



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>

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par
Marie-Pierre RAPT
Le 14 décembre 2011

DRESS SYNDROME
A PROPOS D'UN CAS APRES PRISE DE SULFASALAZINE
REVUE DE LITTERATURE

Examineurs de la thèse :

Mme A. BARBAUD,	Professeur	Présidente
M. P. GILLET,	Professeur	Juge
M. B. LEVY,	Professeur	Juge
M. P. EVON,	Docteur en Médecine	Directeur

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 NÉMOS
- 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
Assesseurs Relations Internationales	Professeur Jacques HUBERT

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
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 GROSDIDIER

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 CHENUUEL – 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 : (Pédopsychiatrie ; 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 traumatologie)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD
Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

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 VILLEMOT

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 : (*Ophthalmologie*)

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 HAUTEMANIERE – 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 Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (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 (VIÊTNAM)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A ma Présidente de Thèse.

Madame le Professeur Annick BARBAUD.

Professeur de Dermatologie - Vénérologie.

Chevalier de l'Ordre des Palmes Académiques.

Vous me faites l'honneur, Madame, de présider cette thèse consacrée à l'un des sujets qui vous passionnent tant. Notre rencontre m'a montré la ferveur de votre engagement dans ce domaine et le travail restant à accomplir pour une prise en charge optimisée des patients atteints de DRESS. Pour votre engagement, vos conseils et votre indulgence, recevez, Madame, mes sincères remerciements.

A mes juges.

Monsieur le Professeur Pierre GILLET.

Professeur de Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique.

Vous avez accepté, spontanément, de juger ce travail, à la croisée de vos spécialités, la rhumatologie et la pharmacologie. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de toute ma gratitude pour vos encouragements cordiaux, vos conseils éclairés et l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Bruno LEVY.

Professeur de Réanimation médicale.

Vous avez accepté généreusement de juger ce travail. Veuillez trouver ici, Monsieur, l'expression de toute ma gratitude et de mon profond respect.

A mon Directeur de Thèse.

Monsieur le Docteur Philippe EVON.

Philippe,

Comme le veut la tradition, je reprends, Monsieur, ce vouvoiement que j'ai eu tant de difficultés à quitter, eu égard au profond respect que je vous porte. Recevez mes remerciements pour la patience à mon égard face à la lenteur de ma production. Recevez surtout tous mes remerciements pour l'apprentissage et la transmission patiente, au lit des malades et auprès des familles, de vos savoirs et de votre savoir-être. J'espère pouvoir me montrer digne de la confiance placée en moi jusqu'ici et pour l'avenir.

A mes parents,

Sans vous, je n'y serai jamais arrivée. Merci pour cette petite carte envoyée, une veille d'examens, en première année : « L'important ça n'est pas de réussir dans la vie, c'est de réussir sa vie ». Grâce à vos encouragements sans faille, à votre tolérance et à votre générosité, je travaille à réussir les deux... enfin j'essaie... Je vous aime.

A mes frères, Emmanuel et Olivier,

C'est grâce à vous, et pour vous, que j'ai choisi ce beau -mais difficile- métier. Manu, merci pour ton inconditionnel soutien. Je sais que je peux compter sur toi à tout moment et en toutes circonstances, quels que soient mes choix. Olivier, du pays des anges, j'espère que tu es fier de ta petite sœur...

Por Karem y Gabriel,

Gracias por vuestra indulgencia... Je vais apprendre à mieux parler l'espagnol (ou peut-être l'anglais ou l'allemand d'ailleurs !!!!) pour que nous puissions mieux nous connaître et partager d'heureux moments.

A mes grands-parents,

Les petits-enfants du charron et de la crémière savent où sont leurs racines et ce qu'ils doivent à vos vie simples et de labeur. De là-haut, je vous espère fiers de nous...

A Delphine,

A Floryne, le "p'tit cœur",

Jamais je n'aurais imaginé que ma vie serait, toute entière, chamboulée par votre rencontre et votre présence.

Delphine, merci pour tes encouragements quotidiens. Merci pour ta patience. Merci pour ta motivation, qui a su soutenir la mienne, parfois défaillante. Et par-dessus tout, merci d'être là... Merci d'être toi...

On va parvenir à la construire, cette vie dont on rêve...

Floryne, n'oublie jamais qu' "on t'aime fort comme ça", plus grand que la largeur de nos bras ne peuvent te le montrer...

A Steph et Christine,

Merci pour votre amitié indéfectible. Merci pour votre soutien dans les jours sombres. Merci surtout pour les joyeuses soirées partagées avec vous, dans la maison avec « la plus belle vue du monde ». A Bar le Duc, ou ailleurs (Nancy n'est pas bien loin !!!), on trouvera toujours l'occasion de se retrouver... Promis, à la prochaine soirée, je ne m'endors pas avant le dessert !!!!

A Armelle,

L'amitié débute un jour de grève et de pluie ; ça semblait mal engagé... 15 ans après, l'amitié perdure malgré Bar le Duc...malgré Calais !!! Promis, un de ces week-ends, on vient partager avec toi une bonne tarte de Marie-France, comme au bon vieux temps de nos apparts avec de la moquette collée aux murs... Ah oui, encore merci la Bibliothèque de Lille !!!!

Aux filles du hand, à Robert,

Vous avez accompagné mes premiers pas de jeune médecin, enthousiastes et inquiets. Merci pour ces heures consacrées à m'écouter, dans les bus qui nous conduisaient sur les routes de France, avec nos ballons et nos maillots de Courcelles. N'oubliez pas une de vos missions : m'empêchez de « prendre le melon » !!!!

A Régine et Christine,

Grâce à vous, je ne me suis jamais sentie seule à Bar le Duc. Merci pour votre présence toujours attentive et discrète. Je sais, nous savons, combien nous pouvons compter sur vous.

A Sab et Kico,

Merci pour votre accueil tolérant et généreux, dès la première heure... J'ai été étonnée de cette chaleur... Je n'aurai pas dû : c'est tout simplement VOUS. Merci aussi pour les galettes bretonnes, le Salidou et l'adresse de « votre cantine » qui est devenue la nôtre.

A Geneviève et Daniel,

Merci Geneviève pour la relecture attentive de ce travail. Merci à vous deux pour votre accueil sans condition.

A tous les membres de l'équipe de médecine et de l'Hôpital de jour,

Merci d'avoir couru après les signatures manquantes depuis quelques années... Dès demain, je vous signe les cahiers, les transfusions et les certificats avec plaisir... Cela vous fera gagner quelques minutes précieuses dans vos journées, bien occupées, au chevet des malades. Un merci tout particulier à Nini, pour sa présence rassurante et aidante, lors de ma première visite de « jeune chef » ; à Valérie et Rose, pour avoir aidé à mon acclimatation en douceur à l'HJ. Merci à mes collègues, tout particulièrement à Karine, Assaad, et au « grand chef », d'avoir signé avec confiance (et patience) mes prescriptions, en attendant ce jour...

SERMENT

"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 de 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 sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION.....	23
II. CAS CLINIQUE.....	25
A. Antécédents et habitus de la patiente	25
1. Antécédents médicaux.....	25
2. Antécédents gynéco-obstétricaux.....	26
3. Habitus	26
B. Histoire de la maladie	26
C. Clinique, biologie et traitements à la phase initiale.....	27
D. Evolution	28
1. Evolution clinique	28
2. Evolution biologique.....	29
E. Les explorations iconographiques.....	33
F. Le traitement	34
III. LE DRESS SYNDROME.....	35
A. Les définitions du DRESS.....	35
B. L'épidémiologie du DRESS.....	37
1. Les données générales.....	37
2. Les cas pédiatriques et obstétricaux	38
3. Une prédisposition génétique	39
a. Les données les plus anciennes	39
b. Les données plus récentes.....	40
C. Le tableau clinique du DRESS.....	41
1. Les signes généraux	41
2. Les signes cutanéomuqueux	42
3. Les signes cliniques systémiques	44
a. Le système lymphatique	44
b. Les atteintes multiviscérales.....	44
➤ L'atteinte hépatique	44
➤ Les autres atteintes digestives.....	45
➤ Les atteintes pulmonaires.....	45

➤ Les atteintes cardiaques	45
➤ L'atteinte rénale	45
➤ Les atteintes neurologiques.....	45
➤ Les atteintes ORL et ophtalmologiques.....	46
D. Le tableau biologique du DRESS.....	46
1. Les atteintes hématologiques	46
2. Les anomalies biologiques liées aux atteintes viscérales	47
3. Les infections à rechercher.....	48
a. Les agents infectieux à rechercher pour étayer le diagnostic	48
➤ Les virus de la famille herpès	49
➤ Les autres agents infectieux	49
b. Les agents infectieux favorisant et du diagnostic différentiel.....	51
c. D'autres facteurs favorisant ?	51
d. En pratique.....	52
E. Les examens complémentaires, hors la biologie	53
1. Les explorations digestives	53
2. Les explorations respiratoires.....	54
3. L'exploration rénale	55
4. L'exploration musculaire	55
5. Les explorations cardiaques	55
6. Les explorations neurologiques.....	55
7. L'exploration médullaire.....	55
8. Les analyses anatomopathologiques	55
9. Les explorations allergologiques.....	57
a. Les tests cutanés	57
➤ Les différents types de tests cutanés et leur méthodologie	57
➤ Les patch-tests médicamenteux	58
➤ Les prick-tests	58
➤ Les tests intradermiques.....	59
➤ Conduite pratique pour le DRESS	59
b. Les tests de transformation lymphocytaire.....	60
➤ Technique et méthodologie.....	60
➤ Les avantages et les inconvénients du LTT	60
➤ Conduite pratique pour le DRESS	61

