

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

Purpuras fébriles non infectieux

RÉSUMÉ : Les purpuras fébriles de cause non infectieuse s'inscrivent dans des pathologies de déterminisme immunologique pour la plupart, comprenant les vascularites, les toxidermies médicamenteuses sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson), le syndrome d'activation macrophagique, ou une hémopathie qui doit être recherchée systématiquement. Les vascularites cutanées sont fréquemment révélées par un purpura plus ou moins fébrile.

Les causes les plus fréquentes sont le purpura rhumatoïde, certains médicaments, des affections auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde notamment), ou une gammopathie monoclonale. Le purpura fébrile peut faire partie, bien qu'au second plan, de l'expression des vascularites des plus gros vaisseaux (périartérite noueuse, maladie de Wegener, maladie de Churg et Strauss, maladie de Horton notamment). Un purpura fébrile peut s'intégrer dans le tableau d'un syndrome d'activation macrophagique nécessitant un traitement urgent. Des toxidermies sévères, telles que le syndrome de Stevens-Johnson et le DRESS, peuvent comporter dans leur expression clinique un purpura fébrile.



→ PH. BERBIS

Service de Dermatologie, CHU Nord,
MARSEILLE.

Les purpuras fébriles de cause non infectieuse s'inscrivent dans des pathologies diverses, de déterminisme immunologique, comprenant les vascularites, les toxidermies médicamenteuses sévères (DRESS, syndrome de Stevens-Johnson), le syndrome d'activation macrophagique, le purpura thrombotique thrombocytopénique, les formes graves de la maladie de Still de l'adulte, ou bien sûr une hémopathie.

Vascularites

1. Présentation clinique

Le purpura est un signe clinique cardinal des vascularites cutanées. Il s'associe généralement à d'autres lésions, les vascularites prenant souvent, au plan cutané, un aspect polymorphe. Les lésions associées sont des nodules dermiques plus ou moins profonds à rechercher particulièrement sur les trajets vasculaires des membres, un livedo (touchant typiquement les membres inférieurs), des nécroses (*fig. 1*) plus ou moins étendues



FIG. 1: Purpura nécrotique.



FIG. 2: Purpura vésiculobulleux.

avec décollement bulleux et aspect noirâtre en bordure, des papulonodules d'allure urticarienne fixes et peu prurigineux, des vésicules hémorragiques (*fig. 2*). Au cours des vascularites, le purpura est pal-

pable, de diamètre allant d'un millimètre à plusieurs centimètres. En fonction du type de vascularite et au cours des poussées évolutives, le purpura s'accompagne de signes systémiques, notamment de fièvre plus ou moins élevée, mais aussi d'arthralgies, de myalgies, d'altération de l'état général, d'anorexie. Une vasculite est donc à évoquer systématiquement face à un purpura fébrile.

Les vasculites cutanées touchent principalement les veinules postcapillaires. Au plan microscopique, l'aspect est celui d'une vasculite leucocytoclasique touchant les vaisseaux de petit calibre, avec infiltrat de polynucléaires neutrophiles, leucocytoclasie, nécrose fibrinoïde des petits vaisseaux et extravasation d'hématies. La fièvre peut accompagner les poussées, de manière variable et souvent modérée.

2. Les étiologies

● Les étiologies des vasculites cutanées **sont variées** :

– médicamenteuses (antibiotiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antiépileptiques, interféron [liste non exhaustive]);
– infectieuse (hépatite B, hépatite C [association classique à une cryoglobulinémie], infection par le VIH, parvovirus B19, CMV parmi les causes les plus fréquentes).

● Les vasculites cutanées peuvent s'intégrer dans **l'expression des pathologies auto-immunes** de type connectivite, principalement le lupus érythémateux systémique, mais aussi la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Gougerot-Sjögren.

● Elles peuvent également s'observer plus rarement comme **manifestation révélatrice de cancers** ou de récurrence de pathologies néoplasiques, ou d'hétopathies (leucémies, syndromes myélo-dysplasiques, lymphomes, myélomes, maladie de Waldenström).

● Elles peuvent être associées à des **entéropathies inflammatoires chroniques** (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique).

● Dans près de la moitié des cas cependant, les vasculites cutanées sont **idio-pathiques**.

Le traitement des vasculites cutanées repose, dans les formes modérées, sur les dermocorticoïdes, plus ou moins associés aux antihistaminiques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont à écarter formellement. L'indication d'un traitement par corticothérapie générale (1 mg/kg/j), progressivement diminuée sur quelques semaines, est à réserver aux formes sévères, extensives, nécrotiques. Des molécules épargnant les corticoïdes ont fait la preuve de leur efficacité: méthotrexate, cyclophosphamide, dapsonne.

