

De la pratique: un cas d'allergie médicamenteuse sévère

Quand les frontières de l'allergie et de l'auto-immunité s'estompent

Florian Albrecht^a, Bertram Bänziger^b, Oliver Hausmann^c

^a FMH Anästhesiologie, Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern; ^b FMH Intensivmedizin, FMH Anästhesiologie, Engeriedspital und Sonnenhofspital, Lindenhofgruppe, Bern; ^c FMH Allergologie und klinische Immunologie, FMH Innere Medizin, Löwenpraxis und Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern sowie ADR-AC GmbH (Adverse Drug Reaction – Analysis and Consulting) Bern

Chez la patiente présentant une pseudopolyarthrite rhizomélique connue, la corticothérapie au long cours a été interrompue progressivement. Son état s'est de plus en plus dégradé au cours des semaines suivantes; au début, elle ne présentait que de la fièvre et une faiblesse, mais des valeurs inflammatoires augmentées et une éruption cutanée sont apparues par la suite. Plus tard, la patiente a dû être placée en soins intensifs en raison de diarrhées massives et sanglantes. Une recherche passionnante de la cause a alors débuté.

Vignette de cas

Une patiente de 72 ans, atteinte de pseudopolyarthrite rhizomélique connue, de diabète sucré non insulino-dépendant et de goutte, a consulté son médecin de famille en raison d'une fièvre fluctuante et d'une faiblesse générale trois semaines après avoir arrêté progressivement sa corticothérapie continue d'un an. Les analyses de laboratoire ont révélé une CRP élevée et un antibiotique de type quinolone (ciprofloxacine) a été administré face à une suspicion d'infection urinaire. En raison d'une possible insuffisance surrénale associée à l'infection, la patiente a également reçu de la prednisolone 10 mg pendant deux jours.

Deux semaines plus tard, une éruption cutanée prurigineuse est apparue en plus de la fièvre et de la faiblesse. La ciprofloxacine et l'allopurinol, pris depuis près de deux mois, ont été arrêtés par un dermatologue impliqué à titre consultatif en raison d'une suspicion d'exanthème médicamenteux, et une corticothérapie topique a été débutée.

En raison d'une aggravation progressive de l'état général au cours des jours suivants, avec une inappétence marquée et des diarrhées initialement aqueuses puis

Encadré 1: Classification de l'éosinophilie

- Valeur normale: 0–0,3 giga/l;
- éosinophilie légère: 0,5–1,5 giga/l;
- éosinophilie modérée: 1,5–5 giga/l;
- éosinophilie sévère: >5 giga/l [1].

sanglantes, ainsi que des vomissements, la patiente a été adressée à notre service des urgences. Le motif d'hospitalisation mentionné était une suspicion de crise addisonienne ou un sepsis à foyer indéterminé.

Commentaire

A ce moment-là, le diagnostic différentiel est vaste et difficile à établir en ambulatoire. Par ailleurs, le mauvais état général de la patiente nécessitait une hospitalisation. L'hospitalisation était certainement la bonne décision, car la crise addisonienne et le sepsis sont tous deux potentiellement fatals.

Evolution et résultats au service des urgences

A son admission aux urgences, la patiente était afébrile et affaiblie, et elle présentait un exanthème maculo-papuleux (cf. fig. 1) confluent sur l'ensemble du tégument, des signes d'inflammation systémique (hypotension à 90/50 mm Hg, tachycardie à 110/min, fréquence respiratoire à 20/min) et des signes d'excitose, avec un abdomen souple et indolore. Les selles présentaient toujours des traces de sang.