F. Les critères diagnostiques du DRESS	62
1. Les critères diagnostiques selon Boquet	62
2. Les critères diagnostiques des équipes japonaises	62
3. Les critères diagnostiques du RegiSCAR	63
4. Les critères diagnostiques du DIDMOHS	65
G. Les diagnostics différentiels à évoquer	65
1. Les autres pathologies idiosyncrasiques	65
a. Le lupus médicamenteux	65
b. La maladie sérique	66
c. En conclusion pour les réactions idiosyncrasiques	66
2. Les maladies infectieuses	66
3. Les pathologies dermatologiques en rapport avec des médicaments	67
a. Les réactions cutanées dites bénignes	67
b. Les réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse	68
➤ Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell	69
➤ La pustulose exanthématique aiguë généralisée	71
c. Les autres diagnostics différentiels	72
➤ Le pseudolymphome	72
➤ Le syndrome hyperéosinophilique	72
➤ Le lymphome angio-immunoblastique	73
➤ La maladie de Still de l'adulte	73
➤ Le syndrome de Kawasaki chez l'enfant	73
➤ Le syndrome de Sweet	74
H. La physiopathologie du DRESS	74
1. Le concept iatrogène dans la physiopathologie	75
a. La théorie des haptènes	75
b. La théorie du « danger »	76
2. Le rôle des virus dans la physiopathologie	78
a. Les fondements de cette théorie	78
b. L'évolution des concepts dans le temps	79
➤ Les réactivations virales du groupe herpès	79
➤ Le rôle de l'hypogammaglobulinémie	82
➤ Des réactivations virales en cascade	82
➤ D'autres germes que les virus du groupe herpès	85
c. Conclusion	85

I. Les traitements du DRESS.....	87
1. Le traitement local des atteintes cutanées	87
2. La corticothérapie générale	88
3. Les autres mesures thérapeutiques	89
a. Les traitements symptomatiques	89
b. Les traitements recommandés	89
c. Les traitements plus « anecdotiques »	90
d. Les traitements des complications	92
4. La prévention du DRESS	93
a. La prévention primaire	93
b. La prévention secondaire	94
J. L'évolution et les complications possibles du DRESS.....	95
1. L'évolution du DRESS.....	95
2. Les complications du DRESS	97
a. Les complications rénales.....	97
b. Les complications gastroentérologiques.....	98
➤ Les atteintes hépatiques	98
➤ Les hémorragies digestives	99
➤ Les œsophagites à éosinophiles	99
➤ Les colites à éosinophiles.....	100
➤ Les atteintes pancréatiques	101
➤ Les atteintes spléniques.....	101
c. Les complications cardio-respiratoires	102
➤ Les atteintes cardiaques	102
➤ Les atteintes respiratoires.....	102
d. Les complications neurologiques	103
➤ L'encéphalite à HHV 6	103
➤ Autre complication neurologique : la méningite lymphocytaire	105
➤ Complication neurologique et endocrinienne : encéphalite limbique et SIADH	105
➤ Les complications neurologiques sans lien avec le DRESS	106
e. Les complications musculaires.....	106
f. Les complications hématologiques.....	107
➤ La pancytopenie	107
➤ Le syndrome d'activation macrophagique SAM	107
La sémantique du SAM	107

La description clinique et biologique du SAM	108
Les facteurs favorisant et le pronostic du SAM.....	109
Le traitement du SAM.....	109
Dans le DRESS	110
g. Les complications infectieuses	110
h. Les complications immunologiques	111
➤ Les complications immunologiques précoces	111
➤ Les complications immunologiques tardives.....	111
K. La surveillance.....	113
1. Surveillance clinico-biologique.....	113
a. Surveillance à la phase initiale	113
b. Surveillance ultérieure.....	113
2. La déclaration de pharmacovigilance.....	114
L. Les molécules incriminées dans des DRESS	117
1. Les antiépileptiques.....	117
a. Caractéristiques générales du DRESS induit par les anticonvulsivants	117
b. Les molécules incriminées.....	118
➤ Les antiépileptiques aromatiques	118
➤ La lamotrigine	119
➤ La gabapentine	119
➤ Le zonisamide	119
2. Les antibiotiques	119
a. La vancomycine.....	119
b. La teicoplanine	120
c. La minocycline	120
d. La doxycycline	121
e. Le cotrimoxazole	122
f. La ceftriaxone	122
g. Les carbapénems.....	122
h. Le céfixime	123
i. L'éthambutol	123
j. La céfadroxil.....	123
k. La pipéracilline-tazobactam, la télichromycine, le métronidazole	124
3. Les antifongiques et anti-lépreux	124
4. Les antiparasitaires	124

5. Les antiviraux	125
6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	126
a. La phénylbutazone.....	126
b. La sulfasalazine	126
c. L'aspirine.....	127
d. Le célécoxib.....	128
e. L'ibuprofène	128
f. Le diclofénac, l'indométacine	128
7. Les médicaments cardiotropes	128
a. Les bêtabloquants.....	128
b. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion	128
c. La spironolactone	129
8. D'autres molécules incriminées dans des DRESS	129
a. L'allopurinol	129
b. Les médicaments psychotropes	130
c. L'atorvastatine	130
d. L'ésoméprazole	131
e. Le télaprévir.....	132
f. L'imatinib	132
g. L'hydroxychloroquine	132
h. La quinine et la thiamine	133
i. Le ranélate de strontium	133
j. Le léflunomide.....	133
k. Mitoxantrone	134
l. Propylthiouracil	134
m. Méthotrexate	134
n. Le chlorambucil	135
o. Les produits de contraste iodés.....	135
p. Un médicament homéopathique	135
q. Mercaptopurine, Clomipramine, Fluindione, Bupropion, Erythropoïétine alpha ...	135
IV. DISCUSSION.....	136
V. CONCLUSION.....	141

BIBLIOGRAPHIE.....	142
ANNEXES.....	160
TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	164

I. INTRODUCTION

Ce travail de thèse est consacré au DRESS syndrome, acronyme signifiant « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ». Trois parties vont être exposées : premièrement, la description d'un cas clinique de DRESS induit par la sulfasalazine chez une patiente hospitalisée au Centre Hospitalier Général de Bar le Duc, deuxièmement la description de l'entité « DRESS syndrome » et pour finir, une discussion autour de ce cas de DRESS. La seconde partie est une revue de littérature contenant :

- des notions de sémantique et d'épidémiologie,
- la description des symptômes cliniques et biologiques « classiques »,
- les explorations à réaliser pour retenir le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels, qui sont également présentés,
- la physiopathologie et l'évolution des concepts physiopathologiques,
- les traitements reconnus, et ceux qui le sont moins,
- l'évolution et les complications du DRESS,
- la surveillance nécessaire et le travail de pharmacovigilance.
- enfin, les molécules connues pour pouvoir induire ce syndrome sont passées en revue, avec, pour certaines, un court résumé de cas clinique ou des traits fréquemment retrouvés.

Syndrome classiquement connu des neurologues, des dermatologues, des infectiologues et des internistes, le DRESS a fait ces dernières années l'objet de publications multidisciplinaires et à destination des médecins généralistes, notamment après les premiers cas survenus avec la ranélate de strontium. Les publications spécialisées sont nombreuses. Les concepts, notamment en termes de physiopathologie et de prédisposition génétique, ont largement évolué en 20 ans.

Cette alerte plus large formulée auprès de la communauté médicale est indispensable en raison des formes parfois dramatiques que peuvent prendre ce syndrome. Bien que rare dans son incidence, ce diagnostic ne doit pas être ignoré, par la mortalité de 10% qu'il occasionne. Les complications, au cours et à distance de l'épisode, par les réactions immunologiques qu'il enclenche, doivent être connues pour une meilleure prise en charge et un suivi adapté des patients et de leurs descendants.

Mimant des pathologies infectieuses et hématologiques principalement, le DRESS met en avant le phénomène de la iatrogénie. Cette dernière, qui s'avère être un motif fréquent

d'hospitalisation, ou pour le moins être un diagnostic final souvent retenu, prend dans ce cas une forme très détournée, pouvant faire errer le diagnostic et accroître la sévérité du tableau. La physiopathologie, et surtout l'évolution des concepts physiopathologiques, a par ailleurs révélé le rôle central des virus dans le développement de ce syndrome. De pathologie dermatologique responsable d'atteintes viscérales, le DRESS est presque devenu une pathologie virale.

Auparavant décrit majoritairement avec les antiépileptiques aromatiques et l'allopurinol, le DRESS implique un nombre croissant de molécules. L'enquête s'avère parfois délicate et policière pour établir le médicament incriminé, et cela en raison du long délai d'apparition avant les premiers symptômes, qui là aussi, peut égarer le diagnostic. Quoiqu'il en soit, trouver le produit inducteur du DRESS est fondamental. Son éviction complète et définitive est indispensable, comme parfois celle de molécules apparentées. Cette contre-indication est absolue pour le patient, et très recommandée pour ses enfants. L'identification de la molécule incriminée permet également de déterminer ultérieurement des alternatives thérapeutiques, notamment lorsqu'il s'agit de traitements antiépileptiques ou d'antibiotiques. Dans ces domaines, les évolutions sont aussi nombreuses ces dernières années, avec la pratique de plus en plus courante de tests cutanés à visée diagnostique. D'éventuels tests de réintroduction très prudents et très surveillés sont même évoqués. Ces tests nécessitent une réalisation en milieu spécialisé, avec des équipes entraînées.

Des recommandations, orientées vers le diagnostic, les traitements, le suivi clinique et biologique, les explorations à réaliser, sont désormais formulées, permettant une harmonisation des pratiques.

II. CAS CLINIQUE

Cette partie est consacrée à la description clinico-biologique, aux explorations iconographiques, au traitement et à l'évolution d'un cas de DRESS induit par la sulfasalazine. Ce cas est survenu au Centre Hospitalier Général de Bar le Duc en décembre 2006 chez une femme de 56 ans.

Madame N., née en 1951, est hospitalisée pour une suspicion de pyélonéphrite aiguë en service de médecine à l'hôpital de Bar le Duc, via le service des urgences, le 27 décembre 2006 (J 1). Ce diagnostic, initialement porté, va être éliminé après quelques jours d'hospitalisation. Des explorations sont menées, permettant d'éliminer certaines pathologies, notamment infectieuses et hématologiques. Le diagnostic retenu est finalement celui de DRESS induit par la sulfasalazine. Madame N. qui pensait être hospitalisée pour une pathologie classiquement peu grave et d'évolution rapidement favorable sous antibiothérapie adaptée, sera hospitalisée pendant plusieurs semaines, passant par une longue période d'altération de l'état général. D'une pathologie qui semblait infectieuse, nous allons mettre en évidence une pathologie iatrogène, où le rôle des virus n'est pas anodin.

A. Antécédents et habitus de la patiente

Jusqu'à cette hospitalisation prolongée, la patiente avait peu d'antécédents médico-chirurgicaux, hormis des douleurs chroniques d'origine rhumatologique. Elle travaillait à temps plein en blanchisserie.