● Le purpura fébrile peut également être une des manifestations révélatrices de **vasculites plus caractérisées au plan d'entités propres**.

>>> **La vasculite à IgA (purpura de Henoch-Schönlein ou purpura rhumatoïde)** est une vasculite à IgA touchant l'adulte et l'enfant. C'est la plus fréquente des vasculites systémiques chez l'enfant. Elle est beaucoup plus rare chez l'adulte. La classification de 2012 a défini cette vasculite comme une vasculite à IgA (principalement IgA1) touchant les petits vaisseaux. Les manifestations dermatologiques sont principalement un purpura palpable, symétrique, localisé surtout au niveau des zones de *stage* telles que les membres inférieurs (**fig. 3**).

Chez l'adulte, ce purpura peut être nécrotique ou hémorragique. Sa caractéristique particulière est d'être récidivante, surtout chez l'adulte. S'y associent des arthralgies (arthrites véritables rares) dans à peu près 2/3 des cas. Ces arthralgies touchent principalement les genoux et les chevilles. La fièvre accompagne souvent les poussées. Des myalgies peuvent



FIG. 3 : Vasculite à IgA.

être observées, sans élévation des CPK. L'atteinte digestive est fréquente (2/3 des cas). Elle se manifeste par des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements. Des hémorragies digestives (méléna, rectorragies) sont plus rares, mais traduisent des formes plus sévères.

Dans les formes les plus sévères, des complications avec invaginations, infarctus ou perforations sont possibles. L'atteinte rénale caractérise enfin le purpura rhumatoïde. Elle est inconstante. Sa gravité est variable. En règle générale, elle est peu sévère chez l'enfant, parfois plus sévère chez l'adulte. L'hématurie microscopique est la manifestation la plus précoce. Il s'agit d'une néphropathie à IgA. L'insuffisance rénale peut être observée dans les formes les plus sévères, surtout chez l'adulte. D'autres manifestations ont été rapportées au niveau d'autres organes (myocardite, orchite, atteinte ophtalmologique, atteinte du système nerveux central). Chez l'enfant, les poussées sont généralement uniques, mais chez l'adulte, la vasculite à IgA tend à adopter un caractère récidivant dans 20 % des cas.

Le traitement dépend de la gravité. Dans les formes modérées, de simples mesures symptomatiques s'imposent

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques

(repos, antalgiques, en évitant formellement les anti-inflammatoires non stéroïdiens). Dans les formes plus évolutives, la colchicine, la dapsone ont été proposées avec des efficacités variables, particulièrement dans les formes récidivantes. En cas d'atteinte systémique, les corticoïdes par voie générale (sans efficacité particulière sur le purpura) ont été proposés, essentiellement pour soulager les manifestations rhumatologiques. L'intérêt d'une corticothérapie générale précoce à visée préventive au niveau néphrologiques n'a pas été formellement démontré. Les études randomisées sont très peu nombreuses dans la littérature. En cas d'atteinte sévère, notamment rénale, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine A et le cyclophosphamide ont montré leur efficacité, de même que – plus récemment – le rituximab.

>>> Des vasculites systémiques touchant des vaisseaux de moyen calibre peuvent également s'exprimer par un purpura fébrile.

>>> La périartérite noueuse systémique s'exprime, au plan dermatologique, par un purpura palpable associé le plus souvent à un livedo et à des nodules hypodermiques le long des trajets vasculaires. S'y associent parfois des nécroses cutanées. Les manifestations cutanées ne sont pas constantes, observées dans 50 % des cas.

Au plan microscopique, la périartérite noueuse est caractérisée par une vascularite touchant les vaisseaux de moyen calibre, avec leucocytoclasie, nécrose fibrinoïde de la média vasculaire. Des anévrismes et des thromboses peuvent également s'observer dans des lésions plus évolutives et plus anciennes.

Les manifestations systémiques associent, au moment des poussées, une altération de l'état général, de la fièvre, des arthralgies et myalgies intenses et diffuses. La présentation peut alors être celle d'un purpura fébrile. La gravité

de la périartérite noueuse vient de ses localisations viscérales potentielles : neurologiques (multinévrites sensitivomotrices, rénales [néphropathies vasculaires pouvant entraîner une insuffisance rénale], cardiaques [vasculites des artères coronaires, cardiomyopathies], digestives [hémorragies, perforations]). Le système nerveux central peut également être touché dans les formes les plus sévères. Le traitement repose – en l'absence d'infections associées, notamment d'hépatite B – sur une corticothérapie par voie générale à fortes doses urgente, en décroissance progressive sur plusieurs mois. Dans les formes les plus sévères, les corticoïdes sont associés aux immunosuppresseurs (cyclophosphamide principalement).

