	46 (32-59) ^[2]	65 (61-69) ^[2]
Valproic acid	0.25	Yes (very low risk); link probable	73	76 ^[66]	34 (26-44) ^[55]	312 (16.25-912.5) ^[22]
ATC CATEGORY R: RESPIRATORY SYSTEM						
Cetirizine	0.12	No	28	100 ^[26]	57 (45-65) ^[9]	31 (31-31) ^[2]
NON CLASSIFIED						

Aesculus hippocastanum; Convallaria majalis; Drimia maritima; Oleandrin; Phenopyrazone; Yeast	4.98	No	27	93 ^[27]	54 (45-61) ^[21]	182 (99-797.25) ^[8]
---	------	----	----	--------------------	----------------------------	--------------------------------

*IC₀₂₅: a positive IC₀₂₅ (>0) value (which is the lower end of the 95% credibility interval for the Information Component) is the threshold used in statistical signal detection in VigiBase. IQR: Interquartile range

ANNEXE 2

Publication du travail de thèse dans *Annals of the Rheumatic Diseases (ARD)*, le 04 février 2019 :

Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, Martin T, Chasset F, Tebacher-Alt M, et al. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis.* 2019 Feb 4; doi: 10.1136/annrheumdis-2018-214598

EPIDEMIOLOGICAL SCIENCE

Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the WHO pharmacovigilance database

Laurent Arnaud,^{1,2} Philippe Mertz,^{1,2} Pierre-Edouard Gavand,^{2,3} Thierry Martin,^{2,3} François Chasset,⁴ Martine Tebacher-Alt,⁵ Aude Lambert,⁵ Charlotte Muller,⁵ Jean Sibilia,^{1,2} Bénédicte Lebrun-Vignes,⁶ Joe-Elie Salem⁶

Handling editor Josef S Smolen

► Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598>).

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Professor Laurent Arnaud, Department of rheumatology, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg & Centre National de Références des Maladies Systémiques Rares (RESO), Strasbourg, France; laurent.arnaud@chru-strasbourg.fr

Received 17 October 2018
Revised 5 December 2018
Accepted 8 December 2018



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

To cite: Arnaud L, Mertz P, Gavand P-E, et al. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214598

ABSTRACT

Objective Drug-induced lupus (DIL) is an idiosyncratic side effect of treatments in which symptoms overlap with those of systemic lupus erythematosus (SLE). The spectrum of DIL constantly evolves with that of the pharmacopoeia. Here, we used VigiBase, the WHO global individual case safety reports (ICSRs) database, to identify the main drugs associated with DIL.

Methods We analysed all ICSRs classified as 'systemic lupus erythematosus' according to the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities term (preferred term level) in VigiBase. The drugs considered in the analysis were those not used to treat SLE, with a positive lower end of the 95% credibility interval for the information component ($IC_{025} \geq 0$, an indicator value for disproportionate Bayesian reporting).

Results A total of 12 166 DIL ICSRs were identified using VigiBase. From those, 8163 ICSRs reporting on 118 suspected drugs with $IC_{025} \geq 0$ were extracted. The median age at DIL onset was 49 years and the female to male sex ratio was 4.3. The median delay between start of suspected treatment and DIL occurrence was 172 days. DIL was reported as serious adverse event in 55.4%. Among the 118 suspected drugs, 42 had not been previously reported in association with DIL. The drugs associated with the highest number of DIL cases were infliximab, adalimumab, etanercept, procainamide and hydralazine.

Conclusion This study enables the identification of 118 drugs associated with DIL. The list of suspected drugs may prove useful to physicians when confronted with potential DIL cases.

Trial registration number NCT03480529.

INTRODUCTION

Since a first report in 1945, more than 90 drugs have been associated with drug-induced lupus (DIL), an idiosyncratic side effect of treatments in which symptoms overlap with those of systemic lupus erythematosus (SLE). It has been estimated that up to 10% of systemic SLE cases are drug-induced, which approximates to 15 000–30 000 cases per year in the USA.^{1,2} There are no definite criteria for DIL, but most authors agree on the following definition: (1) sufficient and continuing exposure to the drug, (2) at least one symptom compatible with SLE, (3) no history suggestive of SLE before starting the drug and (4) resolution of symptoms within weeks or months after discontinuation of the putative drug.¹ The

Key messages**What is already known about this subject?**

- The spectrum of drug-induced lupus constantly evolves with that of the pharmacopoeia.

What does the study add?

- This study enables the identification of 118 drugs associated with drug-induced lupus, among which 42 have not been previously reported as linked.

How might this impact on clinical practice or future developments?

- The list of suspected drugs may improve the recognition of this constantly evolving disease.

pathogenesis of DIL remains largely unknown, but appears to involve both genetic predispositions³ as well as interindividual variations in drug metabolism.⁴ The five main classes of drugs that can be associated with DIL are (1) antiarrhythmic drugs such as procainamide and quinidine, (2) antihypertensive agents such as hydralazine, captopril or acebutolol, (3) antimicrobials agents such as minocycline or isoniazid, (4) anti-convulsants such as carbamazepine or phenytoin, and (5) immunomodulators such as interferon alpha or more recently antitumour necrosis factor (anti-TNF) agents. Previous studies have shown that the risk of DIL varies across different medications. The drugs at the highest risk⁵ are procainamide (with a 20% incidence per year) and hydralazine (with a 5%–8% risk per year of treatment), but these drugs are rarely used nowadays. Also, the strength of available evidence for DIL is not the same for each drug.⁵ DIL has similarities to spontaneous SLE, but there are some differences in clinical and immunological features as well as in the frequency of those features. Distinguishing DIL from SLE is important because the prognosis of drug-induced lupus erythematosus is usually good when the drug is withdrawn.⁵ Moreover, patients with DIL typically present with arthralgia or arthritis, myalgia, serositis, fever and rash, while renal and neurological involvements are less common than in SLE.⁶ The immune profile is also different between DIL and SLE. Approximately 90% of DIL cases have positive anti-nuclear antibodies (ANAs) in a homogeneous pattern, but antihistone antibodies are positive

Systemic lupus erythematosus

in more than 75% of patients with DIL versus approximately 20%–83% in SLE,^{7–9} although the antihistone antibodies in DIL primarily target the histones H2A–H2B, while the H1 and H2B subunits are targeted in idiopathic SLE.¹⁰ Antidouble-stranded DNA antibodies are rarely observed in DIL except when induced by interferon alpha and anti-TNF.¹¹

One striking observation is that the relative incidence of DIL from various treatments will depend on the extent to which those are prescribed. Most drugs described as strongly linked to DIL are much less prescribed nowadays. The first case of DIL was reported in 1945 with sulfadiazine, while hydralazine DIL was first reported in 1953. Since then, pharmacopoeia has strongly evolved, and one could hypothesise that so has the spectrum of drugs that can induce DIL. Here, we used VigiBase, the WHO global individual

case safety reports (ICSRs) database, which contains reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) collected by national drug authorities in over 130 countries, to describe the main drugs associated with DIL, as well as the detailed characteristics of these cases. This detailed analysis of a large case safety report database offers a unique opportunity to improve our knowledge of this ever-changing condition.

METHODS

Data source

The study is based on ADRs reported within VigiBase, the WHO global deduplicated ICSR database.¹² These reports originate from more than 130 country members of the WHO Programme for International Drug Monitoring. VigiBase¹³ contains more than 16

Table 1 List of the 118 drugs associated with drug-induced lupus in VigiBase, by decreasing IC₀₂₅

Substance	IC ₀₂₅	Substance	IC ₀₂₅	Substance	IC ₀₂₅
Procainamide	7.48	Golimumab	1.22	Interferon beta-1b	0.48
Hydralazine	6.63	Esomeprazole	1.21	Alendronic acid, colecalciferol	0.47
Aesculus extract	4.98	Flecainide	1.18	Riociguat	0.45
Minocycline	4.75	Epoprostenol	1.17	Selexipag	0.45
Ethosuximide	4.60	Estrogens conjugated, medroxyprogesterone	1.16	Tocilizumab	0.45
Quinidine	3.43	Folic acid	1.15	Electrolyte solution	0.44
Infliximab	3.39	Desoximetasone	1.12	Phenelzine	0.44
Tocainide	3.32	Macitentan	1.11	Lansoprazole	0.43
Acebutolol	3.06	Treprostinil	1.11	Perphenazine	0.40
Corticotropin	2.92	Romiplostim	1.09	Estrogens	0.37
Phthalylsulfathiazole	2.79	Etanercept	1.07	Fluoxetine	0.37
Labetalol	2.57	Celiprolol	1.00	Anastrozole	0.36
Penicillamine	2.55	Propafenone	0.97	Cevimeline	0.36
Methyl dopa	2.53	Ethinylestradiol, etonogestrel	0.94	Bisoprolol, hydrochlorothiazide	0.35
Propylthiouracil	2.45	Hepatitis a vaccine, hepatitis B vaccine	0.88	Chlorpromazine	0.33
HHR	2.40	Oxybate sodium	0.87	Medroxyprogesterone	0.31
Terbinafine	2.33	Hydrochlorothiazide, telmisartan	0.83	Pindolol	0.31
Sulfasalazine	2.29	Alendronic acid	0.81	Cinnarizine	0.29
Disopyramide	2.24	Hydrochlorothiazide, triamterene	0.81	Vaccines	0.27
Carbamazepine	2.07	Interferon beta-1a	0.79	Blood substitutes and perfusion solutions	0.26
Hepatitis b vaccine	1.96	Pravastatin	0.78	Omeprazole	0.26
Ambrisentan	1.95	Lamotrigine	0.77	Valproic acid	0.25
Dihydralazine	1.91	Ticlopidine	0.77	Cyproterone, ethinylestradiol	0.21
Lovastatin	1.72	Hydrochlorothiazide, methyl dopa	0.75	Captopril	0.20
Bosentan	1.70	Oxprenolol	0.75	Imiquimod	0.17
Primidone	1.68	Eculizumab	0.70	Isotretinoin	0.16
Adalimumab	1.66	Atenolol	0.65	Teriparatide	0.15
Thiamazole	1.60	Fluvastatin	0.60	Diltiazem	0.14
HPV vaccine	1.59	Interferon alpha	0.60	Nitrofurantoin	0.13
Certolizumab pegol	1.58	Pregabalin	0.60	Cetirizine	0.12
Carteolol	1.52	Altizide, spironolactone	0.58	Interferon alpha-2b	0.11
Oxcarbazepine	1.52	Rofecoxib	0.58	Denosumab	0.07
Practolol	1.41	Gemfibrozil	0.54	Alprenolol	0.06
Abatacept	1.40	Mexiletine	0.54	Fosinopril	0.04
Propranolol	1.40	Prazosin	0.54	Simvastatin	0.03
Lyme disease vaccine	1.39	Isoniazid	0.52	Carbimazole	0.01
Leflunomide	1.38	Ethinylestradiol, levonorgestrel	0.51	Nomegestrol	0.01
Estrogens conjugated	1.35	Griseofulvin	0.51		
Mesalazine	1.27	Iloprost	0.51		
Phenytoin	1.24	Efalizumab	0.48		
Felbamate	1.22				

HHR, hydralazine; hydrochlorothiazide; reserpine.