1. Antécédents médicaux

Les antécédents cardiologiques de la patiente comportent une péricardite en 1999. La patiente signale des poussées d'eczéma généralisé ayant conduit à des consultations hospitalières d'allergologie en 1992 et 1995. Les antécédents neurologiques sont des épisodes migraineux sans de traitement de fond. L'histoire rhumatologique relate des poussées douloureuses articulaires depuis l'âge de 25 ans concernant initialement les articulations périphériques (épaules, poignets, genoux, coudes) puis le rachis et les articulations sacro-iliaques à partir de 1999. Une suspicion de rhumatisme articulaire aigu est évoquée alors que la patiente vit en Algérie; elle est traitée pendant cinq ans (entre 1977 et 1982) par EXTENCILLINE^R. La patiente bénéficie en France de consultations spécialisées en dermatologie, rhumatologie et médecine interne : un rhumatisme inclassé associé à un canal lombaire rétréci sont évoqués. Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est retenu à partir de 2006. En effet, biologiquement,

une sérologie rhumatoïde très faiblement positive est signalée (facteur rhumatoïde à 22.1 pour une normale inférieure à 20) et la présence d'anticorps anti-peptide citrullinés (anticorps anti-CCP à 85 UI/ml pour une normale inférieure à 50 UI/ml). Le bilan hépatique est normal à cette date.

2. Antécédents gynéco-obstétricaux

La patiente a mené à terme 3 grossesses en 1978, 1981 et 1984. Elle a présenté 2 fausses-couches.

3. Habitus

Madame N vit seule. Elle est ouvrière dans une blanchisserie. Elle n'a pas d'allergie connue. Elle n'a pas d'intoxication éthylo-tabagique. Elle a effectué début décembre 2006 un voyage en Algérie.

B. Histoire de la maladie

Le diagnostic de polyarthrite rhumatoïde est posé en 2006. Les traitements administrés depuis 2003 comportent divers anti-inflammatoires, et de l'hydrochloroquine sulfate (PLAQUENIL^R). Ces thérapeutiques sont interrompues en raison de leur inefficacité. La patiente, qui est suivie par un confrère rhumatologue de ville, est traitée par sulfasalazine (SALAZOPYRINE^R) à partir du 08 décembre 2006 en raison d'un contrôle antalgique insuffisant sous anti-inflammatoire (naproxène au long cours). A partir du 24 décembre 2006, la patiente signale hyperthermie, grands frissons et signes fonctionnelles urinaires. Elle consulte aux urgences le 27 décembre (J 1) où, après prélèvements biologiques sanguins et urinaires, elle est traitée par injections intraveineuses de fluoroquinolone (ofloxacine – OFLOCET^R - 200mg) avant d'être hospitalisée. Le diagnostic initialement évoqué sur l'anamnèse, l'examen clinique et les résultats de la bandelette urinaire est celui de pyélonéphrite aiguë.

C. Clinique, biologie et traitements à la phase initiale

L'examen clinique à J2 (patiente restée 24 heures aux urgences faute de place en médecine) montre une température à 39.6°C, une tension artérielle à 150/90 mm Hg, une fréquence cardiaque à 110/minute et une saturation en air ambiant à 98%. Le poids est de 71 kilogrammes. L'examen cardio-pulmonaire est sans particularité avec notamment l'absence de souffle cardiaque. Il n'y a pas d'œdème des membres inférieurs. L'abdomen est souple, sans organomégalie ni masse palpable. La patiente décrit des brûlures urinaires mais il n'y a pas de douleur à l'ébranlement des fosses lombaires. Les aires ganglionnaires sont libres. L'examen neurologique est sans particularité avec notamment l'absence de syndrome méningé. Il n'y a pas d'arthrite. A l'observation, une éruption maculo-papuleuse non prurigineuse du tronc est constatée. Nous évoquons comme les urgentistes une pyélonéphrite aiguë. Une réaction allergique de type urticaire semble avoir été provoquée par les fluoroquinolones injectées par voie intraveineuse (2 administrations) plusieurs heures auparavant au service des urgences. Nous remplaçons cet antibiotique par une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone - ROCEPHINE^R), traitement de référence pour les infections urinaires hautes.

Biologiquement à J 2, la numération formule sanguine révèle une leucopénie à $2900.10^3/\text{mm}^3$ dont monocytopénie à $74/\text{mm}^3$ et lymphopénie à $329/\text{mm}^3$; il n'y a pas d'hyperéosinophilie. La PCR est à 120 mg/l. Le ionogramme sanguin et la fonction rénale sont normaux. Le bilan hépatique montre une discrète cytololyse avec des TGO à 55 UI/l et des TGP à 62 UI/l (2N). Le bilan de coagulation est normal avec un temps de Quick à 92%. La bandelette urinaire montre une hématurie à 4+, une protéinurie à 1+, les nitrites et les leucocytes sont ininterprétables en raison de l'hématurie. (Annexe 1 : valeurs biologiques de référence)

A J 2, le traitement de la patiente comporte ceftriaxone (ROCEPHINE^R) 2 grammes par jour par voie intraveineuse et sulfasalazine (SALAZOPYRINE^R) 500 mg, 2 comprimés matin et soir. Le traitement habituel de la patiente comprenant naproxène (APRANAX^R) 550 mg un comprimé matin et soir est interrompu en raison du syndrome infectieux, tout comme le paracétamol codéiné pour ne pas masquer la fièvre et juger ainsi de l'efficacité de l'antibiothérapie.

D. Evolution

1. Evolution clinique

L'évolution clinique dès le lendemain (J 3) révèle une éruption maculo-papuleuse généralisée prédominante aux zones photo-exposées. Cette éruption reste non prurigineuse, sans œdème, notamment ORL. Evoquant davantage une toxidermie qu'une urticaire à l'ofloxacine (OFLOCET^R), tout traitement et notamment la sulfasalazine (SALAZOPYRINE^R), est interrompu, hormis l'antibiothérapie par ceftriaxone (ROCEPHINE^R).

A partir de J 10, nous notons un tableau de polyadénopathies superficielles avec atteinte sus-claviculaire gauche, sous-mandibulaire gauche, rétro-auriculaire gauche et inguinal gauche. A J 12, nous observons une majoration en nombre et en taille des adénopathies, ainsi que l'apparition d'une splénomégalie. S'y associent, dès le lendemain, un prurit généralisé, un œdème du visage et principalement des paupières avec énanthème et aphtose buccale. Il n'y a pas d'aphtose gynécologique. Progressivement, un exanthème généralisé avec infiltration diffuse des tissus sous-cutanés se développe également. Cet exanthème évoluera secondairement vers des desquamations majeures notamment des faces palmoplantaires des extrémités avec paresthésies douloureuses.

L'auscultation pulmonaire reste sans particularité, mais la patiente se plaint d'une toux sèche irritative. L'auscultation cardiaque demeure normale avec l'absence de souffle cardiaque.

Si l'apyrexie est obtenue à J4 de ceftriaxone (J5 d'hospitalisation), la fièvre récidive à J 6 avec des pics fébriles à 40°C faisant interrompre toute antibiothérapie, d'autant plus que l'examen cytot bactériologique des urines s'avère négatif, éliminant le diagnostic de pyélonéphrite aiguë initialement retenu.

Evoquant le diagnostic de DRESS induit par la sulfasalazine et après des prélèvements multiples pour éliminer d'autres diagnostics différentiels, notamment infectieux ou hématologiques, une corticothérapie est introduite à J 11. L'apyrexie est obtenue à J 13, soit à 48 heures de l'introduction de prednisone (CORTANCYL^R), 1,5 mg/kg/jour.

L'hémodynamique demeure toujours stable avec des tensions restant supérieures à 100 mmHg de systolique. La patiente est par contre asthénique avec une anorexie pratiquement complète ; le poids chute à 65 kg à J 13 soit une perte de poids de six kilogrammes en moins de deux semaines. La déambulation est limitée entre J 6 et J 22 en raison de l'asthénie.

La patiente retrouve lentement son autonomie à partir de cette date grâce à l'aide du kinésithérapeute. La sortie du service est autorisée à J 37. La patiente n'est toutefois pas autonome et sera accueillie en maison de repos pendant 2 mois.

Depuis lors, l'intensité du tableau rhumatologique s'est de nouveau majorée à plusieurs reprises avec des poussées inflammatoires cervicales, et des genoux nécessitant le recours intermittent aux antalgiques de palier 3. Un traitement par méthotrexate (NOVATREX^R) est prescrit permettant de diminuer ensuite la corticothérapie et les antalgiques. Des cures courtes d'anti-inflammatoires sont également réalisées en période de crises douloureuses. Les paresthésies des pieds apparues à la période aiguë persistent actuellement. Ces dernières sont étiquetées par les neurologues comme secondaires à une toxicité de la sulfasalazine. Un traitement par prégabaline (LYRICA^R) est entrepris pour soulager ce symptôme.

2. Evolution biologique

Nous notons une anémie inflammatoire modérée : hémoglobine à 10g/dl au minimum à J 16, d'installation progressive, et résolutive à la sortie de la patiente. La lymphopénie initiale va très vite évoluer vers une hyperlymphocytose majeure : au maximum à 14001/mm³ à J 11, avec des lymphocytes hyperbasophiles signalés à partir de J 4. Nous observons une hyperéosinophilie transitoire à 1115/mm³ à J 16, tout comme une hyperbasophilie à 466/mm³ à J 11. Les chiffres de polynucléaires neutrophiles oscillent entre neutropénie et polynucléose neutrophile. Nous notons une thrombopénie peu sévère (plaquettes à 120.000/mm³) et transitoire entre J 4 et J 7. Sur la dernière numération réalisée avant la sortie de la patiente à J 30, nous observons encore une anémie inflammatoire à 11,3 g/dl d'hémoglobine ; les polynucléaires neutrophiles sont toujours à la limite inférieure et il persiste des lymphocytes avec un cytoplasme hyperbasophile.

Le contrôle de la fonction rénale est satisfaisant tout au long de l'hospitalisation.

