

Syndrome DRESS fatal chez une patiente jeune

Myocardite éosinophilique nécrosante fulminante consécutive à un traitement de l'acné par minocycline

Flurina Gartmann-Elvedi^a, médecin diplômée; Prof. Dr méd. Adrian Schmassmann^b^a ArztpraxisCentral, Sursee, ^b Medizinische Klinik, Luzerner Kantonsspital Sursee

Vous trouverez l'éditorial
relatif à cet article à
la page 435 de ce numéro.

Contexte

Nous rapportons le cas d'une patiente de 26 ans, qui a été traitée pour de l'acné par la tétracycline minocycline. Elle a par la suite développé un syndrome DRESS («drug rash with eosinophilia and systemic symptoms») – autrefois également appelé «syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse» –, qui a bien répondu sur le plan clinique à un traitement de quatre semaines par prednisolone. Après l'arrêt de la prednisolone, la patiente a à nouveau été en proie à de la fièvre avec éosinophilie, ainsi qu'à une insuffisance respiratoire et cardiovasculaire sévère. Après un bon succès du traitement par prednisolone, antibiotiques et mesures de médecine intensive, la patiente a été victime d'une fibrillation ventriculaire 14 jours plus tard, à l'hôpital.

Après une réanimation réussie, une fonction ventriculaire gauche fortement limitée a été constatée, et le diagnostic de myocardite éosinophilique (ME) nécrosante a été posé. Une transplantation cardiaque a été réalisée en urgence. Malheureusement, la patiente a par la suite été victime de multiples infarctus cérébraux sévères d'origine embolique, auxquels elle a finalement succombé sous traitement de confort.

Le syndrome DRESS et la ME nécrosante sont des maladies rares dont l'issue est potentiellement fatale. A la fois les médecins de famille et les médecins hospitaliers devraient connaître ces affections, car une sélection prudente des médicaments et la pose rapide du diagnostic peuvent permettre d'éviter des évolutions défavorables.

Présentation du cas

Première manifestation avec hospitalisation

Anamnèse

La femme de 26 ans s'est présentée chez le médecin de famille en raison d'acné faciale et elle a alors été traitée par la tétracycline minocycline. Deux à trois semaines

plus tard, de la fièvre, des douleurs au niveau du cou et de la nuque, une éruption cutanée et un gonflement du visage sont survenus. Elle a alors été adressée à la clinique médicale de l'hôpital cantonal de Lucerne à Sursee.

Statut et résultats

Lors de l'admission à l'hôpital, la patiente fébrile (38 °C) était dans un état général nettement diminué et dans un état nutritionnel de type «mince». Un palais rouge, des amygdales enflées, ainsi qu'une lymphadénopathie cervicale, submandibulaire et rétro- et pré-auriculaire ont été constatés; de plus, elle présentait un exanthème maculo-papuleux avec de petites taches confluentes au niveau du visage et du tronc, sans atteinte des extrémités.

L'analyse de laboratoire a révélé les résultats suivants: leucocytes 11,3 G/l, éosinophiles 1,26 G/l, lymphocytes 3,95 G/l, CRP 19,7 mg/l, GPT 137, GOT 73, gGT 87, phosphatase alcaline 140 et LDH 949 U/l. L'électrocardiogramme (ECG) était sans particularités. Un examen microbiologique intensif à la recherche d'une infection virale active s'est révélé négatif.

Diagnostic et traitement

En raison de l'exposition médicamenteuse préalable, de la fièvre, de l'exanthème maculo-papuleux, de l'atteinte hépatique, de l'éosinophilie et de la lymphocytose avec des lymphocytes en partie atypiques, un syndrome DRESS a été diagnostiqué et un traitement par prednisolone a été initié.

Evolution

Sous traitement par 50 mg de prednisolone par jour, la patiente n'a plus présenté de symptômes en l'espace de quatre jours, et les valeurs de laboratoire se sont normalisées, de sorte que la patiente a pu quitter l'hôpital le huitième jour d'hospitalisation (fig. 1). Un contrôle de suivi dermatologique ambulatoire a été organisé; lors de ce contrôle, la patiente était asymptomatique,



Flurina Gartmann-Elvedi

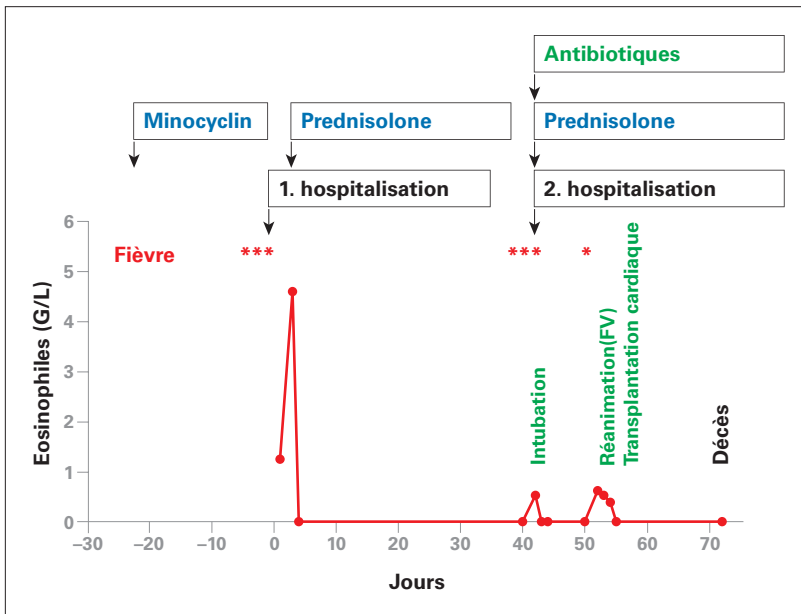


Figure 1: Déroulement temporel des événements. Lors de la première hospitalisation, la patiente présentait un syndrome DRESS typique avec fièvre et éosinophilie, avec une régression rapide des anomalies sous traitement par prednisolone. Après l'arrêt du traitement par prednisolone d'environ cinq semaines, la patiente a présenté une récurrence avec fièvre, éosinophilie et insuffisance respiratoire avec intubation. Après une nouvelle amélioration, le traitement par prednisolone a été légèrement réduit et la patiente a alors à nouveau développé de la fièvre avec une éosinophilie et finalement une fibrillation ventriculaire inattendue avec réanimation, qui s'est soldée par une issue fatale. Chaque détérioration de la maladie était précédée d'une élévation des éosinophiles dans le sang et de fièvre.

si bien qu'après quatre semaines, le traitement par prednisolone a été diminué progressivement sur une période de dix jours, puis arrêté.

Récidive avec deuxième hospitalisation

Deux jours après l'arrêt du traitement par prednisolone, la patiente a développé de la fièvre, des frissons et une toux, et elle a à nouveau été hospitalisée en urgence.

Statut

Fièvre 37,8 °C, pression artérielle 108/77 mm Hg, pouls 86/min, statut cardiaque sans particularités, râles humides au niveau basal des deux côtés.

Laboratoire: leucocytes 14,2 G/L, éosinophiles 0,5 G/L, CRP 116 mg U/L, GPT 48 U/L et LDH 641 U/L; pO₂: 11,1 kP (sous 2l d'O₂), pCO₂ 3,19 kP, excès de base -8,0. Un examen microbiologique intensif à la recherche d'une infection virale active (y compris tous les virus de l'herpès) s'est à nouveau révélé négatif.

Sur le plan radiologique, aucun infiltrat certain n'a été constaté, mais il y avait toutefois de faibles épanchements pleuraux et interlobaires (fig. 2A). L'ECG était sans particularités.

