

## Coexistence d'un syndrome d'activation lympho-histiocytaire et d'un DRESS syndrome chez un patient sous inhibiteur du check-point, à propos d'un cas

1<sup>er</sup> Auteur : Maude, CALIXTE, Interne, Médecine Interne, CHU Amiens-Picardie, FRANCE

- Adrien, CHAN SUI KO, Chef de Clinique Assistant, Maladie infectieuse et tropicale, CHU Amiens-Picardie, FRANCE
- Quentin, BEAUVILLAIN, Assistant Hospitalier, Dermatologie, CHU Amiens-Picardie, FRANCE
- Thomas, CARPENTIER, Interne, Pharmacologie clinique, CHU Amiens-Picardie, France
- Jean-Philippe, LANOIX, Chef de Service, Maladie infectieuse et tropicale, CHU Amiens-Picardie, FRANCE

### Introduction:

Le **DRESS-syndrome (Drug REaction with Systemic Symptoms-Syndrom)** est un syndrome d'hypersensibilité à un médicament caractérisé par une défaillance multiviscérale, médié par une **activation les lymphocytes T-CD8**. Le **syndrome d'activation lympho-histiocytaire (SALH)** traduit une hyperactivation du système immunitaire, à l'origine d'une inflammation majeure soumettant l'organisme à une potentielle défaillance multiviscérale, d'étiologies multiples: infections sévères, néoplasies ou hémopathies évolutives ou encore pathologies auto-immunes ou inflammatoires.

Nous rapportons le cas d'une forme sévère de DRESS compliqué d'un SALH :

### Observation:

Il s'agit d'un patient de 71 ans, suivi pour un adénocarcinome de prostate métastatique, traité par DOCETAXEL, **PEMBROLIZUMAB** et PREDNISONNE (8e cure), hospitalisé pour pneumocystose hypoxémiant, traité par **COTRIMOXAZOLE**, d'évolution initialement favorable.

A J10, on observe une **récidive de la fièvre et une réascension du syndrome inflammatoire** associées à une **éruption maculo-papuleuse non prurigineuse diffuse** du tronc (photo A). L'atteinte cutanée touche plus de 75% de la surface corporelle sans atteinte des muqueuses ni signe de Nickolski. En parallèle, apparaissent une **confusion et une désorientation** sans signe neurologique focal ainsi qu'une **majoration de l'oxygène requérence**. Un scanner thoracique montre une majoration des lésions en verre dépoli et l'apparition d'un **foyer de pneumopathie organisée** (photo B). La PL ne montrait pas de méningite. L'exanthème fébrile a d'abord fait évoquer une toxidermie médicamenteuse au COTRIMOXAZOLE. L'éosinophilie était à la limite supérieure de la norme (500/mm<sup>3</sup>).

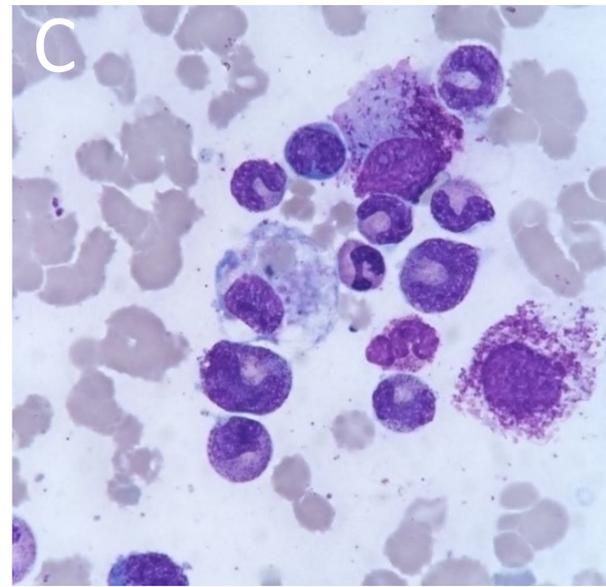
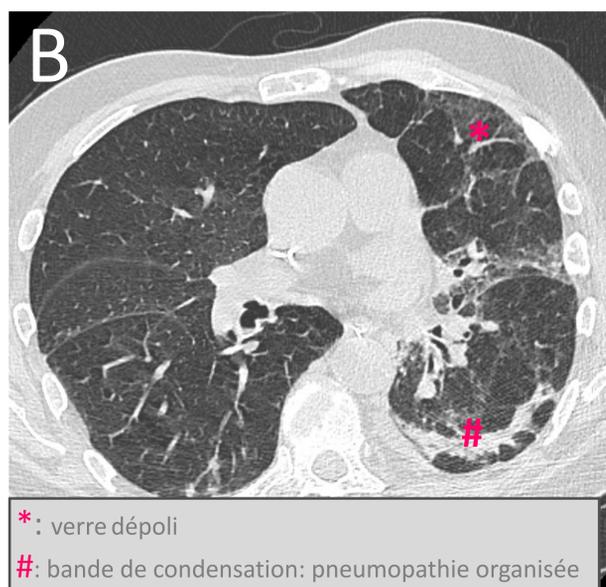
La recherche de diagnostic différentiel infectieux s'est révélée infructueuse (PCR virale EBV à 2.9log, PCR CMV, HHV6, HHV7 négatives. Sérologie adénovirus, VHA, VHB, VHC, *Mycoplasma pneumoniae*