Table 2 Characteristics of individual case safety reports for drug-induced lupus

Characteristics	n (%)	Data availability, n (%)
Region reporting, n (%)		
Americas	5612 (64.7)	
Europe	1999 (23)	8161/8163 (99.9)
Oceania	306 (3.5)	
Asia	208 (2.4)	
Africa	36 (0.4)	
Reporters		
Health professional	3820 (54.5)	7003/8163 (85.8)
Non-health professional	3183 (45.5)	
Median delay between treatment and autoimmune AE (in days, median (IQR))	172 (35–610)	1721/8163 (21.1)
Seriousness of AEs	4521 (55.4)	8163 (100)
Death (directly related to DIL or not)	150 (1.8)	8163 (100)

AE, adverse event.

million deduplicated ICSRs submitted by national pharmacovigilance centres since 1967. These reports originate from different sources such as healthcare professionals, patients and pharmaceutical companies. The data used in this study come from a variety of sources. The likelihood of a causal relationship is not the same in all reports. The information does not represent the opinion of the WHO.

Data assessment

This observational retrospective study (Monitoring the IMmUnological TOXicity of Drugs (MIMUTOX)) included all ADRs reported as 'systemic lupus erythematosus' according to the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) term (preferred term [PT]) level) in VigiBase, between 1967 and 19 March 2018. The drugs considered in the analysis were those notified as suspected treatments. Due to an expected coreporting (drugs used to treat SLE), the following drugs were not considered in the final drug by drug analysis: prednisone, corticosteroids, belimumab, mycophenolic acid, azathioprine, rituximab and hydroxychloroquine. Each report contains general administrative information (country of origin, date of reporting, reporter qualification), patient characteristics (sex, age), drugs (drug characterisation [coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical classification system],¹⁴ indication for the drug, start and end dates, dosage regimen, route of administration), and reactions/events (reported terms, MedDRA classification terms, onset date, end date, seriousness, final outcome). When a given ICSR reported on several suspected or interacting drugs, those were considered to be separately declared lupus-suspected drug associations. A serious adverse event was defined as an adverse reaction that causes death, is life-threatening, requires hospitalisation (initial or prolonged), leads to persistent or significant disability, congenital anomaly, birth defect or to any other medically important conditions.

Statistics

For each drug (suspected treatment) associated with DIL in VigiBase, a case–non-case analysis was performed. This method compares the proportion of specific ADR reported for a single drug with the proportion of the same ADR for all other treatments in VigiBase. In this case–non-case study, the specific ADRs studied (DIL) were considered as cases and all other reports were considered as non-cases. For this, we extracted from VigiBase the information component (IC), an indicator value for disproportionate reporting

that compares observed and expected values with drug-adverse effect combinations that have been reported more often than one would expect.^{15,16} The IC is computed as: $IC = \log_2((N_{\text{observed}} + 0.5)/(N_{\text{expected}} + 0.5))$, where $N_{\text{expected}} = (N_{\text{drug}} \times N_{\text{effect}}) / N_{\text{total}}$, with N_{observed} being the actual number of case reports for the drug–effect combination; N_{expected} the number of case reports expected for the drug–effect combination; N_{drug} the number of case reports for the drug, regardless of effects; N_{effect} the number of case reports for the effect, regardless of drug; and N_{total} the total number of case reports in the database. We also report the $IC_{0.25}$, which is the lower end of the 95% credibility interval for the IC. A positive $IC_{0.25}$ value is the threshold used in statistical signal detection in VigiBase.¹³ The extracted data are presented as median (25th–75th percentile, IQR) or number (percentage). Analyses were performed using the JMP V.13 software (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA). This methodology was previously used by our group for the study of other diseases such as drug-induced capillary leak syndrome.¹⁷ For the calculation of the median delay between start of medication and DIL onset, we considered the 15th of the given month when the month but not the exact day was available. For each drug, we performed an evaluation of the association with DIL based on a Medline search using the international non-proprietary names of the drug and the medical subject headings (MeSH) term for SLE ('Lupus Erythematosus, Systemic'). Evaluation for the risk of drug-induced DIL was based on literature data: high risk was considered when the risk of developing DIL was $\geq 10\%$ per year, moderate risk was considered when the risk of developing DIL was $< 10\%$ but $\geq 1\%$ per year, low risk was considered when the risk of developing DIL was $< 1\%$ but $\geq 0.1\%$ per year, and very low risk was considered when the risk of developing a DIL was $< 0.1\%$ per year.

Association of these drugs with DIL was categorised as follow: (1) definite: drugs definitely inducing DIL based on matched case–control studies^{18,19}; (2) probable: drugs possibly inducing DIL based on reports in cohorts; and (3) possible: drugs possibly inducing DIL based on case reports (≤ 10 cases).

RESULTS

A total of 12 166 ICSRs of drug-induced SLE were identified using VigiBase. From those, we were able to identify 118 suspected drugs (see table 1 and online supplementary table 1) with significant pharmacovigilance signal ($IC_{0.25} \geq 0$), which were reported in 8163 ICSRs (in some cases, several suspected drugs resulting in several declared lupus-suspected drug associations were reported in the same ICSR).

The 8163 ICSRs were issued from 57 different countries (see table 2), mostly from the Americas (65%) and Europe (23%) (data available for 8161/8163 ICSRs, 99.9%). DIL occurred in women in 81.3% (female to male sex ratio=4.3) (data available for 7682 ICSRs, 94.1%), and the median age at onset of DIL was 49 years (IQR: 35–61) (data available for 5681/8163 ICSRs, 69.6%). The median delay between the reported start of suspected treatment and DIL occurrence was 172 days (IQR: 35–610) (data available for 21.1% of ICSRs) (see table 2). DIL was reported as a serious adverse event in 4521 cases (55.4% of ICSRs).

Among the 118 suspected drugs (table 2), 76 (64.4%) had been previously reported in association with DIL in Medline (see online supplementary table 1). Anti-TNF agents were the most frequent drug family reported as suspected (2793 declared lupus-suspected drug associations, 32.2%), followed by procainamide (6.0%) and hydralazine (5.1%). The drugs associated with the highest disproportional reporting were procainamide ($IC_{0.25} = 7.48$) and hydralazine ($IC_{0.25} = 6.63$). Those with the highest number of reported DIL cases were infliximab (n=1055 [12.2%],

Systemic lupus erythematosus

Table 3 Median year (IQR) of reported DIL onset for each suspected drug, grouped by decades

1968–1987	1987–1997	1997–2007	2007–2017
Practolol (1976). Oxprenolol (1977). Aesculus extract (1976). Hydralazine, hydrochlorothiazide, reserpine (1982). Hydralazine (1983). Procainamide (1985). Alprenolol (1985). Methyldopa (1985).	Disopyramide (1988). Labetalol (1988). Prazosin (1988). Tocainide (1988). Hydrochlorothiazide, methyldopa (1988). Pindolol (1988). Hydrochlorothiazide, triamterene (1989). Quinidine (1989). Dihydralazine (1989). Mexiletine (1990). Propranolol (1991). Captopril (1992). Phenelzine (1992). Fluoxetine (1993). Gemfibrozil (1993). 1 Griseofulvin (1994). Lovastatin (1994). Penicillamine (1994). Acebutolol (1995). Chlorpromazine (1995). Felbamate (1995). Fosinopril (1995). Cinnarizine (1996). Nitrofurantoin (1996). Carbamazepine (1997). Ethosuximide (1997). Celiprolol (1997).	Pravastatin (1998). Altizide, spironolactone (1998). Carteolol (1998). Ticlopidine (1998). Perphenazine (1999). Valproic acid (1999). Interferon alpha-2b (2000). Minocycline (2000). Phenytoin (2000). Primidone (2000). Atenolol (2001). Bisoprolol, hydrochlorothiazide (2001). Diltiazem (2001). Flecainide (2001). Isoniazid (2001). Sulfasalazine (2001). Carbamazepine (2002). Fluvastatin (2002). Propafenone (2002). Simvastatin (2003). Estrogens (2005). Estrogens conjugated (2005). Estrogens conjugated, medroxyprogesterone (2005). Medroxyprogesterone (2005). Mesalazine (2005). Terbinafine (2005). Isotretinoin (2006). Rofecoxib (2006). Interferon alpha (2006).	Cyproterone, ethinylestradiol (2008). Ethinylestradiol, levonorgestrel (2008). Lamotrigine (2008). Lansoprazole (2008). Oxcarbazepine (2008). Anastrozole (2009). Efalizumab (2009). Interferon beta-1b (2009). Leflunomide (2009). Propylthiouracil (2009). Hepatitis b vaccine (2010). Hydrochlorothiazide, telmisartan (2010). Infliximab (2010). Lyme disease vaccine (2010). Imiquimod (2011). Norgestrel (2011). Romiplostim (2011). Thiamazole (2011). Alendronic acid, colecalciferol (2011). Cetirizine (2011). Alendronic acid (2012). Cevimeline (2012). Esomeprazole (2012). Hepatitis a vaccine, hepatitis b vaccine (2012). Interferon beta-1a (2012). Omeprazole (2012). Calcium chloride, glucose, magnesium chloride, sodium chloride, sodium lactate (2013). Ethinylestradiol, etonogestrel (2013). HPV vaccine (2013). Teriparatide (2013). Bosentan (2014). Etanercept (2014). Iloprost (2014). Certolizumab pegol (2014). Pregabalin (2014). Adalimumab (2015). Ambrisentan (2015). Blood substitutes and perfusion solutions (2015). Denosumab (2015). Eculizumab (2015). Epoprostenol (2015). Golimumab (2015). Oxybate sodium (2015). Trepstinil (2015). Tocilizumab (2015). Abatacept (2016). Corticotropin (2016). Macitentan (2016). Desoximetasone (2017). Folic acid (2017). Phthalylsulfathiazole (2017). Riociguat (2017). Selexipag (2017).

Suspected drugs without available median reported onset years are not shown in the table.

IC₀₂₅=3.39), adalimumab (n=926 [10.7%]; IC₀₂₅=1.66), etanercept (n=691 [8.0%], IC₀₂₅=1.07), procainamide (n=518 [6.0%], IC₀₂₅=7.48) and hydralazine (n=444 [5.1%], IC₀₂₅=6.63). Based on the literature review, a relationship with DIL was considered *definite* for nine drugs (procainamide, hydralazine, minocycline, quinidine, isoniazid, terbinafine, methyldopa, dihydralazine and chlorpromazine), *probable* for 19 drugs and *possible* for 45 individual drugs.

Analysis of the median year of reported DIL onset for each suspected drug (table 3) revealed profound changes in the spectrum of DIL, with most cases associated with procainamide (n=282/518, 54.4%) and hydralazine (n=336/444, 75.7%) being

reported between 1967 and 1987, while 65.9% of ICSRs involving anti-TNFs such as infliximab (n=695/1055) were reported following 2007.

CONCLUSIONS

Here, we used VigiBase, the WHO global deduplicated ICSRs database, to describe the main drugs associated with DIL, as well as the detailed characteristics of these cases. We identified a total of 12 166 ICSRs of SLE and from those 118 suspected drugs in 8163 ICSRs) with significant pharmacovigilance signals.

The epidemiology of DIL is different from that of SLE. The median age at onset of DIL was 49 years (IQR: 35–61), which

is about two decades older than that of spontaneous SLE.²⁰ However, we observed a marked female predominance, close to what is observed in spontaneous SLE, which contrasts with previously published studies as those usually report a female to male sex ratio close to 1:1 (with some divergent data such as a 9:1 sex ratio in symptomatic procainamide-induced lupus²¹). This further underlines that the epidemiology of DIL has evolved with changes in pharmacopoeia and the typology of patients receiving suspected drugs.

The median delay between the reported start of suspected treatment and DIL occurrence was 172 days (IQR: 35–610) (see table 2), suggesting that DIL mostly appears after a few months and usually within the first 2 years of treatment with the suspected drug.

Among the 118 suspected drugs (table 2), 76 (64.4%) had been previously reported in association with DIL in Medline. DIL was considered *definite* for nine drugs (procainamide, hydralazine, minocycline, quinidine, isoniazid, terbinafine, methyldopa, dihydralazine and chlorpromazine), *probable* for 19 drugs and *possible* for 45 individual drugs.⁵

The magnitude of drugs–DIL disproportionality association was the highest for procainamide ($IC_{025}=7.48$) and hydralazine ($IC_{025}=6.63$). This is an important finding because these are the two drugs associated with the highest risk of DIL in the literature, therefore confirming the reliability of our approach using a large pharmacovigilance database. One important fact is that the relative incidence of DIL from each agent depends on the extent to which a given drug is prescribed, which constantly changes with the evolution of pharmacopoeia. Anti-TNF agents were the most frequent drug family reported as suspected. The analysis of the median reporting years for each suspected drug shows a clear evolution of suspected drugs during the past decades. This further underlines that the constantly changing spectrum of DIL should be monitored continuously, and further validates the interest of our approach using the WHO international pharmacovigilance database, the biggest database of this kind with over 16 million deduplicated ICSRs.

The limitations of the study are largely inherent to its design. First of all, we currently lack a uniform set of criteria for the diagnosis of DIL, and the level of reported details available in Vigibase is limited. However, as mentioned earlier, several drugs identified in this analysis had been previously confirmed as associated with DIL (positive controls), which strongly strengthens the validity of our findings. Also, some cases of DIL may not be reported to the national drug authorities, and therefore not submitted to Vigibase. However, one main strength is that Vigibase aggregates ICSRs collected in over 130 countries, which enables better identification of adverse events and broader generalisation of our findings. This analysis of 12 166 ICSRs of DIL is the largest to date. Another limitation is that the use of the PT term ‘systemic lupus erythematosus’ may have not fully capture all cases of drug-induced systemic lupus for some of which other terms of the MedDRA classification may have been used. Finally, while a positive IC_{025} value is the threshold used in statistical signal detection in Vigibase,¹³ a causal relationship cannot be formally ascertained.

Altogether, this analysis of the WHO Vigibase database enables the identification of significant pharmacovigilance signals for more than 118 drugs associated with DIL. The detailed list of suspected drugs may prove useful to physicians when confronted with potential DIL cases. Altogether, these findings may help in improving the identification of this constantly evolving disease.

Author affiliations

¹Service de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoire d’Immunologie Moléculaire, INSERM UMR_S1109, Strasbourg, France
²Centre National de Références des Maladies Systémiques et Autoimmunes Rares Est Sud-Ouest (RESO), Université de Strasbourg, Strasbourg, France
³Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France
⁴Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Dermatologie et d’Allergologie, Hôpital Tenon, Paris, France
⁵Service de pharmacovigilance, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, Strasbourg, France
⁶AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Pharmacology, Regional Pharmacovigilance Center, INSERM, Sorbonne Universités, Paris, France

Contributors All authors were involved in drafting the article or revising it critically for important intellectual content, and all authors approved the final version to be published. Study conception and design: LA, PM, BL-V, J-ES. Acquisition of data: LA, PM, BL-V, J-ES. Analysis and interpretation of data: LA, PM, P-EG, TM, FC, MT-A, AL, CM, JS, BL-V, J-ES.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent Not required.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

REFERENCES

- Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann NY Acad Sci* 2007;1108:166–82.
- Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med* 1988;318:1460–2.
- Gunnarsson I, Nordmark B, Hassan Bakri A, et al. Development of lupus-related side-effects in patients with early RA during sulphasalazine treatment: the role of IL-10 and HLA. *Rheumatology* 2000;39:886–93.
- Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, et al. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1997;36:1089–94.
- Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus* 2014;23:545–53.
- Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:361–78.
- Gompertz NR, Isenberg DA, Turner BM. Correlation between clinical features of systemic lupus erythematosus and levels of antihistone antibodies of the IgG, IgA, and IgM isotypes. *Ann Rheum Dis* 1990;49:524–7.
- Cohen MG, Pollard KM, Webb J. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis* 1992;51:61–6.
- Sun XY, Shi J, Han L, et al. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *J Clin Lab Anal* 2008;22:271–7.
- Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest* 1995;73:746–59.
- De Bandt M, Sibilla J, Le Loët X, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R545.
- Norén GN, Orre R, Bate A. A hit-miss model for duplicate detection in the WHO drug safety database. *ACM Press* 2005;459.
- Lindquist M. Vigibase, the WHO global ICSR database system: basic faDatabase system: basic facts. *Drug Inf J* 2008;42:409–19.
- Pham T, Gossec L, Constantin A, et al. Cardiovascular risk and rheumatoid arthritis: clinical practice guidelines based on published evidence and expert opinion. *Joint Bone Spine* 2006;73:379–87.
- Bate A, Lindquist M, Edwards IR, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:315–21.
- Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res* 2013;22:57–69.
- Mertz P, Lebrun-Vignes B, Salem J-E, et al. Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the world health organization vigibase. *J Allergy Clin Immunol* 2018;0.
- Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:588–96.
- Finks SW, Finks AL, Self TH. Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure. *South Med J* 2006;99:18–22.
- Arnaud L, Fagot JP, Mathian A, et al. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev* 2014;13:1082–9.
- Totoritis MC, Tan EM, McNally EM, et al. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med* 1988;318:1431–6.

ANNEXE 3

Editorial publié dans ARD le 13 février 2019 concernant la publication dont fait sujet cette thèse :

Rubin RL. Drug-induced lupus. Expert Opin Drug Saf. 2015 Mar;14(3):361–78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089

Evolving and expanding scope of lupus-inducing drugs

Robert L Rubin*

Drug-induced lupus (DIL) is a side effect of long-term treatment with various medications, an idiosyncratic adverse drug reaction (ADR) that has been documented for some seven decades. While symptoms can be severe, DIL, unlike systemic lupus erythematosus (SLE), is fully reversible simply by discontinuation of the inducing medication, although full recovery can take several months. However, as with SLE, diagnosis of DIL is often missed or delayed in part because onset of symptoms can be gradual and variable and because the temporal link to the implicated drug is often not apparent. DIL typically develops after many months or years of largely symptom-free continuous drug use. While bonafide SLE or other idiopathic autoimmune disease would naturally be included in the differential diagnosis of someone who develops lupus-like symptoms, awareness that symptoms could be iatrogenic due to chronic medication can be the most important factor in making a correct and prompt diagnosis. Failure to do this often results in prolonged and worsening symptoms and unnecessary or ineffective anti-inflammatory/immunosuppressive treatment.

