

# La Fiche Technique de VIGItox

## DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : importance et difficultés du diagnostic précoce.

VIGItox n°41, Septembre 2009

Fiche Technique de  
Pharmacovigilance

La déclaration de plusieurs cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au centre régional de pharmacovigilance de Lyon, leur gravité ainsi que les difficultés et parfois le retard au diagnostic de ces derniers ont conduit à cette mise au point.

### 1-Terminologie

Les premiers cas évocateurs de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été décrits dès les années 1940 avec les anti-épileptiques aromatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) et identifiés alors comme « syndrome d'hypersensibilité liée aux anticonvulsivants ». Des tableaux cliniques similaires, rapportés sous divers termes, ont par la suite, été observés avec d'autres médicaments, tel que les sulfamides, l'allopurinol, la minocycline, la névirapine, la dapsonne... rendant la dénomination initiale inappropriée. En 1996, le terme de DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a été proposé pour individualiser ces effets indésirables et les distinguer d'autres pathologies induites par ces médicaments tels que les pseudolymphomes, jusqu'alors fréquemment confondus. L'existence de DRESS syndrome sans atteinte cutanée a rapidement fait évoluer cet acronyme vers la dénomination de Drug REACTION with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Depuis, d'autres acronymes ont été proposés, mais le terme de DRESS syndrome semble être le plus communément retenu actuellement.

### 2-Critères diagnostiques

#### • Sémiologie

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes mais très polymorphes. Il s'agit généralement d'un exanthème maculo-papuleux, mais des lésions pustuleuses ou des pseudococcardes peuvent être observées. Leur évolution peut aboutir à un aspect d'érythrodermie desquamative. Une infiltration oedémateuse de la face et dans les régions périorbitaires est très évocatrice. L'atteinte muqueuse est plus rare, unipolaire et le plus souvent discrète. Elle prend alors fréquemment la forme d'une chéilite. L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. Le plus souvent, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins

dense, avec parfois présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique est constaté. Dans l'épiderme est observée une nécrose kératinocytaire. Des manifestations non spécifiques comme une fièvre, une altération de l'état général sont également très fréquemment rapportées. Une polyadénopathie superficielle bilatérale symétrique est retrouvée dans 30 à 80 % des cas.

Les atteintes viscérales font la gravité du DRESS. Parmi ces dernières, l'atteinte hépatique est la plus fréquente. Elle se présente sous la forme d'une cytolysse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. Les formes les plus graves sont marquées par une hépatite fulminante. L'atteinte rénale caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë dans 30 % des cas. L'atteinte respiratoire est présente dans 15 % des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle à éosinophiles, caractérisée par une dyspnée avec toux sèche et une détresse respiratoire. Une atteinte cardiaque à type de péricardite ou de myocardite est moins fréquente mais devrait être recherchée systématiquement en raison de sa gravité, et notamment en cas d'hyperéosinophilie majeure. Enfin, d'autres organes peuvent être la cible d'un DRESS, avec des arthralgies, une rhabdomyolyse, une pancréatite, ou une hypothyroïdie ...

L'atteinte hématologique se caractérise le plus souvent par une éosinophilie. Cependant cette dernière n'est pas constante (absente dans 20 à 30 % des cas). Un chiffre élevé d'éosinophiles ( $>1500/\text{mm}^3$ ) est un élément de poids dans le diagnostic du DRESS. Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constitué de lymphocytes activés basophiles peut aussi être constaté dans 50 à 60 % des cas.

Les critères diagnostiques proposés initialement reposaient sur l'association d'une éruption cutanée, d'une éosinophilie supérieure à  $1500/\text{mm}^3$  et/ou de la présence de lymphocytes atypiques et d'au moins une atteinte viscérale. Néanmoins, l'inconstance de l'éruption cutanée et de l'hyperéosinophilie rendent le diagnostic délicat. C'est pourquoi récemment, un score basé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et évolutifs ainsi que sur l'absence d'autres causes a été proposé. Il constitue une aide importante en permettant de classer la symptomatologie observée comme un DRESS

syndrome certain, probable, possible ou d'exclure ce diagnostic (Br J Dermatol 2007; 156: 609-11).

### • Chronologie

L'étude de séries de cas montre que le DRESS syndrome apparaît habituellement 2 à 8 semaines après le début du médicament suspecté. Ce délai de survenue est plus long que celui des autres toxidermies et constitue donc un élément d'orientation diagnostique mais également une cause de diagnostic retardé, voire de non reconnaissance d'une étiologie médicamenteuse. Ce délai peut être beaucoup plus court en cas de réexposition à un médicament. La régression des symptômes apparaît en quelques semaines après l'arrêt du médicament en cause. Cependant, la persistance des symptômes au-delà de 6 semaines après l'arrêt du médicament incriminé pourrait concerner un quart des patients. Une régression des symptômes en moins de 15 jours est plutôt en défaveur d'un DRESS syndrome suggérant toute la gravité de ce dernier. En cas de corticothérapie, un rebond peut être observé après l'arrêt ou lors d'une décroissance trop rapide, ce qui justifie un suivi prolongé des patients.