Traitement

En raison d'une suspicion de récurrence de syndrome DRESS et de pneumonie, un nouveau traitement par prednisolone (50 mg par jour), tazobactam/pipéracilline et lévofloxacine a été initié. Par la suite, la patiente a développé une hypotension et une tachycardie et elle a donc été transférée à l'unité de soins intensifs.

Evolution

A l'unité de soins intensifs, la circulation a pu être stabilisée sous thérapie liquidienne. La tomographie thoracique réalisée le deuxième jour d'hospitalisation a montré un infiltrat du côté gauche, ainsi que des épanchements pleuraux et péricardiques modérés (fig. 2B). Suite à une détérioration respiratoire, la patiente a été intubée et placée sous ventilation mécanique en raison d'une suspicion de syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), et un traitement par catécholamines a été initié. La radiographie conventionnelle a désormais révélé des infiltrats et des épanchements pleuraux, ainsi qu'une possible redistribution baso-apicale (fig. 2C). Une bronchoscopie avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) n'a pas révélé de résultats concluants. Sous le traitement mentionné ci-dessus, y compris diurétiques, l'insuffisance respiratoire s'est améliorée, si bien que la patiente a pu être extubée après deux jours de ventilation mécanique.

Après un traitement de huit jours à l'unité de soins intensifs, la patiente a pu être re-transférée dans son service de départ, où la dose de prednisolone a été réduite à 30 mg par jour. Après une évolution initialement favorable, la patiente a développé à partir du 12^e jour d'hospitalisation de la fièvre, une légère éosinophilie et une élévation de la CRP, suite à quoi la dose de prednisolone a été augmentée à 50 mg par jour (fig. 1).

Le 14^e jour d'hospitalisation, un arrêt circulatoire soudain avec fibrillation ventriculaire est survenu de façon inattendue, et la patiente a été immédiatement réanimée. Après plusieurs défibrillations, elle a été transférée sous conditions de réanimation au laboratoire de cathétérisme cardiaque de l'hôpital cantonal de Lucerne. La patiente y a été placée sous oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) et une coronarographie a été réalisée, montrant des artères coronaires intactes. L'échocardiographie a révélé une fonction ventriculaire gauche fortement limitée.

La patiente a été transférée à l'hôpital universitaire de Berne. Une biopsie myocardique a montré une ME nécrasante sévère, de sorte qu'une transplantation cardiaque a été réalisée en urgence. Des examens supplémentaires ont révélé des lésions cérébrales sévères, dues à de multiples embolies cérébrales. En raison du

pronostic désormais critique, la patiente a été placée sous traitement de confort et est décédée.

Les proches ont refusé une autopsie. Le cas a été signalé à Swissmedic et les médecins de Suisse ont été infor-

més de cet événement. Il a été recommandé d'être particulièrement attentif à la survenue d'un syndrome DRESS en cas de traitement par minocycline.

Discussion

La ME nécrasante aiguë est l'une des formes les plus graves de ME et elle est associée à une mortalité de plus de 50%. La durée de survie moyenne est inférieure à quatre jours; les patients décèdent d'arythmies ou d'un choc cardiogénique. La plupart des ME nécrasantes sont uniquement diagnostiquées à l'autopsie [1, 2]. L'infiltration éosinophilique du myocarde entraîne la libération de granulations toxiques à effet pro-inflammatoire avec de nombreux lymphocytes et macrophages, ainsi que la libération de radicaux libres, ce qui aboutit finalement à une dysfonction des mitochondries, à une lésion des myocytes et à une nécrose (fig. 3).

La ME peut soit être idiopathique, soit survenir dans le cadre d'un syndrome DRESS, de tumeurs malignes, d'un syndrome d'hyperéosinophilie, d'une granulomatose éosinophilique avec polyangéite ou encore d'infections parasitaires. Différents médicaments, tels que les antibiotiques (en particulier sulfonamides et minocycline), certains antiépileptiques et divers autres médicaments, peuvent déclencher une ME (avec ou sans syndrome DRESS) [2].