Abréviations

GvHD	graft versus host disease, maladie du greffon contre l'hôte
HLA	human leukocyte antigen, antigène leucocytaire humain
IFN	interféron
IL	interleukine
TTL	test de transformation des lymphocytes

Les analyses de laboratoire ont révélé, outre une légère anémie, une éosinophilie sanguine légère (0,87 giga/l, valeur normale 0–0,3 giga/l; cf. encadré 1), qui a encore augmenté au cours de l'hospitalisation (cf. fig. 2), une absence de leucocytose, mais une CRP de près de 100 mg/l (valeur normale <5), ainsi que des transaminases très élevées et des paramètres de cholestase élevés. La créatinine était également élevée (221 μ mol/l). Une insuffisance surrénale semblait plutôt improbable, étant donné que la patiente présentait un taux basal de cortisol élevé de 991 nmol/l (valeur normale 171–536 nmol/l) et un taux de potassium normal de 4,14 mmol/l (valeur normale 3,5–5,1 mmol/l). L'échographie a montré des segments épaissis de la paroi colique, qui étaient bien compatibles avec une colite. Il n'y avait pas de signes d'une origine post-rénale de l'insuffisance rénale; le foie et les voies biliaires paraissaient normaux.

La radiographie thoracique était sans particularités. Dans l'hypothèse d'une cause infectieuse avec un foyer probablement entéral, une antibiothérapie à large spectre a été initiée. Dans le cadre du diagnostic différentiel, nous avons évoqué une réaction médicamenteuse sévère.

La patiente a été transférée à l'unité de soins intensifs pour la stabilisation de son état et la suite du traitement.

Commentaire

- Pour évaluer la sévérité d'une infection, le Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment Score (qSOFA) est aujourd'hui fréquemment utilisé. Les patients qui remplissent au moins deux des trois critères qSOFA suivants ont un risque accru de mortalité hospitalière:
- Fréquence respiratoire ≥ 22 /min;
- Conscience altérée (Glasgow Coma Score <15);
- Pression artérielle systolique ≤ 100 mm Hg.

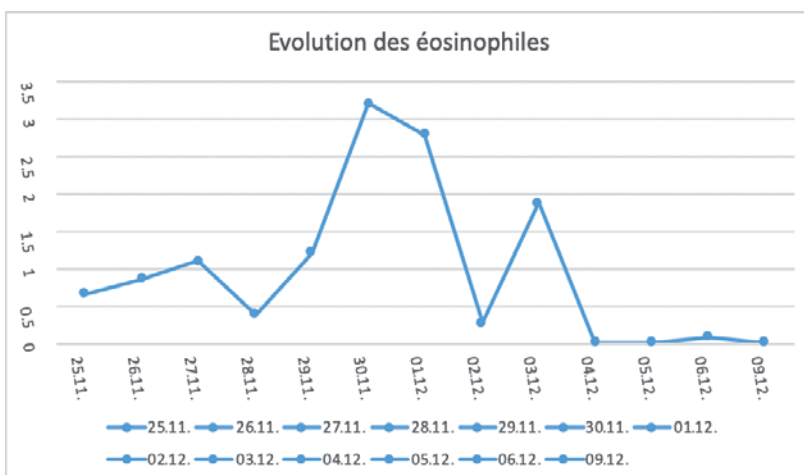


Figure 2: Evolution de l'éosinophilie sanguine chez la patiente.



Figure 1: Photo prise à l'unité de soins intensifs. Photo: Florian Albrecht.

Chez notre patiente, seul un des trois critères était rempli, à savoir des valeurs de pression artérielle systolique <100 mm Hg, et la probabilité d'une issue défavorable était donc plutôt faible.

Les valeurs hépatiques et rénales élevées ainsi que l'instabilité circulatoire étaient toutefois un signe clair de dysfonctionnement organique au sens d'une atteinte multiviscérale dans le cadre d'une maladie critique; un traitement médical intensif était donc indiqué. La valeur de créatinine 2 à 3 fois supérieure à la norme correspond dans ce cas à une insuffisance rénale de stade 2 de la classification AKIN (Acute Kidney Injury Network). Une cause post-rénale ayant été exclue par échographie, les pertes continues de liquide dues aux diarrhées rendaient une cause pré-rénale hautement probable.

La constellation d'une éosinophilie sanguine sans leucocytose et d'une CRP nettement élevée rendait toutefois improbable une infection bactérienne comme cause unique. Le nombre d'éosinophiles dans le sang est habituellement proche de zéro pendant la phase infectieuse aiguë. Un consilium allergologique complémentaire a donc eu lieu.

