

Rare mais dangereux

Un sepsis qui laisse sceptique

Dr méd. Christophe Cisarovsky^a, PhD; Dr méd. Maxime Gautier^b; Dr méd. Camillo Ribi^c;
Dr méd. Vanessa Kraege^{a*}; Prof. Dr méd. Claudio Sartori^{a*}

Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV), Lausanne: ^a Service de médecine interne, Département de médecine;

^b Service d'anesthésie; ^c Service d'immunologie et allergie, Département des Laboratoires

* Ces auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.

Description du cas

Un quinquagénaire consulte pour une asthénie depuis un mois et un état fébrile à 39 °C avec frissons depuis 24 heures. Il rapporte une morsure de chien et des griffures de ronces récentes. Porteur d'une prothèse de genou gauche unicompartimentale depuis un an, il a aussi bénéficié d'une infiltration de corticoïdes 15 jours auparavant pour une lésion de la coiffe des rotateurs. Depuis trois mois, une recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) lui est diagnostiquée avec introduction de mésalazine orale et topique. Devant la persistance des symptômes et d'ulcérations à la recto-sigmoïdoscopie, de l'azathioprine (AZA) 50 puis 100 mg/jour a été introduite 10 et 3 jours avant l'admission, respectivement.

Au status, le patient en bon état général présente une arthrite du genou gauche et des lésions cutanées maculo-papuleuses prédominant au tronc et aux membres inférieurs.

Le laboratoire retrouve: protéine C-réactive (CRP) à 130 mg/l (norme: <10 mg/l), vitesse de sédimentation à 74 mm/h (norme: <10 mm/h), leucocytose à 10,3 G/l (norme: 4–10 G/l) dont 8,9 G/l neutrophiles (norme: 1,8–7,5 G/l), 0,8 G/l lymphocytes (norme: 1,5–4,0 G/l) et 0,0 G/l éosinophiles (norme: 0,05–0,3 G/l). La ferritine est néanmoins quasiment normale à 326 µg/l (norme: 30–300 µg/l).

Question 1: Quel est l'examen complémentaire le moins utile?

- a) Biopsie cutanée
- b) Ponction articulaire
- c) Echocardiographie transthoracique
- d) CT-scan abdominal
- e) Fond d'œil

La biopsie cutanée, moins utile chez notre patient à ce stade, est principalement indiquée devant une possible lésion néoplasique (approche diagnostique et thérapeutique), une pathologie bulleuse, lors de doute diagnostique ou encore pour l'évaluation d'une neuropathie des petites fibres.

Une ponction articulaire doit être réalisée devant toute suspicion d'arthrite septique, si possible avant antibiothérapie (ATB).

Les symptômes systémiques avec atteintes multi-organiques font évoquer une bactériémie sur endocardite. Une ATB à large spectre est débutée, le patient hospitalisé (= jour [J] 0) et l'AZA stoppée.

La ponction articulaire révèle un liquide fortement inflammatoire à prédominance de neutrophiles, mais stérile. Un fond d'œil revient normal et l'échocardiographie transthoracique (ETT) ne révèle pas d'atteinte valvulaire. Enfin, un CT-scan abdominal ne retrouve pas de foyer profond. Le patient reste toutefois fébrile après une semaine d'ATB. La suspicion d'infection prothétique motive une synovectomie étendue avec changement du polyéthylène. L'analyse de ce matériel et du liquide de ponction est stérile. L'AZA est reprise après deux jours devant une discrète amélioration de l'état général.

L'évolution est ensuite marquée par une décompensation cardiaque globale associée à des troubles du rythme (fibrillation auriculaire, bradycardie sinusale, bloc atrio-ventriculaire de type Mobitz 2). Le laboratoire retrouve des troponines T à 57 ng/l (norme: <14 ng/l), un NT-proBNP à 7768 ng/l (norme: <172 ng/l), une perturbation des tests hépato-biliaires (valeurs maximales: ASAT 89 U/l [norme: 9–32 U/l], ALAT 84 U/l [norme: 9–36], GGT 242 U/l [norme: 6–42 U/l], phosphatases alcalines 250 U/l [norme: 36–120 U/l], bilirubine totale 12 mmol/l [norme: 0–21 mmol/l]) et une péjoration du syndrome inflammatoire (valeurs maximales: CRP 315 mg/ml [norme: <10 mg/ml], leucocytes 15,0 G/l [norme: 4,0–10,0 G/l]). La fonction rénale est conservée (créatinine 69 µmol/l [norme: 62–106 µmol/l], eGFR >60 ml/min/1,73m²). Un bilan pan-viral/-bactérien/-fongique revient négatif. La radiographie du thorax retrouve une cardiomégalie avec turgescence vasculaire hilaire bilatérale, sans épanchement pleural.