négative, hémocultures négatives). L'histologie montrait des lésions de **dermatose lichénoïde avec apoptoses kératinocytaires évoquant une toxidermie**.

La persistance de la fièvre, les défaillances associées neurologique et respiratoire, le syndrome inflammatoire important (CRP : 170mg/L), une cytolyse hépatique à six fois la normale et une pancytopenie (GB : 3.5G/L, plaquettes : 90G/L, hémoglobine à 9.9g/dL), ont fait évoquer un **SALH associé**. L'hyperferritinémie à 110000 µg/L, l'hypertriglycéridémie à 5.5g/dL et l'hémophagocytose médullaire (photo C) étaient également en faveur.

Au total, les **diagnostics de DRESS syndrome** (score RegiScar à 4-5) et de **SALH** (H-score à 93-97%) ont pu être affirmés. Le patient a bénéficié d'un traitement par **METHYLPREDNISONNE 1mg/kg/j**, permettant une **évolution très rapidement favorable**.

Après réunion de concertation pluri-disciplinaire de pharmacovigilance, l'imputabilité du COTRIMOXAZOLE a été retenue avec le **PEMBROLIZUMAB** comme possible facteur favorisant.



### Discussion:

Une revue de la littérature<sup>1</sup> a décrit 21 cas ces dix dernières années de **coexistence de ces deux syndromes hyper-inflammatoires**, soulignant à la fois la rareté et les **potentiels mécanismes communs ou interférents**. Dans plusieurs des cas, le **SALH est suspecté de résulter de la persistance d'un DRESS non traité** en raison de l'**orage cytokinique** pro-inflammatoire produit. Il est probable que le SALH soit sous diagnostiqué dans les DRESS.

Les **inhibiteurs de check-point** ont constitué une révolution dans la prise en charge de nombreuses néoplasies. Ils **restaurent une immunité anti-tumorale en réorganisant la réponse cellulaire T**, favorisant la cytotoxicité plutôt que les lymphocytes régulateurs, ce qui pourrait expliquer l'**emballement du système inflammatoire** et notamment les effets indésirables hématologiques immuno-médiés<sup>2</sup>. L'anti-PD1 **PEMBROLIZUMAB** a déjà été décrit plusieurs fois comme **impliqué dans l'apparition d'un SALH** même après de nombreuses cures et dans différents cancers<sup>3</sup>. Dans au moins un des cas présentés, le **PEMBROLIZUMAB** avait pu être réintroduit sans récurrence.

Dans l'observation présentée ici, aux vues des caractéristiques temporelles et de l'absence d'une autre étiologie mise en évidence, nous pensons qu'il s'agit d'une complication du DRESS. Nous ne pouvons pas ignorer que le **PEMBROLIZUMAB ait été un facteur favorisant**.

### Conclusion:

La coexistence de **deux syndromes d'hyperactivation immunitaire sous immunothérapie est rare**, témoin du déséquilibre complexe créé par ces traitements à la fois révolutionnaires et pourvoyeur d'effet indésirable potentiellement léthal. La connaissance par les praticiens de ces complications est importante pour installer une **prise en charge rapide et adaptée**.

### Références bibliographiques principales

1. Yang JJ, Lei DK, Ravi V, Maloney NJ, Crew A, Worswick S. Overlap between hemophagocytic lymphohistiocytosis and drug reaction and eosinophilia with systemic symptoms: a review. Int J Dermatol. 21 sept 2020;
2. Ramos-Casals M, Brahmer JR, Callahan MK, Flores-Chávez A, Keegan N, Khamashta MA, et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. Nat Rev Dis Primer. déc 2020;6(1):38.
3. Kalmuk J, Puchalla J, Feng G, Giri A, Kaczmar J. Pembrolizumab-induced Hemophagocytic Lymphohistiocytosis: an immunotherapeutic challenge. Cancers Head Neck. 3 févr 2020;5:3.