



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2011

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Elsa DUBOIS

Le 18 Octobre 2011

**LE DRESS SYNDROME EN SERVICE DE REANIMATION
ETUDE RETROSPECTIVE DE 22 CAS.**

Examinateurs de la thèse :

Mme A.BARBAUD	Professeur	Présidente
Mr A.GERARD	Professeur	Juge
Mr B.LEVY	Professeur	Juge
Mr A.KIMMOUN	Docteur en médecine	Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen « Pédagogie » : Professeur Karine ANGIOI

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NEMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -
Patrick BOISSEL - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET
- Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre
DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC - Jean DUHEILLE -
Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain
GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone
GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT -
Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-
Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE Pierre LEDERLIN Bernard LEGRAS -
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Denise MONERET-
VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN -
Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie
POLU - Jacques POUREL Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND -
René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Jean
SOMMELET - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -
Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET -
Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROS DIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeur Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUEL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMpte – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT – Professeur Thomas FUCHS-BUDER

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE – Professeur Luc TAILLANDIER

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédiopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

**50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE
PLASTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3^{ème} sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (*Urologie*)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie*)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur P. MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)
Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE
2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)
Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)
Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT
Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND
Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA
3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)
Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)
Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD – Docteur Hélène JEULIN
2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)
Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN
2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)
Docteur Isabelle THAON
3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)
Docteur Laurent MARTRILLE
4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)
Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))
Docteur Lina BOLOTINE
3^{ème} sous-section : (Immunologie)
Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT
4^{ème} sous-section : (Génétique)
Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE
1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)
Docteur Anne-Christine RAT
3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)
Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteur Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Paolo DI PATRIZIO
Docteur Sophie SIEGRIST
Docteur Arnaud MASSON

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY – Professeur Patrick BOISSEL

Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ – Professeur Simone GILGENKRANTZ Professeur Michèle KESSLER - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Pierre MONIN (*à c. 1.12.2011*) - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL – Professeur Jean-François STOLTZ Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÉTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

À Mme le Professeur Annick BARBAUD,
Professeur de Dermato-vénéréologie.

Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de présider cette thèse.

Je sais à quel point cette pathologie vous tient à cœur.
Que ce travail soit l'expression de mon plus grand respect.

À Mr le Professeur Alain GERARD,
Professeur de Réanimation Médicale.

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Que ce travail soit le reflet de l'intérêt que je porte à la réanimation.
Je garde un excellent souvenir de mon stage en Réanimation Médicale Brabois.

À Mr le Professeur Bruno LEVY,
Professeur de Réanimation Médicale.

Pour m'avoir proposé ce sujet passionnant,
Qu'il me soit permis d'exprimer ici ma sincère gratitude.

À Mr le Docteur Antoine KIMMOUN,

Votre savoir, vos conseils et votre disponibilité ont permis la réalisation de cette thèse.
Au-delà de notre amitié, fruit de ce projet, veuillez trouver ici l'expression de ma plus
grande reconnaissance.

Aux chefs de service et praticiens de réanimation, Pr Laurent ARGAUD (Hôpital Edouard Herriot, CHU Lyon), Pr Jean-Luc DIEHL (Hôpital Européen Georges Pompidou, APHP), Pr Alain MERCAT et Pr Pierre ASFAR (CHU Angers), Pr Bertrand GUIDET (Hôpital Saint-Antoine, APHP), Dr Julien MAIZEL (CHU Amiens), Pr Jean-François TIMSIT (CHU Grenoble), Pr Hedi GHARSALLAH (Hôpital Militaire de Tunis), ainsi qu'à vos secrétaires, pour votre participation directe à ce travail, votre accueil chaleureux au sein de vos services, ainsi que votre disponibilité.

Au Dr AYAV pour son aide à la réalisation des statistiques.

À tous les médecins qui ont participé à ma formation et plus particulièrement au Dr Yves ETIENNE, au Dr Alain BAJOLLE, au Dr Marie-Agnès MANCIAUX, au Dr Pierre PEREZ, au Dr Carine THIVILLIER, au Dr Laura MULLER, au Dr Vincent BLIME, au Dr Philippe ATAIN-KOUADIO, aux médecins du SAU du CHU de Nancy, au Dr Dominique BLANCHARD, au Dr Jean-Claude BARTHEL, au Dr Sandrine PANDOLFI, au Dr Stéphane CHATEAU, au Dr Michèle SCHNEIDER, et au Dr Fairrouz REBAA.

À tous mes co-internes, et plus particulièrement Claire, Gaïttha, Pauline, Emilie, Nicolas, Sébastien, Camille, Térence, Irina, Arnaud, et Christelle, pour les bons moments passés à vos côtés.

À toute l'équipe paramédicale du long séjour de St-Julien.

À toute l'équipe des Urgences de Sarrebourg, pour votre accueil, votre bonne humeur, et votre efficacité, nous avons encore de belles années à travailler ensemble.

À Monsieur S., pour avoir été le point de départ de ce travail.

À mes parents,

Pour votre courage et votre soutien à toute épreuve,

À votre présence toutes ces années, et à votre affection constamment renouvelée.

À mes frères,

À Tom, pour ton rôle de grand frère que tu auras toujours su jouer pour moi, pour tes

encouragements, ta motivation,

À Joe, pour notre complicité perpétuelle, ton humour, ton aide.

À toute ma famille, et plus particulièrement,

À Eléna, ma cousine et mon amie fidèle, pour ta patience, ta persévérance et ta

compréhension, un lien particulier nous unira à jamais,

À Mamie Lucie, pour ton amour, ta gentillesse, et ton enthousiasme,

À Mamie Dédé, pour ton savoir et ton courage,

À Anne, Hélène et Edwige qui agrandissent notre famille, quelle joie de vous avoir à mes côtés,

À Carole et Corentin, pour votre gentillesse et votre sens du partage,

À Martine, ma marraine, et à Bernard, pour tous les moments passés avec vous, pour tout ce que vous m'avez apporté pendant mon enfance,

À Jean-Claude, mon parrain, et à Sandrine, pour m'avoir accueillie auprès de vous,

À tous mes cousins et mes cousines, gardons ces relations privilégiées qui nous unissent les uns aux autres.

À tous mes amis, et notamment, Emilie, Corinne, André, Marc, Magalie, pour votre

soutien malgré mes longs silences.

Serment médical

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque. »

Table des matières

Liste des abréviations	16
Liste des tableaux et des figures	17
1. Introduction	18
2. Rappels sur le DRESS syndrome	19
2.1. Épidémiologie, incidence et mortalité	19
2.2. Physiopathologie.....	19
2.3. Manifestations et critères diagnostiques	23
2.3.1. Manifestations cutanées	24
2.3.2. Manifestations viscérales	24
2.3.3. Manifestations hématologiques.....	26
2.3.4. Histologie	27
2.3.5. Diagnostics différentiels.....	27
2.3.6. Médicaments responsables	27
2.4. Examens complémentaires.....	28
2.5. Traitements	30
3. Hypothèse et objectifs du travail	33
3.1. Hypothèse	33
3.2. Objectifs du travail.....	33
3.2.1. Objectif principal.....	33
3.2.2. Objectifs secondaires.....	33
4. Matériel et méthodes	34
4.1. Type d'étude	34
4.2. Recrutement	34
4.3. Population	34
4.3.1. Critères d'inclusion	34
4.3.2. Critères d'exclusion.....	34
4.4. Critères d'évaluation	35
5. Analyse statistique.....	37
6. Résultats	38
6.1. Caractéristiques de la population étudiée.....	40
6.1.1. Données générales.....	40
6.1.2. Atteintes viscérales.....	41
6.1.3. Médicaments incriminés	41
6.1.4. Résultats microbiologiques	42
6.1.5. Traitements.....	42
6.2. Comparaison des patients en états de choc et des patients non en choc	42
6.3 Comparaison des patients vivants et décédés	46
7. Discussion.....	47
7.1 Le choc dans les DRESS syndromes.....	47
7.2 Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de DRESS en réanimation	48
7.3 Prise en charge thérapeutique	50
7.4 Limites de l'étude	50
8. Conclusion et perspectives.....	51
9. Bibliographie	52
10. Annexes	56

Liste des abréviations

ALAT : Alanine amino transférase
ASAT : Aspartate amino transférase
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CMV : Cytomegalovirus
CPK : Créatine phosphokinase
CRP : C-Reactive Protein
DIHS : Drug Induced Hypersensitivity Syndrom
DRESS : Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV : Epstein Barr Virus
ECBU : Examen Cyto-Bactériologique des Urines
ECG : Electrocardiogramme
FE : Fraction d'Ejection
Gamma-GT : Gamma Glutamyl Transpeptidase
HHV : Human Herpes Virus
IFN : Interféron
IGIV : Immunoglobulines intraveineuses
IGS 2 : Indice de Gravité Simplifié 2
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IL : Interleukine
LDH : Lactate déshydrogénase
PAD : Pression Artérielle Diastolique
PAL : Phosphatase alcaline
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PCR : Polymerase Chain Reaction
PCT : Procalcitonine
PiCCO : Pulse Contour Cardiac Output
SOFA : Sequential Organ Failure Assessment
TP : Temps de Prothrombine
TNF : Tumor Necrosis Factor
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
VTDI : Volume Télè-Diastolique global Indexé

Liste des tableaux et des figures

Tableau 1. Caractéristiques générales.....	39
Tableau 2. Comparaison des données clinico-biologiques entre les patients en état de choc et ceux non en choc.....	43
Tableau 3. Comparaison de l'évolution du DRESS entre les patients en état de choc et ceux non en choc.....	43
Tableau 4. Traitements administrés chez les patients en état de choc et ceux non en choc.....	44
Tableau 5. Comparaison des données clinico-biologiques entre les patients vivants et décédés...	45
Figure 1. Manifestations cliniques et biologiques, hypothèse : la réactivation de HHV-6 est la conséquence de la réponse immune contre le médicament.....	20
Figure 2. Manifestations cliniques et biologiques du DRESS, hypothèse : la réactivation de HHV-6 est un événement indépendant dans le DRESS survenant au début de la pathologie.....	20
Figure 3. Physiopathologie du DRESS syndrome.....	21
Figure 4. Séquence chronologique d'apparition des manifestations cliniques et biologique du DRESS.....	28
Figure 5. Flow chart.....	38

1. Introduction

Peu de pathologies dermatologiques mettent en jeu le pronostic vital des patients. Les plus connues sont les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson.

Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est un syndrome rare, défini par la conjonction d'arguments anamnestiques (prise médicamenteuse deux à six semaines auparavant), cliniques (exanthème, œdème cervico-facial, fièvre élevée, adénopathies, pneumopathie), et biologiques (hyperéosinophilie, lymphocytes atypiques, cytolysé hépatique, insuffisance rénale) [1].

La physiopathologie du DRESS se précise depuis quelques années, avec la mise en évidence de réactivations de virus du groupe herpès au cours de cette affection [2]. La réactivation virale et la réponse immune qu'elle engendre expliquent les atteintes d'organes qui font toute la gravité de cette toxidermie.

Cette affection plurisystémique, encore trop méconnue, est pourtant associée à une mortalité très élevée, nécessitant selon les estimations, dans près de 10% des cas, une prise en charge spécifique en service de réanimation.

Les atteintes viscérales y sont alors multiples, et parmi elles, l'atteinte hémodynamique, pourtant fréquente, n'a encore jamais été décrite dans la littérature.

2. Rappels sur le DRESS syndrome

2.1. Epidémiologie, incidence et mortalité

Le DRESS est une réaction idiosyncrasique rare. Avec les médicaments antiépileptiques, le risque est estimé de 1/1000 à 1/10000 expositions [3].

Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent un antécédent personnel ou familial de DRESS, avec des tendances familiales d'hypersensibilité aux anticonvulsivants [4], ou une origine afro-américaine [5].

Le DRESS est une toxidermie engageant le pronostic vital puisque grevée d'un taux de mortalité de 10%. La défaillance hépatique est la principale cause de mortalité rapportée dans la littérature [6].

2.2. Physiopathologie

La physiopathologie du DRESS s'est précisée au cours de ces dernières années, par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe herpès, human herpes virus 6 (HHV-6), human herpes virus 7 (HHV-7), cytomégalovirus (CMV) et Epstein-Barr virus (EBV) [7, 8].

Ces réactivations virales et la réponse antivirale qui en résulte expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et en particulier les manifestations systémiques qui en font sa gravité [9].

Des cas de DRESS sévères ont été rapportés avec le valproate de sodium, la carbamazépine, la phénytoïne et le sulfasalazine, accompagnés d'une réactivation de HHV-6 [10-12].

L'étude menée par Picard et al. sur 40 cas de DRESS consécutifs a récemment confirmé la fréquence des réactivations à herpès virus (76% des patients), et le plus souvent, de manière précoce. Elle a démontré que la réponse lymphocytaire T cytotoxique de type TH1 était dirigée principalement contre des antigènes viraux et non contre les médicaments. Cette physiopathologie est spécifique du DRESS et n'est pas observée au cours des autres toxidermies.

Le lien entre médicament et réactivation virale reste encore à préciser. L'hypothèse la plus probable est l'association de plusieurs conditions, à la fois un terrain de susceptibilité génétique, et l'administration d'un médicament favorisant le passage d'une infection virale

latente à la réactivation d'herpès virus, en augmentant leur réPLICATION, soit par action directe sur le virus lui-même, soit indirectement en créant un état d'immunodépression.

En effet, les travaux de Mardivirin et al. ont permis de mettre en évidence une augmentation de la réPLICATION de HHV-6 in vitro, en présence de certaines molécules, comme l'amoxicilline [13], l'acide valproïque [14]. Ces observations avec le valproate de sodium ont également été rapportées pour un autre herpès virus, le cytomégalovirus [15].

Plus récemment, Michaelis et al. a démontré que des concentrations à doses thérapeutiques d'acide valproïque augmentaient la réPLICATION du CMV, et diminuaient l'activité anti-CMV de certains médicaments, comme le ganciclovir, le cidofovir et le foscarnet [16].

Mardivirin et al. suggère que le DRESS se présente au départ comme une infection mononucléosique sévère, tant sur le plan clinique que biologique, et que l'amoxicilline majorerait ces manifestations. L'amoxicilline est donc considérée comme un trigger dans le développement du DRESS, en augmentant la réactivation et la réPLICATION de HHV-6 [13].

La synergie médicament-virus est encore peu connue et mal comprise. Deux hypothèses co-existent : celle de la réactivation de l'herpès virus HHV-6 comme conséquence de la réponse immunitaire à un médicament (Figure 1), et celle de l'indépendance de la réactivation virale par rapport au médicament (Figure 2).

Figure 1. Manifestations cliniques et biologiques, hypothèse : la réactivation de HHV-6 est la conséquence de la réponse immune contre le médicament (d'après Descamps *et al.*) [34]

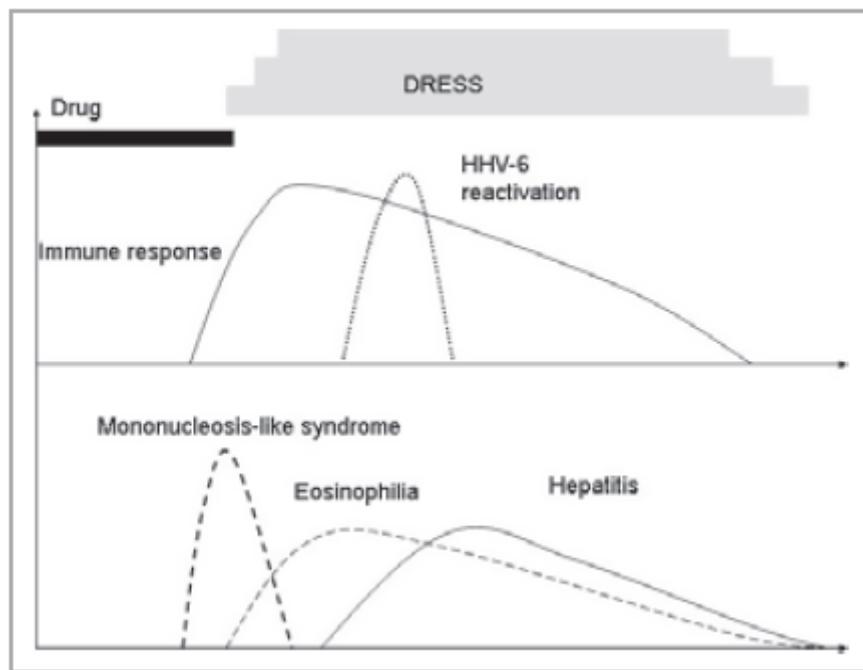


Figure 2. Manifestations cliniques et biologiques du DRESS, hypothèse : la réactivation de HHV-6 est un événement indépendant dans le DRESS survenant au début de la pathologie (d'après Descamps *et al.*) [34]