### 3- Mécanismes, diagnostics différentiels, traitements

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition d'un DRESS syndrome restent inconnus à ce jour. Le rôle du médicament semble central tout comme son arrêt précoce, qui est un élément clé du pronostic. Cependant, dans un nombre croissant de cas, une réactivation virale est mise en évidence chez ces patients. Il s'agit le plus souvent des virus de type herpès (HHV6, EBV et CMV en particulier), mais d'autres agents infectieux peuvent être impliqués. L'interaction exacte entre le médicament ou ses métabolites, le système immunitaire et le virus est inconnue, mais il semble que la séroconversion survienne le plus souvent après le début des signes cliniques. Cette réactivation virale pourrait être un élément expliquant la persistance des symptômes, plusieurs semaines après l'arrêt du traitement en cause, et certains auteurs soulignent que la réponse immunitaire au cours du DRESS serait essentiellement dirigée contre l'antigène viral.

Les diagnostics différentiels sont peu nombreux en particulier lorsque le score conclut à un résultat probable ou certain. Environ 60 à 90 % des DRESS sont expliqués par une cause médicamenteuse. Cependant, selon les atteintes observées, un bilan d'auto-immunité, des sérologies virales (virus de l'hépatite A, B et C), une recherche d'infection bactérienne par chlamydia ou mycoplasme peuvent être réalisés.

Le traitement actuel repose, en premier lieu, sur l'arrêt immédiat du médicament suspect. Une prise en charge hospitalière est le plus souvent nécessaire. Les dermocorticoïdes seuls sont utilisés en cas d'atteinte cutanée sans atteinte viscérale grave alors qu'une corticothérapie par voie générale est habituellement envisagée lorsque l'atteinte viscérale est sévère. Toutefois, les preuves croissantes d'une implication virale pourraient faire envisager à l'avenir la mise en route de traitements spécifiques par antiviraux et doivent rendre prudente l'utilisation des corticoïdes.

L'évolution est le plus souvent favorable, mais les complications en particulier hépatiques ou rénales peuvent conduire au décès dans près de 10 % des cas. Une hyperéosinophilie très importante

et l'existence de pathologies sous-jacentes sont associées à un plus mauvais pronostic. Par ailleurs, quelques auteurs suggèrent que chez ces patients, il existerait un risque accru de survenue d'une maladie auto-immune (lupus, hypothyroïdie...) après résolution du DRESS syndrome.

Des tests cutanés à distance sont à envisager systématiquement afin de contribuer à l'identification du médicament responsable. Leur négativité ne doit cependant pas remettre en cause le diagnostic en raison de l'existence de faux négatifs, notamment avec l'allopurinol.

### 4- Médicaments en cause

Ce syndrome peut concerner un grand nombre de médicament. Parmi les plus fréquemment incriminés, on retiendra :

- l'allopurinol, en retenant que la survenue du DRESS peut être retardée chez certains patients. En effet, une dégradation progressive de la fonction rénale, comme on peut le voir chez la personne âgée, favorise l'accumulation de l'oxypurinol, métabolite de l'allopurinol en cause dans le DRESS,

- les anti-convulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital (avec des réactions croisées possibles entre ces 3 anticonvulsivants aromatiques), lamotrigine, gabapentine,

- la minocycline et les sulfamides (dapsons, sulfasalazine, cotrimoxazole)

- les AINS, certains antirétroviraux comme l'éfavirenz, la fluidione ...

Dernièrement, le ranélate de strontium a fait l'objet d'une information aux professionnels de santé suite à la survenue de 16 cas de DRESS syndrome dont deux fatal, dans l'Union Européenne.

### En conclusion

Le DRESS syndrome est un effet indésirable rare (incidence estimée entre 1/1000 à 1/10000 pour les anticonvulsivants) et imprévisible, se manifestant sous des formes cliniques variées. Sa morbi-mortalité non négligeable doit inciter les médecins à évoquer ce diagnostic en présence des symptômes décrits précédemment, afin d'envisager une prise en charge adaptée. L'identification et l'interruption précoce du médicament en cause constituent la première mesure essentielle de cette prise en charge. Dans ce cadre, la réalisation d'un historique médicamenteux précis est indispensable. La notification de ces cas aux centres de pharmacovigilance, en plus d'une aide dans l'identification du médicament suspect, permet un recensement de ces atteintes et participe à une meilleure connaissance de cette pathologie médicamenteuse grave.

F. Ranchon, A. Gouraud

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox