

Fait clinique

Dermatose neutrophilique diffuse sévère associée à la prise d'amoxicilline-acide clavulanique : première observation

Diffuse neutrophilic dermatosis associated with amoxicillin-clavulanic acid: First case

N. Bonnet^{a,*}, F. Morel^a, M.-C. Koeppl^a, D. Brajon^a, L. Andrac-Meyer^b, J. Villeret^b,
A. Default^c, M.-J. Jean-Pastor^c, P. Berbis^a

^a Service de dermatologie, Aix-Marseille université, hôpital Nord, AP-HM, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

^b Service d'anatomopathologie, Aix-Marseille université, hôpital Nord, AP-HM, chemin des Bourrely, 13015 Marseille, France

^c Centre de pharmacovigilance, hôpital Salvator, AP-HM, 249, boulevard Sainte-Marguerite, 13009 Marseille, France

Reçu le 6 août 2012 ; accepté le 22 octobre 2012

Disponible sur Internet le 23 novembre 2012

Résumé

Le syndrome de Sweet médicamenteux a été associé à des nombreuses molécules, dont les antibiotiques. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 52 ans ayant présenté une dermatose neutrophilique sévère après la prise d'amoxicilline-acide clavulanique pour angine non fébrile. L'association à l'amoxicilline-acide clavulanique n'a jamais été décrite. Une enquête médicamenteuse rigoureuse semble nécessaire devant une dermatose neutrophilique.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Dermatose neutrophilique ; Amoxicilline-acide clavulanique ; Syndrome de Sweet médicamenteux

Abstract

Drug-induced Sweet's syndrome is uncommon but has been associated with various drugs such as antibiotics. We report a case of severe neutrophilic dermatosis following amoxicillin clavulanic acid treatment for a supposed infectious tonsillitis in a 52-year-old woman. This association has not been described so far. Thus, physicians should be aware of medications when meeting patients with neutrophilic dermatosis.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords : Neutrophilic dermatosis; Amoxicillin-clavulanic acid; Drug-induced Sweet's syndrome

1. Introduction

Les toxidermies médicamenteuses sont associées à un large spectre de manifestations cliniques et anatomopathologiques, dont les exanthèmes maculopapuleux, les dermatoses bulleuses ou la pustulose exanthématique aiguë généralisée. La dermatose neutrophilique aiguë (syndrome de Sweet) peut également être d'origine médicamenteuse, associée à des molécules très diverses. Elle se caractérise par l'apparition brutale de lésions cutanées douloureuses (papules, plaques, nodules, pustules) prédominant au niveau des membres

supérieurs, du cou et du visage, associées à de la fièvre, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et à un infiltrat du derme superficiel par des polynucléaires neutrophiles matures [1]. Des atteintes extracutanées sont possibles mais rares (yeux, système nerveux central, foie, poumons, reins, cœur, os, intestins, muscles, os). La corticothérapie systémique permet une amélioration rapide des symptômes. La dermatose neutrophilique aiguë peut être idiopathique ou s'associer à des pathologies sous-jacentes comme le lupus érythémateux, les hémopathies, des processus infectieux ou des médicaments [2]. Nous décrivons un cas de dermatose neutrophilique sévère dont l'association à la prise d'amoxicilline-acide clavulanique a été suspectée devant la chronologie, en l'absence d'étiologie infectieuse ou systémique documentée. À notre connaissance, cette association n'a jamais été décrite.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : Nathalie.bonnet@ap-hm.fr (N. Bonnet).

2. Observation

Mme C., 52 ans, sans antécédent médical significatif, est vue en urgence pour une éruption cutanée papulopustuleuse douloureuse apparue au niveau des membres supérieurs quatre jours après la prise d'amoxicilline-acide clavulanique, prescrit pour une angine non fébrile, avec extension secondaire rapide à l'ensemble du tégument et à la muqueuse buccale. La patiente est fébrile à 38,9 °C. Une évolution bulleuse des lésions cutanées est observée au niveau des extrémités (Fig. 1). L'examen somatique général est normal. Le bilan biologique révèle une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles à 25 000/mm³, un syndrome inflammatoire (CRP à 149 mg/L, vitesse de sédimentation à 60 mm, fibrinogène à 7,13 g/L), une cholestase biologique transitoire (γ GT, phosphatases alcalines et bilirubine à trois fois la normale) avec échographie hépatique normale. Le dosage des ASLO est négatif, le prélèvement bactériologique d'une pustule stérile, et les explorations virales (hépatites, HSV, VZV, EBV, CMV, fièvre Q), bactériologiques (borréliose, *Chlamydiae*, *Mycoplasma*, *Bartonella*, *Rickettsia*, *Coxiella*) et parasitologiques (cryptocoque, ankylostomose, *Nocardia*, *Aspergillus*) réalisées négatives. Le dosage des IgE spécifiques met en évidence une discrète sensibilisation à l'amoxicilline (0,17 KU/L). Une biopsie cutanée est réalisée, objectivant un infiltrat inflammatoire dermique composé majoritairement de polynucléaires picnotiques, sans vascularite (Fig. 2), en faveur d'une dermatose neutrophilique aiguë. Il

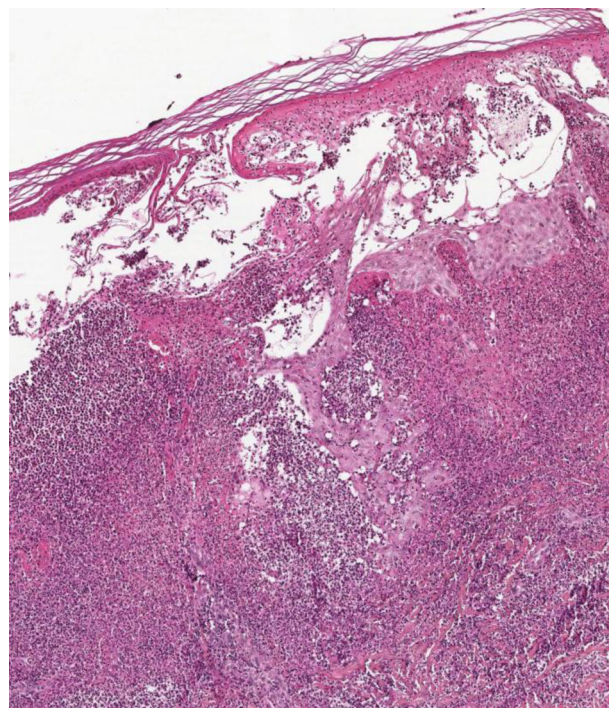


Fig. 2. Infiltrat dermique dense composé de polynucléaires neutrophiles matures et ébauche de décollement bulleux de l'épiderme (hématoxyline et éosine, grossissement $\times 5$).

n'est pas retrouvé d'argument pour une étiologie infectieuse, auto-immune ou néoplasique sous-jacente (Bilan auto-immun, hémogramme, myélogramme, scanner thoracique, échographie abdomino-pelvienne) et l'étiologie médicamenteuse est alors considérée. Une progression sur quelques jours puis une stabilisation des lésions cutanées, une disparition rapide de la fièvre et une diminution de l'hyperleucocytose sont observées après l'arrêt du traitement par amoxicilline-acide clavulanique. Devant l'étendue de l'atteinte cutanée, une corticothérapie systémique par prednisolone à 60 mg/j est introduite, avec une amélioration rapide du tableau cutané.

L'imputabilité médicamenteuse de l'amoxicilline-acide clavulanique est évaluée suspecte. Une éviction des pénicillines est préconisée. Avec un recul de huit mois, aucune récurrence n'a été observée.

3. Discussion

Le syndrome de Sweet médicamenteux est rare et a été associé à de multiples molécules (facteurs de croissance granulocytaires, acide tout-transrétinoïque, contraception orale, hydralazine, carbamazépine, anti-inflammatoires non stéroïdiens, traitement antiviral pour l'hépatite C, diazépam, phénylbutazone, azathioprine, bortezomib, imatinib, azacitidine) [2–6]. Des antibiotiques tels que pipéracilline/tazobactam, ofloxacine, triméthoprime-sulfaméthoxazole, clindamycine, nitrofurantoin, doxycycline, minocycline et quinupristine/dalfopristine ont également été incriminés dans la survenue de cette dermatose neutrophilique [2–7]. Dans quelques cas, une récurrence des lésions cutanées a été décrite après réintroduction accidentelle de la molécule suspectée [6,7].



Fig. 1. Lésions papulopustuleuses et bulleuses du décolleté (A) et des mains (B).

Des critères diagnostiques pour le syndrome de Sweet médicamenteux ont été proposés par Walker et al. [5], incluant une présentation clinique compatible associée à un infiltrat neutrophilique histologique sans vascularite, de la fièvre et une relation temporelle entre l'introduction ou l'arrêt du traitement suspecté et l'évolution clinique. Un délai moyen entre l'introduction médicamenteuse et les symptômes cliniques de 7,5 jours ainsi qu'une atteinte préférentielle des membres supérieurs ont été décrits [5,6]. Ces critères étaient retrouvés chez notre patiente. Le bilan réalisé a permis d'éliminer une étiologie infectieuse, immunologique ou hématologique.