The literature is replete with well-documented case reports of DIL due to some 70 different drugs as well as numerous reviews on this subject that list reported lupus-inducing drugs and their relative risk of causing this adverse side effect. However, because many drugs have a low or very low risk of causing lupus-like symptoms, it can be challenging to recognise DIL as the underlying cause of symptom development. In addition, increased use of new medications and/or the absence of publications of full case reports raise the possibility that other drugs exist with a DIL propensity. Gratefully, with the creation of Vigibase by the WHO in 1967,¹ a mechanism for reporting potential lupus-inducing drugs has been facilitated without the formality of fully documented case reports. This Individual

Case Safety Reports (ICSR) database now contains >16 million reports of suspected ADRs, usually contributed by hospitals, healthcare professionals or pharmaceutical companies from over 130 countries. Using the standard term 'SLE' for the symptom category in the ICSR in Vigibase, data on medications for which there is no or little awareness of their possible lupus-inducing propensity continues to be collected.

Arnaud *et al*², have now extracted from Vigibase 8163 ICSRs in the category of new-onset SLE in association with 118 medications along with the statistical estimate of the degree of each drug's association with lupus-like symptoms. A sort of relative risk, the 'Information Component (IC)' was created, which is a measure of the disproportionate prevalence of new-onset SLE-like symptoms during treatment with a particular drug. The IC is normalised to reports of SLE-like symptoms from all drugs included in Vigibase (the 'Nexpected' value) to neutralise pervasive false reports of lupus-like symptoms due to incorrect assessment of symptoms. To provide a conservative, 95% credibility interval for the IC, IC_{0.25} values were used, which are the lower end (the 25th–75th percentile IQR) around the median report prevalence. In this way, any positive IC_{0.25} value, that is, >0, is a statistically significant measure of disproportionate cases of SLE-like symptoms for any drug included in Vigibase. However, a relatively high IC_{0.25} for a particular drug does not necessarily translate to a high propensity for causing lupus-like symptoms but may in part be a reflection of high drug usage and awareness or insight of report contributors to detect new-onset SLE. On the other hand, a low IC_{0.25} value does not necessarily mean that the drug is unlikely to cause DIL but may be a reflection of its tendency to be associated with other adverse side effects as well.

The findings in this report are validated in part by the successful mining from Vigibase of drugs that were previously described in the literature as having lupus-inducing propensity based on MEDLARS Online search of publications (Medline) using the Mesh terms 'Lupus Erythematosus, Systemic/chemically

induced'. Further, drugs known from the literature to have a particular high risk for DIL (procainamide and hydralazine) also had high IC_{0.25} values (7.48 and 6.63, respectively). Additional validation is the observation of a median delay between initiation of therapy and appearance of symptoms of 172 days and up to 2 years, consistent with published case reports and systematic studies on the relatively long lag time during continuous drug exposure for this type of ADR to develop. However, a curious finding in the present report was that for almost all of the drugs, there was a greater number of women with suspected DIL, with an overall average female/male ratio of 4.3. While it has been previously reported that a disproportionate percentage of women treated with procainamide³ and hydralazine⁴ develop DIL, it is possible that the female skewing in the current findings reflects in part the female preponderance of drug prescriptions. This is likely true for the drug categories of genitourinary systems, sex hormones, systemic hormonal preparations and immunomodulating agents and may underlie the reported high prevalence in women of drug-induced subcutaneous lupus erythematosus^{5,6} and DIL associated with antitumour necrosis alpha (TNF α) agents.⁵ In the case of procainamide, in which the Vigibase reported only 38% females with DIL, this apparent exception presumably reflects the predominant use of this drug in men with heart arrhythmia. Overall, however, the findings of a strong skewing towards women with DIL mirrors the well-described female association with the majority of idiopathic autoimmune diseases as well.⁷ It has been suggested that, during onset of autoimmune diseases such as SLE, the female sex hormone estradiol E2 promotes nascent Th2 cell-driven autoreactive B cell survival through oestrogen receptor (ER)- β ⁸ and activates type 1 interferon-inducible genes in plasmacytoid dendritic cells through ER- α ,⁹ thereby enhancing incipient autoimmunity. A similar phenomenon may underlie DIL. However, the immunomodulating effects of estrogens, progesterone and androgens depend on many factors, which confound a universal mechanistic explanation for sexual dimorphism in systemic autoimmune diseases such as SLE and DIL.¹⁰

The current analysis shows that the TNF α -blocking biologics, particularly infliximab, adalimumab and etanercept have replaced the cardiovascular (CV) drugs procainamide, hydralazine

Molecular Genetics and Microbiology, University of New Mexico, Albuquerque, NM 87131, USA

Correspondence to Dr Robert L Rubin, Molecular Genetics and Microbiology, University of New Mexico, Albuquerque, NM 87106, USA; rlrubin@salud.unm.edu

BMJ

Rubin RL. *Ann Rheum Dis* Month 2019 Vol 0 No 0

eular 1

and quinidine as the most commonly reported agents associated with DIL. This fact is presumably due to the decreased prescription and dosage of these CV agents largely because of their known lupus-inducing propensity and the now frequent use of macromolecular biologics in the treatment of rheumatic diseases. However, the mechanism whereby immunomodulating antirheumatic agents could cause DIL is different from that of the CV agents in that the TNF α -blockers have an intrinsic capacity to alter cytokine regulatory pathways towards SLE in mouse models.^{11, 12} In addition, in contrast to CV disease, patients being treated with TNF α -blockers already have a pre-existing autoimmune disease and, therefore, are at risk for spontaneously evolving into another one such as SLE.

It is difficult to distinguish DIL from SLE merely on the basis of symptoms presentation, and even laboratory abnormalities show considerable overlap. The definitive feature of DIL is that symptoms and eventually signs resolve after stopping treatment, preferably without anti-inflammatory medications. VigiBase does not ask for this information. Therefore, some of the reports of DIL may be false because of coincident idiopathic SLE or other autoimmune or non-autoimmune diseases. Presumed examples of such false reports include those associated with the intravenous perfusion of inorganic salts or other natural solutes after a median of 120 days. Other inappropriate entries are the hundreds of reports of 'SLE' associated with at least four types of vaccines that appeared 1 day to almost 2 years after vaccination. Even without these obvious examples of misinformation, the accuracy of lupus-like disease being related to drugs reported in VigiBase is open to question, especially considering the difficulty of diagnosing SLE even by rheumatologists. On the other hand, because symptoms of DIL can often be protean or of a limited or mild nature such as only myalgia or arthralgia, SLE is likely to be an excessively rigid diagnostic consideration, resulting in failure to recognise DIL especially by non-healthcare individuals, which represented 46% of the reporters of clinical data in the current study.

Sustained blood levels of bonafide lupus-inducing drugs must generally be maintained for many months to years for development of lupus-like disease, consistent with many of the reports in VigiBase. With procainamide, the typical patient develops symptoms after 10

months treatment, and approximately one-fourth of patients do not develop symptoms until more than 2 years and some as long as 6 years of continuous drug exposure.^{13, 14} Nevertheless, most procainamide-treated patients, especially slow drug acetylators, develop antinuclear DNA and antinuclear antibody during the first year of treatment¹⁵ but generally do not progress to symptomatic disease unless they develop immunoglobulin G anti-(H2A-H2B) antibodies.³ Interestingly, autoantibodies such as anti-Ro, anti-La and antiphospholipid also commonly appear several years before symptoms and diagnosis of SLE, at which time new specificities are detectable, particularly anti-double-stranded DNA, anti-Sm and antinuclear ribonucleoprotein antibodies.¹⁶ While there is little evidence that continuous exposure to environmental factors underlies SLE development, the apparent similarities between DIL and SLE in kinetics of serological changes prior to symptomatic disease likely reflects the inherent vulnerability of the immune system to undergo prototypic dysregulation, ultimately manifesting as lupus-like disease.

An ever-expanding range of treatment categories, chemical structures and pharmacological actions are included in this new list of possible lupus-inducing drugs. It remains puzzling as to what the common denominator is that links drugs with capacity to cause DIL. DIL is an idiosyncratic ADR unrelated to any known property of the inducing agent, with the possible exception of the cytokine-modulating biologics. However, in vivo metabolism of dissimilar drugs to products with a common, reactive property may explain how compounds with widely different pharmacological and chemical structures could induce similar adverse reactions. In addition to intrinsic, genetically determined differences in people for capacity to metabolise drugs, the composition and changes in the gut microbiota may contribute to variability in propensity for reactive drug metabolite generation.¹⁷ Ultimately, the requirement for a coincidence and/or sequence of events within an immune compartment is likely to underlie immune (self)-tolerance breakdown and development of autoimmunity and autoimmune disease.

A total of 42 drugs were identified by Arnaud *et al*² that have not previously been known to cause DIL. While these findings will need better documentation than just positive IC₀₂₅ values, they should help to sensitise the medical community

to increased vigilance of previously unreported DIL and motivate the publication of novel, convincing case reports. The WHO International Drug Monitoring Programme, the many contributors to individual case safety reports in VigiBase and especially the authors deserve our thanks and appreciation for their work, resulting in a valuable resource that offers promise to minimise the suffering of patients due to this ADR.

Handling editor Josef S Smolen

Contributors sole contributor.

Funding The authors have not declared a specific grant for this research from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Patient consent for publication Not required.

Provenance and peer review Commissioned; externally peer reviewed.

© Author(s) (or their employer(s)) 2019. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.