En raison des manifestations cliniques impressionnantes, avec des valeurs de laboratoire clairement pathologiques et une constellation typique, le diagnostic de syndrome DRESS a pu être rapidement posé chez notre patiente (tab. 1) [3]. La minocycline a été interrompue et une corticothérapie a été mise en œuvre, ce qui conduit souvent à une nette amélioration des symptômes. Toute-

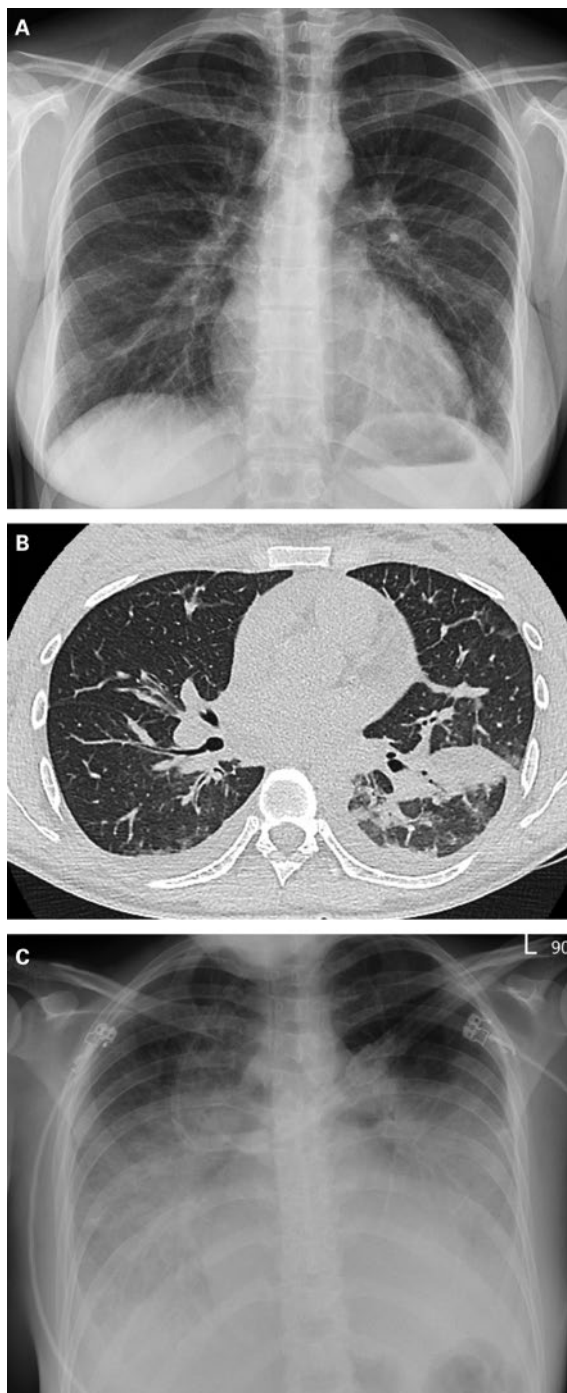


Figure 2: Anomalies au moment de la récurrence du DRESS lors de la deuxième hospitalisation avec insuffisance respiratoire et cardiovasculaire: **A)** Epanchements pleuraux discrets prédominants du côté gauche et interlobaires le jour de l'admission. **B)** Tomodensitométrie thoracique le deuxième jour d'hospitalisation: infiltrat dans le lobe inférieur gauche, ainsi que léger épanchement pleural et péricardique. **C)** Infiltrats et inondation lors du troisième jour d'hospitalisation, cliché réalisé au lit.

Tableau 1: Caractéristiques démographiques, caractéristiques cliniques, valeurs de laboratoire et traitement en cas de syndrome DRESS [3].

