

# Étude multicentrique épidémiologique Nationale

## Vasculopathie induites par le lévamisole/la cocaïne

### I - Titre de l'étude

Étude multicentrique épidémiologique des vasculopathie induites par le lévamisole/la cocaïne

### II - Principaux personnels impliqués

Dr. Kevin CHEVALIER (investigateur principal, Interne en médecine). Service de Médecine Interne, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares d'Ile de France, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), APHP-CUP, Hôpital Cochin, F-75014 Paris, Université de Paris. France. Mail : [kevin.chevalier@aphp.fr](mailto:kevin.chevalier@aphp.fr)

Dr. Alexis REGENT (coordinateur scientifique). Service de Médecine Interne, Centre de Référence des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares d'Ile de France, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), APHP-CUP, Hôpital Cochin, F-75014 Paris, Université de Paris. France. Mail : [alexis.regent@aphp.fr](mailto:alexis.regent@aphp.fr)

### III - Contexte

Le lévamisole est un dérivé de l'imidazothiazole qui a été commercialisé en 1971 aux États-Unis comme agent anthelminthique. En raison de ses propriétés immunomodulatrices, il a également été utilisé pour traiter des affections auto-immunes et/ou systémiques, notamment le syndrome néphrotique, la polyarthrite rhumatoïde et les tumeurs solides. Le lévamisole a été retiré du marché aux États-Unis en 2000 et au Canada en 2003 en raison d'agranulocytose, de vascularites et de leucoencéphalopathies induites par le médicament (1–3). Il est encore utilisé dans des cliniques vétérinaires aux États-Unis et en Amérique du Sud.

Depuis 2003, le lévamisole est également utilisé comme produit de coupe (4) qui bénéficie d'une activité pharmacologique propre en augmentant la libération de norépinéphrine dans les tissus périphériques et de dopamine dans le cerveau, améliorant ainsi la neurotransmission dans le système nerveux central (5,6). Le lévamisole augmente donc les effets de la cocaïne et leur durée (6,7). Ainsi, aux États-Unis, le lévamisole a été détecté dans 70 % de la cocaïne saisie par les douanes en 2009 (8) et jusque dans 88 % des échantillons d'urine des consommateurs

de cocaïne (9,10). En Europe également, le lévamisole a été trouvé dans 83 à 85,3 % des lots de cocaïne (11,12).

Parallèlement, le lévamisole est responsable de cas de vascularite et/ou de vasculopathies thrombotiques notamment lors de la consommation de cocaïne frelatée (13,14). Ces effets indésirables étaient déjà rapportés lors de l'utilisation thérapeutique du lévamisole avec un tableau de purpura et/ou de lésions nécrosantes chez 0,5 à 3% des patients, associées à la détection d'auto-anticorps (anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles [ANCA] et anticorps anti-phospholipides [APL]), qui disparaissaient après le sevrage ou l'interruption du lévamisole (15,16).

Une revue systématique de la littérature sur les vascularites ou autres vasculopathies associées à la prise de lévamisole a été réalisée par notre équipe en 2019 (17). Cent quatre-vingt douze patients étaient alors recueillis. Ils présentaient fréquemment une atteinte cutanée (94,8% des patients), notamment un purpura (68,2% des patients). La présence d'ANCA était retrouvée chez 93,8% des patients avec une double spécificité (anti-myéloperoxydase et anti-protéinase 3) chez 43,2% des patients. Des anticorps APL étaient détectés chez 67,9% des patients. L'évolution était favorable chez une majorité de patients (86,6%) malgré des rechutes fréquentes (28,4%).

Néanmoins, en dehors de cette revue de la littérature il n'existe aucune série de grande taille décrivant une population de patients atteints de vasculopathie induite par le lévamisole. Cette entité est néanmoins un enjeu de santé publique en raison d'une forte hausse de la consommation de cocaïne avec 600 000 usagers réguliers et 2 100 000 expérimentateurs en 2022 en France. Ainsi, 1,6% des 18-64 ans ont consommé de la cocaïne en 2017 contre 0,3% en 2000. La consommation de cocaïne a induit un taux de recours aux urgences estimé de 21,2/100 000 passages en 2022 contre 8,6 en 2010 et 130 décès en France en 2020 (18).

Par ailleurs, la cocaïne elle-même semble avoir un effet sur les vaisseaux, de par son fort pouvoir vasoconstricteur, mais potentiellement aussi via d'autres phénomènes (modification de l'homéostasie des cellules endothéliales, dysfonction plaquettaire, lésions thromboemboliques, ...). (19,20)

Notre étude a donc pour objectif de décrire une large série de patients atteints de vasculopathie/vascularite induite par le lévamisole et/ou la cocaïne.

## **IV – Objectifs**

### **A. Objectif principal**

- Décrire la présentation, l'évolution clinique et le pronostic des patients atteints de vasculopathie induite par le lévamisole et/ou la cocaïne

## **B. Objectifs secondaires**

- Déterminer le profil épidémiologique des atteints de vasculopathie/vascularite induite par le lévamisole seul
- Déterminer le profil épidémiologique des atteints de vasculopathie/vascularite induite par la cocaïne ( $\pm$  coupée au lévamisole)
- Déterminer la présentation clinique, biologique et paraclinique des patients atteints de vasculopathie/vascularite induite par le lévamisole seul
- Déterminer la présentation clinique, biologique et paraclinique des patients atteints de vasculopathie/vascularite induite par la cocaïne ( $\pm$  coupée au lévamisole)
- Déterminer l'efficacité des traitements selon l'obtention ou non d'un sevrage en cocaïne dans l'évolution de la maladie chez ces patients

## **V - Matériel et méthode**

### **A. Design de l'étude**

Étude, rétrospective, observationnelle, multicentrique nationale. Les patients seront recrutés via un appel national à observation via le réseau de la société nationale Français de médecine interne (SNFMI), de la société française de dermatologie (SFD), du groupe Français d'étude des Vascularites (GFEV) et les laboratoires de toxicologie.