To cite Rubin RL. *Ann Rheum Dis* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/annrheumdis-2018-214785



► <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214598>

Ann Rheum Dis 2019;0:1–3.
doi:10.1136/annrheumdis-2018-214785

REFERENCES

- VigiBase LM, Lindquist M. The WHO global ICSR database system: basic facts. *Drug Inf J* 2008;42:409–19.
- Arnaud L. Drug-induced systemic lupus: revisiting the ever-changing spectrum of the disease using the World Health organization pharmacovigilance database. *Ann Rheum Dis* 2019;doi:annrheumdis-2018-214598
- Totoritis MC, Tan EM, McNally EM, *et al*. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med* 1988;318:1431–6.
- Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J* 1984;289:410–2.
- Dalle Vedove C, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:889–97.
- Grönhagen CM, Fored CM, Linder M, *et al*. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2012;167:296–305.
- Wang L, Wang FS, Gershwin ME. Human autoimmune diseases: a comprehensive update. *J Intern Med* 2015;278:369–95.
- Fainweather D, Frisnacho-Kiss S, Rose NR. Sex differences in autoimmune disease from a pathological perspective. *Am J Pathol* 2008;173:600–9.
- Hughes GC, Choubey D. Modulation of autoimmune rheumatic diseases by oestrogen and progesterone. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:740–51.

Rubin RL. *Ann Rheum Dis* Month 2019 Vol 0 No 0

10. Straub RH. The complex role of estrogens in inflammation. *Endocr Rev* 2007;28:521–74.
11. Jacob CO, Hwang F, Lewis GD, et al. Tumor necrosis factor alpha in murine systemic lupus erythematosus disease models: implications for genetic predisposition and immune regulation. *Cytokine* 1991;3:551–61.
12. Theofilopoulos AN, Lawson BR. Tumour necrosis factor and other cytokines in murine lupus. *Ann Rheum Dis* 1999;58:i49–55.
13. Molina J, Dubois EL, Bilitch M, et al. Procainamide-induced serologic changes in asymptomatic patients. *Arthritis Rheum* 1969;12:608–14.
14. Sonnhag C, Karlsson E, Hed J. Procainamide-induced lupus erythematosus-like syndrome in relation to acetylator phenotype and plasma levels of procainamide. *Acta Med Scand* 1979;206:245–51.
15. Mongey AB, Sim E, Risch A, et al. Acetylation status is associated with serological changes but not clinically significant disease in patients receiving procainamide. *J Rheumatol* 1999;26:1721–6.
16. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003;349:1526–33.
17. Noh K, Kang YR, Nepal MR, et al. Impact of gut microbiota on drug metabolism: an update for safe and effective use of drugs. *Arch Pharm Res* 2017;40:1345–55.

ANNEXE 4

Communication orale au congrès de la Société Française de Rhumatologie (SFR) de décembre 2018 :

Lupus induits : analyse de 12166 cas dans la base de pharmacovigilance de l'organisation mondiale de la sante

Philippe MERTZ¹, Pierre-Edouard GAVAND³, Thierry MARTIN³, Anne-Sophie KORGANOW³, François CHASSET⁴, Martine TEBACHER⁵, Charlotte MULLER⁵, Jean SIBILIA¹, Bénédicte LEBRUN-VIGNES², Joe-Elie SALEM², Laurent ARNAUD^{1*}.

¹Service de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoire d'ImmunoRhumatologie Moléculaire, Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares Est Sud-Ouest (RESO), INSERM UMR_S1109, Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France.

²AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Pharmacology, CIC-1421, Regional Pharmacovigilance Center ; INSERM ; Sorbonne Universités, F-75013 Paris, France.

³Service de médecine interne et immunologie clinique, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

⁴Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Service de Dermatologie et d'Allergologie, Hôpital Tenon, 75020, Paris, France.

⁵Service de pharmacovigilance, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, F-67000 Strasbourg, France.

***Corresponding author :**

Pr. Laurent ARNAUD, Service de rhumatologie, Centre National de Référence des Maladies Autoimmunes et Systémiques Rares, Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière BP 83049, 67098 Strasbourg Cedex, France. Phone: 03 88 12 84 74 | Fax: 03 88 12 82 90 | email: Laurent.arnaud@chru-strasbourg.fr

Introduction : Plus de 100 médicaments ont été décrits comme associés au lupus induit (LI), un effet secondaire médicamenteux de mécanisme idiosyncrasique dont la symptomatologie est en partie commune de celle du lupus systémique (LS). La description du LI est relativement ancienne, et les médicaments inducteurs évoluent parallèlement avec les modifications de la pharmacopée. Dans cette étude, nous avons utilisé Vigibase, la base de recueil des effets indésirables médicamenteux de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour identifier les médicaments significativement associés avec le LI et analyser en détail les cas rapportés.

Méthode : Vigibase répertorie les effets indésirables médicamenteux sous forme de rapports individuels d'événements indésirables (Individual Case Safety Reports, ICSRs). Nous avons analysé tous les ICSRs classés comme "Systemic lupus erythematosus" (Preferred term, [PT] level) selon le Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities (MedDRA) répertoriés sur Vigibase, entre 1967 et mars 2018. Les médicaments sélectionnés pour l'analyse étaient ceux non utilisés comme traitement du LS, dont la valeur de la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95% de l'Information component (IC025, une valeur utilisée pour détecter une

disproportion en utilisant une méthode d'inférence bayésienne) était positive. Pour chacun de ces médicaments, nous avons procédé à une recherche sur la base de données Medline en utilisant la DCI du médicament et le terme MeSH "Lupus Erythematosus, Systemic" pour voir si un lien avec le LI avait déjà été rapporté.

Résultats : Au total, 12166 ICSRs ont été identifiés dans VigiBase et ont permis l'identification de 118 molécules avec un $IC_{025} \geq 0$ (molécules déclarées dans 8163 ICSRs). Le sexe-ratio F/M était de 4.3, et l'âge médian de survenue du LI était de 49 ans (IQR : 35-61). Le délai médian de survenue du LI après première prise du médicament suspect était de 172 jours (IQR : 35-610). Parmi les 118 molécules suspectes, 42 n'étaient pas encore décrites comme liées à la survenue du LI. Les molécules associées à l' IC_{025} le plus élevé étaient le Procaïnamide ($IC_{025} = 7.48$) et l'Hydralazine ($IC_{025} = 6.63$). Celles associées au plus grand nombre de cas étaient l'Infliximab (n=1055 [12.2%], $IC_{025} = 3.39$), l'Adalimumab (n=926 [10.7%], $IC_{025} = 1.66$), l'Etanercept (n=691 [8%], $IC_{025} = 1.07$), le Procaïnamide (n=518 [6%], $IC_{025} = 7.48$) et l'Hydralazine (n=444 [5.1%], $IC_{025} = 6.63$).

Conclusion : A notre connaissance, cette étude représente à l'heure actuelle la plus importante analyse internationale de LI avec 12166 cas. Notre étude a permis d'identifier 118 molécules potentiellement inductrices de LI, dont 42 non encore décrites. Cette étude permet ainsi de revisiter le spectre des molécules potentiellement inductrices à la lumière de l'évolution de la pharmacopée et des données actuelles. La liste de ces molécules pourrait s'avérer utile dans la pratique quotidienne actuelle en cas de suspicion de LI.

ANNEXE 5

Autres articles en rapport avec le projet « Monitoring the IMmUnological TOXicity of Drugs » (MIMUTOX)

Mertz P, Lebrun-Vignes B, Salem JE, Arnaud L. Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the World Health Organization Vigibase. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):433-436. doi: 10.1016/j.jaci.2018.09.001. Epub 2018 Sep 20.

Letter to the Editor

Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the World Health Organization VigiBase

To the Editor:

Capillary leak syndrome (CLS) is a rare and potentially life-threatening condition¹ that may result in profound hypotension, generalized or segmental edema, hemoconcentration (elevated hematocrit), and hypoalbuminemia in the absence of albuminuria, findings that are virtually pathognomonic for the disease.² CLS can be idiopathic³⁻⁵ or secondary to autoimmune diseases, malignant hematological diseases, viral infections, snakebites, and

treatments such as chemotherapies and therapeutic growth factors.⁴⁻⁷ Although drug-induced CLS remains a rare condition, it lately becomes more and more apparent that the drugs associated with CLS are commonly used in practice.

Here, we used VigiBase (<http://www.vigiaccess.org/>), the World Health Organization global Individual Case Safety Report (ICSR) database, which contains reports of suspected adverse drug reactions (ADRs) collected by national drug authorities in more than 130 countries between 1967 and February 2018, to describe the main drugs associated with secondary CLS, as well as the detailed characteristics of these cases.

TABLE I. IC and the lower end point of its 95% credibility interval (IC₀₂₅), comparing CLS ADR in individual treatments versus the full VigiBase database

Substances	No. of CLS cases*	IC ₀₂₅	IC	Total no. of AEs	Serious CLS†, n (%)	Fatal CLS, n (%)	No. of cases associated with another drug of higher IC ₀₂₅ (%)
ATC Category L: Antineoplastic and immunomodulating agents (86.5%)							
<i>Antimetabolites: Purine analogues (L01BB)</i>							
Clofarabine	52	6.10	6.52	2,086	51 (98)	33 (63)	0
Fludarabine	10	2.61	3.64	9,772	9 (90)	5 (50)	6 (60)
<i>Antimetabolites: Pyrimidine analogues (L01BC)</i>							
Gemcitabine	83	5.11	5.44	40,688	72 (87)	14 (17)	1 (1.2)
Cytarabine	33	4.13	4.67	23,466	31 (94)	12 (36)	13 (39.3)
<i>Antimetabolites: Folic acide analogues (L01BA)</i>							
Pemetrexed	4	0.42	2.16	14,597	4 (100)	1 (25)	1 (25)
<i>Immunostimulants: Interleukins (L03AC)</i>							
IL-2							
Aldesleukin	19	4.42	5.14	1,531	16 (84)	6 (32)	0
IL-11							
Oprelvekin	11	3.50	4.47	509	6 (55)	3 (27)	0
<i>Plant alkaloids and other natural products: Taxanes (L01CD)</i>							
Docetaxel	46	3.54	3.99	69,525	40 (87)	5 (11)	6 (13)
Paclitaxel	12	1.13	2.06	71,543	9 (75)	3 (25)	7 (58.3)
<i>Plant alkaloids and other natural products: Podophyllotoxin derivatives (L01CB)</i>							
Etoposide	17	2.78	3.55	28,402	17 (100)	10 (59)	16 (94.1)
<i>Plant alkaloids and other natural products: Vinca alkaloids and analogues (L01CA)</i>							
Vincristine	8	1.33	2.50	28,746	8 (100)	3 (38)	7 (87.5)
<i>Immunostimulants: Colony-stimulating factors (L03AA)</i>							
Pegfilgrastim‡	20	3.38	4.08	20,409	20 (100)	4 (20)	4 (20)
Filgrastim‡	14	3.22	4.08	10,306	12 (86)	5 (36)	4 (28.6)
GM-CSF‡	6	2.14	3.52	1,920	3 (50)	0 (0)	3 (50)
G-CSF‡	4	1.31	3.05	1,222	4 (100)	2 (50)	4 (100)
Lenograstim‡	3	0.61	2.66	1,556	3 (100)	0 (0)	0
<i>Immunosuppressants: Selective immunosuppressants (L04AA)</i>							
Antithymocyte immunoglobulin	12	3.14	4.07	7,043	9 (75)	4 (33)	1 (8.3)
Alemtuzumab	6	1.68	3.05	8,119	6 (100)	3 (50)	1 (16.7)
Mycophenolic acid	5	0.25	1.77	31,707	4 (80)	2 (40)	4 (80)
<i>Immunosuppressants: Calcineurine inhibitors (L04AD)</i>							
Ciclosporin	14	2.07	2.92	40,433	13 (93)	3 (21)	9 (64.2)
Tacrolimus	7	0.68	1.94	41,746	7 (100)	4 (57)	5 (71.4)
<i>Immunosuppressants: Other immunosuppressants (L04AX)</i>							
Methotrexate	14	1.23	2.08	83,640	14 (100)	4 (29)	14 (100)
<i>Immunosuppressants: Interleukin inhibitors (L04AC)</i>							
Basiliximab	3	0.57	2.62	2,016	3 (100)	2 (67)	1 (33.3)
<i>Immunostimulants: Interferons (L03AB)</i>							
Interferon alfa-2b	5	0.93	2.46	14,272	2 (40)	2 (40)	3 (60)

(Continued)

TABLE I. (Continued)

Substances	No. of CLS cases*	IC ₀₂₅	IC	Total no. of AEs	Serious CLS†, n (%)	Fatal CLS, n (%)	No. of cases associated with another drug of higher IC ₀₂₅ (%)
<i>Alkylating agents: Nitrogen mustard analogues (LO1AA)</i>							
Cyclophosphamide	34	2.95	3.48	74,270	34 (100)	14 (41)	24 (70.6)
Melphalan	6	1.71	3.09	7,559	5 (83)	4 (67)	5 (83.3)
Bendamustine	4	0.82	2.56	7,586	4 (100)	2 (50)	3 (75)
<i>Alkylating agents: Alkyl sulfonates (LO1AB)</i>							
Busulfan	6	1.98	3.35	3,880	6 (100)	1 (17)	6 (100)
Treosulfan	5	1.89	3.42	376	5 (100)	3 (60)	5 (100)
<i>Alkylating agents: Ethylene imines (LO1AC)</i>							
Thiotepa	5	1.77	3.30	1,688	5 (100)	3 (60)	5 (100)
<i>Cytotoxic antibiotics and related substances: Anthracyclines and related substances (LO1DB)</i>							
Daunorubicin	10	2.85	3.88	6,122	10 (100)	4 (40)	9 (90)
Doxorubicin	8	0.53	1.69	60,792	8 (100)	3 (38)	8 (100)
<i>Other antineoplastic agents (LO1XX)</i>							
Denileukin difitox	48	6.13	6.57	348	36 (75)	12 (25)	0
Bortezomib	13	2.39	3.28	25,441	13 (100)	4 (31)	6 (46.1)
Pentostatin	6	2.26	3.64	657	6 (100)	1 (17)	3 (50)
Bexarotene	5	1.88	3.40	566	5 (100)	0 (0)	5 (100)
Pegaspargase	5	1.60	3.12	3,756	5 (100)	2 (40)	5 (100)
<i>Other antineoplastic agents: mAbs (LO1XC)</i>							
Rituximab	19	2.29	3.01	54,743	19 (100)	5 (26)	13 (68.4)
Trastuzumab	11	2.14	3.12	23,502	11 (100)	1 (9)	7 (63.6)
Dinutuximab	4	1.43	3.17	46	4 (100)	0 (0)	2 (50)
Bevacizumab	11	1.33	2.31	51,962	11 (100)	1 (9)	7 (63.6)
Blinatumomab	3	0.60	2.65	1,671	3 (100)	1 (33)	1 (33.3)
Nivolumab	4	0.28	2.01	17,578	4 (100)	2 (50)	0
<i>Other antineoplastic agents: Platinum compounds (LO1XA)</i>							
Oxaliplatin	10	1.03	2.06	57,505	10 (100)	1 (10)	2 (20)
Carboplatin	7	0.51	1.77	48,738	7 (100)	2 (29)	7 (100)
ATC Category B: Blood and blood-forming organs (1.9%)							
Folinic acid	4	0.37	2.11	15,499	4 (100)	0 (0)	4 (100)
ATC Category D: Dermatologicals (1.9%)							
Acitretin	3	0.48	2.53	3,062	3 (100)	0 (0)	0
ATC Category H: Systemic hormonal preparations, excluding sex hormones and insulins (3.8%)							
Dexamethasone	8	0.86	2.03	45,138	8 (100)	0 (0)	8 (100)
Methylprednisolone	5	0.34	1.87	28,773	5 (100)	1 (20)	1 (20)
ATC Category J: Antifungives for systemic use (1.9%)							
Voriconazole	4	0.68	2.42	9,814	4 (100)	1 (25)	1 (25)
ATC Category V: Various (1.9%)							
Palifermin	3	0.74	2.79	200	3 (100)	2 (67)	2 (66.7)
Nonclassifiable because of lack of information (1.9%)							
Investigational drug§	5	0.98	2.51	13,412	5 (100)	2 (40)	2 (40)

AE, Adverse event.

In boldface: drugs with <10% of coreporting with another drug of higher IC₀₂₅.

*In some cases, several drugs were classified as suspected in relation to a CLS attack.

†Serious adverse event, as reported in Vigibase.

‡Drugs recorded separately in Vigibase and considered separately for IC and IC₀₂₅ calculations.

§Experimental drugs (without details) as coded in Vigibase.

This observational retrospective study included all ADRs reported as “capillary leak syndrome” according to the Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities term (preferred term level). The drugs considered in the analysis were those notified as suspected treatments.

For each suspected treatment associated with CLS in Vigibase, a case/noncase analysis was performed. This method compares the proportion of specific ADR reported for a single drug with the proportion of the same ADR for all other treatments in Vigibase. In this case-noncase study, the specific ADRs studied (CLS) were considered as cases and all other reports were considered as noncases. For this, we extracted from Vigibase the

Information Component (IC), an indicator value for disproportionate reporting that compares observed and expected values to find drug-adverse effect combinations that have been reported more often than one would expect.⁸ We also report the IC₀₂₅, which is the lower end of the 95% credibility interval for the IC. A positive IC₀₂₅ value is the threshold used in statistical signal detection in Vigibase.⁸ For each drug with significant association with CLS, we performed a Medline search using the international nonproprietary names of the drug and the MeSH term for CLS (“Capillary Leak Syndrome” [Mesh]). Intravenous immunoglobulins, a first-line treatment of idiopathic CLS, were considered as a coreported drug and were therefore excluded

TABLE II. ICSR characteristics

Characteristic	n (%)	Data availability, n (%)
Region reporting		576 (100)
Americas	320 (55.6)	
Europe	218 (37.8)	
Oceania	2 (0.3)	
Asia	34 (5.9)	
Africa	2 (0.3)	
Reporters		489 (84.9)
Health professional	451 (92.3)	
Non-health professional	38 (7.7)	
Sex		546 (94.8)
Male	283 (51.8)	
Female	263 (48.2)	
Age at onset (y), median (IQR)	57 (33-67)	431 (74.8)
Median delay between suspected inductor treatment and autoimmune AE (d), median (IQR)	8 (2.25-31.7)	192 (33.3)
Seriousness of AEs	496 (86.1)	576 (100)
Death (directly linked to CLS or not)	132 (27.2)	485 (84.2)
Related adverse events*		576 (100)
Edema†	127 (22.0)	
Hypotension or shock	112 (19.4)	
Renal failure‡	85 (14.8)	
Pulmonary edema	65 (11.3)	
Pleural effusion	55 (9.5)	
Sepsis	47 (8.2)	
Weight increased	32 (5.6)	
Pericardial effusion	22 (3.8)	
Hypoalbuminemia	21 (3.6)	
Rhabdomyolysis or increased CK	14 (2.4)	
Hematocrit increased or hemoconcentration	6 (1.0)	

AE, Adverse event; IQR, interquartile range.

*According to Medical Dictionary for Drug Regulatory Activities terms.

†Edema with no other specifications, excluding pulmonary edema.