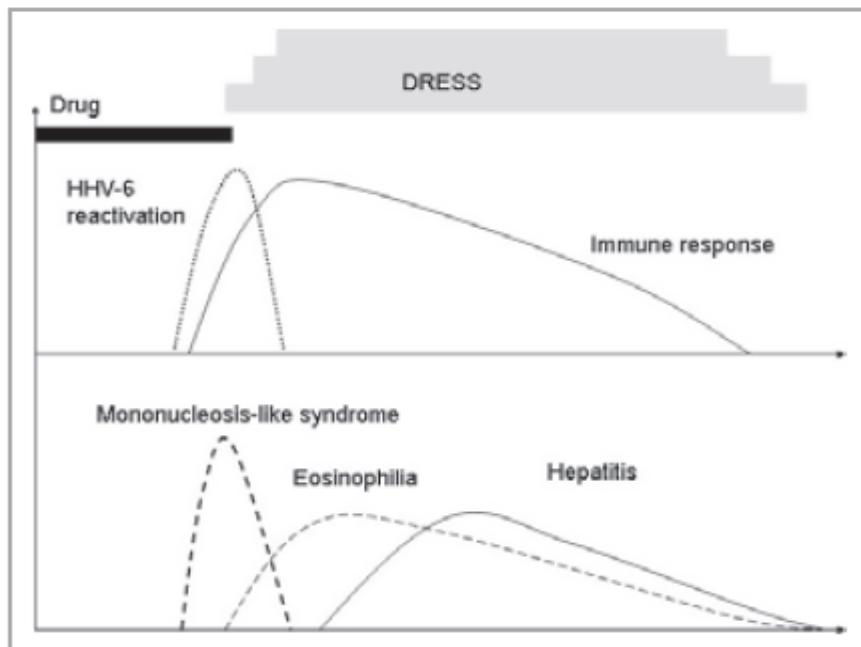
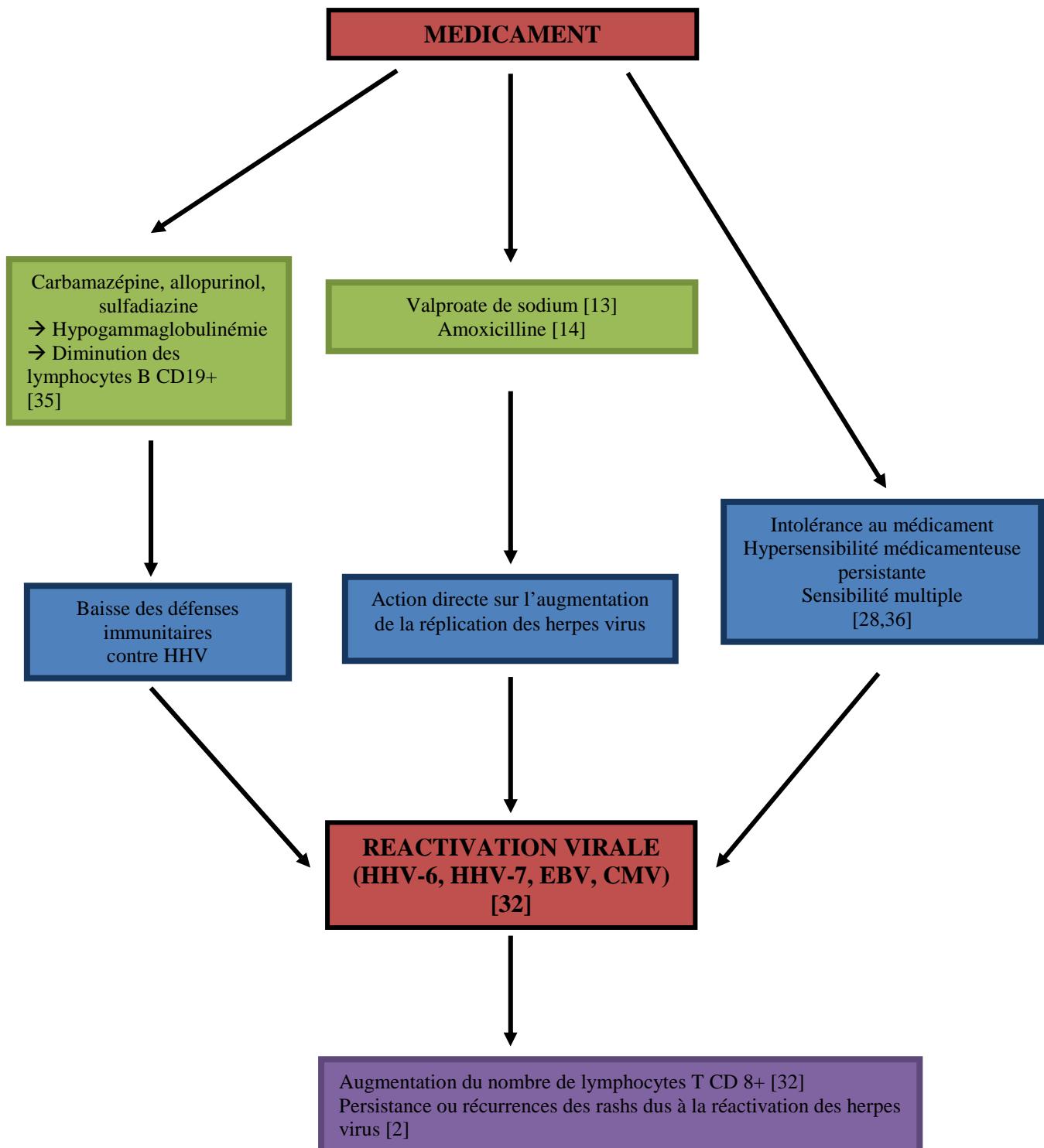


Figure 3. Physiopathologie du DRESS syndrome



2.3. Manifestations et critères diagnostiques

Les critères diagnostiques cliniques et biologiques du DRESS syndrome sont maintenant bien connus, et doivent permettre son identification.

Il faut insister sur la séquence chronologique d'apparition des manifestations cliniques et biologiques (Figure 4). Le tableau initial du DRESS est souvent limité à une pharyngite, une altération de l'état général et une fièvre ; dans un second temps, apparaissent un œdème de la face, des polyadénopathies et un exanthème. Sur le plan biologique, les premiers stigmates sont le plus souvent une lymphopénie, puis un syndrome mononucléosique avec une monocytose circulante (séquence similaire à ce qui est observé au cours d'une infection virale sévère). Suivent l'éosinophilie, puis les anomalies biologiques témoignant d'une atteinte viscérale (syndrome d'hémophagocytose, cytolysé hépatique, insuffisance rénale, etc.).

L'ensemble des critères du DRESS ne sont donc pas forcément présents initialement, mais peuvent apparaître au cours de l'évolution.

Il existe plusieurs échelles diagnostiques du DRESS.

Le groupe de travail japonais sur cette affection est le premier à avoir inclus dans ses critères diagnostiques la réactivation d'HHV-6 (Annexe 2) [9].

Le groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie les a récemment repris dans une synthèse [27,37], et a établi un score de probabilité diagnostique. Ces critères ont surtout un intérêt rétrospectif (Annexe 1. REGISCAR de Kardaun et al.).

Deux critères majeurs du DRESS, qui lui sont spécifiques, sont d'ordre chronologique : le long délai d'apparition après le début de la prise médicamenteuse (typiquement trois semaines à trois mois), et la persistance, voire l'aggravation des manifestations après l'arrêt du médicament responsable.

L'absence possible de toute atteinte cutanée au cours du DRESS ne doit pas faire récuser le diagnostic et est à l'origine du changement de signification du « R » de l'acronyme : « reaction » a remplacé « rash ».

2.3.1. Manifestations cutanées

Les manifestations dermatologiques sont quasi constantes mais parfois au second plan derrière une présentation essentiellement hépatique ou rénale. Il s'agit initialement d'un exanthème morbilliforme, difficilement distinguable d'une forme bénigne de toxidermie. L'attention doit être attirée par la fièvre, une altération marquée de l'état général et un œdème facial à prédominance péri-orbitaire, présent dans la moitié des cas, parfois suffisamment important pour rendre le patient méconnaissable [17].

L'évolution est marquée par la coalescence et l'infiltration des lésions maculopapuleuses aboutissant à la formation de vastes plaques ou nappes infiltrées œdémateuses voire à une érythrodermie, présente chez plus de 50% des patients.

On peut également observer des cocardes atypiques, quelques vésicules-bulles tendues en relation avec l'intensité de l'œdème dermique, du purpura, et des pustules dans près de 20% des cas. Les pustules de petite taille sont le plus souvent localisées à quelques zones érythémateuses, mais des éruptions micropustuleuses diffuses ont également été décrites [18].

L'atteinte muqueuse est rare (moins de 10%), unipolaire et le plus souvent discrète : chéilité, conjonctivite, érosions aphtoïdes buccales ou génitales.

2.3.2. Manifestations viscérales

La fièvre, présente dans la majorité des cas, peut culminer à 39-40°C, notamment dans les formes érythrodermiques. L'état général est altéré. Une polyadénopathie, bilatérale et symétrique, constituée de ganglions mesurant de 1 à 2 centimètres est retrouvée dans 30 à 80% des cas [17]. Elle correspond histologiquement à une hyperplasie lymphoïde bénigne.

Les manifestations viscérales potentiellement graves intéressent principalement quatre organes : le foie, le rein, le poumon et le cœur.

L'atteinte hépatique est la plus fréquente. Il peut exister une hépatosplénomégalie. Une cytolysé est retrouvée dans plus de 80% des cas. Elle peut être intense, avec des taux de transaminases atteignant 10 à 20 fois la normale, et prédomine sur les ALAT. Une cholestase anictérique avec élévation des phosphatasées alcalines et des gamma-GT, lui est souvent associée. Une atteinte cholestatique pure avec ictere est plus rare [6]. Une détérioration de la fonction hépatique avec baisse du taux de prothrombine signe une forme

grave. Histologiquement, cette atteinte hépatique correspond à des nécroses hépatocytaires disséminées, associées à un infiltrat à éosinophiles ou granulomateux [6].

L'atteinte rénale caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine [19], une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë dans 30% des cas et parfois justifier d'une épuration extra-rénale en urgence.

L'appareil respiratoire est atteint dans 15% des cas. Il s'agit de pneumopathies interstitielles à éosinophiles, caractérisées par une dyspnée avec toux sèche, une détresse respiratoire, un bronchospasme et un infiltrat radiologique bilatéral et symétrique. Le lavage broncho-alvéolaire retrouverait une lymphocytose avec des T cytotoxiques et/ou une augmentation des éosinophiles.

L'atteinte cardiaque est moins fréquente. Les péricardites sont les moins rares, des myocardites ont été rapportées, parfois compliquées de nécroses myocardiques fatales. Le recours à une échocardiographie est indispensable en cas de symptômes cardiaques, d'anomalies à l'ECG et en cas d'hyperéosinophilie majeure [19, 20].

Il existe d'autres atteintes dans le DRESS syndrome : arthralgies, rhabdomyolyse, hypothyroïdie transitoire, coagulation intravasculaire disséminée, insuffisance pancréatique avec diabète insulino-dépendant [21]. La survenue de méningo-encéphalites a été rapportée, la responsabilité du virus HHV-6, retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien, étant alors suspecté [22]. Des cas d'hypotension voire de choc ont été signalés [23].

2.3.3. Manifestations hématologiques

L'éosinophilie, caractéristique hématologique majeure du DRESS syndrome n'est pas pour autant constante, puisqu'elle est constatée dans 70 à 80% des cas. Elle oscille habituellement entre 2000 et 5000 éléments/mm³, mais peut atteindre 20 000/mm³. Elle peut dans certains cas se révéler modérée (de 500 à 1500/mm³), voire absente [9].

Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constituée de lymphocytes activés basophiles, est observé dans 50 à 60% des cas. Une monocytose lui est parfois associée avec nécessité de réaliser un frottis sanguin pour la mettre en évidence.