Devant une atteinte multi-systémique sans réponse aux traitements, un consilium immunologique propose un bilan complémentaire (facteur rhumatoïde, anticorps anti-peptide cyclique citrulliné, ANA, ANCA,



Christophe Cisarovsky

immunosoustraction et test direct de l'antiglobuline) qui revient négatif.

Question 2: Quel est le diagnostic le plus probable évoqué lors du consilium?

- a) Sarcoïdose
- b) Maladie de Still de l'adulte
- c) Amyloïdoses systémiques
- d) Syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine
- e) Syndrome de Sweet lié à la rectocolite ulcéro-hémorragique

La sarcoïdose est une pathologie granulomateuse multisystémique. Elle touche typiquement les jeunes adultes. Le poumon ou les ganglions médiastinaux sont presque toujours atteints. L'atteinte cardiaque est une complication redoutée de la sarcoïdose. Le tableau clinique est cependant rarement floride et la monarthrite et le type rash cutané présentés sont inhabituels pour une sarcoïdose. En présence d'une radiographie de thorax non évocatrice, ce diagnostic n'est pas évoqué. La maladie de Still de l'adulte (MSA) est une atteinte systémique rare qui touche principalement les jeunes femmes <35 ans. Elle se manifeste par une fièvre élevée (>39 °C) et persistante (>1 semaine) souvent associée à une atteinte cutanée, une oligo- ou polyarthrite, une odyndysphagie, des myalgies et des adénopathies. Une hyperferritinémie est fréquemment observée. Le diagnostic de MSA ne peut être retenu qu'après exclusion d'une pathologie infectieuse, néoplasique ou auto-immune.

Les amyloïdoses systémiques sont caractérisées par des dépôts extracellulaires de matériel fibrillaire (amyloïde) dans les tissus, sur défaut de conformation spatiale des protéines. Elles se manifestent par une insuffisance rénale, une macroglossie, une neuropathie périphérique, une hépato-splénomégalie ou encore une cardiomyopathie infiltrative. La symptomatologie aiguë chez notre patient parle contre cette hypothèse. Le syndrome de Sweet est caractérisé par l'apparition brutale d'une éruption cutanée papulo-nodulaire érythémateuse et douloureuse (cou, visage, tronc), associées à une fièvre élevée et une neutrophilie. Il peut s'agir d'une manifestation extra-digestive d'une maladie chronique inflammatoire de l'intestin et touche alors le plus souvent des femmes atteintes d'une maladie de Crohn. Le syndrome de Sweet peut aussi être d'origine paranéoplasique (leucémies notamment), ou survenir de manière idiopathique. Il ne s'accompagne en général pas d'une atteinte d'autres organes et répond bien aux corticostéroïdes systémiques. Notre patient présente un syndrome inflammatoire avec atteinte multisystémique sans évidence d'infection. L'aggravation évidente de son état général après une amélioration clinique initiale, en association avec la reprise de l'AZA, doit faire évoquer le diagnostic d'hypersensibilité à l'AZA.

Question 3: Quel examen permettrait de confirmer le diagnostic?

- a) Dosage de l'activité de la thiopurine S-méthyltransférase
- b) Ré-exposition (re-challenge) à l'AZA
- c) Dosage du taux plasmatique d'AZA
- d) Dosage de la tryptase
- e) Stimulation lymphocytaire à l'AZA

La thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) est une enzyme clef dans le métabolisme de l'AZA, dont l'activité est soumise à un polymorphisme génétique et qui présente une forte expression au niveau du rein, du tractus gastro-intestinal et des cellules du sang. En prévision d'un traitement par AZA, le dosage de l'activité de la TPMT peut s'avérer utile, car il existe une corrélation inverse entre son activité et la toxicité médullaire (toxicité dose-dépendante de l'AZA) [1]. Cependant, il ne permet pas de stratifier le risque pour les autres effets secondaires redoutés de l'AZA, comme l'hépatotoxicité et les réactions d'hypersensibilité (tab. 1).

La réexposition à l'AZA expose le patient à un risque élevé de péjoration de l'état clinique pouvant aller jusqu'à la défaillance multiorganique, voire le décès, raison pour laquelle elle doit être évitée à tout prix.

Par contre, des tests de stimulation lymphocytaire à l'AZA peuvent être réalisés pour confirmer le diagnostic, à distance de la corticothérapie. En cas de réactivité lé-

Tableau 1: Effets secondaires de l'azathioprine (d'après Swissmedicinfo.ch et [6]).