Evolution et résultats à l'unité de soins intensifs

Le consilium allergologique a finalement permis de poser le diagnostic de syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Les princi-

paux éléments ayant aiguillé le diagnostic étaient l'exanthème, l'éosinophilie sanguine et la prise d'allo-purinol, un médicament typiquement responsable du syndrome DRESS.

Sur le plan thérapeutique, tous les médicaments non vitaux ont été arrêtés et des corticoïdes à dose élevée ont été administrés; seule une perfusion de base de Ringer lactate a été maintenue. La thromboprophylaxie a initialement fait appel à de l'héparine de bas poids moléculaire; par la suite, nous sommes passés à une thromboprophylaxie mécanique par bas de contention.

L'administration de corticoïdes à dose élevée a entraîné une décompensation diabétique dans le cadre du diabète sucré de type 2 préexistant, avec la nécessité par la suite d'une insulinothérapie en schéma basal/bolus. L'insuline glargine (Lantus®) a été délibérément choisie comme insuline basale, car un effet de stimulation de l'éosinophilie a été décrit pour l'insuline détémir (Levemir®).

Tous les systèmes d'organes ont été surveillés, car une défaillance organique aiguë ne peut être exclue dans les premières semaines en cas de syndrome DRESS.

Encadré 2: Diagnostics différentiels d'un syndrome DRESS, liste non exhaustive

- Mononucléose infectieuse;
- Infection virale ou bactérienne généralisée;
- Syndrome de choc toxique;
- Lupus érythémateux induit par des médicaments;
- Rougeole.

L'insuffisance rénale initiale s'est rétablie en quelques jours après une réplétion volémique et un traitement vasoactif de relais.

Les segments épaissis de la paroi colique objectivés lors des échographies répétées étaient l'un des symptômes concomitants du syndrome DRESS. Malgré la disparition de la diarrhée sanglante, une transfusion de concentré érythrocytaire a été nécessaire par la suite en raison de la progression de l'anémie.

