

Syndrome de Sweet, positivité des anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et des anticorps anti-phospholipides sous traitement par Propylthiouracile et G-CSF

M.Buzzi^a, Dr L. Demarquet^a, Dr C.Raymond, P.Raymond^a,
^aService d'endocrinologie-diabétologie-nutrition, CHU Nancy

Introduction : Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) constituent le traitement de premier choix dans la maladie de Basedow. L'un d'eux, le Propylthiouracile (PTU) peut être à l'origine de rares complications d'ordre immunologique, qu'il convient de savoir reconnaître. Nous rapportons ici le cas d'une jeune patiente ayant présenté un syndrome de Sweet avec positivité des ANCA et des anticorps anti-phospholipides sous traitement par Propylthiouracile et G-CSF.

Case report : Mme S. est une jeune patiente de 33 ans, sans antécédent médico-chirurgical, à l'exception d'une maladie de Basedow diagnostiquée en 2008, dont le 1^{er} épisode a été traité efficacement et avec une bonne tolérance clinique par Propylthiouracile (PTU) pendant 18 mois. En mars 2018 est diagnostiquée une première récurrence de la maladie. Le traitement par PTU est alors repris, en association à un traitement par bêta-bloquants. Dix jours après l'initiation du traitement apparaissent une asthénie et un fébricule, conduisant à la réalisation d'un bilan sanguin et à la mise en évidence d'une agranulocytose. Le traitement par PTU est alors rapidement arrêté, une antibiothérapie à large spectre est introduite, et un traitement par G-CSF (Filgrastim) est initié sur avis hématologique. Malgré l'antibiothérapie, Mme S. continue de présenter une fièvre élevée, ainsi qu'un important syndrome inflammatoire biologique. Sur le plan clinique, on retrouve des douleurs abdominales avec vomissements, ainsi qu'une éruption à type de vésiculo-papules érythémateuses, débutant au niveau de l'aile droite du nez, et s'étendant progressivement en quelques jours au niveau du visage, avec un aspect en masque de loup, de la nuque, de la poitrine et de la face dorsale de la main gauche (*photos ci-dessous*). Les prélèvements infectieux, de même que le scanner thoraco-abdomino-pelvien reviennent tous négatifs. La neutropénie se corrige six jours après l'introduction du Filgrastim, permettant son arrêt complet, mais récurrence de manière modérée par la suite, accompagnée d'une anémie et d'une thrombopénie, non présentes initialement, que l'on attribuera à un effet rémanent du PTU. Devant l'éruption cutanée et la suspicion de syndrome lupique, un bilan immunologique est réalisé et retrouve une positivité des c-ANCA anti-PR3, avec négativité des p-ANCA et des anticorps antinucléaires. La vitesse de sédimentation à la 1^{ère} heure est élevée à 85mm, et on note également un allongement du temps de céphaline activée (TCA) avec positivité des anticorps antiphospholipides en regard. L'examen clinique et l'interrogatoire ne mettent cependant pas en évidence de signe en faveur d'une vasculite à ANCA, et on ne retrouve pas d'antécédent personnel ou familial de thrombose artérielle ou veineuse ou d'accident obstétrical, en faveur d'un syndrome des anti-phospholipides (SAPL). La biopsie cutanée réalisée en zone lésionnelle ne montre pas de lésion de vasculite mais un aspect de **dermatose neutrophilique avec leucocytoclasie, compatible avec un syndrome de Sweet**. L'hypothèse diagnostique retenue est donc celle d'un **syndrome de Sweet iatrogène secondaire à l'association Propylthiouracile-Filgrastim**. Les lésions cutanées évoluent favorablement sous dermocorticoïdes, initiés après avis dermatologique. De même, le syndrome inflammatoire biologique et la symptomatologie digestive s'amendent rapidement sous traitement symptomatique simple. Le myélogramme réalisé devant la récurrence de la neutropénie revient normal, et les cytopénies régressent progressivement. Devant l'amélioration clinique, et du fait d'une hyperthyroïdie clinique et biologique toujours active avec contre-indication définitive aux antithyroïdiens de synthèse dans le contexte d'agranulocytose, une sanction chirurgicale de la maladie de Basedow est rapidement réalisée, sous couvert d'une anticoagulation préventive, compte-tenu de la positivité des anticorps anti-phospholipides.



Discussion : Le PTU est un antithyroïdien de synthèse qui agit en inhibant l'organification de l'iode et la conversion périphérique de T4L en T3. Il a également une action immunologique, comme les autres ATS, en diminuant le taux d'anticorps antithyroïdiens.

Le cas de Mme S. nous présente plusieurs complications pouvant être attribuées au moins en partie au Propylthiouracile, et qui, si elles sont rares, doivent cependant être connues, afin de pouvoir être rapidement identifiées, et le cas échéant, permettre une adaptation du traitement.