Les perturbations hépatiques sont majeures avec cytolysse et surtout cholestase anictérique. La cytolysse est maximale de J 5 à J 7 avec des TGO à 2 fois la norme (TGO à 78 UI/l) et des TGP à 3 fois la norme (TGP à 116 UI/l) (Figure 1). La cholestase anictérique est maximale à J 16 avec des gamma GT à 15 fois la norme (gamma GT à 530 UI/l) et des phosphatases alcalines à 3 fois la norme (phosphatases alcalines à 298 UI/l). A la sortie de la patiente à J 37, il persiste une cholestase avec des gammas GT encore à 258 UI/l, soit 8 fois supérieures à la normale (Figure 2) ; le reste du bilan hépatique est normalisé. Début juin 2007, lors d'une consultation de contrôle, le bilan hépatique est normal.

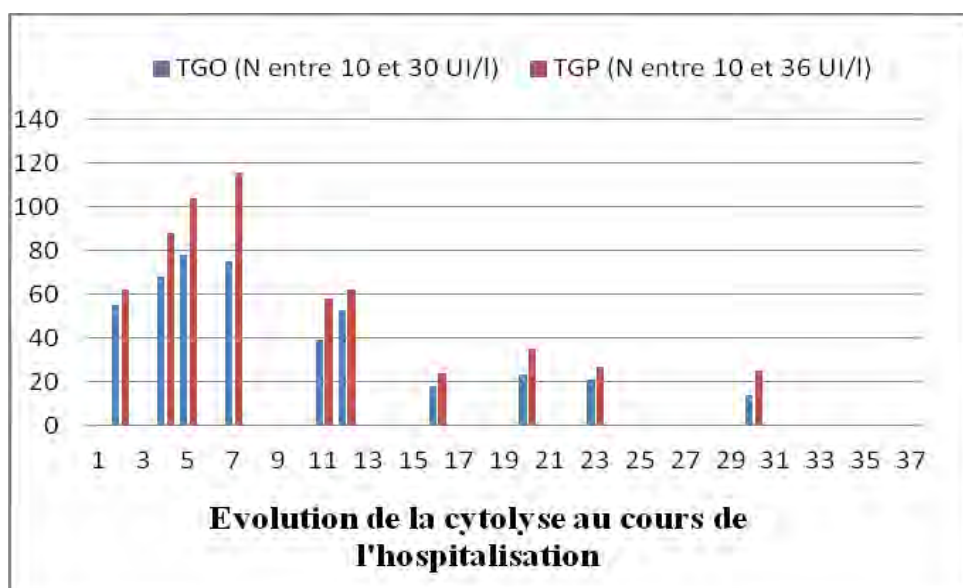


Figure 1.

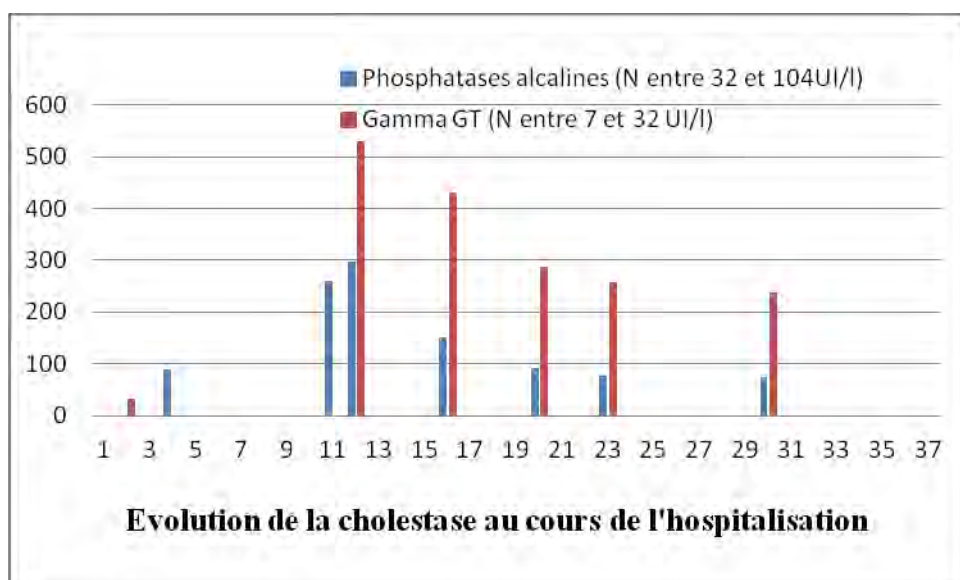


Figure 2.

L'électrophorèse des protéines à J 11 est normale. Le dosage pondéral des immunoglobulines G montre une élévation des immunoglobulines M (1,54g/l pour des valeurs de référence entre 0,5 et 1,36 g/l).

Le syndrome inflammatoire, entre l'entrée dans le service (J 2) et J 11, oscille avec une CRP fluctuant entre 91 et 149 mg/l. A 5 jours d'instauration de la corticothérapie, soit à J 16, la CRP a significativement chuté à 19 mg/l pour être normale lors des contrôles suivants (Figure 3).

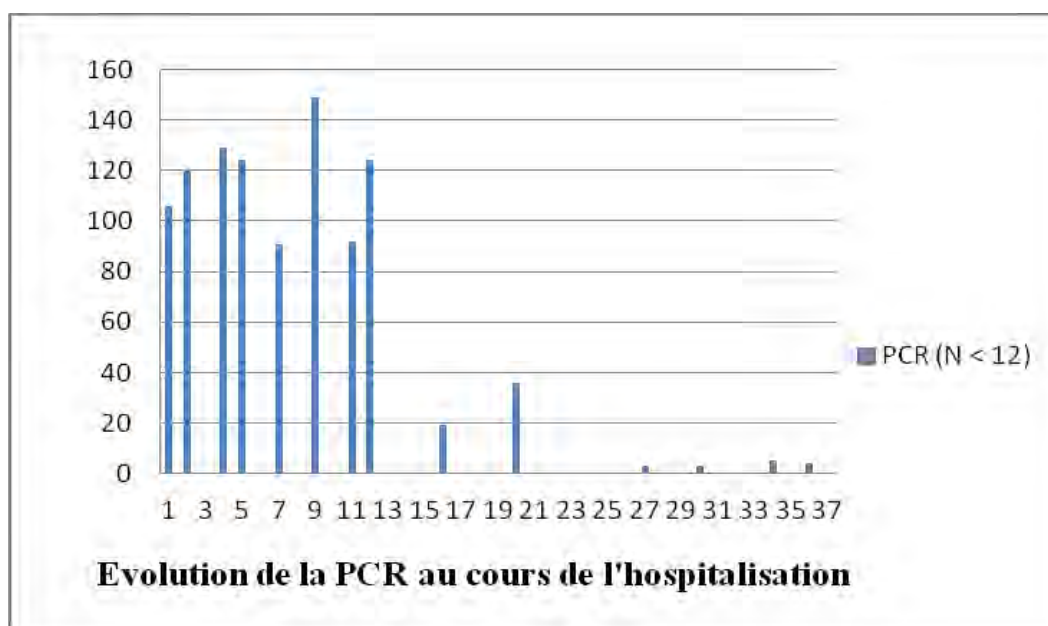


Figure 3.

Il existe, à J 7, une hyperferritinémie majeure à 1372 ng/ml (norme entre 15 et 185 ng/ml). Le coefficient de saturation de la transferrine est bas (14%) donc sans argument pour une hémochromatose. Avant même la régression du syndrome inflammatoire, la ferritine diminue à 818 dès J 13. Il n'y aura pas de contrôle biologique ultérieur au cours de l'hospitalisation.

Le dosage des triglycérides est élevé à 2 reprises : 1,61 mmol/l à J 7 et 1,82 mmol/l à J 11.

Le dosage des LDH est élevé à quasi 8 fois la norme avec un chiffre à 783 UI/l.

Le dosage de l'enzyme de conversion est élevé à 85UI/l, sans contrôle à distance.

Le bilan d'auto-immunité n'est pas prélevé pendant l'hospitalisation. Un bilan avait été réalisé le 14/10/2006, avant l'instauration de la sulfasalazine. La recherche d'auto anticorps anti nucléaires est faiblement positive au 1/80. La recherche d'auto anticorps anti antigènes nucléaires solubles et anti centromère est négative.

L'examen cyto bactériologique des urines et les nombreuses hémocultures sont négatives tout au long de l'hospitalisation.

La patiente revenant d'Algérie (zone classée à faible risque de transmission sur la carte d'endémie palustre) dans le mois précédent l'hospitalisation, la recherche de paludisme se révèle négative.

Les recherches virales et bactériennes sont nombreuses dès le diagnostic de pyélonéphrite écarté et dès le diagnostic de DRESS évoqué. Elles sont orientées par la clinique (toux, éruption cutanée, adénopathies, splénomégalie) et la biologie (atteinte hépatique et syndrome mononucléosique) :

- Les sérologies à J 12 pour *Chlamydia pneumoniae* et *psittacci*, et pour Rickettsies (*typhi* et *conorii*) sont négatives.
- La sérologie de *Mycoplasme pneumoniae* de J 12 est très faiblement positive en IgG mais négative en IgM ; il n'y a pas de contrôle à 15 jours pour pouvoir juger de l'évolutivité.
- La sérologie de *Mycoplasme hominis* (J 12) met en évidence un taux très faible d'anticorps, en IgG seulement.
- Les sérologies HIV 1 et 2 (J 9) sont négatives tout comme le dosage de l'antigénémie p.24 (J11).
- Les sérologies des hépatites A, B et C, prélevées à J 9, sont négatives.
- Les sérodiagnostics de la brucellose et de la toxoplasmose sont négatifs.
- Le sérodiagnostic de la rubéole révèle une infection ancienne.
- Les sérologies EBV à J 9 et J 11 montrent une infection ancienne avec des anticorps anti VCA et anti EBNA positifs en IgG mais des anticorps anti VCA négatifs en IgM ; le contrôle à un mois (J 34) de la sérologie EBV ne révèle toujours pas d'IgM. Par contre, la charge virale par quantification du génome du virus Epstein-Barr est très élevée (445.000 copies par millilitre pour un seuil de sensibilité à 200 copies par millilitre) quand elle est mesurée à J 23. Le contrôle à 15 jours, soit à J36, montre encore 178.000 copies par millilitre.
- La sérologie des infections à virus herpès humain de type 6 (HHV6) réalisée à J 23 montre une positivité des anticorps anti-HHV6 en IgG et en IgM avec un taux d'IgM révélant une infection récente ou une stimulation polyclonale des IgM. Il n'y aura pas de contrôle à distance des anticorps anti-HHV6 permettant de suivre l'évolutivité.