Age (années, moyenne +/- écart-type)	40,7 +/- 21 (0,1–84)
Sexe	H 53%, F 47%
Début (semaines, moyenne +/- écart-type)	3,9 +/- 2,3 (0,5–16)
Eruption cutanée	97%
Pathologie hépatique	94%
Eosinophilie (>0,7 G/l)	66%
Fièvre (>38,5 °C)	64%
Lymphadénopathie	56%
Infection par l'herpèsvirus humain 6	41%
Lymphocytes atypiques	27%
Reins	8%
Poumons	5%
Système nerveux central	2%
Cœur	2%
Corticothérapie	78%
Immunoglobulines intraveineuses	9%

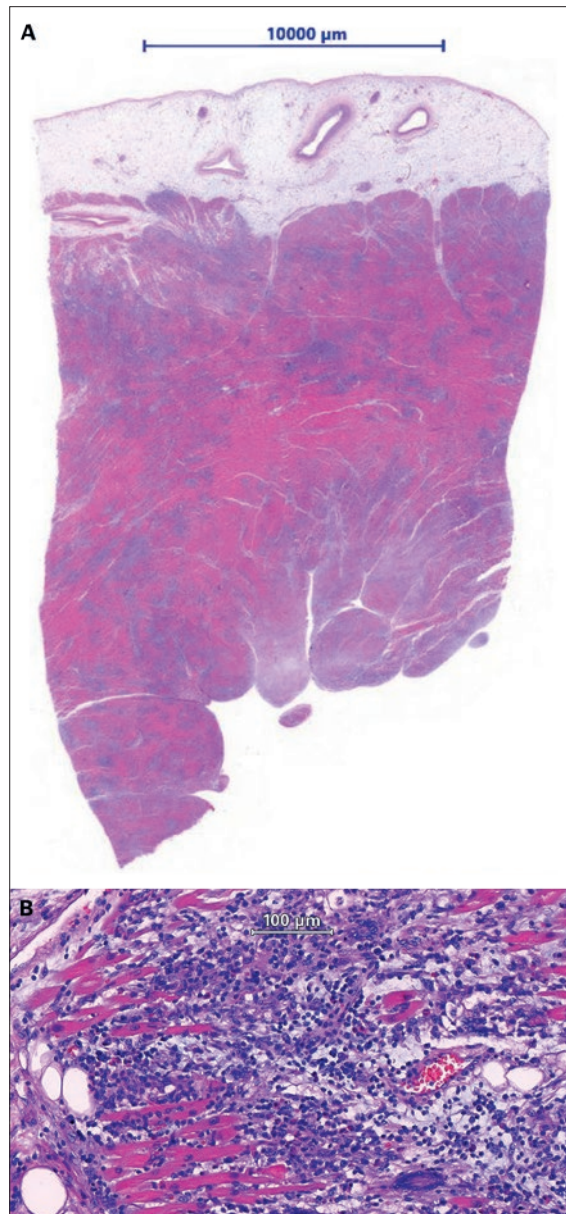


Figure 3: Résultats histologiques pour le cœur retiré lors de la transplantation cardiaque. **A)** Vue d'ensemble d'un fragment myocardique transmural (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine). En haut sur l'image, on aperçoit le tissu adipeux épicardique avec les artères coronaires normales ou plus précisément leur extrémité. La vue d'ensemble révèle des zones de forte densité cellulaire (en bleu) sous forme de taches, qui correspondent à des infiltrats inflammatoires. **B)** Vue détaillée du myocarde (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) avec nécrose évidente et réaction d'élimination des cellules nécrotiques du myocarde (avant tout au milieu de l'image) avec infiltrats inflammatoires à cellules mixtes composés principalement de lymphocytes, en partie de macrophages (avec formation de cellules géantes isolées) et d'une quantité variable de granulocytes éosinophiles. Une caractéristique typique de la myocardite éosinophilique est l'infiltrat inflammatoire de cellules mononuclées mixtes avec une quantité variable de granulocytes éosinophiles.

fois, le système immunitaire reste surstimulé durant plusieurs mois et outre l'hypersensibilité au médicament initial, des réactions allergiques supplémentaires à d'autres médicaments peuvent alors aussi survenir. Il n'est pas rare que les patients avec syndrome DRESS sévère soient sensibilisés à plusieurs médicaments. Dans ce contexte, il s'agit d'une allergie vraie de type IV avec sensibilisation par les cellules T. La mortalité associée au syndrome DRESS s'élève à environ 10% et est avant tout imputable à des atteintes d'organes internes (hépatite, néphrite et rarement, myocardite) [3].