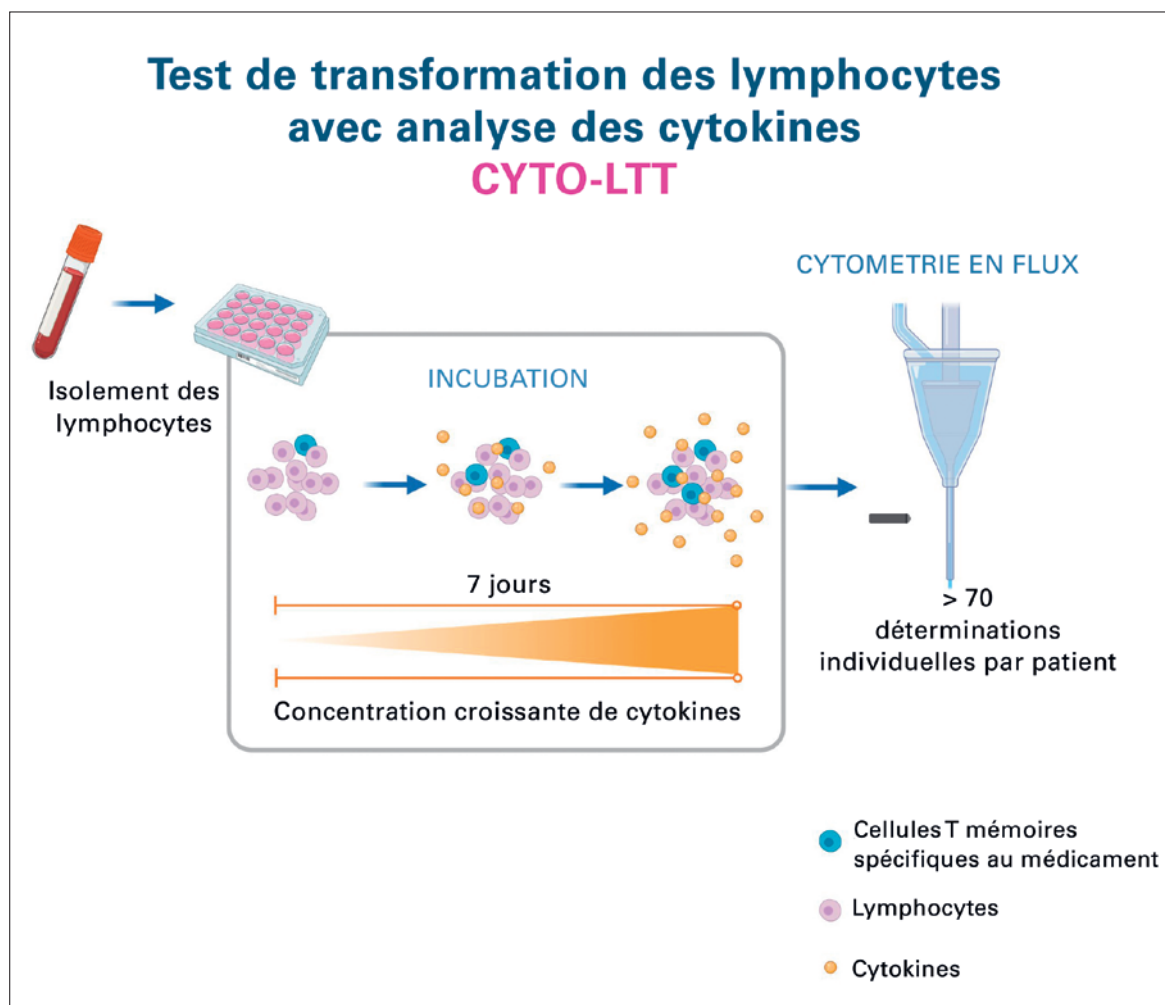


Figure 3: © ADR-AC GmbH Bern.

Les contrôles de laboratoire ont d'abord révélé une nette augmentation des transaminases, suivie d'une augmentation prononcée des paramètres de cholestase. La bilirubine totale a atteint un maximum de 187,6 µmol/l.

Bien que l'atteinte hépatique soit expliquée de manière plausible par le syndrome DRESS, nous avons procédé à l'exclusion d'une hépatite virale et d'une hépatite herpétique. Des échographies répétées du foie et des voies biliaires ont également été réalisées afin d'exclure tout problème supplémentaire lié à des calculs. Elles ont montré de façon répétitive des voies biliaires extrahépatiques fines, une vésicule biliaire non dilatée avec un calcul douteux et une paroi légèrement épaissie, qui peut être interprétée comme une atteinte inflammatoire dans le cadre du diagnostic principal.

Après onze jours, la patiente a pu être transférée dans le service normal.

Commentaire

L'arrêt de tous les médicaments possibles semble être un traitement simple, mais est loin d'être facile à mettre en œuvre dans une unité de soins intensifs. Ne pas administrer de perfusion de base ou de thromboprophylaxie médicamenteuse malgré la surveillance intensive des paramètres vitaux et le monitoring des fonctions organiques n'est pas chose courante et doit être respecté par l'équipe avec la même discipline que les régimes thérapeutiques complexes comprenant une multitude de médicaments.

Diagnostic

Syndrome DRESS, le plus probablement induit par l'allopurinol; pour les autres diagnostics différentiels envisagés, cf. encadré 2.

Commentaire

Les allergies médicamenteuses surviennent généralement de manière inattendue et ne sont pas toujours identifiables en tant que telles au premier abord. Le syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est une forme d'allergie médicamenteuse rare, mais potentiellement fatale [2]. Il se caractérise par une activation excessive et incontrôlée des lymphocytes T et, consécutivement, des granulocytes éosinophiles. Ces derniers s'infiltrent non seulement dans la peau, où ils provoquent un exanthème maculo-papuleux confluent, mais aussi dans les organes internes, en particulier le foie. Outre la clinique, le diagnostic repose sur la mise en évidence de lymphocytes activés, d'une éosinophilie généralement légère à modérée et d'une augmentation des valeurs hépatiques dans le sang périphérique. D'autres organes peuvent cependant également être atteints (intestins, poumons, reins, pancréas). Il n'est pas rare que les symptômes au début souvent non spécifiques (exanthème,

fièvre et lymphadénopathie) et les anomalies de laboratoire (éosinophilie sanguine, augmentation des valeurs hépatiques) n'apparaissent qu'après plusieurs semaines de traitement médicamenteux.