Toxicité de l'azathioprine	
Dose-dépendante	Non dose-indépendante (immuno-médiée)
<ul style="list-style-type: none"> - 4-27% des patients - En lien avec l'activité de la TPMT (si ↓) - Majorée en cas d'insuffisance rénale - Peut apparaître à tout moment - Toute pathologie confondue - Due aux métabolites 6-mercaptopurine 	<ul style="list-style-type: none"> - 2-15% des patients - Indépendante de l'activité de la TPMT - Réaction allergique de type III ou IV - Apparaît <4 semaines après introduction - Surtout lors de traitement de MICI ou SEP - Quasi absente des dermatoses immunes - Due au composant imidazole*
1. Myélosuppression <ul style="list-style-type: none"> • Pancytopenie (lymphopénie et thrombocytopénie) • Infections (7% dont 2% sévères) 	1. Syndrome d'hypersensibilité (cf. tab. 2)
2. Hépatotoxicité (hépatite <0,5%, cholestase)	2. Atteinte multisystémique
3. Toxicité gastrointestinale (diarrhée, nausée, pancréatite 3%)	
4. Néoplasies secondaire (<1%) <ul style="list-style-type: none"> • Lymphoprolifératives (hépatosplénique à cellules T) • LMA et SMD • Tumeurs cutanées non-mélanomes et mélanomes • Sarcome • Col de l'utérus 	

* Sujet débattu dans la littérature.

LMA: leucémie myéloïde aiguë; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; SEP: sclérose en plaque; SMD: syndrome myélodysplasique; TPMT: thiopurine méthyltransférase.

Tableau 2: Principales manifestations cliniques et paracliniques et leur incidence (%) lors de syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine (adapté de [2–4]).

	Signes cliniques	Signes paracliniques
Général (100%)	Fièvre (100%), frissons (20%), malaise (60%), asthénie	Elévation des paramètres inflammatoires (CRP, VS, PCT, Lc)
Musculo-squelettique (>36%)	Arthro-myalgie (36%), enthésopathie, arthropathie	
Cutané (32%)	Rash papulo-pustulaire érythémateux parfois prurigineux, érythème noueux	Dermatose neutrophile (parfois compatible avec un syndrome de Sweet; surtout dans les MICI), vasculite leucocytoclastique
Digestif (20%)	Nausée, vomissement, douleurs abdominales, diarrhée	Perturbation des tests hépatico-biliaires et pancréatiques
Rénal (16%)	Oligo-anurie	Protéinurie, insuffisance rénale aiguë
Cardiovasculaire	Douleurs thoraciques, dyspnée, hypotension, tachycardie	Elévation des troponines, arythmies auriculaires/hissienne/ventriculaires, dysfonction cardiaque
Hématologique	Asthénie, pétéchie, ecchymose, épistaxis	Neutrophilie mais lymphopénie, anémie, thrombocytopénie
Neurologique	Céphalée, troubles mnésiques, confusion, astérisis	

CRP: protéine C-réactive; Lc: leucocyte; MICI: maladie inflammatoire chronique de l'intestin; PCT: procalcitonine; VS: vitesse de sédimentation.

gère à modérée, une désensibilisation est envisageable mais les réactions sévères nécessitent l'arrêt du traitement.

Un dosage du taux d'AZA n'est utile qu'en cas de suspicion de non compliance ou de toxicité dose-dépendante. Or, le syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine (SHA) est indépendant de la dose (tab. 1).

La tryptase est une enzyme principalement retrouvée dans les mastocytes et dont le dosage est utile notamment dans le diagnostic d'une anaphylaxie ou d'une mastocytose systémique.

Question 4: Quel est le traitement spécifique du SHA?

- a) Arrêt définitif de l'AZA
- b) Diminution de moitié du dosage de l'AZA
- c) Arrêt de l'AZA et corticothérapie systémique
- d) Hémodialyse intermittente
- e) Corticothérapie systémique et anti-histaminique intraveineux

En présence d'une suspicion même faible de SHA, ce traitement doit être arrêté sans adaptation de la posologie. C'est le seul traitement efficace avec normalement une amélioration des symptômes en quelques jours.

Une corticothérapie systémique n'est pas indiquée dans la majorité des cas. Toutefois, lors de rash prononcé ou de dysfonction d'organes, elle s'est montrée efficace pour contrôler la réponse immunitaire démesurée déclenchée par l'AZA.