‡Renal failure: acute kidney injury or renal failure or increased creatinine blood levels.

from the final drug-by-drug analysis. Interleukins was a drug reported in Vigibase with no further details available, and was therefore also excluded from the final drug-by-drug analysis.

A total of 576 CLS ICSRs were identified from 29 countries. Both sexes were equally concerned by drug-induced secondary CLS (female/male sex ratio = 0.93) (data available for 94.8% ICSRs), and the median age at onset of CLS was 57 years (interquartile range, 33-67 years) (data available for 74.8% ICSRs).

In total, 243 suspected drugs were associated with at least 1 case of CLS. A significant pharmacovigilance signal ($IC_{025} \geq 0$) was observed for 52 of these drugs (Table I) responsible for 560 ICSRs. Strikingly, 45 (86.5%) of these 52 drugs were antineoplastic and immunomodulating agents (Anatomical Therapeutic Chemical category L, data available upon author contact). The drugs associated with the highest number of CLS cases and IC_{025} were gemcitabine ($n = 83$ [14.8%]; IC_{025} , 5.11), clofarabine ($n = 52$ [9.3%]; IC_{025} , 6.10), and denileukin difitox ($n = 48$ [8.6%]; IC_{025} , 6.13).

Because some cases of CLS were associated with more than 1 suspected drug, we calculated for each drug the number of cases that were associated with other molecules of a higher IC_{025} (Table I). We found that denileukin difitox, clofarabine, aldesleukin, oprelvekin, lenograstim, acitretin, and nivolumab were not

associated with any other drug with a superior IC_{025} , and therefore appear as strong candidates for drug-induced CLS. On the contrary, busulfan, treosulfan, bexarotene, thiotepa, pegaspargase, G-CSF, methotrexate, dexamethasone, doxorubicin, carboplatin, and folic acid were always used with other molecules of higher IC_{025} .

The median delay between start of the suspected inductor treatment and CLS occurrence was 8 days (interquartile range, 2.25-31.7) (data available for 33.3% ICSRs) (see Table II).

CLS was reported as a serious adverse event in 496 cases (86.1% of ICSRs). Death (directly linked to CLS or not) occurred in 132 cases (27%) (data available for 84.2% ICSRs) (see Table II).

A total of 3011 concomitant other adverse events were reported in the CLS ICSRs. Among these, the most common were edema with no other specifications (excluding pulmonary edema) (22%), hypotension or shock (19.4%), renal failure (14.8%), pulmonary edema (11.3%), and pleural effusion (9.5%) (see Table II). In the European registry for Clarkson's disease,³ the median hematocrit and blood albumin level were 58.8% and 2.1 g/dL, respectively. Importantly, this virtually pathognomonic laboratory profile^{4,5} was uncommonly reported in the 576 CLS cases from Vigibase: low albumin levels were reported in 21 (3.6%) cases, increased hematocrit in 6 (1.0%) cases, and the combination of both in only 1 case. Furthermore, pulmonary edema was reported in 65 CLS cases from the Vigibase study, although it is a very uncommon manifestation at presentation of Clarkson's disease.⁴⁻⁶ Together, this may either reflect further meaningful clinical differences between drug-induced CLS and Clarkson's disease, be related to the extensive use of saline infusions and frequent transfusion of blood-derivative products in the context of oncologic or hematological diseases, or result from reporting biases. Nevertheless, based on these findings and our previous review of the literature,⁶ the diagnosis of drug-induced CLS may not be ruled out on the basis of absence of the typical clinical and laboratory findings observed in idiopathic CLS.^{4,5}

Although drug-induced CLS has been reported as individual cases or short series, this analysis is the first comprehensive series to report a detailed analysis of suspected inductor treatment on a larger scale, including the median delay of CLS outcome. Our study identified 32 new drugs associated with CLS, whereas 20 (38.4%) had been previously reported in association with CLS.⁶ This analysis enables the identification of a detailed list of suspected drugs along with the fact that more than 80% of these drugs are antineoplastic and immunomodulating agents may prove useful to physicians when confronted with potential CLS cases.

The supplied data come from various sources. The likelihood of a causal relationship is not the same in all reports. The information does not represent the opinion of the World Health Organization.

Philippe Mertz, MD^a
Bénédicte Lebrun-Vignes, MD^{b,c,d,e}
Joe-Elie Salem, MD, PhD^{b,c,d,e}
Laurent Arnaud, MD, PhD^f

From ^aService de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Laboratoire d'Immunorhumatologie Moléculaire, INSERM UMR_S1109, Université de Strasbourg, Strasbourg, France; and ^bAP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Pharmacology, Regional Pharmacovigilance Center, ^cINSERM, ^dSorbonne Université, Faculty of Medicine, UPMC Univ Paris 06, and ^eInstitute of Cardiometabolism and Nutrition (ICAN), Paris, France. E-mail: Laurent.arnaud@chru-strasbourg.fr.

This study is part of the Monitoring the Immunological TOXicity of Drugs (MIMUTOX) research program registered under NCT03480529.

Disclosure of potential conflict of interest: The authors declare that they have no relevant conflicts of interest.

REFERENCES

1. Xie Z, Ghosh CC, Patel R, Iwaki S, Gaskins D, Nelson C, et al. Vascular endothelial hyperpermeability induces the clinical symptoms of Clarkson disease (the systemic capillary leak syndrome). *Blood* 2012; 119:4321-32.
2. Kapoor P, Greipp PT, Schaefer EW, Mandrekar SJ, Kamal AH, Gonzalez-Paz NC, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson's disease): the Mayo clinic experience. *Mayo Clin Proc* 2010;85:905-12.
3. Gousseff M, Arnaud L, Lambert M, Hot A, Hamidou M, Duhaut P, et al. The systemic capillary leak syndrome: a case series of 28 patients from a European registry. *Ann Intern Med* 2011;154:464-71.
4. Druey KM, Greipp PR. Narrative review: the systemic capillary leak syndrome. *Ann Intern Med* 2010;153:90-8.
5. Druey KM, Parikh SM. Idiopathic systemic capillary leak syndrome (Clarkson disease). *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:663-70.
6. Duron L, Delestre F, Amoura Z, Arnaud L. Idiopathic and secondary capillary leak syndromes: a systematic review of the literature [in French]. *Rev Med Interne* 2015;36:386-94.
7. Guffroy A, Dervieux B, Gravier S, Martinez C, Deibener-Kaminsky J, Hachulla E, et al. Systemic capillary leak syndrome and autoimmune diseases: a case series. *Semin Arthritis Rheum* 2017;46:509-12.
8. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lamsner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54:315-21.

<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.09.001>

BIBLIOGRAPHIE

1. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Jun;1108:166–82.
2. Araújo-Fernández S, Ahijón-Lana M, Isenberg DA. Drug-induced lupus: Including anti-tumour necrosis factor and interferon induced. *Lupus.* 2014 May;23(6):545–53. doi: 10.1177/0961203314523871
3. Totoritis MC, Tan EM, McNally EM, Rubin RL. Association of antibody to histone complex H2A-H2B with symptomatic procainamide-induced lupus. *N Engl J Med.* 1988 Jun 2;318(22):1431–6. doi: 10.1056/NEJM198806023182204
4. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Expert Opin Drug Saf.* 2015 Mar;14(3):361–78. doi: 10.1517/14740338.2015.995089
5. Dubois EL, Tuffanelli DL. CLINICAL MANIFESTATIONS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS. COMPUTER ANALYSIS OF 520 CASES. *JAMA.* 1964 Oct 12;190:104–11.
6. Blomgren SE, Condemi JJ, Vaughan JH. Procainamide-induced lupus erythematosus. Clinical and laboratory observations. *Am J Med.* 1972 Mar;52(3):338–48.
7. Dubois EL. Procainamide induction of a systemic lupus erythematosus-like syndrome. Presentation of six cases, review of the literature, and analysis and followup of reported cases. *Medicine (Baltimore).* 1969 May;48(3):217–28.
8. Perry HM. Late toxicity to hydralazine resembling systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Am J Med.* 1973 Jan;54(1):58–72.
9. Alarcón-Segovia D, Wakim KG, Worthington JW, Ward LE. Clinical and experimental studies on the hydralazine syndrome and its relationship to systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore).* 1967 Jan;46(1):1–33.
10. Bourgeois P, Kaplan G, Kahn MF. [Drug-induced lupus. Clinical and etiological data]. *Therapie.* 1985 Apr;40(2):129–33.
11. Gough A, Chapman S, Wagstaff K, Emery P, Elias E. Minocycline induced autoimmune hepatitis and systemic lupus erythematosus-like syndrome. *BMJ.* 1996 Jan 20;312(7024):169–72.
12. Gaultier C, Griscelli C, Hayem F, Plus A, Mozziconacci P. [Lupus induced by isoniazid]. *Ann Pediatr (Paris).* 1972 Jul;19(6):459–68.
13. Dorfmann H, Kahn MF, de S'eze S. [Iatrogenic lupus induced by anticonvulsive agents]. *Sem Hop.* 1972 Nov 14;48(46):2991–3000.
14. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Soto M-J, Cuadrado M-J, Khamashta MA. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008 Oct;22(5):847–61. doi: 10.1016/j.berh.2008.09.008