>>> L'angéite de Churg et Strauss est une vascularite granulomateuse touchant les vaisseaux de petit calibre. Au plan clinique, elle se manifeste initialement par des signes respiratoires (asthme sévère). Dans un deuxième temps, les signes plus généraux surviennent, avec notamment un purpura vasculaire fébrile au moment des poussées, répondant, au plan anatomopathologique, à une vasculite leucocytoclasique ; des nodules sont plus rares, et correspondent à une vasculite nécrosante artériolaire avec granulome extravasculaire riche en éosinophiles. Au plan biologique, l'angéite de Churg et Strauss est caractérisée par une éosinophilie quasi constante, souvent supérieure à 1500/mm³.

D'autres manifestations systémiques font la gravité, avec l'atteinte pulmonaire, de cette vascularite rare : atteinte du système nerveux périphérique, atteinte gastro-intestinale souvent grave, atteinte cardiaque. Le traitement repose sur la corticothérapie générale à fortes doses associée à des immunosuppresseurs (cyclophosphamide, rituximab).

>>> La granulomatose de Wegener touche l'adulte d'âge moyen. Elle est caractérisée par l'association d'une

atteinte ORL souvent sévère, d'une atteinte pulmonaire et d'une atteinte rénale. Les manifestations cutanées sont fréquentes, mais non constantes, parfois révélatrices. Le purpura est la manifestation la plus fréquente. Il s'associe à des nodules sous-cutanés douloureux, des lésions vésiculeuses, des lésions ulcérées à type de *pyoderma gangrenosum*. Ici encore, le purpura est fébrile au moment des poussées.

Au plan microscopique, on observe une vasculite leucocytoclasique, parfois associée à un granulome inflammatoire. Ce granulome nécrotique est plus fréquemment observé dans les atteintes viscérales que dans les atteintes cutanées. Les manifestations ORL débutent par une sinusite, les manifestations pulmonaires font avec l'atteinte rénale la gravité de la maladie (toux, dyspnée, douleur thoracique, hémoptysie). L'atteinte rénale se caractérise par une glomérulonéphrite extracapillaire conduisant, en l'absence de traitement rapidement, à une insuffisance rénale.

Au plan biologique, la granulomatose de Wegener est caractérisée par la présence d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires (c-ANCA). Ces ANCA ne sont pas pathognomoniques ni constants au cours de la granulomatose de Wegener. Le traitement repose, ici aussi, sur l'association corticothérapie générale et immunosuppresseurs (cyclophosphamide, azathioprine dans le traitement d'entretien). Plus récemment, le mycophénolate mofétil a montré son efficacité.

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) a été décrit pour la première fois en 1952. Il s'agit d'une pathologie rare mais grave, potentiellement mortelle en l'absence de traitement rapide. Le SAM est caractérisé par la prolifération incontrôlée de lymphocytes T et de

macrophages bénins, infiltrant certains tissus, principalement la moelle osseuse, avec phénomènes d'hémato-phagocytose. Les signes dermatologiques sont souvent au premier plan.

Les formes associées à des immunodéficits constitutionnels sont rares (lymphohistiocytose familiale, syndrome de Chediak-Higashi, syndrome de Griscelli). Les formes secondaires ou réactionnelles sont beaucoup plus fréquentes. Elles sont associées à des processus infectieux, néoplasiques ou à des pathologies systémiques auto-immunes. Les causes infectieuses sont essentiellement, dans plus de la moitié des cas, des causes virales avec, en première ligne, les virus du groupe herpès (*Herpes simplex virus*, EBV, CMV, virus varicelle/zona, HHV-6 et 8), mais aussi d'autres virus, au premier plan desquels le VIH. Les infections bactériennes sont beaucoup moins fréquentes (15 % des causes infectieuses) avec, au premier rang, des bactéries intracellulaires (mycobactéries, mycoplasme, leptospires, rickettsies). Les pyogènes ont également été identifiés dans certains cas de SAM. Les causes parasitaires et

fongiques sont beaucoup plus rares. Les causes néoplasiques rentrent dans 30 % des cas des SAM. Il peut s'agir d'un cancer solide en phase métastatique ou initiale. Beaucoup plus fréquemment, les SAM sont associés à une hémopathie (lymphomes 20 % des cas, essentiellement de type T). Des myélodysplasies, leucémies aiguës ou chroniques ou syndrome myéloprolifératif ont également été rapportés. Parmi les causes auto-immunes, le lupus érythémateux systémique, l'arthrite juvénile et la maladie de Still de l'adulte sont les plus fréquents.