- A J 20, la sérologie du Parvovirus B19 est positive en IgG (3,0) et en IgM (1,6) mais à de faibles taux, notamment pour les IgM. Le contrôle de cette même sérologie à J 36 montre un profil quasi identique avec une diminution des IgG à 1,4 versus 3,0 et des IgM à 1,5 versus 1,6 donc difficilement interprétables.
- Le sérodiagnostic du cytomégalo virus (J 9) montre une infection ancienne; la recherche de l'antigène pp65 du CMV est négative.

Pour les bilans sérologiques, nous confirmons une réactivation de l'EBV et nous suspectons celle de HHV 6. Malheureusement, l'absence de contrôle de cette seconde sérologie ne permet pas d'établir un diagnostic de certitude.

Le myélogramme, réalisé à J 13, note une « *moelle riche, modérément déséquilibrée, avec un excès de cellules jeunes par rapport aux polynucléaires neutrophiles* ». Cette moelle comprend de « *trop nombreux macrophages, souvent avec une activité phagocytaire* ». La morphologie sanguine réalisée parallèlement évoque en premier lieu un syndrome mononucléosique. Le myélogramme est en faveur d'une « *cytopénie en régénération* » et c'est le diagnostic d'un « *probable syndrome d'activation macrophagique* » qui est retenu. Une pathologie lymphomateuse est peu probable à la lecture de ce myélogramme.

E. Les explorations iconographiques

L'échographie abdominale réalisée à J 2 ne révèle pas de lésion rénale ou vésicale en faveur d'une infection aiguë, notamment rénale ; les aspects hépatique, pancréatique et utérin sont sans particularité.

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste iodé réalisé J 10 à la recherche d'un foyer infectieux profond ne révèle pas d'abcès, mais des adénopathies médiastinales, hilaires, axillaires et mésentériques.

L'échographie cardiaque trans-thoracique réalisée à J 13 ne montre pas de végétation. La négativité des hémocultures ne conduit pas à retenir l'indication d'une échographie cardiaque trans-œsophagienne à la recherche d'une endocardite.

F. Le traitement

Les thérapeutiques habituelles de la patiente faites d'anti-inflammatoires non stéroïdiens au long cours et d'antalgiques de palier 2 (paracétamol codéiné) sont interrompues dès le jour de l'arrivée dans le service (J 2). Le traitement par fluoroquinolone débuté aux urgences est interrompu dès l'arrivée en service de médecine en raison de la réaction érythémateuse faisant suspecter une réaction allergique urticarienne. La fluoroquinolone est remplacée par une céphalosporine de troisième génération (ceftriaxone) jusqu'à J 10. Ce second traitement antibiotique est également interrompu face à la persistance de l'hyperthermie à 5 jours de traitement mais aussi en raison de la négativité de l'examen cytbactériologique des urines. Le traitement par sulfasalazine est interrompu dès J 3, lorsque l'hypothèse d'une toxidermie est évoquée avec la généralisation de l'exanthème. Une corticothérapie par voie orale est entreprise à la dose de 1.5 mg de prednisone/kg/jour dès J 11, avec diminution progressive des doses au cours du séjour hospitalier. Le projet thérapeutique au moment de la sortie comportait une diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à un palier minimal de 20 milligrammes de prednisone le matin en dessous duquel le traitement n'aurait dû être abaissé et cela jusqu'à la consultation hospitalière programmée à deux mois de la sortie du service de médecine. La corticothérapie est finalement totalement interrompue, à une date inconnue, lors des 2 mois de convalescence en maison de repos. La patiente ne signale pas, à la décroissance puis à l'arrêt de la corticothérapie, de rechute de la symptomatologie clinique.

III. LE DRESS SYNDROME

Le DRESS reste à ce jour une entité encore mal connue des praticiens. Sa définition clinique et biologique est désormais claire avec des critères diagnostiques précis, récemment établis. En revanche, la connaissance de la physiopathologie du DRESS est en perpétuelle évolution. Le traitement du DRESS a également évolué au cours de ces dix dernières années grâce à une meilleure connaissance de la pathogénie, bien qu'encore imprécise. Aucune étude bien conduite n'a pu permettre de déterminer son traitement optimum, même si des recommandations claires sont désormais établies.

Cette partie du travail est une revue de la littérature sur les aspects cliniques et biologiques, sur les explorations pour établir le diagnostic et éliminer les diagnostics différentiels, sur la physiopathologie, sur le traitement, sur l'évolution et les complications du DRESS.

A. Les définitions du DRESS

Si le DRESS reste une entité incomplètement connue des praticiens, cela est dû à la multiplicité des descriptions regroupées sous ce terme depuis des années. Un consensus international s'est dégagé depuis 1996 autour de cet acronyme. Pour être exhaustive, une recherche dans les publications médicales doit comprendre de nombreux termes ou acronymes selon la période ou le pays de parution.

Nous faisons le choix d'utiliser l'acronyme DRESS pour ce travail puisqu'il s'agit du terme utilisé par les équipes françaises et anglophones.

Dans des publications plus anciennes (1,2), les termes de « pseudolymphome », de « syndrome cutanéomuqueux fébrile », de « maladie de Kawasaki-like », de « maladie greffon-greffé like », de « mononucléose-like », de « méningite aseptique induite par les médicaments » sont évoquées.

Le terme de réaction idiosyncrasique (3) est également utilisé même s'il ne regroupe pas que le DRESS. En effet, les effets indésirables des médicaments sont classés en 2 groupes distincts. D'une part, le groupe A ou réaction secondaire prévisible liée à un médicament, qui regroupe 80% des réactions secondaires à des cas. D'autre part, le groupe B, imprévisible, ou réactions idiosyncrasiques qui ne sont liées ni à la dose de médicament ni à la structure du produit. Ces réactions idiosyncrasiques incluent l'anaphylaxie, la tératogénicité, la carcinogénèse et les pathologies liées aux métabolites issus des médicaments avec la maladie sérique, le lupus médicamenteux et le DRESS.

Depuis l'utilisation des traitements antiépileptiques dans les années 1940, sont décrits dans les articles français le « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » - SHM et le « drug-induced hypersensitivity syndrome » - DIHS ou DHS dans les articles internationaux. En 1950, Chaiken et al décrivent, un tableau d'hépatite avec ictère, fièvre et dermatite exfoliative en rapport avec un traitement par la phénytoïne (DILANTIN^R) ; ce tableau est intitulé « dilantin sensitivity ». Le terme d'« anticonvulsivant hypersensitivity syndrome » est également utilisé puisque les premières descriptions concernent principalement les traitements antiépileptiques. (4,5)

En 1959, Saltzstein crée déjà la confusion en décrivant sous le même nom de « drug-induced pseudolymphoma », deux entités distinctes avec des modèles cliniques et histologiques différents. D'une part, il y a le « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » qui correspondra par la suite au DRESS, et que nous décrirons plus loin. D'autre part, il y a le « réel » pseudo-lymphome induit par les médicaments. Son tableau est beaucoup plus insidieux dans ses débuts, commençant également de manière différée par rapport à l'exposition à la molécule mais ce délai se compte en années ; s'interrompant à l'arrêt du médicament et pouvant évoluer vers un réel lymphome à distance de l'épisode aigu. L'anatomopathologie est également différente de celle du DRESS. Cette description sous le même nom de deux entités différentes va être source longtemps d'une réelle confusion. (6)

A ce jour, les équipes japonaises publient leurs articles sous le terme de DIHS, « drug-induced hypersensitivity syndrome ». Les autres équipes publient leurs articles sous le terme de DRESS.

Sous cet acronyme de DRESS, toutefois encore un manque de consensus puisque la qualification initiale proposée par Bocquet et al en 1996 de « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms » (6) tend à se transformer en « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » puisque l'éruption cutanée n'est pas un critère clinique retrouvé systématiquement dans le DRESS (7). Par ailleurs, la notion d'une atteinte viscérale systématique dans ce tableau et le caractère différé des symptômes par rapport à la prise médicamenteuse, a fait proposer encore d'autres lettres à l'acronyme avec le DIDMOHS, « drug-induced delayed multi-organ hypersensitivity syndrome ». (8)

Quelque que soit l'acronyme retenu, à savoir DRESS ou DIHS, un consensus est désormais obtenu sur les éléments suivants, avec des combinaisons variables, et sans qu'aucun élément ne soit constant : (5)

- √. Le DRESS est une réaction immunologique induite par un médicament.
- √. Le DRESS est la plus tardive des réactions induites par les médicaments.
- √. L'évolution est également la plus longue des évolutions pour les réactions liées aux médicaments (puisque se développant même au-delà de l'arrêt des thérapeutiques).
- √. Le DRESS comporte des atteintes viscérales multiples.
- √. Le système lymphocytaire est activé (présence d'adénopathies, d'une hyperlymphocytose, de lymphocytes atypiques).
- √. Présence d'une hyperéosinophilie.
- √. Les réactivations virales jouent un rôle dans le DRESS.

B. L'épidémiologie du DRESS

1. Les données générales

L'incidence du DRESS est plus élevée que celle du syndrome de Stevens-Johnson. Bien que difficile à établir, elle oscillerait entre 1.2 à 6 cas de DRESS par millions de personnes et par an. L'incidence tend à augmenter avec l'âge puisque les enfants semblent moins atteints, même si des cas pédiatriques sont décrits. Il n'y a pas d'explications évidentes à ce phénomène d'âge mais cela a probablement rapport aux types de molécules utilisées, à l'immunité, à l'âge en lui même. Le sex-ratio est à 1 pour le DRESS (9). Une origine afro-américaine est également un facteur de risque. (1)

Le DRESS survient habituellement dans les 2 semaines à 3 mois suivant l'introduction du médicament incriminé et le plus souvent entre 2 et 8 semaines (6). Ce critère temps paraît donc primordial, même si quelque peu variable selon les publications. Ainsi dans l'article de Tas et al (10), l'apparition des symptômes est constatée dans les 8 premières semaines suivant l'introduction du médicament, sans qu'il ne fixe de borne inférieure à l'apparition des premiers symptômes. De par ce critère moins strict concernant le temps d'exposition minimum nécessaire, l'imputabilité du médicament est parfois difficile à établir. Quoiqu'il en soit, le caractère différé de l'apparition des symptômes par rapport à l'introduction du médicament, est un critère spécifique du DRESS. En effet, dans la majorité des autres cas de

réactions cutanées liées aux médicaments, les symptômes apparaissent avant les quinze premiers jours d'exposition à la molécule. La seule restriction pour ce délai d'apparition des symptômes dans les DRESS est l'éventuelle réintroduction du médicament incriminé dans un précédent cas (parfois passé inaperçu) et qui peut faire réapparaître les symptômes au plus fort de leur intensité, en moins d'une journée.