Evolution ultérieure

L'arrêt progressif des corticoïdes n'a été possible que de manière très tardive, car même dans les mois qui ont suivi, la patiente a présenté de façon récurrente des flambées de l'éosinophilie sanguine (cf. fig. 2) et de l'hépatite cholestatique typique du syndrome DRESS. Cette évolution prolongée, qui n'est pas atypique, complique le traitement d'un syndrome DRESS dans la pratique clinique. Elle est difficile à comprendre et entraîne des interrogations fréquentes.

La durée totale d'hospitalisation de 25 jours était plus longue que la moyenne. La médication de sortie consistait uniquement en des corticoïdes p.o. et en une insulinothérapie s.c. en schéma basal/bolus. Les éosinophiles, les transaminases, la bilirubine et l'INR ont été régulièrement contrôlés après la sortie de l'hôpital en tant que paramètres de suivi.

Encadré 3: Diagnostic de laboratoire dans l'allergie médicamenteuse

Le diagnostic de l'allergie médicamenteuse repose généralement sur une anamnèse détaillée, des tests cutanés et, si nécessaire, un test de provocation. Dans les formes sévères d'allergie médicamenteuse, comme dans le cas décrit, les tests cutanés et la provocation ne sont pas possibles en raison du risque de récurrence. Il s'avère donc utile de procéder à des examens de laboratoire complémentaires dans le cadre du bilan diagnostique de l'allergie médicamenteuse. Ces tests sont réalisés sur des cellules vivantes, en l'occurrence des lymphocytes (test de transformation des lymphocytes, TTL, cf. fig. 3). A cet effet, les lymphocytes et les monocytes sont isolés à partir du sang total du patient, puis cultivés pendant 7 jours dans un incubateur après l'ajout de l'agent déclencheur présumé; la concentration des différents médiateurs détectables (IL-5, IL-13, IFN γ, granzyme B et granulysine) est ensuite mesurée dans le surnageant de la culture cellulaire. La combinaison de toutes les méthodes de test (test cutané, analyses de laboratoire, éventuellement test de provocation) permet d'identifier l'agent déclencheur d'une allergie médicamenteuse dans env. 70% des cas et de trouver une alternative thérapeutique sûre.

Bilan allergologique

En raison de la sévérité de la réaction initiale, un bilan de laboratoire a directement été effectué six semaines après le rétablissement complet des altérations cutanées (cf. encadré 3). Nous avons volontairement décidé de ne pas réaliser de test cutané en raison du risque de réactivation de la maladie. Le test de transformation des lymphocytes (TTL) a montré une nette augmentation de la prolifération des lymphocytes après l'ajout d'oxypurinol, le principal métabolite de l'allopurinol, et une absence de réaction à la ciprofloxacine comme déclencheur alternatif possible. La suspicion clinique a donc pu être confirmée et la patiente doit depuis lors s'abstenir strictement de prendre de l'allopurinol. Les alternatives thérapeutiques à la réduction médicamenteuse de l'acide urique sont d'une part le fébuxostat, un inhibiteur sélectif de la xanthine oxydase, et d'autre part les uricosuriques, tels que le probénécide ou le losartan.

Commentaire

Un nombre limité de médicaments sont responsables de la majorité des cas de syndrome DRESS (cf. encadré 4). Tous les médecins cliniciens devraient les connaître. Plus de la moitié des cas de syndrome DRESS sont dus à des antiépileptiques, à des sulfamides et à l'allopurinol. L'arrêt rapide de ces médicaments, ainsi que de tous les médicaments non vitaux, peut être salvateur, mais nécessite une certaine force de persuasion et de la fermeté vis-à-vis des collègues d'autres spécialités qui suivent le patient. Cela concerne surtout les patients gravement malades en soins intensifs. Une corticothérapie systémique complémentaire est souvent utilisée, même si elle est moins déterminante pour l'évolution que l'arrêt des autres médicaments.