Les lymphocytes atypiques sont représentés essentiellement par des lymphocytes T CD8+ [21].

Le taux sérique des LDH est souvent augmenté [19].

Une hypogammaglobulinémie est fréquemment observée au cours des DRESS syndromes. Dans une étude rétrospective comparant 39 patients atteints de DRESS à 52 patients présentant une autre cause d'exanthème, on a pu démontrer une différence significative entre les 2 groupes pour la présence d'une hypogammaglobulinémie [24].

Cette association DRESS-hypogammaglobulinémie n'était pas limitée aux anticonvulsivants, mais était également observée avec d'autres médicaments (allopurinol, tazocilline, ibuprofène, vancomycine, celecoxib). Elle n'est pas la simple conséquence d'une hypoprotidémie, puisqu'elle n'est pas corrélée à une hypoalbuminémie. Elle est probablement le résultat d'un déficit sévère en lymphocytes B observé au début de la pathologie [24].

Cette anomalie biologique doit nous faire considérer l'utilisation d'immunoglobulines intraveineuses dans le traitement des DRESS [24].

2.3.4. Histologie

L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. On retrouve le plus souvent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins dense, avec parfois présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique. Dans l'épiderme sont observées des nécroses kératinocytaires éparses. La densité de l'infiltrat dermique et/ou un épidermotropisme, peuvent parfois mimer un lymphome cutané ou un pseudolymphome [17].

2.3.5. Diagnostics différentiels

Parmi les diagnostics différentiels du DRESS syndrome, nous pouvons citer le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, la maladie de Kawasaki, la maladie de Still, le syndrome hyperéosinophilique idiopathique et les infections virales à EBV, CMV, VIH, Influenza, et les hépatites virales [25].

2.3.6. Médicaments responsables

Le DRESS a initialement été rapporté à la prise d'anti-comitiaux. Les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), les sulfamides (dapsone, sulfasalazine, salazopirine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline sont les médicaments inducteurs les plus fréquemment cités. Dans une revue de la littérature réalisée par Cacoub et al., 44 médicaments ont été mis en cause chez 172 patients, dont certains étaient plus fréquemment impliqués : carbamazépine (27%), allopurinol (11%), lamotrigine (6%), phénobarbital (6%), sulfalazine (6%) [26].

D'autres médicaments peuvent être en cause : abacavir, β -lactamines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, méxiletine, valproate de sodium, vancomycine.

2.4. Examens complémentaires

Devant une suspicion de DRESS, des examens complémentaires devront être réalisés pour confirmer ce diagnostic et mettre en place une surveillance prolongée. Il faudra garder à l'esprit que ce syndrome est évolutif et donc que ses critères diagnostiques peuvent ne pas tous être présents au stade initial. Le début des manifestations est souvent antérieur à l'éruption cutanée, souvent marqué par une fièvre et des signes oropharyngés.

Les examens complémentaires rechercheront sur la numération formule sanguine et le frottis sanguin une lymphopénie, un syndrome mononucléosique, une hyperlymphocytose, une hyperéosinophilie, une anémie ou encore une thrombopénie.

Les autres examens biologiques auront pour but de rechercher les différentes atteintes viscérales. On pourra retrouver un syndrome d'hémophagocytose (élévation des LDH, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie, hyponatrémie, bocytopénie voire pancytopenie), une cytolysé hépatique (ALAT, ASAT, bilirubine, gamma-GT, phosphatases alcalines), une insuffisance rénale (créatinine, protéinurie, calcul de la clairance de la créatinine), une hypocalcémie, une hypogammaglobulinémie, une atteinte pancréatique (glycémie, lipasémie).

Les autres explorations comprendront une radiographie thoracique, la mesure de la saturation en oxygène, un électrocardiogramme complété par une échocardiographie en cas d'hyperéosinophilie majeure ou d'augmentation des enzymes cardiaques (troponine, CPK).

De manière systématique devront être recherchées des infections bactériennes (hémocultures, examen cytobactériologique des urines) et des réurrences fréquentes à Herpes simplex virus. Cependant, l'augmentation de la procalcitonine n'est pas forcément le témoin d'une infection bactérienne, car elle peut être observée au cours du DRESS.

Les examens virologiques sont importants à réaliser puisqu'ils ont à la fois une utilité dans le diagnostic (la réactivation HHV-6 fait partie des critères diagnostiques au Japon), mais aussi dans le pronostic (association d'une infection active à HHV-6 et sévérité du DRESS). Les sérologies n'ont pas d'intérêt car la majorité de la population a déjà été en contact avec ces virus. L'examen de référence est la PCR quantitative sur sang total (tube EDTA) avec recherche d'une virémie HHV-6, HHV-7, EBV et CMV. Son interprétation dépend de la date de la réalisation de l'examen ; en effet, les virémies au cours du DRESS

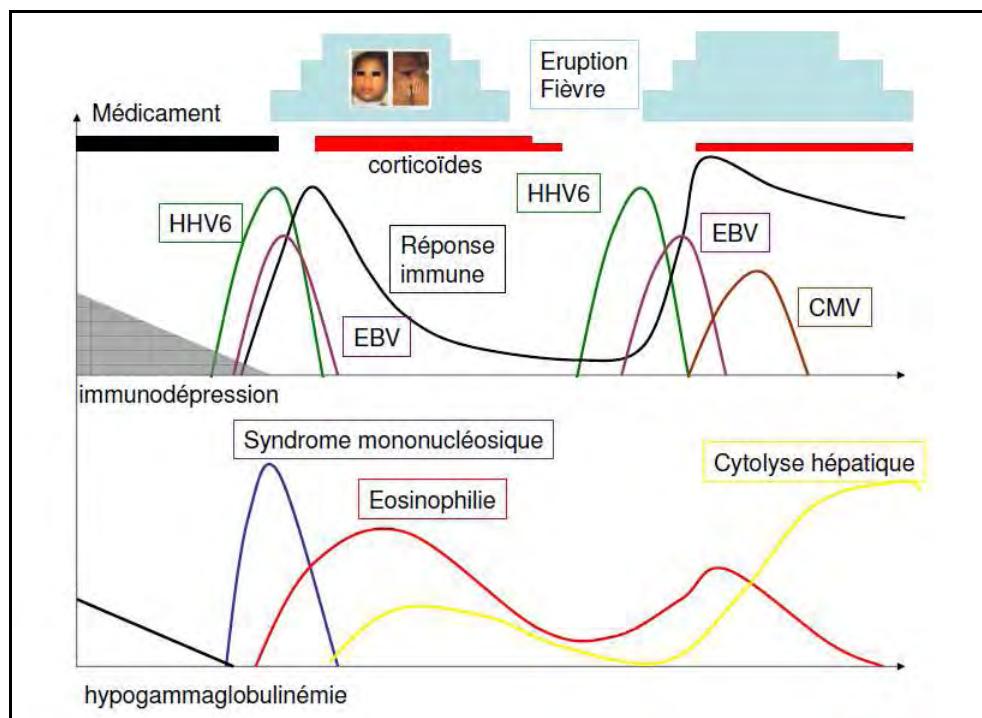
sont de courte durée. Elles peuvent donc ne pas être mises en évidence à la phase d'état de la pathologie. Les PCR virales seront répétées lors des poussées évolutives.

Des atteintes viscérales sévères justifieront une prise en charge adaptée avec l'aide du spécialiste : ponction-biopsie hépatique (hépatite sévère), myélogramme (syndrome d'hémophagocytose), ponction lombaire et IRM cérébrale (encéphalite), lavage broncho-alvéolaire (pneumopathie hypoxémiant), échographie cardiaque voire IRM cardiaque (myocardite ou autres atteintes cardiaques), TSH ultrasensible (thyroïdite) [27].

Il n'y a pas d'étude réalisée sur un grand nombre de patients pour déterminer l'intérêt des tests médicamenteux. Il existe de nombreux rapports de patch-tests positifs dans l'exploration de DRESS dus aux antituberculeux, anticonvulsivants, cyclines, céfadroxil, ésoméprazole, fluindione ou spironolactone, antirétroviraux (surtout abacavir). Les tests cutanés devront être réalisés à distance de l'épisode aigu (patch tests principalement). Ces tests peuvent être faussement négatifs, en particulier s'ils sont faits à proximité de la phase aiguë [28].

Enfin, une déclaration à la pharmacovigilance doit être réalisée devant toute suspicion de DRESS, comme pour tout exanthème d'origine toxique.

Figure 4. Séquence chronologique d'apparition des manifestations cliniques et biologique du DRESS (d'après Descamps *et al.*) [27]



2.5. Traitements

Le traitement du DRESS n'est pas codifié. Il a pour double objectif le contrôle de l'infection virale et de la réponse immunitaire antivirale possiblement délétère quand elle est responsable d'une atteinte viscérale.

Le choix du traitement doit par ailleurs prendre en compte la toxicité possible de ces thérapeutiques, en particulier des antiviraux efficaces sur les herpès-virus tels que HHV-6, HHV-7 et CMV.

On suppose que dans certains cas aucun traitement n'est nécessaire, la réponse immunitaire ayant été efficace pour contrôler la réactivation virale.

Dans les formes sévères, la réponse immunitaire est délétère et nécessite un traitement corticoïde pour la contrôler de façon satisfaisante. Malgré cette corticothérapie, surviennent chez certains patients des poussées évolutives qui témoignent d'un contrôle insuffisant de la réactivation virale. Un traitement antiviral trouve ici sa place dans la prise en charge de ces patients.

Même si le mécanisme du traitement par immunoglobulines intraveineuses (IGIV) dans le DRESS syndrome est encore mal expliqué, et que celles-ci n'empêchent pas la réactivation de HHV-6, Kano *et al.* ont obtenu des résultats encourageants chez les patients atteints de DRESS syndrome sévère dans leur étude, rapportant les capacités antivirales des Ig G contenues dans les IGIV [29]. Elles peuvent être utilisées en seconde intention en cas d'échec de la corticothérapie, mais toujours en association avec celle-ci.

Le DRESS est le résultat d'une apoptose cellulaire, due à une libération excessive de cytokines et de médiateurs par les cellules-T dirigées contre le médicament.

L'ascension des taux d'interleukine-4 (IL-4), d'IL-5 et d'IL-13 a été décrite chez des patients atteints de DRESS. Ces cytokines participent à la maturation et à la différenciation des éosinophiles, ce qui expliquerait l'hyperéosinophilie dans cette pathologie.

Les médiateurs libérés lors de la dégranulation des éosinophiles favorisent l'activation et la dégranulation des mastocytes, et par conséquence la présence d'histamine, qui entretient cette réaction.

Ces observations soulèvent donc la question de thérapies spécifiques agissant sur ces cytokines [30].

Enfin, certaines manifestations viscérales graves justifieront d'un traitement spécifique (dialyse, transplantation hépatique...).

Les grandes options thérapeutiques associent corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, immunosuppresseurs et antiviraux.

Le groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie a récemment proposé un arbre décisionnel en fonction des éléments clinico-biologiques et évolutifs, qui correspond à des propositions d'experts [27].

Dans tous les cas, l'arrêt du ou des médicaments imputables est primordial.

En l'absence de signes de gravité, l'utilisation de dermocorticoïdes, d'émollients et d'antihistaminiques de type 1 est proposée.

En cas de signes de gravité (transaminases supérieures à 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque...), une corticothérapie générale à 1mg/kg par jour est débutée, à évaluer dans le contexte de chaque patient, et en lien avec les spécialistes d'organe.

En présence de signes avec menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire), les experts ont proposé l'association d'une corticothérapie générale avec des immunoglobulines intraveineuses (2g/kg par cure à répartir sur 5 jours) [29].

Si le patient présente des signes de gravité, et qu'une réactivation virale majeure est confirmée, on peut alors associer une corticothérapie générale, des antiviraux (ganciclovir) et/ou des immunoglobulines intraveineuses.

Quelque soit le degré d'atteinte, une surveillance rapprochée et prolongée sera effectuée du fait du risque de poussées évolutives liées aux réactivations séquentielles des herpès-virus. Une vigilance particulière s'impose lors de l'introduction de nouveaux traitements comme c'est souvent le cas pour des patients traités pour une épilepsie justifiant le changement d'antiépileptique. Des réactions croisées sont possibles entre des molécules de nature biochimique non apparentée, illustrant le mécanisme différent du DRESS en comparaison des autres toxidermies et d'une possible action directe de certains médicaments sur la biologie virale.

La survenue de poussées évolutives à distance n'est pas rare, même en l'absence de toute nouvelle prise médicamenteuse, en particulier lors de la décroissance de la corticothérapie.

3. Hypothèse et objectifs du travail

3.1. Hypothèse

Le DRESS est une pathologie plurisystémique grave pouvant engager le pronostic vital.

Les spécificités de ses atteintes d'organes dans les cas les plus graves à l'entrée en réanimation n'ont jamais été décrites.

Parmi ces défaillances d'organes, nous supposons que l'état de choc est de type vasoplégique, comparable à un choc septique, mais sans documentation bactériologique.

3.2. Objectifs du travail

3.2.1. Objectif principal

Définir les défaillances d'organes amenant les patients atteints de DRESS en réanimation.

3.2.2. Objectifs secondaires

Caractériser le profil hémodynamique (cardiaque et vasculaire) des patients atteints de DRESS syndrome, en état de choc, hospitalisés en réanimation.

Rechercher à l'entrée en réanimation, des facteurs pronostiques de l'évolution des patients présentant un état de choc.

4. Matériel et méthodes

4.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique, sur des patients hospitalisés en service de réanimation pour DRESS syndrome, entre 1983 et 2011.

4.2. Recrutement

Le recrutement des DRESS syndromes en réanimation s'est fait par mailing, avec un message adressé à l'ensemble des chefs de service de réanimation des CHU français, ainsi qu'à l'Hôpital Militaire de Tunis contacté après la publication récente d'un cas dans la littérature.

Le recueil des données s'est fait lors de visites sur site, avec remplissage d'un masque pour chaque patient inclus dans l'étude, celui du patient tunisien ayant été rempli par le Professeur GHARSALLAH et renvoyé par mail.

4.3. Population

4.3.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude sont des patients :

- atteints de DRESS syndrome, avec un score de probabilité REGISCAR supérieur ou égal à 4,
- avec une défaillance d'organe, qu'elle soit rénale (insuffisance rénale aiguë), hépatique (cytolysé hépatique), pulmonaire (dyspnée, détresse respiratoire), ou hémodynamique (hypotension artérielle, état de choc),

4.3.2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont :

- score de probabilité REGISCAR inférieur à 4,
- diagnostic différentiel du DRESS,
- absence de défaillance d'organe (rénale, hépatique, pulmonaire ou hémodynamique).

4.4. Critères d'évaluation

- Les critères d'évaluation primaires regroupent :
 - le motif d'admission en service de réanimation,
 - les données cliniques générales : présence d'une fièvre, d'adénopathies, d'un érythème,
 - la durée d'hospitalisation en réanimation,
 - l'évaluation de la fonction rénale : créatininémie, urée plasmatique, protéinurie,
 - l'évaluation de la fonction hépatique : transaminases, gamma-GT, bilirubine totale, phosphatases alcalines,
 - l'évaluation de l'atteinte pulmonaire : dyspnée, fréquence respiratoire, durée de ventilation mécanique, gaz du sang, radiographie thoracique,
 - l'évaluation de l'atteinte cardio-vasculaire : tension artérielle à l'entrée, fréquence cardiaque,
 - les anomalies de la numération formule sanguine : éosinophiles, présence de lymphocytes anormaux, leucocytose,
 - la recherche d'une hémophagocytose : LDH, ferritinémie, triglycérides,
 - le dosage des lactates sanguins, de la calcémie,
 - CRP, PCT,
 - la biopsie cutanée,
 - la survie des patients à la sortie de réanimation.

- Les critères d'évaluation secondaires sont :
 - des critères hémodynamiques hétérogènes : échographie cardiaque (fraction d'éjection, troubles de la relaxation, dilatation des cavités droites et gauches, épanchement péricardique), PiCCO et cathétérisme par Swan Ganz,
 - le délai entre l'apparition de l'exanthème et l'état de choc,
 - les médicaments possiblement inducteurs du DRESS,
 - l'étude virologique : PCR HHV-6, HHV-7, CMV, EBV, sérologie VIH,
 - l'étude bactériologique : hémocultures, prélèvements autres,
 - le traitement spécifique : corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, traitement antiviral (ganciclovir, aciclovir),
 - traitements symptomatiques des complications : amines vasopressives, épuration extra-rénale,

- les délais entre :
 - l'introduction du médicament inducteur et l'apparition de l'exanthème,
 - l'apparition de l'exanthème et le pic éosinophilique,
 - l'apparition de l'exanthème et le pic de cytolysé hépatique,
 - l'apparition de l'exanthème et l'admission en service de réanimation.

5. Analyse statistique

Il s'agit de tests non paramétriques : test de Wilcoxon pour la comparaison entre les variables qualitatives et quantitatives et un test exact de Fisher pour les comparaisons entre les variables qualitatives. Un $p < 0,05$ est considéré comme significatif.

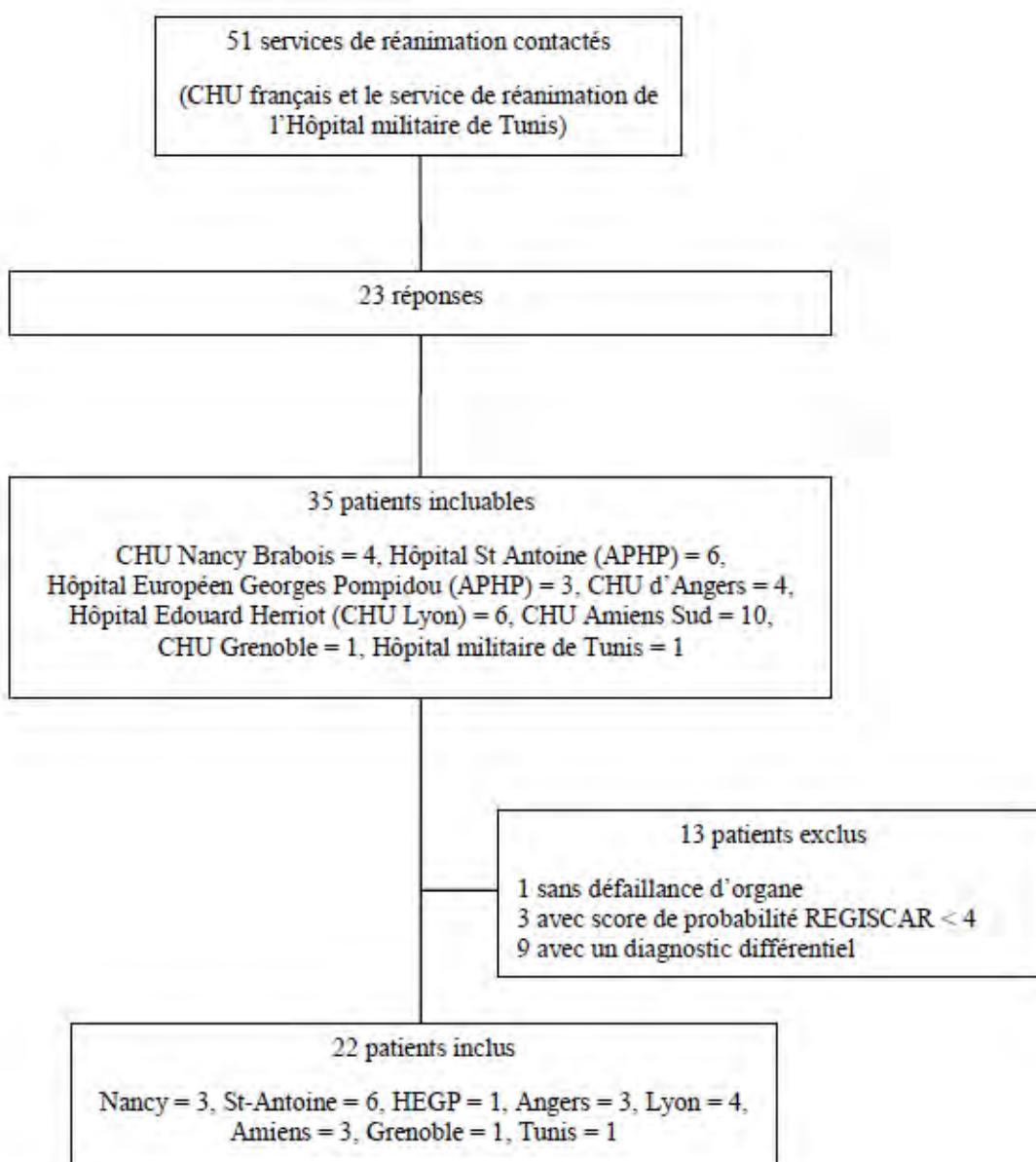
6. Résultats

Au terme de deux relances, sur 51 services contactés, 23 CHU, ainsi que l'Hôpital Militaire de Tunis nous ont donné suite, soit un taux de réponse de 45%.

Parmi eux, 8 centres avaient pris en charge des DRESS syndromes. Le nombre de patients incluables était de 35 dont 12 ont été exclus (3 patients dont le score de probabilité de diagnostic de DRESS était inférieur à 4, un patient entré en réanimation sans défaillance d'organe, et 9 dont le diagnostic n'était pas un DRESS syndrome).

Nous avons inclus 22 patients (12 hommes et 10 femmes) atteints de DRESS syndrome, avec un âge moyen de 55,8 ans.

Figure 5. Flow chart



6.1. Caractéristiques de la population étudiée

6.1.1. Données générales

Tableau 1. Caractéristiques générales

	N	moyenne	min	max
Sexe				
Hommes (%)	12 (54,5)			
Femmes (%)	10 (45,5)			
Âge (ans)		55,8	19	88
Scores de sévérité				
IGS 2		54,8	18	89
SOFA		11,2	6	16
Durée de ventilation mécanique (jours)	14	12,2	1	31
Durée d'hospitalisation (jours)		18,3	2	62
Motif d'admission (%)				
Collapsus, choc	11 (50)			
Insuffisance rénale aiguë	5 (22)			
Hépatite	4 (18)			
Atteinte neurologique	2 (9)			
Pancréatite aiguë	1 (4,5)			
Dyspnée	10 (45,5)			
Anomalie hématologique	2 (9)			
Intoxication médicamenteuse volontaire	1 (4,5)			
Survie				
Vivants	12 (54,5)			
Décédés	10 (45,5)			

La durée moyenne d'hospitalisation en réanimation est de 18,3 jours (de 2 à 62 jours). À l'examen clinique, les 22 patients présentaient un exanthème typique et une fièvre supérieure à 38,5°C. Des adénopathies ont été retrouvées chez 8 patients.

Les motifs d'admission en réanimation sont multiples, souvent associés, et incluent le collapsus et l'état de choc (11 patients), la dyspnée (10 patients), l'insuffisance rénale aiguë (5 patients), l'insuffisance hépatique (4 patients), les atteintes neurologiques (1 patient pour état de mal épileptique, 1 patient pour troubles de la conscience), l'insuffisance pancréatique aiguë (1 patient), les anomalies hématologiques (1 patient avec neutropénie et 1 patient avec syndrome de lyse), et l'intoxication médicamenteuse volontaire (1 patient).

6.1.2. Atteintes viscérales

Sur le plan hépatique, 16 patients (soit 72%) ont présenté une cytolysé hépatique, avec un TP moyen de 43%, dont 14 cytolyses sévères (ASAT et ALAT supérieurs à trois fois la normale). Une greffe hépatique a été discutée pour un patient admis pour une hépatite fulminante (ASAT à 2924 UI/L, ALAT à 1779 UI/L, et TP à 12%), dont l'état s'est finalement spontanément amélioré.

Sur le plan rénal, 16 patients (soit 72%) ont été en insuffisance rénale aiguë, avec une urée moyenne à 1,96 g/L (de 1,06 à 4,3 g/L) et une créatininémie moyenne à 51,5 mg/L (de 30 à 161,2 mg/L), avec un recours nécessaire à l'épuration extra-rénale pour 12 patients.

A l'entrée en réanimation, 10 patients présentaient une dyspnée. Quatorze patients ont eu recours à une ventilation mécanique, avec une durée moyenne de 12,2 jours (de 1 à 31 jours), dont 7 patients qui avaient une dyspnée à leur entrée dans le service.

Nous avons pu identifier une atteinte pancréatique avec une lipasémie supérieure à trois fois la normale (de 549 à 1685 UI/L) chez 4 patients.

Les marqueurs inflammatoires mesurés chez 16 patients étaient augmentés dans 81% des cas pour la CRP (106,9 mg/L en moyenne) et dans 87,5% des cas pour la PCT (5,41 ng/mL en moyenne).

Les résultats des biopsies cutanées effectuées chez 12 patients ont tous été en faveur d'une toxidermie.

6.1.3. Médicaments incriminés

Le délai entre la prise du médicament inducteur et la survenue de l'exanthème est très variable, avec une moyenne de 3 semaines, et des délais allant de 2 jours à 6 semaines.

La plupart des médicaments que nous avons identifiés dans cette étude ont déjà été incriminés comme trigger pour le DRESS dans la littérature. Parmi les 22 patients, un anticonvulsivant a été mis en cause chez 6 patients (27%) : phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine, prégabaline ; chez 10 patients (45%), il s'agissait

d'un antibiotique : pénicilline (amoxicilline, amoxicilline-acide clavulanique, oxacilline), ciprofloxacine (2 patients), tazocilline, vancomycine (2 patients), isoniazide (2 patients). L'allopurinol a été le déclencheur chez 4 patients (18%). Enfin, un patient a présenté un DRESS après l'utilisation de sulfasalazine, et un autre après l'administration de déférasirox.

6.1.4. Résultats microbiologiques

Sur le plan bactériologique, 19 patients de l'étude ont été prélevés (hémocultures, ECBU, liquide broncho-alvéolaire, prélèvements cutanés, cathéters centraux, ponction lombaire). Seuls 2 patients avaient des prélèvements de cathéters centraux positifs à *Pseudomonas aeruginosa*, associé pour l'un d'eux à des hémocultures positives.

Une étude virologique par PCR virale a été réalisée chez 15 patients. Elle est revenue positive pour 3 patients à HHV-6, pour 1 patient à CMV et pour un patient à HSV-1.

6.1.5. Traitements

Sur le plan thérapeutique, une corticothérapie a été instaurée chez la moitié des patients, 2 patients ont bénéficié d'immunoglobulines intraveineuses, et 5 patients d'un traitement antiviral (3 par aciclovir, et 2 par ganciclovir).

6.2. Comparaison des patients en états de choc et des patients non en choc

Lors de leur hospitalisation en réanimation, 16 patients (72%) ont présenté un état de choc nécessitant un traitement par amines vasopressives, 15 patients ont été mis sous noradrénaline (dont 5 en association avec de la dobutamine ou de la dopamine), et un patient a été traité par dopamine.

Parmi ces 16 patients en état de choc, 9 patients ont bénéficié d'une évaluation hémodynamique par échographie cardiaque, associée pour l'un d'eux à l'utilisation d'un cathéter de Swan Ganz, et pour deux autres à un PiCCO.

A l'échocardiographie, la fraction d'éjection moyenne était de 47%. 5 patients présentaient des troubles de la relaxation, avec un rapport E/A < 1 ; 4 patients avaient des

cavités cardiaques droites dilatées. Un épanchement pleural et un épanchement péricardique étaient visualisés dans 4 cas.

Les explorations par PiCCO effectuées chez 2 patients retrouvaient des pressions artérielles moyennes (PAM) basses (52 et 56 mmHg), des pressions artérielles diastoliques (PAD) effondrées (39 et 43 mmHg), avec un volume télé-diastolique global indexé (VTDI) diminué.

Les mesures hémodynamiques par Swan-Ganz réalisées chez un patient ne sont pas contributives.

Dans notre étude, la mortalité globale est de 45%.

Les patients en état de choc ont une mortalité de 56 %, contre 16% pour ceux qui n'avaient pas de choc.

Les patients en état de choc ont un IGS 2 très élevé (60,7 +/- 17,6), un score SOFA moyen de 12,8 et ont nécessité un recours à l'épuration extra-rénale dans 68,7% des cas. Les scores de gravité clinique ainsi que les données biologiques sont résumées dans le tableau 2.

Notons que la ferritine, dosée chez 6 patients en choc, était très augmentée, avec une moyenne de 7761 µg/L (de 561 µg/L à 18788 µg/L). Il en est de même pour la triglycéridémie, dosée chez 7 patients en état de choc, avec une moyenne de 2,78 g/L (de 1,15 g/L à 4,47 g/L).

La calcémie est diminuée chez tous les patients avec une moyenne de 1,77 mmol/L (1,27 mmol/L à 2,08 mmol/L).

Tableau 2. Comparaison des données clinico-biologiques entre les patients en état de choc et ceux non en choc

	Patients en choc (n=16)	Patients non en choc (n=6)	p
Mortalité (%)	9 (56)	1 (16)	0,04
IGS 2	60,7	29	0,04
SOFA	12,8	6,2	0,03
Pic d'éosinophiles en G/L	4185	5290	0,95
TP en %	46,4	56,8	0,21
ASAT en UI/L	447	679	0,90
ALAT en UI/L	296	459	0,81
Bilirubine totale en mg/L	88	83	0,33
Gamma GT en UI/L	236	303	0,76
Urée en g/L	1,56	1,65	0,58
Créatinine en mg/L	42,4	36,3	0,75
LDH en UI/L	1021	2457	0,66
Calcémie en mmol/L	1,75	1,81	0,52
Lactates	584	259	0,20
FE	47,1	67,1	0,13

Tableau 3. Comparaison de l'évolution du DRESS entre les patients en état de choc et ceux non en choc

	Patients en choc (n=16)	Patients non en choc (n=6)	p
Délai médicament - exanthème (en semaines)	3	2,6	0,59
Délai exanthème - pic éosinophiles (en jours)	10,5	11,8	0,77
Délai exanthème - pic cytolysé (en jours)	12,2	11	0,75
Délai exanthème - entrée en réanimation (en jours)	9,8	16,3	0,65

Tableau 4. Traitements administrés chez les patients en état de choc et ceux non en choc

	Patient en choc (n=16)	Patients non en choc (n=6)	p
Corticothérapie (%)	9 (56)	2 (33)	—
Immunoglobulines IV (%)	2 (12,5)	0 (0)	—
Ganciclovir (%)	2 (12,5)	0 (0)	—
Aciclovir (%)	3 (18,7)	0 (0)	—
Dialyse (%)	11 (68,7)	1 (16)	< 0,01

6.3. Comparaison des patients vivants et décédés

Tableau 5. Comparaison des données clinico-biologiques entre les patients vivants et décédés

	Vivants N=12	min	max	Décédés N=10	min	max	p
TA diastolique à l'entrée (mmHg)	55,9	15	75	48,1	39	68	0,43
FC à l'entrée (bpm)	101	87	120	100	68	150	0,62
Pic éosinophiles (G/L)	5984	771	18430	3076	460	5960	0,29
Hyperleucocytose (G/L)	20199	3800	71530	30280	12100	50800	0,07
Bilirubine totale (mg/L)	52,3	5	433	125,2	3	364	0,04
TP (en %)	51,3	12	79	47,8	26	76	0,59
ASAT (UI/L)	513,9	16	2924	513,4	20	2881	0,67
ALAT (UI/L)	349,4	13	1779	337,0	30	1470	0,67
Urée (g/L)	1,5	0,16	4,3	1,7	0,66	2,7	0,57
Créatinine (mg/L)	74,5	4,1	161,2	112,4	9,7	52	0,77
Lactates (mg/L)	446,3	162	976	557,6	127	1054	0,91

L'IGS 2 moyen des patients vivants (53,1) comparé aux patients décédés (56,5) n'est pas significatif. Le score de SOFA moyen chez les vivants est de 9,3 (de 4 à 15), contre 13,1 (de 9 à 16) chez les décédés.

La bilirubinémie totale est la seule constante biologique significativement plus élevée chez les patients décédés.

Les différents délais d'apparition (médicament-exanthème, exanthème-pic éosinophile, exanthème-pic cytolysé hépatique, exanthème-entrée en réanimation) sont comparables dans les deux groupes.

7. Discussion

Il s'agit à notre connaissance, de la plus grande étude rétrospective effectuée à ce jour, portant sur les DRESS syndromes hospitalisés en réanimation.

7.1. Le choc dans les DRESS syndromes

Le principal résultat de cette étude est la fréquence importante des états de choc chez les patients atteints de DRESS en réanimation. De rares observations de cette dégradation hémodynamique ont été rapportées dans la littérature [22]. Pourtant, 72% des patients de notre étude présentaient un état de choc dès l'admission en service de réanimation, ou au décours de leur hospitalisation.

L'atteinte hémodynamique chez nos 16 patients en choc a pour particularité d'être un état de choc de type vasoplégique, marqué pour tous par une pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 45 mmHg. Physiologiquement, une modification de la PAD est principalement attribuée à des modifications du tonus vasculaire, une PAD basse signifiant une diminution du tonus vasculaire [31]. Cette caractéristique hémodynamique est retrouvée dans les chocs septiques et les chocs anaphylactiques. Le caractère retardé de l'état de choc par rapport à la prise médicamenteuse exclut un mécanisme anaphylactique dans notre étude.

Contrairement aux états de choc d'origine septique, nous avons retrouvé dans notre population en choc seulement deux patients avec des prélèvements sur cathéter central positifs à *Pseudomonas aeruginosa*, l'un d'eux avec des hémocultures également positives à ce même germe, mais à distance de l'initiation du choc. Les 14 autres patients en choc ont pourtant tous bénéficié de prélèvements bactériologiques répétés, mais qui sont restés stériles tout au long de l'évolution.

L'hypothèse que nous pourrions formuler pour expliquer cet état de choc vasoplégique est celle de la libération de cytokines pro-inflammatoires semblables à celles rencontrées dans le choc septique. En effet, Picard *et al.* ont démontré que les lymphocytes T CD8+ étaient en nombre plus élevé au cours du DRESS syndrome, et que ceux produisant l'IL-2, le TNF α et l'interféron γ (IFN γ) étaient augmentés chez les patients avec une atteinte viscérale sévère [32].

Au cours du choc septique, l'activation cellulaire (macrophages, leucocytes, plaquettes, cellules endothéliales) par les produits bactériens, en particulier l'endotoxine, entraîne la libération de cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF α et l'IL-1 β . Elles sont incriminées dans le déclenchement des manifestations graves observées au cours du choc septique, en induisant la libération de nombreux autres médiateurs (NO, molécules d'adhésion, PAF, cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6, l'IL-8, et les IFN). Ceux-ci sont en partie responsables de la défaillance cardio-circulatoire et du syndrome de défaillance multiviscérale au cours des états infectieux graves [33].

L'implication du TNF α et de l'IFN γ dans la physiopathologie du choc au cours du DRESS est une hypothèse plausible.

La mortalité du DRESS est estimée à 10% dans la littérature [6]. L'hospitalisation en service de réanimation constitue à elle seule un facteur de mortalité élevée, qui atteint 45% dans notre étude, et 56% lorsqu'elle est grevée d'une atteinte hémodynamique.

Compte tenu de la gravité du DRESS syndrome, et de son évolution potentielle vers un état de choc, sa prise en charge initiale à proximité d'un service de réanimation semble indispensable.

7.2. Caractéristiques clinico-biologiques des patients atteints de DRESS en réanimation

Trois patients étiquetés « DRESS syndrome » dans les comptes-rendus d'hospitalisation de réanimation ont été exclus de cette étude devant un score de REGISCAR inférieur à 4. Le DRESS reste une pathologie au diagnostic difficile dont les critères sont évolutifs. Seule l'évolution clinico-biologique permet de poser le diagnostic formel de DRESS syndrome.

En dehors des secteurs spécialisés de dermatologie, il s'agit d'une pathologie encore peu connue, notamment du corps médical, et en particulier des réanimateurs. Les DRESS sont probablement largement sous diagnostiqués et ne bénéficient donc pas d'une prise en charge adaptée. Il est possible aussi que ce syndrome soit parfois confondu avec d'autres pathologies dermatologiques graves comme le syndrome de Lyell ou le syndrome de Stevens-Johnson, dont le traitement est quelque peu différent.

Concernant le premier objectif de ce travail, les défaillances d'organes amenant les patients atteints de DRESS en réanimation sont variées, et souvent associées les unes aux autres. Il faut retenir dans notre étude que les principales causes d'admission sont l'atteinte hémodynamique (collapsus ou choc), l'atteinte rénale, l'atteinte hépatique et l'atteinte pulmonaire. Néanmoins, il ne faut pas oublier les atteintes plus rares, neurologique, pancréatique ou hématologique. Il faut aussi garder à l'esprit qu'un patient peut développer un DRESS syndrome au cours de son hospitalisation, alors qu'il y était admis pour une autre cause. Ce fut le cas pour un des patients de l'étude, admis initialement pour une intoxication médicamenteuse volontaire, et qui a développé dans les suites un DRESS syndrome.

On note l'absence d'hyperéosinophilie chez 5 patients dans notre étude, et une hyperéosinophilie modérée (entre 500 et 1500/mm³) dans 8 cas, fait décrit par Shiohara *et al.* [9]. Malgré un taux d'éosinophiles sériques normal, le diagnostic de DRESS ne devra pas être récusé.

L'atteinte hépatique associée à une augmentation de la bilirubine totale (significativement plus élevée chez les patients décédés dans ce travail) semble être un facteur de mauvais pronostic.

Dans notre série, les atteintes pulmonaire et rénale n'apparaissent pas comme des facteurs de surmortalité.

Le délai d'apparition de l'exanthème après la prise du médicament inducteur chez les DRESS en réanimation est comparable à celui retrouvé dans la littérature [26].