- **L'agranulocytose :** Il s'agit du risque majeur commun à l'ensemble des ATS, rare (0,3 à 0,7% des cas), mais potentiellement grave, et pouvant survenir lors des premiers mois de traitement, ou, comme ce fut le cas ici, lors de la reprise du traitement. Sa gravité potentielle rend nécessaire la réalisation régulière d'héogrammes afin de pouvoir la dépister précocement (une fois tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois, puis régulièrement au cours du traitement, et en urgence en cas de fièvre). En cas d'agranulocytose, l'ensemble des ATS est ensuite contre-indiqué. ([1])
- **Le syndrome de Sweet :** Appelé également dermatose aiguë fébrile neutrophilique, le syndrome de Sweet correspond à l'association de lésions cutanées érythémato-papuleuses souvent douloureuses, secondaires à une infiltration du derme par des polynucléaires neutrophiles, et de manifestations cliniques et biologiques, dont la fièvre. La biologie met en évidence le plus fréquemment une polynucléose neutrophile, mais dans le cas de Mme S., la neutropénie observée était probablement liée à un effet rémanent du PTU. Le syndrome de Sweet peut-être idiopathique (souvent associé dans ce cas à des infections gastro-intestinales ou respiratoires, une vaccination, des maladies inflammatoires intestinales, voire même à la grossesse), paraneoplasique (notamment associé à des hémopathies), ou encore iatrogène. L'étiopathogénie est encore incertaine, mais semble impliquer des cytokines endogènes ([2]). Les facteurs de croissance granulocytaire (notamment le Filgrastim) sont reconnus comme étant l'une des classes médicamenteuses les plus pourvoyeuses de Syndrome de Sweet ([3]), mais de plus en plus de cas de Syndrome de Sweet survenant sous PTU seul ([4], [5]) ou sous l'association PTU-G-CSF ([2]), sont rapportés. Le traitement repose sur celui de la cause le cas échéant, et sur la corticothérapie locale ou générale, en fonction de l'étendue des lésions.
- **La positivité des ANCA :** Il s'agit d'une complication reconnue du traitement par PTU ([6]), qui s'observe essentiellement lors de traitements prolongés ([1]). Si une positivité des ANCA est ainsi observée chez 20 à 64% des patients sous PTU ([4]), les cas avérés de vascularite sont plus rares mais potentiellement graves par leurs atteintes rénale et pulmonaire. Une positivité des ANCA sous PTU constitue ainsi un marqueur de risque d'angéite, devant faire envisager une modification thérapeutique ([1]). Certaines études recommandent une surveillance régulière de la fonction rénale (par la réalisation d'un dosage de la créatininémie et d'une bandelette urinaire), chez les patients sous PTU, afin de ne pas méconnaître une atteinte rénale débutante ([7]). L'ANSM recommande quant à elle de rechercher une positivité des ANCA de manière systématique en cas de réaction cutanée (purpura vasculaire), arthralgie, syndrome inflammatoire ou atteinte rénale ([6]) dans un contexte de traitement par PTU. En cas de vascularite avérée, le traitement consiste alors en un arrêt du PTU, associé parfois à des traitements immunosuppresseurs, ou à une corticothérapie.
- **La positivité des anticorps anti-phospholipides :** le syndrome des anti-phospholipides (SAPL) est une maladie auto-immune, d'étiopathogénie précise inconnue, liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les phospholipides des membranes cellulaires. Ces anticorps vont être à l'origine d'une activation anormale des cascades de la coagulation, et ainsi devenir responsables de complications thromboemboliques ou obstétricales (fausses couches, pré-éclampsie). Sur le plan biologique, le SAPL se traduit par un allongement du TCA, et une positivité des anticorps dits « antiphospholipides » (anticoagulant circulant lupique, anticorps anticardiolipine et anticorps anti-β₂-glyco-protéine de type I (b₂GP1)), dont la présence, associée à la notion d'événements cliniques significatifs, est nécessaire pour poser le diagnostic de SAPL. Les anticorps peuvent aussi être positifs de manière isolée, sans manifestation clinique associée, ce qui était le cas chez Mme S. Le SAPL peut être primaire, ou secondaire à une maladie auto-immune (le plus souvent un lupus). Plusieurs cas de SAPL ou de positivité isolée des APL sous PTU ont été décrits dans la littérature ([8], [9]), la plupart montrant une absence de récurrence clinique en cas de symptômes initiaux, et une diminution, voire une négativation des APL après l'arrêt du PTU, suggérant son implication ([10]). Dans le cas de Mme S., un traitement anticoagulant à visée préventive a été introduit en post-opératoire immédiat, et un suivi auprès des médecins vasculaires a été organisé afin de suivre l'évolution de cette anomalie biologique.