Contexte allergologique

Dans le cadre du bilan allergologique, les analyses de laboratoire précèdent les tests cutanés dans les cas de formes sévères systémiques d'allergie médicamenteuse afin d'éviter une recrudescence des symptômes due à la faible quantité de médicament injectée dans la peau. Les tests cutanés et éventuellement un test de provocation en ouvert consécutif permettent ensuite de vérifier la tolérance des alternatives thérapeutiques possibles.

Ces dernières années, il est apparu clairement que le syndrome DRESS et d'autres formes d'allergies médicamenteuses sévères (par ex. syndrome de Stevens-Johnson ou nécrolyse épidermique toxique) reposent sur une prédisposition génétique, qui ne devient manifeste qu'après le contact avec le déclencheur correspondant et peut ainsi expliquer le «palmarès» des déclen-

cheurs les plus fréquents. Certaines caractéristiques tissulaires (antigène leucocytaire humain, HLA) ainsi que les récepteurs hautement variables des cellules T peuvent être les structures cibles pour la liaison directe du médicament et conduire à l'activation de cette «synapse immunologique» importante à partir du récepteur des cellules T et de la molécule HLA. Cela explique la forte réponse immunitaire incontrôlée aux conséquences parfois létales, car la combinaison du médicament et de la molécule propre à l'organisme est reconnue comme étrangère et déclenche une forte réaction («allo») immunitaire. La similitude clinique avec les symptômes connus en médecine transplantatoire (Graft versus Host Disease, GvHD) est frappante. Les deux formes de réaction reposent sur l'activation des cellules T, qui reconnaissent les «allo»-structures HLA étrangères [3]. Comme certains variants HLA prédisposent à des allergies sévères à certains médicaments, il est toutefois possible de les prédire et donc de les éviter. L'exemple le plus frappant est celui de l'abacavir, un virostatique utilisé pour le traitement et le contrôle de l'infection par le VIH, qui se lie exclusivement à l'allèle HLA B*57.01 et peut ainsi déclencher une réaction immunitaire. Depuis qu'un test de dépistage de cet allèle HLA est systématiquement effectué avant l'initiation d'un traitement par abacavir, les formes sévères d'allergie médicamenteuse à cette substance ont de facto disparu – un grand succès de la médecine personnalisée et un bon exemple de transposition réussie de la recherche fondamentale à la pratique clinique quotidienne [4].

Encadré 4: Médicaments les plus fréquemment à l'origine d'un syndrome DRESS (liste non exhaustive)

- Carbamazépine
- Phénytoïne
- Phénobarbital
- Zonisamide
- Lamotrigine
- Allopurinol
- Minocycline
- Dapsone
- Sulfasalazine
- Sulfaméthoxazole
- Mexilétine
- Abacavir
- Névirapine

Conclusion

Le syndrome DRESS survient typiquement trois semaines à trois mois après le début du traitement médicamenteux ou l'augmentation de la dose (antiépileptiques). Le médicament déclencheur peut donc déjà avoir été arrêté au moment où les symptômes apparaissent. Cela montre bien à quel point le diagnostic peut être difficile à établir dans certains cas. Un exanthème avec fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques et hépatite, associé à une éosinophilie sanguine (non typique pour les infections aiguës), doivent amener le clinicien à penser à une allergie médicamenteuse au sens large et à un syndrome DRESS au sens étroit [5].

Une réactivation de l'herpès est souvent observée après 4–6 semaines. Dans la mesure du possible, celle-ci ne devrait pas être traitée par virostatiques, car cela risque d'entraîner une recrudescence des symptômes initiaux (voir ci-dessous). Des décès ont également été rapportés dans ce contexte [6].

Un aspect problématique du syndrome DRESS, qui est irritant pour le médecin traitant, est la récurrence des symptômes et des anomalies de laboratoire pendant des semaines ou des mois, malgré l'interruption du médicament responsable: il n'est pas rare que ceux-ci soient déclenchés par l'administration de nouveaux médicaments (souvent des antibiotiques, des antipyrétiques ou des virostatiques). Le système immunitaire hyperactif pendant la phase aiguë du syndrome DRESS peut également être réactivé par d'autres médicaments sans rapport avec l'agent déclencheur, ce qui entraîne

une rechute clinique, appelée «flare-up reaction» [7, 8]. Il n'est pas nécessaire qu'il y ait une véritable sensibilisation à la deuxième substance. Cependant, on observe par la suite une incidence accrue d'autres allergies médicamenteuses à des substances structurellement non apparentées (multiple drug hypersensitivity) se manifestant tout à fait différemment (exanthème vésiculeux, etc.), ainsi que le développement de maladies auto-immunes. Dans la phase aiguë et de rétablissement de cette forme sévère d'allergie médicamenteuse, la retenue thérapeutique est donc primordiale. Tous les cas d'allergie médicamenteuse sévère doivent faire l'objet d'un bilan allergologique après le rétablissement, afin de pouvoir définir les facteurs déclenchants et les alternatives thérapeutiques sûres possibles. Ce faisant, il convient de veiller à ce que l'intervalle soit suffisamment long (>4 semaines et idéalement <12 mois après la disparition des symptômes). Les résultats du bilan allergologique doivent être facilement accessibles à d'autres collègues, à tout moment, sous la forme d'un passeport d'allergie. Entre-temps, il existe, en plus du format papier classique, une version électronique de ce document important, développée par le Centre d'Allergie Suisse (<https://www.aha.ch/centre-allergie-suisse/acces-pour-professionnels-infos-cours/medecine-et-soins/passeports-urgence/passeport-allergie>). D'autres informations à l'attention des patients sur le thème de l'allergie aux médicaments se trouvent également sur ce site internet.

Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Références

- Steiner U, Rüfer A, Fricker M, Helbling A. Schweiz Med Forum. 2015;15(46):1074–8.
- Pichler W, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C, Helbling A. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) Eine schwere, oft verkannte Medikamentenallergie. Schweiz Med Forum. 2011;11(48):879–84.
- Pichler WJ, Hausmann O. Classification of Drug Hypersensitivity into Allergic, p-I, and Pseudo-Allergic Forms. Int Arch Allergy Immunol. 2016;171(3–4):166–79.
- Martin MA, Kroetz DL. Abacavir pharmacogenetic s – from initial reports to standard of care. Pharmacotherapy. 2013;33(7):765–75.
- Scherer Hofmeier K, Bircher AJ. Arzneimittelallergien: klinische Präsentation und Warnzeichen. Ther Umsch. 2015;72(11–12):729–36.
- Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Pichler WJ. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation. Am J Transplant. 2009;9(9):2197–202.
- Jörg-Walther L, Schnyder B, Helbling A, Helsing K, Schüller A, Wochner A, Pichler W. Flare-up reactions in severe drug hypersensitivity: infection or ongoing T-cell hyperresponsiveness. Clin Case Rep. 2015;3(10):798–801.
- Jörg L, Helbling A, Yerly D, Pichler W. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Clin Transl Allergy. 2020;10:52.

Florian Albrecht
Klinik für Anästhesie,
Intensivmedizin und
Schmerztherapie, KAISS
Hirslanden Klinik St. Anna
St. Anna-Strasse 32
CH-6006 Luzern
florian.albrecht[at]
hirslanden.ch

Take-home message

- Le syndrome DRESS est une allergie médicamenteuse rare et potentiellement fatale.
- Les antiépileptiques, les sulfamides et l'allopurinol en sont les déclencheurs les plus fréquents.
- La période de latence est typiquement de trois semaines à trois mois après le début du médicament ou l'augmentation de la dose.
- Les symptômes cardinaux sont l'exanthème, la fièvre, le gonflement des ganglions lymphatiques, l'hépatite et l'éosinophilie sanguine. Les dysfonctionnements d'organes (foie, reins, poumons) doivent être surveillés.
- L'arrêt de tous les médicaments non vitaux est l'étape thérapeutique décisive et est plus important que la corticothérapie systémique.
- Un bilan allergologique est obligatoire après le rétablissement (déclencheur? alternative sûre?).
- Un passeport d'allergie (écrit, électronique) doit être établi rapidement pour le patient.
- La prédisposition génétique joue un rôle dans la survenue du syndrome DRESS (association HLA, principe clé-serrure).