Contrairement au syndrome DRESS, les signes précoces de la ME sont nettement plus discrets. Qui plus est, il s'agit d'une maladie rare, qui n'est dès lors pas toujours envisagée dans le cadre du diagnostic différentiel. En raison de l'absence de douleurs thoraciques, d'un ECG au repos normal et de l'absence d'arythmies, une maladie cardiaque n'a pas été suspectée chez notre patiente. L'évolution favorable après l'extubation a induit un faux sentiment de sécurité et d'assurance, si bien qu'une échocardiographie n'a malheureusement pas été réalisée initialement.

L'enseignement à tirer de ce cas est que face à tout syndrome DRESS, une échocardiographie doit être réalisée lors de la pose du diagnostic et ultérieurement. En fonction de la méthode d'examen, une atteinte cardiaque est retrouvée dans 2–20% des cas. Une anomalie cardiaque clinique, des valeurs élevées de créatine phosphokinase, de troponines ou de «brain natriuretic peptide» (BNP), un ECG au repos pathologique ou des arythmies, ainsi que des signes d'insuffisance cardiaque au niveau thoracique doivent toujours faire l'objet d'investigations supplémentaires. L'échocardiographie est un examen de dépistage approprié, permettant de mettre en évidence une dysfonction ventriculaire gauche, une pathologie myocardique ou un épanchement péricardique. L'examen de référence pour la ME est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiaque, complétée par une biopsie myocardique. En raison de l'atteinte myocardique souvent irrégulière en cas de ME, le résultat de la biopsie est uniquement exploitable en cas de diagnostic univoque de ME; une biopsie myocardique négative n'exclut pas une ME [4]. Le fait que 25% des ME surviennent sans éosinophilie périphérique complique la pose d'un diagnostic précoce. La mortalité de la ME dépend de la manifestation clinique, du résultat de l'échocardiographie et de la population de patients, avec un taux de mortalité de l'ordre de 30–40% en cas de corticothérapie précoce avec traitement de soutien optimal et de >70% en l'absence de corticothérapie.

Les corticostéroïdes sont considérés comme le traitement de choix de la ME, à la fois des doses faibles

Correspondance:

Prof. Dr méd.

Adrian Schmassmann

Luzerner Kantonsspital

Sursee

Spitalstrasse 16a

CH-6210 Sursee

adrian.schmassmann[at]

luks.ch

(10 mg de prednisolone par jour) et des doses élevées (125 mg de prednisolone par jour) étant recommandées. Les recommandations quant à la durée du traitement sont variables, tout en sachant que les évolutions sévères sont généralement traitées à doses plus élevées et sur une durée nettement plus longue. L'objectif est d'obtenir une rémission complète de toute activité pathologique, une durée de traitement de jusqu'à six mois pouvant être nécessaire pour y parvenir. Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être utilisés par la suite dans une optique d'épargne corticoïde.

Notre patiente a reçu une dose adéquate de prednisolone durant la majeure partie de sa maladie et il est dès lors possible que la corticothérapie n'ait pas agi de façon optimale chez cette patiente.

Il convient de mentionner que les corticostéroïdes peuvent améliorer de nombreux symptômes du syndrome DRESS, mais cela ne garantit pas que la ME, qui

est la plus dangereuse de toutes les manifestations organiques, soit sous contrôle.