Les médicaments incriminés dans notre travail ont pour la plupart été précédemment décrits. On retrouve en effet des molécules habituellement responsables comme les antiépileptiques, les antibiotiques et l'allopurinol, mais un médicament n'avait encore jamais été décrit : le déférasirox, un chélateur du fer.

L'étude virologique par PCR virale a été effectuée chez 15 patients, et fut positive pour 3 patients à HHV-6 et 1 patient à CMV, herpès virus classiquement mis en cause dans les DRESS syndromes. La recherche d'une réactivation virale est un argument supplémentaire et fort dans le diagnostic du DRESS. Les japonais, eux, ont fait de la réactivation d'HHV-6, un critère diagnostique à part entière. La réalisation des PCR virales

devrait donc être systématique dès la suspicion de DRESS syndrome. Dans notre étude, beaucoup de PCR virales sont revenues négatives, ce qui peut être rapporté à leur réalisation trop tardive dans l'évolution de la pathologie. La recherche de réactivation virale doit donc être effectuée le plus précocement, avant même leur entrée en réanimation.

7.3. Prise en charge thérapeutique

Sur le plan thérapeutique, la moitié de l'effectif a bénéficié d'un traitement spécifique par corticoïdes. Aucune corrélation entre l'administration d'une corticothérapie systémique et la survie globale n'a pu être établie. Mais compte tenu de la gravité des patients dans notre étude, la corticothérapie devrait probablement être discutée systématiquement dès qu'un patient présente une défaillance d'organe (hémodynamique, hépatique, rénale ou pulmonaire).

Le faible effectif de notre étude, et le recours à un traitement antiviral spécifique (ganciclovir) chez seulement deux patients ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cette thérapie chez les patients avec une défaillance viscérale. Il en est de même pour l'utilisation des IGIV, employées uniquement chez deux cas dans ce travail.

Le recours à la dialyse semble lui être un facteur de mauvais pronostic pour le patient.

7.4. Limites de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et par conséquent, une étude uniquement descriptive. Il n'existe donc aucune explication formelle sur l'état de choc. D'autre part, un certain nombre de données cliniques ou paracliniques n'étaient pas présentes dans les dossiers.

Nous avons contacté uniquement les services de réanimation universitaires, le recueil auprès des autres services de réanimation serait souhaitable.

8. Conclusion et perspectives

Notre série rétrospective, incluant 22 patients de réanimation sur une période de 28 ans, rappelle tout d'abord que le DRESS est un syndrome rare. Il est néanmoins probable que son incidence soit sous-estimée du fait de la méconnaissance de cette pathologie.

Le résultat principal est que la mortalité des patients hospitalisés en réanimation est très élevée nécessitant de fait une reconnaissance et une prise en charge précoce. La collaboration étroite des dermatologues avec les réanimateurs est donc indispensable. L'élaboration d'un protocole diagnostique et thérapeutique prenant en compte les nouveautés physiopathologiques (réactivation virale) est nécessaire.

Un certain nombre de ces patients se présentent sous la forme d'un choc septique à bactériologie négative, soulignant ainsi la parenté physiopathologique de ces deux entités. En particulier, l'accumulation des défaillances viscérales ou le caractère particulièrement marqué de l'une d'entre elle doit faire considérer le patient comme étant à haut risque de mortalité.

Sur le plan thérapeutique, le réflexe essentiel est de rechercher le médicament responsable du DRESS par un interrogatoire minutieux et de l'arrêter. Les traitements spécifiques (corticothérapie, antiviraux, immunoglobulines intraveineuses) sont à discuter au cas par cas avec les spécialistes de cette entité (centre de référence des toxidermies).

Une étude prospective nationale dans les services de réanimation, en coordination avec les dermatologues, permettrait de compléter le bilan hémodynamique, d'effectuer les dosages des cytokines impliquées dans le DRESS et d'établir le profil génique de ces patients.

9. Bibliographie

1. Um SJ, Lee SK, Kim YH, Kim KH, Son CH, Roh MS, Lee MK: Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010, 20:556-562.
2. Wong GA, Shear NH: Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome? *Arch Dermatol* 2004, 140:226-230.
3. Tennis P, Stern RS: Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997, 49:542-546.
4. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999, 21:489-501.
5. Warnock JK, Morris DW: Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 2002, 3:329-339.
6. Pohle T, Menzel J, Domschke W: Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:560-561.
7. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, Saraux JL, Grange MJ, Grossin M, Navratil E *et al*: Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997, 137:605-608.
8. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, Chosidow O, Guillot I, Paradis V, Joly P *et al*: Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009, 145:67-72.
9. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K: The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007, 156:1083-1084.
10. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaich S, Crickx B: Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001, 137:301-304.
11. Galindo PA, Borja J, Gomez E, Mur P, Gudin M, Garcia R, Encinas C, Romero G, Garrido JA, Cortina P *et al*: Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002, 12:299-304.

12. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y: Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006, 55:1-8.
13. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, Crickx B, Ranger-Rogez S, Descamps V: Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010, 20:68-73.
14. Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, Delebassee S, Ranger-Rogez S: Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *J Clin Virol* 2009, 46:300-302.
15. Kuntz-Simon G, Obert G: Sodium valproate, an anticonvulsant drug, stimulates human cytomegalovirus replication. *J Gen Virol* 1995, 76:1409-1415.
16. Michaelis M, Ha TA, Doerr HW, Cinatl J, Jr.: Valproic acid interferes with antiviral treatment in human cytomegalovirus-infected endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2008, 77:544-550.
17. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC: Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996, 15:250-257.
18. Kleier RS, Breneman DL, Boiko S: Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991, 127:1361-1364.
19. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, Guesmi M, Rollot F, Dehoux M, Guillevin L *et al*: Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)* 2009, 88:131-140.
20. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC: A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:1201-2
21. Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y *et al*: Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *Jama* 2001, 285:1153-1154.
22. Descamps V, Collot S, Houhou N, Ranger-Rogez S: Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 2003,

- 53(2):280.
23. Colvin JH, Sheth AP: Minocycline hypersensitivity syndrome with hypotension mimicking septic shock. *Pediatr Dermatol* 2001, 18(4):295-298.
 24. Boccara O, Valeyrie-Allanore L, Crickx B, Descamps V: Association of hypogammaglobulinemia with DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Eur J Dermatol* 2006, 16:666-668.
 25. Khoo BP, Leow YH: A review of inpatients with adverse drug reactions to allopurinol. *Singapore Med J* 2000, 41:156-160.
 26. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC: The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011, 124:588-597.
 27. Descamps V, Ben Said B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, Guinnepain MT, Mathelier-Fusade P, Assier H, Milpied B *et al*: [Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)]. *Ann Dermatol Venereol* 2010, 137:703-708.
 28. Barbaud A: [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol* 2009, 136:635-644.
 29. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T: Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005, 209:165-167.
 30. Khan S: Anti-IL-5 therapy and DRESS. *Cmaj* 2010, 182:941.
 31. Augusto JF, Teboul JL, Radermacher P, Asfar P: Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states. *Intensive Care Med* 2011, 37:411-419.
 32. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, Rogez S, Mardivirin L, Moins-Teisserenc H, Toubert A *et al*: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2010, 2:46ra62.
 33. Sennoun N, Meziani F, Dessebe O, Cattan V, Collin S, Montemont C, Gibot S, Asfar P, Ramaroson A, Regnault V *et al*: Activated protein C improves lipopolysaccharide-induced cardiovascular dysfunction by decreasing tissular inflammation and oxidative stress. *Crit Care Med* 2009, 37:246-255.
 34. Descamps V, Mardivirin L, Ranger-Rogez S. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a unique opportunity for the understanding of their relation. *Br J Dermatol* 2008, 159:759.

35. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol* 2004; 140:183-8.
36. Santiago F, Goncalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010; 62:47-53.
37. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; 156:609-11.

10. Annexes

Annexe 1. Score de probabilité diagnostique REGISCAR (d'après Kardaun *et al.*) [37]

Table 1 Scoring System for Classifying DRESS Cases as Definite, Probable, Possible, or No Case, from Kardaun et al¹¹

Score	-1	0	1	2
Fever $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No/U	Yes		
Enlarged lymph nodes	No/U	Yes		
Eosinophilia	No/U			
Eosinophils			$0.7\text{-}1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$
Eosinophils, if leukocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Atypical lymphocytes	No/U	Yes		
Skin involvement				
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	>50%	
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes	
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U		
Organ involvement*				
Liver		No/U	Yes	
Kidney		No/U	Yes	
Muscle/heart		No/U	Yes	
Pancreas		No/U	Yes	
Other organ		No/U	Yes	
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes		
Evaluation of other potential causes				
Antinuclear antibody				
Blood culture				
Serology for HAV/HBV/HCV				
Chlamydia/mycoplasma				
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes	

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom; U = unknown/unclassifiable; HAV = hepatitis A virus; HBV = hepatitis B virus; HCV = hepatitis C virus.
*After exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2, no case; final score 2-3; possible case; final score 4-5, probable case; final score > 5, definite case.

Annexe 2. Critères du groupe japonais du DRESS (appelé DIHS au Japon : Drug Induced Hypersensitivity Syndrome) [37]

1. Exanthème maculopapuleux > 3 semaines après prise d'un médicament à risque
2. Manifestations cliniques persistant > 2 semaines après arrêt d'un médicament à risque
3. Fièvre ($> 38^{\circ}\text{C}$)
4. Elévation des transaminases (ALAT > 100 unités/L)
5. Une des anomalies suivantes du nombre des leucocytes
 - Hyperleucocytose ($> 11 \times 10^9/\text{L}$)
 - Lymphocytes atypiques ($> 5\%$)
 - Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/\text{L}$)
6. Polyadénopathies
7. Réactivation HHV-6

Cinq critères présents : DIHS atypique ; sept critères présents : DIHS typique