Pour certains auteurs, il pourrait exister un lien entre plusieurs de ces complications. Ainsi, l'augmentation de la production d'ANCA sous PTU pourrait être à l'origine, via l'action de ces anticorps au niveau des polynucléaires neutrophiles, de dysrégulations cytokiniques, entraînant ainsi la migration des PNN dans différents tissus, dont la peau, ce qui serait à l'origine des dermatoses neutrophiliques ([2]). Dans le cas de Mme S., cet enchaînement aurait été précipité par le traitement par G-CSF, qui a contribué à la migration des PNN.

En conclusion, le Propylthiouracile est un antithyroïdien de synthèse très utilisé dans la maladie de Basedow, et à l'efficacité reconnue. Comme les autres ATS, il peut être responsable d'effets secondaires bénins, tels que des arthralgies, des perturbations du bilan hépatique, ou encore des épigastralgies, mais également de complications plus graves. [1] Si la prévention et la prise en charge de l'agranulocytose, qui reste la complication la plus redoutée lors de l'instauration d'un traitement par ATS, sont aujourd'hui bien codifiées, il importe de connaître d'autres effets indésirables potentiels du PTU, qui bien que rares, peuvent être à l'origine de graves conséquences pour le patient. Ainsi, le rôle potentiel du PTU dans la positivité des anticorps anti-phospholipides mérite d'être discuté, et doit être suspecté en cas d'accident thrombotique survenant au cours du traitement. De même, une positivité des ANCA pourrait représenter chez les patients traités par PTU un marqueur de risque, non seulement de vascularite, mais aussi de dermatose neutrophilique, et ainsi conduire à envisager une modification du traitement. Au moindre doute, et conformément aux recommandations de l'ANSM, il conviendra de réaliser un dosage des ANCA devant tout symptôme évocateur de vascularite ou de dermatose survenant sous traitement par PTU, et d'interrompre rapidement ce dernier, afin d'éviter l'apparition de lésions graves, notamment pulmonaires ou rénales.

Abréviations (par ordre alphabétique) : ANCA (Anticorps Anti Cytoplasme des polynucléaires Neutrophiles) ; ANSM (Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé) ; ATS (Antithyroïdiens de synthèse) ; G-CSF (Granulocyte-Colony-Stimulating factor = facteur de croissance granulocytaire) ; PNN (Polynucléaires Neutrophiles) ; PTU (Propylthiouracile) ; SAPL (Syndrome des Anti PhosphoLipides) ; TCA (Temps de Céphaline Activée)

Références bibliographiques :

- [1] Borson-Chazot, Françoise, et al. « Antithyroïdiens de synthèse : que choisir ? » *La Presse Médicale*, vol. 43, n° 2, février 2014, p. 105-08. *Crossref*, doi:10.1016/j.lpm.2014.01.003.
- [2] Ozlem, Celik, et al. « Propylthiouracil-Induced Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies and Agranulocytosis Together with Granulocyte Colony-Stimulating Factor Induced Sweet's Syndrome in a Patient with Graves' Disease ». *Internal Medicine*, vol. 50, n° 18, 2011, p. 1973-76. *Crossref*, doi:10.2169/InternMedicine.50.4483.
- [3] Syndrome de Sweet, Orphanet
- [4] Boulenger-Vazel, A., et al. « Dermatose neutrophilique associée à des anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (p-ANCA) induits par le propylthiouracil ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 132, n° 1, février 2005, p. 27-31. *Crossref*, doi:10.1016/S0151-9638(05)79191-2.
- [5] Yamashita, Masahiro, et al. « Sweet's Syndrome Associated with Propylthiouracil-Induced Antineutrophil Cytoplasmic Antibody ». *Modern Rheumatology*, vol. 14, n° 4, septembre 2004, p. 327-30. *Crossref*, doi:10.3109/s10165-004-0319-0.
- [6] Résumé des Caractéristiques du Produit, Propylx, ANSM (Mise à jour du 30/11/2017)
- [7] Da Silva, C., et al. « Vasculite à ANCA induite par le propylthiouracil avec atteinte rénale persistante ». *La Revue de Médecine Interne*, vol. 36, juin 2015, p. A139-40. *Crossref*, doi:10.1016/j.revmed.2015.03.145.
- [8] Gaburni, P. D. « Colonic Ulcers in Propylthiouracil Induced Vasculitis with Secondary Antiphospholipid Syndrome ». *Postgraduate Medical Journal*, vol. 81, n° 955, mai 2005, p. 338-40. *Crossref*, doi:10.1136/pgmj.2004.026104.
- [9] Ortiz, Gustavo A. « Propylthiouracil-Induced Lupus, Antiphospholipid Syndrome, and Stroke in a Patient With Graves Hyperthyroidism ». *Archives of Neurology*, vol. 68, n° 12, décembre 2011, p. 1587. *Crossref*, doi:10.1001/archneuro.2011.838.
- [10] Sera, Nobuko, et al. « Treatment with Propylthiouracil Is Associated with Appearance of Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies in Some Patients with Graves' Disease ». *Thyroid*, vol. 10, n° 7, juillet 2000, p. 595-99. *Crossref*, doi:10.1089/thy.2000.10.595.