Les signes dermatologiques sont polymorphes, avec une éruption cutanée à type de rash morbilliforme, parfois purpurique (**fig. 4**), dans les formes les plus sévères, notamment avec thrombopénie. S'y associent une fièvre élevée (39 à 40 °C), une altération profonde de l'état général, des signes digestifs, neurologiques, pulmonaires et, dans les formes les plus évolutives, une défaillance multiviscérale, avec un syndrome hémorragique lié, d'une part, à l'hémophagocytose et, d'autre part, à un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée.

Un syndrome tumoral est associé avec hépatosplénomégalie, adénopathies périphériques et profondes. Le diagnostic repose sur la biologie montrant une thrombopénie, une anémie et une leucopénie. Une hypofibrinogénémié avec parfois coagulation intravasculaire disséminée sont observées dans les formes sévères. Il existe une hypertriglycémie majeure, une hyperferritinémie et une cytolysé hépatique parfois importante. Le myélogramme est l'examen diagnostique par excellence, montrant une moelle riche, infiltrée par des histiocytes et des macrophages bénins, et surtout une hémophagocytose.

Le traitement du SAM est une urgence. Dans les formes réactionnelles, en attendant un diagnostic infectieux précis, un traitement large urgent devra être mis en place, associant des antiviraux, en particulier des antiherpétiques et des antibactériens. Ce traitement anti-infectieux permet d'associer le traitement immunosuppresseur de référence. En cas d'hémopathie, une chimiothérapie sera urgente. Le traitement des manifestations liées à l'hémato-phagocytose associe, selon les protocoles, une corticothérapie par voie générale, des immunoglobulines intraveineuses, la ciclosporine.

Toxidermies médicamenteuses

1. DRESS syndrome

Le *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) est une manifestation rare, plus ou moins sévère, de toxidermie médicamenteuse. Cette réaction est caractérisée par un rash fébrile papulo-nodulaire (**fig. 5**) parfois purpurique, associé à une éosinophilie et à des signes d'atteintes viscérales. La réactivation de l'HHV-6 est considérée également comme un élément composant cette entité. Les médicaments les plus fréquemment en cause



FIG. 4 : Syndrome d'activation macrophagique.

LE DOSSIER

Fièvres hémorragiques



FIG. 5 : DRESS syndrome.

sont principalement les antiépileptiques l'allopurinol, la lamotrigine, la sulfasalazine, le phénobarbital, mais aussi les antirétroviraux (névirapine, abacavir). D'autres molécules sont rapportées, de manière beaucoup plus rare, notamment la dapsonne. La symptomatologie débute typiquement 3 semaines à 3 mois après le début du traitement responsable. Il s'agit d'un tableau sévère, avec fièvre très élevée (39 à 40 °C) associée à un rash maculopapuleux, prurigineux et purpurique par endroits. Un œdème facial a été également rapporté. Dans les formes les plus sévères, la symptomatologie évolue vers une érythrodermie œdémateuse et purpurique. Des localisations muqueuses avec ulcérations buccales, chéilite sont parfois associées.

Au plan général, l'état général est altéré avec douleurs diffuses. L'examen clinique note une hépatosplénomégalie. Au plan biologique, l'élément le plus caractéristique est l'existence d'une éosinophilie élevée, associé parfois à une leucocytose au sein de laquelle on note des lymphocytes atypiques. Une thrombopénie et une anémie peuvent également être notées. Une cytolysé hépatique associée à une cholestase est observée dans 70 % des cas, une néphrite interstitielle est plus rare, de même qu'une pneumonie lésionnelle,

une myocardite, une encéphalite, des atteintes digestives. Un syndrome d'activation macrophagique est rare également, mais vient aggraver le pronostic.

L'arrêt du traitement responsable est la mesure la plus urgente à mettre en œuvre. Cependant, l'arrêt du traitement ne s'accompagne pas fréquemment d'une régression rapide de la symptomatologie, et un traitement est nécessaire. Au plan anatomopathologique, le DRESS syndrome est caractérisé par un infiltrat lymphocytaire cutané superficiel, périvasculaire, dense et diffus au sein duquel les éosinophiles sont souvent notés. Il n'y a pas de nécrose kératinocytaire. Le traitement dépend de la gravité de la symptomatologie. Dans les formes modérées, des dermocorticoïdes associés à des émoullients et à des antihistaminiques sont suffisants. Dans les formes sévères (cytolysé hépatique significative, atteinte rénale, atteinte pulmonaire, atteinte cardiaque ou syndrome d'activation macrophagique), la corticothérapie générale (1 mg/kg/j) est indispensable. Dans les formes extrêmement sévères, l'association d'immunoglobulines intraveineuses à la corticothérapie générale est indiquée. Dans les formes avec signes majeurs de réactivation virale, une association à un antiviral par voie intraveineuse est recommandée.