Divers médicaments (tels que les antiépileptiques aromatiques, la carbamazépine, la phénytoïne, la lamotrigine, l'allopurinol, les sulfonamides et la minocycline) peuvent provoquer un syndrome DRESS et/ou une ME [3]. En cas de survenue de symptômes correspondants (par exemple symptômes semblables à la mononucléose), les anomalies principales d'un syndrome DRESS doivent être recherchées de façon proactive.

Dans plusieurs études, la doxycycline et la minocycline ont montré une efficacité similaire pour le traitement de l'acné vulgaire. En raison de son profil d'effets indésirables plus favorable, la doxycycline doit être privilégiée par rapport à la minocycline. Après un traitement par doxycycline, seuls trois cas de syndrome DRESS avec à chaque fois une issue favorable ont été décrits. En outre, le schéma d'administration de la doxycycline est plus simple (par exemple doxycycline 1 × 50 mg par jour, minocycline 2 × 50 mg par jour).

La minocycline devrait exclusivement être administrée en cas d'intolérance à la doxycycline ou en cas d'efficacité insuffisante de cette dernière [5].

Informed consent

Cet article est publié avec le consentement des apparentés au premier degré de la patiente.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement Madame Yara Banz (PD Dr méd. et phil. nat.), médecin adjoint, Institut de pathologie de l'université de Berne, pour la mise à disposition des images histologiques. Nous remercions également Monsieur Justus Roos (PD Dr méd.), médecin-chef en radiologie et médecine nucléaire, Hôpital cantonal de Lucerne, pour la mise à disposition des clichés radiologiques.

Disclosure statement

Les auteurs n'ont pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

1. Huston B, Froloff V, Mills K, McGee M. Death due to eosinophilic necrotizing myocarditis despite steroid treatment. *Am J Forensic Med Pathol.* 2013;34:95–7.
2. Sabatine MS, Poh KK, Mega JL, Shepard JA, Stone JR, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 36-2007. A 31-year-old woman with rash, fever, and hypotension. *N Engl J Med.* 2007;357:2167–78.
3. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS-Syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124:588–97.
4. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e229–36.
5. Ochsendorf F. Minocycline in acne vulgaris: benefits and risks. *Am J Clin Dermatol.* 2010;11:327–41.

L'essentiel pour la pratique

- Le syndrome DRESS est une réaction «allergique» à divers médicaments, qui est associée à une éosinophilie et à des symptômes systémiques, tels que fièvre, lymphadénopathie et éruption cutanée maculo-papuleuse, et il affiche une mortalité d'environ 10%. Les médicaments les plus fréquemment responsables d'un syndrome DRESS incluent par exemple la clozapine, certains antiépileptiques ainsi que des antibiotiques, tels que les sulfonamides et la minocycline. Ces substances devraient dès lors être utilisées avec retenue et uniquement si des médicaments alternatifs ne sont pas envisageables ou paraissent moins acceptables.
- Les évolutions fatales en cas de syndrome DRESS sont avant tout causées par une insuffisance hépatique aiguë ou une myocardite éosinophilique (ME) nécrosante. Un diagnostic précoce améliore considérablement le pronostic, étant donné que les corticostéroïdes constituent la plupart du temps un traitement efficace et que de nombreux patients peuvent être sauvés grâce à des mesures de médecine intensive ou à une transplantation cardiaque réalisée en temps opportun.
- Le diagnostic précoce de la ME peut s'avérer complexe, en particulier en cas d'électrocardiogramme normal et d'enzymes cardiaques sans particularités, et tout particulièrement aussi en l'absence d'éosinophilie périphérique. L'échocardiographie devrait être utilisée de façon conséquente en tant qu'examen de dépistage.
- Divers cas de syndromes DRESS fatals ou quasi-fatals après traitement par minocycline ont été rapportés dans la littérature, si bien que la doxycycline devrait être utilisée en premier lieu pour le traitement de l'acné.