### **B. Patients**

#### **Critères d'inclusion :**

- Patients de tout âge (adultes et enfants)
- Ayant une vasculopathie/vascularite induite par la consommation de lévamisole prouvée par dosage (cas certains) et/ou par consommation de cocaïne (cocaïne urinaire ou sur prélèvement capillaire)

#### **Critères d'exclusion :**

- Aucun

### **C. Critères de jugements**

#### **Critère de jugement principal**

- Etude descriptive des caractéristiques épidémiologiques, cliniques et pronostiques

## **Critères de jugements secondaires**

- Caractéristiques cliniques des patients
- Effet des thérapeutiques et du sevrage (s'il est obtenu) sur l'évolution et le pronostic des patients
- Pronostic des patients (rémission, rechutes, séquelles, décès)

## **D. Données recueillies (*Cf questionnaire en annexe*)**

## **E. Méthode de recueil des données**

- Données recueillies via questionnaire puis saisie dans une base de données

## **F. Statistiques**

- Comparaisons des données entre groupes de patients
- Les caractéristiques cliniques / biologiques seront comparées via les tests statistiques usuels (en fonction des effectifs inclus : Fisher/chi2 pour variables qualitatives, et Student/Mann Whitney pour variables quantitatives)

## **VI – Références**

1. Larocque A, Hoffman RS. Levamisole in cocaine: Unexpected news from an old acquaintance. *Clinical Toxicology*. 2012 Apr;50(4):231–41.
2. Williams GT, Johnson SA, Dieppe PA, Huskisson EC. Neutropenia during treatment of rheumatoid arthritis with levamisole. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1978 Aug 1;37(4):366–9.
3. Thompson J, Herbick J, Klassen L, Severson C, Overlin V, Blaschke J, et al. Studies on levamisole--induced agranulocytosis. *Blood*. 1980 Sep 1;56(3):388–96.
4. Auffenberg C, Rosenthal LJ, Dresner N. Levamisole: A Common Cocaine Adulterant with Life-Threatening Side Effects. *Psychosomatics*. 2013 Nov;54(6):590–3.
5. Chang A, Osterloh J, Thomas J. Levamisole: A Dangerous New Cocaine Adulterant. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Sep;88(3):408–11.
6. Raymon LP, Isenschmid DS. The Possible Role of Levamisole in Illicit Cocaine Preparations. *Journal of Analytical Toxicology*. 2009 Nov 1;33(9):620–2.

7. Tallarida CS, Egan E, Alejo GD, Raffa R, Tallarida RJ, Rawls SM. Levamisole and cocaine synergism: A prevalent adulterant enhances cocaine's action in vivo. *Neuropharmacology*. 2014 Apr;79:590–5.
8. Nationwide Public Health Alert Issued Concerning Life-Threatening Risk Posed by Cocaine Laced with Veterinary Anti-Parasite Drug.
9. Buchanan JA. Prevalence of Levamisole in Urine Toxicology Screens Positive for Cocaine in an Inner-City Hospital. *JAMA*. 2011 Apr 27;305(16):1657.
10. Lynch KL, Dominy SS, Graf J, Kral AH. Detection of Levamisole Exposure in Cocaine Users by Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Journal of Analytical Toxicology*. 2011 Apr 1;35(3):176–8.
11. Eiden C, Diot C, Mathieu O, Mallaret M, Peyrière H. Levamisole-Adulterated Cocaine: What about in European Countries? *Journal of Psychoactive Drugs*. 2014 Oct 20;46(5):389–92.
12. Dziadosz M, Klintschar M, Teske J. Letter to the Editor-Consumption of Levamisole in Cocaine Preparations. *J Forensic Sci*. 2015 Mar;60(2):538–538.
13. Espinoza LR, Perez Alamino R. Cocaine-Induced Vasculitis: Clinical and Immunological Spectrum. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 Dec;14(6):532–8.
14. Lee KC, Ladizinski B, Federman DG. Complications Associated With Use of Levamisole-Contaminated Cocaine: An Emerging Public Health Challenge. *Mayo Clinic Proceedings*. 2012 Jun;87(6):581–6.
15. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edefonti A, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *British Journal of Dermatology*. 1999 May 24;140(5):948–51.
16. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatric Nephrology*. 1999 Aug 20;13(7):602–3.
17. Darteviel A, Chaigne B, Moachon L, Grenier F, Dupin N, Guillevin L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019 Apr;48(5):921–6.
18. La cocaïne : un marché en essor - Évolutions et tendances en France (2000-2022).
19. Bachi K, Mani V, Jeyachandran D, Fayad ZA, Goldstein RZ, Alia-Klein N. Vascular disease in cocaine addiction. *Atherosclerosis*. 2017 Jul;262:154–62.
20. Giorgi AD, Fabbian F, Pala M, Bonetti F, Babini I, Bagnaresi I, et al. Cocaine and Acute Vascular Diseases. *Current Drug Abuse Reviews*. 5(2):129–34.