Malgré l'épisode initial d'angine, qui peut être retrouvé dans le syndrome de Sweet idiopathique, l'amélioration clinique observée après l'arrêt du traitement par amoxicilline-acide clavulanique et l'absence de cause infectieuse documentée, nous a fait considérer l'association de la dermatose à l'antibiothérapie. Des cas de syndrome de Sweet médicamenteux associés à la prise d'antibiotique pour un syndrome infectieux ORL ou digestif ont été décrits [5].

Un cas de dermatose neutrophilique du dos des mains (considérée comme un variant localisé du syndrome de Sweet) chez une patiente traitée pour angine par amoxicilline-acide clavulanique a été publié par Brajon et al. [8] sans cause définitive établie entre dermatose neutrophilique idiopathique ou médicamenteuse.

Dans la plupart des cas de syndrome de Sweet médicamenteux publiés dans la littérature, le bilan allergologique et la réintroduction médicamenteuse de la molécule suspectée n'étaient pas réalisés pour des raisons éthiques, du fait de possibles atteintes extracutanées et de la sévérité de la dermatose. Khan Durani et Jappe [7] décrivent le cas d'un patient ayant un syndrome de Sweet associé à la prise de doxycycline, minocycline et tétracycline avec patch et prick tests négatifs pour les trois molécules, avec cependant l'apparition constatée d'un nodule douloureux du cou trois jours après la dernière lecture des tests cutanés. Le test de réintroduction médicamenteux à la doxycycline était positif, négatif pour la minocycline malgré un antécédent de réintroduction accidentelle avec récurrence des lésions cutanées et refusé par le patient pour la tétracycline. Un effet dose dépendant était évoqué par les auteurs pour expliquer la négativité du test de réintroduction à la minocycline.

La physiopathologie du syndrome de Sweet reste mal connue et la place des tests allergologiques dans le syndrome de Sweet médicamenteux reste à préciser. Des anomalies des cytokines telles que le *granulocyte colony-stimulating factor* (G-CSF), le *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*

(GM-CSF), l'IL-8 et les cytokines TH1 (IL-1, IL-2, interféron gamma) ont été suggérées [9]. Des anomalies fonctionnelles ou de domiciliation et une augmentation de maturation des polynucléaires neutrophiles ont été suggérées dans les dermatoses neutrophiliques associées aux facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF/GM-CSF) [10].

4. Conclusion

L'augmentation du nombre de cas de syndrome de Sweet médicamenteux publiés dans la littérature concernant des molécules très diverses doit inciter à une évaluation rigoureuse des traitements devant toute dermatose neutrophilique aiguë. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'établir le rôle des différentes molécules incriminées et de préciser les mécanismes physiopathologiques impliquées dans la dermatose neutrophilique aiguë médicamenteuse.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome revisited: a review of disease concepts. *Int J Dermatol* 2003;42:761–78.
- [2] Bonamigo RR, Razera F, Olm GS. Neutrophilic dermatoses: part I. *An Bras Dermatol* 2011;86:11–25.
- [3] Kluger N, Marque M, Stoeber PE, Dandurand M, Meunier L. Possible drug-induced Sweet's syndrome due to trimethoprim-sulfamethoxazole. *Acta Derm Venereol* 2008;88:637–8.
- [4] Tintle S, Patel V, Ruskin A, Halasz C. Azacitidine: a new medication associated with Sweet syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:77–9.
- [5] Walker DC, Cohen PR. Trimethoprim-sulfamethoxazole-associated acute febrile neutrophilic dermatitis: case report and review of drug-induced Sweet's syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:918–23.
- [6] Saez M, Garcia-Bustinduy M, Noda A, Dorta S, Escoda M, Fagundo E, et al. Drug-induced Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:233.
- [7] Khan Durani B, Jappe U. Drug-induced Sweet's syndrome in acne caused by different tetracyclines: case report and review of the literature. *Br J Dermatol* 2002;147:558–62.
- [8] Brajon D, Cuny JF, Barbaud A, Schmutz JL. Neutrophilic dermatitis of the hands. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:673–6.
- [9] Giasuddin AS, El-Orfi AH, Ziu MM, El-Barnawi NY. Sweet's syndrome: is the pathogenesis mediated by helper T-cell type 1 cytokines? *J Am Acad Dermatol* 1998;39:940–3.
- [10] Dereure O, Hillaire-Buys D, Guilhou JJ. Neutrophil-dependent cutaneous side-effects of leucocyte colony-stimulating factors: manifestations of a neutrophil recovery syndrome? *Br J Dermatol* 2004;150:1228–30.