FIG. 6 : Bulle, nécrose et purpura en périphérie: syndrome de Stevens-Johnson.

2. Syndrome de Stevens-Johnson

Le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) est une toxidermie potentiellement sévère par son risque d'évolutivité en syndrome de Lyell. À la différence de l'érythème polymorphe typique post-viral, en général herpétique, avec cocardes typiques concentriques de moins de 3 cm de diamètre, bien limitée, à disposition symétrique et acrale, les lésions du SSJ sont faites de pseudococardes avec des bords mal limités et une zone centrale nécrotique, bulleuse, entourée de lésions purpuriques, peu œdémateuses (*fig. 6*). Ces cocardes atypiques sont à prédominance tronculaire, mais peuvent être diffuses.

L'éruption, souvent purpurique, est fébrile. La biopsie montre une nécrose kératinocytaire large et étendue.

Purpura thrombotique thrombocytopénique

Le purpura thrombotique thrombocytopénique associe une anémie hémolytique, une insuffisance rénale, des troubles neurologiques, une fièvre et un purpura. Il s'agit d'une entité grave dans des contextes étiologiques variés (maladies auto-immunes, grossesse, patho-

logies néoplasiques, transplantation médullaire, prise de certains médicaments, particulièrement de chimiothérapie, hypertension artérielle maligne). Les formes idiopathiques représentent à peu près la moitié des cas. Le purpura fébrile fait partie de la symptomatologie polymorphe de cette entité grave. La gravité est liée à la thrombocytopénie mais également aux occlusions vasculaires, artériolaires et capillaires diffuses. Le traitement est une urgence, et repose sur les échanges plasmatiques. Plus récemment, la corticothérapie générale et le rituximab ont permis d'améliorer le pronostic.

Maladie de Still de l'adulte : formes graves

La maladie de Still de l'adulte a été décrite en 1971. Elle est analogue à la maladie de Still de l'enfant bien que beaucoup plus rare. Il s'agit d'un syndrome auto-inflammatoire rare, associant fièvre, rash cutané saumoné, arthrite, hépatosplénomégalie et sérite. La pathogénie de la maladie de Still de l'adulte n'est pas encore connue. Une

prédisposition génétique est cependant suspectée. Plusieurs cytokines proinflammatoires seraient suspectés comme impliqués dans la pathogénie : interleukine 1, interleukine 6, interleukine 18, *macrophage colony-stimulating factor*, interféron gamma et *Tumor necrosis factor* (TNF).

Les signes cliniques sont associés à des anomalies biologiques incluant principalement une leucocytose avec élévation des neutrophiles, des anomalies du bilan hépatique et des taux élevés de ferritine. Le pronostic est en général bon, mais il existe des formes graves par l'association, dans l'évolution, à un syndrome d'activation macrophagique ou à un purpura thrombotique thrombocytopénique, ou à une coagulation intravasculaire disséminée. Dans la symptomatologie de ses formes graves, un purpura fébrile est donc fréquemment retrouvé. Le traitement de ces formes graves de maladie de Still de l'adulte fait appel à des inhibiteurs du récepteur à l'IL1 (anakinra) et plus récemment à des anti-TNF, des inhibiteurs du récepteur à l'IL6 (tocilizumab) ainsi qu'au rituximab (anti-CD20).

Hémopathies

Un purpura fébrile peut enfin révéler une hémopathie (leucose principalement).

Pour en savoir plus

- GEORGE JN, AL-NOURI ZL. Diagnostic and therapeutic challenges in the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2012;2012:604-609.
- FERNANDO SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol*, 2014;55:15-23.
- AUDEMARD-VERGER A, PILLEBOUT E, GUILLEVIN L *et al*. IgA vasculitis (Henoch-Shönlein purpura) in adults: Diagnostic and therapeutic aspects. *Autoimmun Rev*, 2015;14:579-585.
- EFTHIMIOU P, KADAVATH S, MEHTA B. Life-threatening complications of adult-onset Still's disease. *Clin Rheumatol*, 2014;33:305-314.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.