Concernant l'intensité du DRESS, le médicament incriminé ne semblait initialement pas intervenir, mais un risque accru de DRESS, dit sévère, avec l'allopurinol, voire la minocycline est désormais suggéré (7). L'allopurinol est décrit pour donner des complications rénales sévères et la minocycline des complications respiratoires sévères (7). Il n'y a par contre pas de lien entre l'état de santé préalable du malade et la gravité du DRESS. A l'inverse du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell où il a été prouvé une plus grande gravité en cas de néoplasie sous jacente et au-delà de l'âge de 40 ans (7). Le degré d'hyperéosinophilie pourrait être un facteur pronostic de gravité (11). En tout cas, ce qui fait la gravité du DRESS est l'intensité des atteintes viscérales.

2. Les cas pédiatriques et obstétricaux

Les cas pédiatriques existent (12, 13, 14, 15) et la faible connaissance de ce syndrome chez les pédiatres en fait souvent sa gravité. Par ailleurs, les atteintes viscérales multiples concernent 80% des DRESS de l'enfant, ce qui explique sa sévérité. De plus, les médicaments incriminés chez l'enfant étant souvent les antiépileptiques, la question se pose de l'alternative thérapeutique et du bénéfice-risque de l'arrêt d'un tel traitement lorsqu'on ignore la molécule incriminée chez un patient polymédiqué. Les diagnostics différentiels, notamment infectieux, étant pour plusieurs des maladies de l'enfance et donc avec une bien plus grande incidence que le DRESS, ils sont parfois mis en premier lieu, plutôt que le DRESS, faisant retarder l'interruption des produits.

Une illustration du risque de non reconnaissance précoce du DRESS en pédiatrie est la publication en 2010 (14) du cas d'une fillette de 11 mois avec une encéphalite à HHV6 responsable de crises convulsives partielles. Elle est placée sous carbamazépine et présente après 14 jours de traitement un tableau de DRESS à ce médicament associé à une réactivation de HHV6. Il s'agit du premier cas publié de DRESS chez une enfant si jeune et qui présente, de manière consécutive, infection puis réactivation immédiate de HHV6.

Quoiqu'il en soit, quelque soit l'âge du patient, s'il est évoqué, le DRESS doit impérativement conduire à l'interruption des thérapeutiques potentiellement incriminées (15, 16). En pédiatrie, la difficulté réside dans l'élimination rapide des diagnostics différentiels qui sont

pour la plupart des causes infectieuses des maladies infantiles, et dans l'élimination d'autres pathologies pédiatriques graves, comme le syndrome de Kawasaki qui nécessite lui aussi un traitement spécifique (17).

La grossesse ne « protège » pas d'un éventuel DRESS (18). Le cas d'un DRESS induit par la névirapine, chez une femme enceinte pour laquelle un traitement antirétroviral a été débuté face à la découverte d'une séropositivité HIV à 20 semaines de gestation, en est l'illustration.

3. Une prédisposition génétique

Dans ce domaine, les concepts ont largement évolué. Certaines hypothèses se sont confirmées ; d'autres doivent encore l'être.

a. Les données les plus anciennes

Les antécédents familiaux de DRESS sont un facteur de risque et donnent une orientation pathogénique avec un possible rôle de la génétique (1). Une forte association entre DRESS induit par l'abacavir ou l'allopurinol notamment, et certains haplotypes HLA est signalée (1). Un lien est décrit entre l'allèle HLA B*5801 et les réactions sévères à l'allopurinol (dont le DRESS) dans la population chinoise Han. Constatant une forte incidence des réactions cutanées sévères à l'allopurinol, dont des cas de DRESS, une étude prospective est menée entre 1996 et 2004 pour savoir s'il existe un déterminisme génétique favorisant ces réactions (19). Une analyse des gènes ayant une action sur le métabolisme des médicaments ou intervenant dans la réaction immunitaire est réalisée. 100% des patients qui présentent une réaction cutanée sévère à l'allopurinol sont porteurs de l'allèle HLA B*5801, alors que seulement 15% en sont porteurs chez les patients sans problème de tolérance pour ce même médicament. Etre porteur de ce gène conduit donc à une prédisposition, mais n'est pas suffisant pour développer une réaction cutanée sévère, puisque certains patients sont porteurs de l'allèle sans développer la maladie. Il faut noter que cette étude est menée dans une population où le nombre de personnes porteuses de ce gène est plus important que dans les populations européennes, ce qui induit un biais.

L'importance de l'origine ethnique dans le développement d'une réaction cutanée médicamenteuse sévère est aussi démontrée, mais pour le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) (20). Le lien pourrait être identique pour le DRESS. Si 100% des patients présentant un SJS à la carbamazépine sont porteurs de l'allèle HLA B*1502 dans la population chinoise Han, un beaucoup plus faible pourcentage est retrouvé dans la population européenne, et ceux qui sont

porteurs de cet allèle ont tous des ascendants asiatiques. Il existe donc une prédisposition génétique dans le développement des réactions cutanées médicamenteuses (20).

D'autres cofacteurs existent également. Le DRESS est bien polyfactoriel (19, 21).

De même, l'association entre l'allèle HLA B*5701 et le DRESS induit par l'abacavir était soupçonnée (22) et sera confirmée par la suite.

b. Les données plus récentes

Les données récentes concernent les typages HLA et les risques accrus de développer une toxidermie sévère, dont le DRESS.

- A propos des antiépileptiques :

Suite à la publication de 2007 (20) mettant en évidence le lien entre HLA*1502 et syndrome de Lyell - syndrome de Stevens-Johnson dans la population du sud-est-asiatique, d'autres études (23,24) ont été menées pour affiner ces données de pharmacogénétique. Elles concernent le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell avec la découverte de sous-types de HLA du groupe HLA B75, pour les populations caucasiennes et japonaises notamment. Ces découvertes concernent la carbamazépine et plus largement, dans une plus faible proportion, les autres antiépileptiques aromatiques et la lamotrigine. Concernant le DRESS lié à la carbamazépine, cette association n'est pas retrouvée, mais il semblerait exister un lien avec l'allèle HLA A*3101. Un échantillon plus grand de malades devra confirmer cette hypothèse.

- A propos des antirétroviraux :

Les données se confirment concernant l'abacavir et un risque plus élevé de développer une réaction cutanée grave en cas de présence de l'allèle HLA B*5701 (24). Ces données sont mises en évidence dans la population caucasienne. La fréquence de cet allèle est beaucoup plus faible dans les populations asiatiques et africaines. Toutefois, des tests cutanés ont été réalisés chez les patients porteurs de cet allèle, et quelque soit leur ethnie, 100% développent une hypersensibilité à l'abacavir. De fait, depuis 2008, une recherche systématique de l'allèle HLA B*5701 doit être réalisée avant la prescription d'abacavir. En cas de positivité, il faut s'interroger sur une possible alternative thérapeutique, sachant que 55% des patients porteurs de cet allèle développeront un DRESS à cette molécule. Ce chiffre bien qu'élevé, confirme qu'il existe bien d'autres cofacteurs et que ce gène, s'il est nécessaire, n'est pas suffisant.

Pour le névirapine, des associations entre DRESS et différents allèles sont évoqués (24) : HLA B*3505 dans la population thaïlandaise, HLA Cw8 et HLA B*1402 dans la population sarde, HLA Cw8 dans la population japonaise.

L'avenir se trouve peut-être dans une cartographie génétique pour limiter le risque de réactions cutanées graves. Les recherches ont aussi pour but de trouver le rôle de ces gènes dans la chaîne de la physiopathologie. Quoiqu'il en soit, les progrès réalisés et à venir sont considérables.

C. Le tableau clinique du DRESS

Le tableau clinique du DRESS associe, de manière plus ou moins permanente, des signes généraux, des signes cutanéomuqueux et des signes liés aux atteintes viscérales.

1. Les signes généraux

La fièvre survient généralement comme premier symptôme du DRESS, oscillant entre 38°C et 40°C et évoluant par pics. Les fièvres les plus marquées sont retrouvées dans les cas d'érythrodermie (1). La fièvre précède habituellement de quelques jours l'éruption cutanée, mais les deux symptômes peuvent être simultanés. Cette hyperthermie oscillante peut se prolonger, et même s'aggraver au-delà de l'arrêt du médicament incriminé. L'inquiétude se porte alors sur l'étiologie de cette fièvre et sur la possibilité d'une infection bactérienne associée (notamment cutanée ou par porte d'entrée cutanée). Une antibiothérapie empirique est souvent introduite. Cette persistance de la fièvre est un des facteurs conduisant à différer l'introduction d'une corticothérapie dans la prise en charge thérapeutique du DRESS (9). La fièvre est présente dans 90 à 100% des cas (25). L'état général est habituellement altéré (1). La situation clinique peut évoluer extrêmement rapidement, mimant même un état de choc septique avec hypotension, troubles de la vigilance et détresse respiratoire (26). Arthralgies et myalgies peuvent parfois se développer. Ces douleurs musculaires et articulaires peuvent être liées au syndrome fébrile. De réelles myosites sont possibles avec asthénie, fatigabilité, myalgies, crampes musculaires, œdèmes et infiltration des masses musculaires qui sont douloureuses, disparition du réflexe idiomusculaire et persistance des réflexes ostéotendineux. L'atteinte musculaire est généralement proximale. Il n'est par contre pas décrit de tableau d'arthrite.

2. Les signes cutanéomuqueux

Le visage, le haut du buste et les extrémités des membres supérieurs sont en général les premiers atteints par l'éruption cutanée, suivis d'une extension aux membres inférieurs. A un stade précoce, la localisation de l'éruption est plutôt périorbitaire, faciale et sur l'encolure avec progressivement au cours de l'évolution un œdème et une infiltration des tissus pouvant être importants et rendre le patient méconnaissable (6). L'œdème du visage, prédominant dans la région périorbitaire est évocateur du DRESS. Il est présent dans 50% des cas (1) (figure 4).