L'hémodialyse intermittente est nécessaire lors d'insuffisance rénale sévère induite par certains médicaments (salicylés, lithium, metformine, céfépime) ou par l'éthylène glycol. Ceci n'est pas le cas de l'AZA.

Un traitement anti-histaminique est indiqué lors de réaction allergique ou anaphylactique en lien avec une libération endogène d'histamine (par les mastocytes et basophiles) ou exogène (chocolat, fraise, noix, coquillages et crustacés, agrumes). Le SHA n'est pas d'origine anaphylactique.

Question 5: Concernant la toxicité à l'AZA immunomédiée, quelle est la réponse correcte?

- a) Risque de myélosuppression
- b) N'apparaît pas sous corticoïdes
- c) Apparaît surtout lors de traitement de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou de sclérose en plaques
- d) Est une réaction allergique de type I ou II
- e) Ne doit pas être déclarée à Swissmedic

La toxicité hématologique de l'AZA est dose-dépendante et en lien avec une toxicité directe de l'AZA. Le SHA est généralement associé à une neutrophilie et apparaît en moyenne 14 jours après le début du traitement [2–4]. Son incidence est plus élevée chez les patients traités pour une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) ou une sclérose en plaques (SEP), possiblement en lien avec des polymorphismes génétiques. Les patients avec des pathologies inflammatoires cutanées présentent un risque nettement plus faible [3]. 39% des cas apparaissent malgré une corticothérapie en cours.

Le SHA est une réaction d'hypersensibilité cellulaire retardée de type III ou IV qui doit être annoncée à Swissmedic. Elle n'est pas IgE-médiée (type I) ou retardée (type II) en lien avec une lyse cellulaire par des IgG ou IgM. Chez notre patient, l'AZA est arrêtée et il bénéficie de corticoïdes en raison de l'atteinte cardiaque. L'évolution est rapidement favorable avec disparition des symptômes, du syndrome inflammatoire et des arythmies. Le patient peut quitter le service à J22 avec un schéma dégressif de corticoïdes et de la mésalazine orale et intrarectale pour la RCUH. En effet, avant d'introduire un traitement alternatif à l'AZA, le SHA doit être résolu.

Discussion

L'AZA est utilisée dans les connectivites, comme traitement d'épargne stéroïdienne dans les vasculites, dans les pneumopathies interstitielles, et également en présence d'une RCUH réfractaire aux traitements de mésalazine et corticostéroïdes, ou en présence d'une maladie modérément ou sévèrement active [5]. Son instauration nécessite une surveillance clinico-biologique étroite pendant les premiers mois, vu le risque de dépression médullaire, de toxicité hépatique et pancréatique et du risque d'hypersensibilité médica-

menteuse. Le tableau 1 résume les effets secondaires de l'AZA qui sont habituellement légers et gérables avec une adaptation de posologie. Les réactions plus sévères nécessitent son arrêt.

Bien que rare (2–13%) [2, 3] le SHA se manifeste par des symptômes souvent confondus avec un sepsis, un syndrome de Sweet ou une poussée de la maladie de base (tab. 2) [4]. Il mène souvent à de multiples investigations et interventions médico-chirurgicales, comme chez notre patient (échocardiographie, ponction articulaire, synovectomie,...). La réintroduction, même à dose très faible, induit une réaction plus rapide et plus sévère. Les symptômes se résolvent généralement dans la semaine suivant l'arrêt de l'AZA.

Correspondance:
Dr méd.
Christophe Cisarovsky, PhD
Service de médecine interne
Département de médecine
Centre hospitalier universi-
taire vaudois
CH-1011 Lausanne
christophe.cisarovsky[at]
chuv.ch

Réponses:

Question 1: a. Question 2: d. Question 3: e. Question 4: a.
Question 5: c

Disclosure statement

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir d'obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

Références

- 1 Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: Relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):149–54.
- 2 Hessels AC, Sanders JSF, van de Ven AAJM, Kroesen BJ, Lambeck AJA, Rutgers A, et al. Azathioprine Hypersensitivity Syndrome in a Cohort of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1004–9.
- 3 Bidinger JJ, Sky K, Battafarano DF, Henning JS. The cutaneous and systemic manifestations of azathioprine hypersensitivity syndrome. *Am Acad Dermatology.* 2011;65(1):184–91.
- 4 Frank J, Fett N. Azathioprine Hypersensitivity Syndrome. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1876–7.
- 5 Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol.* 2019;114:384–413.
- 6 Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the Management of Inflammatory Bowel Disease: Short- and Long-Term Toxicity. *Ann Intern Med.* 1989;111:641–9.