15. Gompertz NR, Isenberg DA, Turner BM. Correlation between clinical features of systemic lupus erythematosus and levels of antihistone antibodies of the IgG, IgA, and IgM isotypes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1990 Jul 1;49(7):524–7. doi: 10.1136/ard.49.7.524
16. Cohen MG, Pollard KM, Webb J. Antibodies to histones in systemic lupus erythematosus: prevalence, specificity, and relationship to clinical and laboratory features. *Ann Rheum Dis*. 1992 Jan;51(1):61–6.
17. Sun X-Y, Shi J, Han L, Su Y, Li Z-G. Anti-histones antibodies in systemic lupus erythematosus: prevalence and frequency in neuropsychiatric lupus. *J Clin Lab Anal*. 2008;22(4):271–7. doi: 10.1002/jcla.20248
18. Yung RL, Johnson KJ, Richardson BC. New concepts in the pathogenesis of drug-induced lupus. *Lab Invest*. 1995 Dec;73(6):746–59.
19. De Bandt M, Sibilia J, Le Loët X, Prouzeau S, Fautrel B, Marcelli C, et al. Systemic lupus erythematosus induced by anti-tumour necrosis factor alpha therapy: a French national survey. *Arthritis Research & Therapy*. 2005 Mar 1;7(3):R545. doi: 10.1186/ar1715
20. Winfield JB, Koffler D, Kunkel HG. Development of antibodies to ribonucleoprotein following short-term therapy with procainamide. *Arthritis Rheum*. 1975 Dec;18(6):531–4.
21. Nancey S, Blanvillain E, Parmentier B, Flourié B, Bayet C, Bienvenu J, et al. Infliximab treatment does not induce organ-specific or nonorgan-specific autoantibodies other than antinuclear and anti-double-stranded DNA autoantibodies in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005 Nov;11(11):986–91.
22. Rubin RL, McNally EM, Nusinow SR, Robinson CA, Tan EM. IgG antibodies to the histone complex H2A-H2B characterize procainamide-induced lupus. *Clin Immunol Immunopathol*. 1985 Jul;36(1):49–59.
23. Hoffman BJ. SENSITIVITY TO SULFADIAZINE RESEMBLING ACUTE DISSEMINATED LUPUS ERYTHEMATOSUS. *Arch Derm Syphilol*. 1945 Mar 1;51(3):190–2. doi: 10.1001/archderm.1945.01510210032007
24. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2011 May 1;34(5):357–74. doi: 10.2165/11588500-000000000-00000
25. Ladd AT. Procainamide-induced lupus erythematosus. *N Engl J Med*. 1962 Dec 27;267:1357–8. doi: 10.1056/NEJM196212272672608
26. Reinhardt DJ, Waldron JM. Lupus erythematosus-like syndrome complicating hydralazine (apresoline) therapy. *J Am Med Assoc*. 1954 Aug 21;155(17):1491–2.
27. Domz CA, McNAMARA DH, Holzapfel HF. Tetracycline provocation in lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 1959 May;50(5):1217–26.

28. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol*. 1996 Aug;132(8):934–9.
29. Gunnarsson I, Nordmark B, Hassan AB, Gröndal G, Larsson P, Forslid J, et al. Development of lupus-related side-effects in patients with early RA during sulphasalazine treatment-the role of IL-10 and HLA. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug;39(8):886–93. doi: 10.1093/rheumatology/39.8.886
30. Gunnarsson I, Kanerud L, Pettersson E, Lundberg I, Lindblad S, Ringertz B. Predisposing factors in sulphasalazine-induced systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol*. 1997 Oct;36(10):1089–94.
31. Petri M, Allbritton J. Antibiotic allergy in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol*. 1992 Feb;19(2):265–9.
32. Grimaldi-Bensouda L, Le Guern V, Kone-Paut I, Aubrun E, Fain O, Ruel M, et al. The risk of systemic lupus erythematosus associated with vaccines: an international case-control study. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, NJ)*. 2014 Jun;66(6):1559–67. doi: 10.1002/art.38429
33. Agmon-Levin N, Zafirir Y, Paz Z, Shilton T, Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. Ten cases of systemic lupus erythematosus related to hepatitis B vaccine. *Lupus*. 2009 Nov;18(13):1192–7. doi: 10.1177/0961203309345732
34. Bardana EJ, Gabourel JD, Davies GH, Craig S. Effects of phenytoin on man's immunity. Evaluation of changes in serum immunoglobulins, complement, and antinuclear antibody. *Am J Med*. 1983 Feb;74(2):289–96.
35. Batchelor JR, Welsh KI, Tinoco RM, Dollery CT, Hughes GR, Bernstein R, et al. Hydralazine-induced systemic lupus erythematosus: influence of HLA-DR and sex on susceptibility. *Lancet*. 1980 May 24;1(8178):1107–9.
36. Kahn MF, Manicacci M, Segresta JM, Caulin C, Montagne A. [Clinical and immunological study of 2 homozygotic twins of which 1 had disseminated lupus erythematosus caused by procainamide]. *Sem Hop*. 1977 Nov 16;53(39):2201–6.
37. Kretz-Rommel A, Duncan SR, Rubin RL. Autoimmunity caused by disruption of central T cell tolerance. A murine model of drug-induced lupus. *J Clin Invest*. 1997 Apr 15;99(8):1888–96. doi: 10.1172/JCI119356
38. Zhou Y, Lu Q. DNA methylation in T cells from idiopathic lupus and drug-induced lupus patients. *Autoimmun Rev*. 2008 May;7(5):376–83. doi: 10.1016/j.autrev.2008.03.003
39. Richardson B. DNA methylation and autoimmune disease. *Clin Immunol*. 2003 Oct;109(1):72–9.
40. Yung R, Powers D, Johnson K, Amento E, Carr D, Laing T, et al. Mechanisms of drug-induced lupus. II. T cells overexpressing lymphocyte function-associated antigen 1 become autoreactive and cause a lupuslike disease in syngeneic mice. *J Clin Invest*. 1996 Jun 15;97(12):2866–71. doi: 10.1172/JCI118743

41. Kaplan MJ, Lu Q, Wu A, Attwood J, Richardson B. Demethylation of promoter regulatory elements contributes to perforin overexpression in CD4+ lupus T cells. *J Immunol*. 2004 Mar 15;172(6):3652–61.
42. Lu Q, Wu A, Richardson BC. Demethylation of the same promoter sequence increases CD70 expression in lupus T cells and T cells treated with lupus-inducing drugs. *J Immunol*. 2005 May 15;174(10):6212–9.
43. Mackay IR, Leskovsek NV, Rose NR. Cell damage and autoimmunity: a critical appraisal. *J Autoimmun*. 2008 Mar;30(1–2):5–11. doi: 10.1016/j.jaut.2007.11.009
44. Lleo A, Selmi C, Invernizzi P, Podda M, Gershwin ME. The consequences of apoptosis in autoimmunity. *J Autoimmun*. 2008 Nov;31(3):257–62. doi: 10.1016/j.jaut.2008.04.009
45. Bingham SJ, Buch MH, Kerr MA, Emery P, Valadão Barcelos AT. Induction of antinuclear antibodies in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and leflunomide. *Arthritis Rheum*. 2004 Dec;50(12):4072–3. doi: 10.1002/art.20617
46. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, Weill B, Kahan A. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Dec;22(6):756–8.
47. Louis M, Rauch J, Armstrong M, Fitzcharles M-A. Induction of autoantibodies during prolonged treatment with infliximab. *J Rheumatol*. 2003 Dec;30(12):2557–62.
48. Charles PJ, Smeenk RJ, De Jong J, Feldmann M, Maini RN. Assessment of antibodies to double-stranded DNA induced in rheumatoid arthritis patients following treatment with infliximab, a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha: findings in open-label and randomized placebo-controlled trials. *Arthritis Rheum*. 2000 Nov;43(11):2383–90. doi: 10.1002/1529-0131(200011)43:11<2383::AID-ANR2>3.0.CO;2-D
49. Eriksson C, Engstrand S, Sundqvist K-G, Rantapää-Dahlqvist S. Autoantibody formation in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF alpha. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64(3):403–7. doi: 10.1136/ard.2004.024182
50. Hess E. Drug-related lupus. *N Engl J Med*. 1988 Jun 2;318(22):1460–2. doi: 10.1056/NEJM198806023182209
51. Norén GN, Orre R, Bate A. A hit-miss model for duplicate detection in the WHO drug safety database. In ACM Press; 2005. p. 459. [accessed 28 Jul 2018] Available from: <http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=1081870.1081923>
52. Lindquist M. VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal*. 2008 Sep;42(5):409–19. doi: 10.1177/009286150804200501
53. Bate A, Lindquist M, Edwards IR, Olsson S, Orre R, Lansner A, et al. A Bayesian neural network method for adverse drug reaction signal generation. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998 Jun;54(4):315–21.
54. Norén GN, Hopstadius J, Bate A. Shrinkage observed-to-expected ratios for robust and transparent large-scale pattern discovery. *Stat Methods Med Res*. 2013 Feb;22(1):57–69. doi: 10.1177/0962280211403604

55. Mertz P, Lebrun-Vignes B, Salem J-E, Arnaud L. Characterizing drug-induced capillary leak syndromes using the World Health Organization Vigibase. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018 Sep 20;0(0). [accessed 21 Sep 2018] Available from: [https://www.jacionline.org/article/S0091-6749\(18\)31330-7/abstract](https://www.jacionline.org/article/S0091-6749(18)31330-7/abstract)
56. Schoonen WM, Thomas SL, Somers EC, Smeeth L, Kim J, Evans S, et al. Do selected drugs increase the risk of lupus? A matched case-control study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 Oct;70(4):588–96. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03733.x
57. Finks SW, Finks AL, Self TH. Hydralazine-induced lupus: maintaining vigilance with increased use in patients with heart failure. *South Med J*. 2006 Jan;99(1):18–22. doi: 10.1097/01.smj.0000197121.12352.19
58. Arnaud L, Fagot J-P, Mathian A, Paita M, Fagot-Campagna A, Amoura Z. Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in France: a 2010 nation-wide population-based study. *Autoimmun Rev*. 2014 Nov;13(11):1082–9. doi: 10.1016/j.autrev.2014.08.034

ATTESTATION SUR L'HONNEUR CONCERNANT LE PLAGIAT

Université

de Strasbourg



Faculté
de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : MERTZ Prénom : PHILIPPE

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A Strasbourg, le 08/11/19

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.