Figure 4 : œdème facial et éruption pustuleuse (128).

L'éruption initiale est morbilliforme (figure 5), et donc non distinguable, par ce critère, d'une réaction cutanée médicamenteuse « simple ». Cette éruption est parfois finement parsemée de pustules millimétriques à liquide clair, développées en raison de l'œdème tissulaire.

L'évolution peut se faire vers une éruption maculo-papuleuse (figure 6), confluente ou non, et pouvant aller jusqu'à l'érythrodermie dans 50% des cas. L'éruption cutanée se généralise habituellement et évolue vers une phase exfoliative sévère avec des desquamations importantes, notamment sur les jambes et les pieds. Une atteinte purpurique peut aussi se voir dans les zones déclives (6).



Figure 5 : éruption morbilliforme du tronc (46).



Figure 6 : exanthème maculo-papuleux sur les jambes, avec aspect purpurique (46).

Source de confusion dans le diagnostic, l'éruption cutanée du DRESS peut évoluer vers un tableau dermatologique de syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, avec des décollements épidermiques importants. Inversement, ce qui a pu être pris pour un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell peut être un DRESS, du fait de l'atteinte viscérale associée mais surtout du délai d'apparition de la symptomatologie par rapport à l'introduction du médicament inducteur (27).

Dans ces situations, ce qui doit primer pour caractériser la pathologie est plus le délai d'apparition des symptômes par rapport à la prise médicamenteuse que le type d'éruption cutanée. Le diagnostic de DRESS est établi sur le caractère différé de l'apparition des lésions cutanées, même si ces dernières sont de type syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell (28).

Source d'un retard diagnostic évident, l'absence d'éruption cutanée est possible dans 13% des cas (29). C'est sur cet élément qu'a eu lieu l'évolution de l'acronyme : le « R » du DRESS, qui signifiait « Rash », devenant « Reaction ».

Des atteintes des muqueuses sont décrites avec chéilite, pharynx érythémateux voire hypertrophie amygdalienne se manifestant par une odynophagie (6). Des conjonctivites sont possibles ainsi que des éruptions aphthoïdes buccales ou génitales. Ces atteintes sont rares puisque survenant dans moins de 10% des cas (1). Ces atteintes muqueuses, bien que rares, peuvent être invalidantes et laisser des séquelles comme dans les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson mais souvent moins intenses.

Aucun lien n'est retrouvé entre le type d'éruption cutanée et le médicament incriminé dans le DRESS.

3. Les signes cliniques systémiques

a. Le système lymphatique

Des adénopathies souples se développent dans 30 à 80% des cas, plutôt dans les aires ganglionnaires cervicales mais pouvant être généralisées. Ces adénopathies sont bilatérales et symétriques, mesurant de 1 à 2 centimètres (1, 9). L'interruption du traitement conduit le plus souvent à une régression lente des adénopathies. Une splénomégalie peut aussi être palpée, correspondant à une hyperplasie lymphoïde (6).

b. Les atteintes multiviscérales

Ces atteintes organiques sont un critère majeur pour distinguer le DRESS des autres réactions cutanées médicamenteuses. Les atteintes viscérales sont principalement hépatiques, rénales, pulmonaires, cardiaques, cérébrales ou thyroïdiennes (29). Des atteintes digestives ou oculaires sont aussi possibles. L'ensemble de ces atteintes est cité dans ce chapitre et décrit avec plus de précisions dans la partie « complications du DRESS », car ce sont finalement ces atteintes viscérales qui font la gravité de ce syndrome.

➤ *L'atteinte hépatique*

L'atteinte hépatique est la plus fréquente des manifestations viscérales puisque présente dans plus de 50% des cas de DRESS (29). Cliniquement, une hépatomégalie peut exister au cours du DRESS. L'ascite peut être présente, compliquant une décompensation hépatique ou une pancréatite alors responsable d'une douleur abdominale forte avec troubles digestifs de type

nausées et vomissements (30). A l'inspection, un ictère conjonctival voire un ictère cutanéomuqueux peuvent être dépistés. L'observation peut mettre en évidence un prurit (31).

➤ *Les autres atteintes digestives*

Il y a la possible douleur abdominale transfixiante de la pancréatite avec anorexie, nausées, vomissements. La douleur peut aussi orienter vers une atteinte œsophagienne avec symptomatologie de reflux gastro-œsophagien, ou gastrique avec nausées, vomissements et intolérance alimentaire (32). Ce sont les explorations complémentaires qui permettent d'établir un diagnostic et de lier ces symptômes directement au DRESS ou à une pathologie annexe. Des tableaux de douleurs abdominales avec diarrhée sanglante sont également possibles (33).

➤ *Les atteintes pulmonaires*

Des atteintes respiratoires sont possibles avec dyspnée, toux sèche, hémoptysie, bronchospasme, diminution ou abolition du murmure vésiculaire en rapport avec un épanchement pleural et crépitants à l'auscultation pulmonaire révélant une pneumopathie interstitielle. Les atteintes respiratoires sont retrouvées dans 15% des cas et encore plus dans les DRESS induits par la minocycline. La détresse respiratoire aiguë peut faire partie du tableau clinique et faire errer ainsi quelques temps le diagnostic (1, 30, 34).

➤ *Les atteintes cardiaques*

Les atteintes cardiaques peuvent se manifester par des douleurs thoraciques de péricardite, des troubles du rythme avec palpitations et exceptionnellement une défaillance cardiaque. Les myocardites se compliquent parfois de nécroses fatales (1).

➤ *L'atteinte rénale*

L'atteinte rénale est cliniquement moins évaluable, hormis peut-être l'oligo-anurie en cas d'insuffisance rénale sévère ou les œdèmes des membres inférieurs voire les œdèmes diffus dans le syndrome néphrotique (30). L'hématurie est plutôt microscopique donc non décelable. Bien que souvent asymptomatique, l'atteinte rénale est retrouvée dans 11% des cas de DRESS (29).

➤ *Les atteintes neurologiques*

Les signes neurologiques comprennent céphalées et tableau clinique de méningite (6). L'encéphalopathie hépatique est une complication possible avec troubles de la vigilance, ralentissement idéo-moteur et flapping tremor (29). L'encéphalite à HHV6 peut faire partie du tableau clinique initial ou compliquer l'évolution (35, 36, 37). Elle manifeste par des crises

d'épilepsie, partielles et/ou généralisées, un syndrome confusionnel, un ralentissement idéomoteur, un syndrome méningé. Sont également décrits comme s'intégrant dans le DRESS, des symptômes de type neuropathie périphérique avec paresthésies et dysesthésies (38). Ces symptômes périphériques restent peu signalés. L'interrogation demeure quant à leur intégration comme un symptôme propre du DRESS, ou bien comme un effet indésirable propre de la molécule incriminée, ou encore comme un symptôme de la maladie causale pour laquelle le traitement a été débuté. Dans la rectocolite hémorragique, par exemple, ces phénomènes neurologiques sont décrits en dehors d'un DRESS (38).

➤ *Les atteintes ORL et ophtalmologiques*

D'autres symptômes sont décrits dans des tableaux de DRESS : l'augmentation du volume des glandes salivaires et une xérostomie (39). Les atteintes oculaires comportent œil rouge non douloureux et baisse de l'acuité visuelle (40).

D. Le tableau biologique du DRESS

Les perturbations biologiques sont nombreuses et variées. Elles concernent les lignées sanguines et les perturbations en rapport avec les atteintes viscérales. Des réactivations virales sont également mises en évidence.

1. Les atteintes hématologiques

Une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie ainsi que la présence de lymphocytes hyperbasophiles sont habituelles dans le DRESS.

L'hyperéosinophilie est le signe biologique le plus constant et fréquent du DRESS puisque présente dans 70 à 80% des cas. Le plus souvent, cette hyperéosinophilie oscille entre 2.000 et 5.000 éléments/mm³, mais elle peut ascensionner jusqu'à des chiffres considérables avec 20.000/mm³. Elle peut se révéler modérée entre 500 et 1.500/mm³ (1). C'est probablement cette hyperéosinophilie qui provoque la plupart des atteintes viscérales avec néphropathies interstitielles, pneumopathies interstitielles, myocardites, péricardites, atteintes thyroïdiennes ou cérébrales (6).

Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique constituée de lymphocytes hyperbasophiles est constaté dans 50 à 60% des cas.

Une monocytose est parfois notée (1).

L'hyperleucocytose peut, quoiqu'il en soit, être considérable à plus de 50.000 éléments/mm³ (6).

Une hypogammaglobulinémie peut être retrouvée. Il est parfois noté une chute des immunoglobulines A, M et surtout G ; bien que seul le retour ultérieur à la normale puisse permettre de savoir s'il s'agit d'un phénomène transitoire, parfois favorisé par les médicaments (comme décrit avec les antiépileptiques aromatiques), ou s'il s'agit d'un facteur constitutionnel propre au patient (25). Le caractère acquis de l'hypogammaglobulinémie n'est pas forcément lié à une prise médicamenteuse ; les carences alimentaires, l'exogénose chronique peuvent être la source de ce déficit (41). L'hypogammaglobulinémie est même décrite par certains auteurs comme un facteur favorisant de l'émergence du DRESS, puisque facilitant les réactivations virales (42, 43). Elle permet d'établir le diagnostic différentiel avec le syndrome de Stevens Johnson car elle n'est jamais présente dans ce cas là (25, 44).

Un taux élevé de LDH sérique est fréquent (1). Le dosage de la ferritine et des triglycérides doit être réalisé permettant de révéler une hyperferritinémie et une hypertriglycémie qui s'intègrent alors dans le cadre du syndrome d'activation macrophagique.

2. Les anomalies biologiques liées aux atteintes viscérales

Les perturbations biologiques sont en rapport avec les atteintes viscérales du DRESS.

- Une rhabdomyolyse peut être constatée au bilan biologique, avec élévation des CPK et de la myoglobine.
- L'atteinte hépatique (6, 43, 45) est plus généralement biologique que clinique. Elle va de la cytolysé hépatique à l'insuffisance hépatique avec défaillance hépatocellulaire nécessitant une transplantation en urgence. C'est cette insuffisance hépatique aiguë qui est la cause de mortalité la plus fréquente dans le DRESS, notamment par les troubles de la coagulation occasionnés. La cytolysé est l'atteinte la plus fréquente puisque présente dans au-delà de 80% des cas. L'augmentation des TGP et des TGO atteint jusqu'à 10 à 20 fois la norme et prédomine sur les TGP. A la cytolysé s'associe souvent la cholestase avec une élévation de la gamma GT et des phosphatases alcalines. L'augmentation de la bilirubine peut être en rapport avec l'atteinte hépatique ou en rapport avec une hémolyse seule ou associée (31). La cholestase anictérique pure est rare. La baisse du taux de prothrombine signe une forme grave (1). L'interruption du médicament incriminé conduit à une correction progressive de

l'hépatite médicamenteuse mais avec parfois une normalisation des mois après l'arrêt de la thérapeutique. Une aggravation des perturbations biologiques hépatiques est également encore possible pendant plusieurs semaines après l'interruption du produit (6). Il n'y a pas de lien entre le médicament incriminé dans le DRESS et l'intensité des perturbations biologiques hépatiques. En revanche, les sujets jeunes présentent des atteintes plus sévères (46).

- L'atteinte rénale se manifeste par une élévation de la créatinine sanguine. Le culot urinaire et l'examen cytobactériologique des urines peuvent révéler une hématurie microscopique, une protéinurie et une leucocyturie aseptique. Le stade d'insuffisance rénale aiguë est atteint dans 30% des cas, nécessitant le recours à la dialyse (1).
- Un dosage de la TSH doit être réalisé à la phase initiale, éventuellement associé à un contrôle de la T4 pour éliminer une atteinte thyroïdienne associée. Ce contrôle est réitéré au cours de l'évolution et à distance de la guérison car la dysthyroïdie peut être une complication tardive, survenant généralement 3 à 4 mois après les premiers symptômes du DRESS et après sa guérison (10, 30).
- Le lavage broncho-alvéolaire, lorsqu'il est réalisé en cas de syndrome interstitiel, montre une lymphocytose avec des lymphocytes T cytotoxiques et/ou des éosinophiles (1). La gazométrie artérielle révèle hypoxémie et/ou hypocapnie (29, 34).

3. Les infections à rechercher

Les travaux récents insistent sur certains éléments biologiques à rechercher de principe dans les suspicions de DRESS. D'une part, ces résultats permettent d'éliminer les diagnostics différentiels et d'autre part, ils permettent d'étayer le diagnostic de DRESS.

a. Les agents infectieux à rechercher pour étayer le diagnostic

La positivité des anticorps n'étant pas immédiate dans l'évolution du DRESS, il ne faut pas attendre ces résultats sérologiques pour confirmer un diagnostic. S'il y a suspicion de DRESS, le médicament incriminé doit être d'emblée interrompu et un éventuel traitement initié (46). La positivité des anticorps sera un argument supplémentaire pour confirmer l'hypothèse. Toutefois, ces sérologies sont positives chez la plupart des adultes, rendant leur interprétation difficile. Pour le génome viral circulant dans le sang et/ou les tissus, s'il est présent, il est détectable plus rapidement. Son caractère fugace peut limiter la fiabilité de l'analyse et la recherche doit être réalisée par des équipes entraînées. Dans les publications anciennes, on

évoquait une « batterie sérologique » initiale, puis des contrôles, notamment lors des poussées évolutives. Dans les publications récentes (43, 52), ce sont les recherches virales par des techniques de PCR quantitatives qui sont employées. Elles sont les seules recommandées désormais. Elles permettent d'étayer le diagnostic plus rapidement (43). La difficulté réside dans l'accessibilité à ces techniques.

➤ *Les virus de la famille herpès*

En premier lieu, les virus de la famille Herpès sont évoqués dans le développement du DRESS. La proximité du tableau clinique et biologique de primo-infection avec le tableau du DRESS a orienté les recherches. Ces recherches virales seront détaillées dans le chapitre « Pathogénie et Physiopathologie du DRESS ».

- Herpès virus humain de type 6 (HHV 6) est décrit dès 1998 lié au DRESS, confirmé ultérieurement dans d'autres publications (38, 47, 48).
- *Herpès simplex* 1 et 2 (HSV 1 et 2) sont décrits depuis 2004 dans un cas de DRESS induit par la phénylbutazone. Il s'agit du premier cas de DRESS avec réactivation de HSV 1 et 2 (49). Le diagnostic est porté chez un patient aux antécédents d'herpès génital récurrent et traité par phénylbutazone depuis 1 mois pour un rhumatisme psoriasique invalidant (après échec d'autres anti-inflammatoires). Il présente un DRESS révélé par un ictère cytolytique et cholestatique fébrile. Seules les sérologies HSV 1 et 2 seront positives en IgM et en IgG dans le sang ainsi qu'une PCR herpétique positive sur les prélèvements biopsiques hépatiques. Ces réactivations sont toutefois rares.
- Les autres virus du groupe herpès, à savoir virus d'Epstein Barr, cytomégalo virus, HHV 7 sont également décrits dans de nombreuses publications (36, 47, 50, 82, 83, 84, 102).

Actuellement, les réactivations virales les plus fréquentes concernent HHV 6, EBV, HHV 7 et CMV. Dans une étude prospective récente, incluant 40 patients atteints de DRESS, 76% d'entre eux présentent une réactivation d'EBV, HHV 6 et/ou HHV 7. (163).

➤ *Les autres agents infectieux*

Les autres agents infectieux mis en évidence dans des cas de DRESS sont nombreux, mais plus anecdotiques.

Ils doivent être recherchés, si le contexte clinique l'évoque :

- *Mycoplasme pneumoniae* a été décrit lors d'un cas de DRESS en 1998 (49).
- *Paramyxovirus* : dans cette catégorie, sont regroupés les *parainfluenzae virus*, le virus de la rougeole et des oreillons, le virus respiratoire syncytial. Dans une publication de 2007, un cas de DRESS induit par le cotrimoxazole associé à une forte élévation des anticorps anti-virus parainfluenza et anti virus ourlien est décrit (39). Chez ce patient atteint de sclérodémie et d'une pneumopathie interstitielle chronique, l'atteinte respiratoire sera majeure et le principal symptôme viscéral du DRESS.

- Hépatite A et hépatite E jouent-elles un rôle ?

Un cas pédiatrique d'hépatite A au cours duquel l'enfant va présenter un DRESS est décrit en 2007 (13). Méconnue pendant plusieurs semaines, cette hépatite A est responsable de troubles digestifs. Une antibiothérapie par cotrimoxazole, puis céfixime, est prescrite. L'hospitalisation se produit alors que l'enfant présente une hépatite fulminante compliquée secondairement d'une insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic d'hépatite A est fait à cette date et l'évolution hépatique et rénale est spontanément favorable. Le diagnostic de DRESS associé à l'hépatite A est retenu sur la présence d'une hyperéosinophilie majeure et de l'insuffisance rénale aiguë ; il n'y a pas d'atteinte cutanée. L'importante atteinte hépatique est possiblement multifactorielle avec l'atteinte virale aggravée par l'hyperéosinophilie du DRESS. L'hépatite A a possiblement joué un rôle dans l'émergence du DRESS.

En 2007, un cas est publié d'une hépatite cytolytique et cholestatique sévère liée au virus de l'hépatite E (50). Au cours de l'évolution de cette hépatite, le patient présente un DRESS induit par la taurine et l'acide ursodésoxycholique (URSOLVAN^R), traitements donnés pour limiter la cholestase. L'évolution de ce DRESS est dramatique avec une réactivation d'une infection ancienne à CMV, avec des hémorragies duodénales massives conduisant à un état de choc, à une CIVD et à une défaillance multiviscérale fatale. L'hépatite E peut avoir joué un rôle dans le développement du DRESS.

Il existe probablement d'autres virus ou bactéries, encore inconnus, favorisant l'émergence des DRESS. Les recherches systématiques, mais ciblées, au cours des cas de DRESS pourront le préciser.

Au total, les principaux agents infectieux incriminés dans le DRESS sont viraux. Avec certitude, les virus du groupe herpès (HHV 6, HHV 7, EBV et CMV) sont trouvés. Plus de certitudes sont à obtenir pour d'autres familles de virus ou peut-être certaines bactéries.

b. Les agents infectieux favorisant et du diagnostic différentiel

La primo-infection pour le virus de l'immunodéficience humaine (HIV) ayant des caractéristiques cliniques et biologiques communes avec le DRESS, une recherche de l'antigène p24 est nécessaire pour en établir le diagnostic différentiel. Par ailleurs, les cas de réactions médicamenteuses sévères, dont le DRESS, étant plus importants chez les patients immunodéprimés, les sérologies HIV 1 et HIV 2 sont, elles, nécessaires pour mettre en évidence un facteur favorisant du DRESS qui est la séropositivité HIV.

Notamment en cas d'hépatite biologique, les virus hépatotoxiques sont à rechercher : les sérologies EBV, CMV, hépatites A, B, C et E, Parvovirus B19, HHV6 et 8 sont à réaliser. La plupart de ces virus étant également décrits comme pouvant être réactivés dans l'évolution du DRESS, il conviendra secondairement de faire le diagnostic entre primo-infection isolée et DRESS.

c. D'autres facteurs favorisant ?

D'autres cofacteurs sont peut-être à rechercher dans le développement du DRESS, hors les phénomènes infectieux.

On décrit le cas d'un jeune homme traité de longue date pour des troubles bipolaires par de l'aripiprazole et de la fluoxétine, auquel sera rajouté du lithium. Le patient développe un DRESS avec atteinte hépatique sévère (51). Si ces médicaments psychotropes sont connus pour pouvoir induire un DRESS, il semble que dans cette situation, la prise conjointe d'une importante quantité de caféine ait aggravé la situation. Le mécanisme évoqué pour la caféine comme inducteur du DRESS est son rôle dans une rhabdomyolyse et secondairement dans l'accumulation des métabolites de ces médicaments, responsable du DRESS.

Des facteurs favorisant environnementaux sont peut être à rechercher dans l'émergence de DRESS.

d. En pratique

La conduite à tenir est différente selon le moment de la prise en charge du DRESS (52).

En cas de suspicion de DRESS, les éléments biologiques suivants doivent être analysés :

- numération formule sanguine avec frottis sanguin.
- bilan hépatique : TGO, TGP, gamma GT, phosphatases alcalines et bilirubine.
- fonction rénale : créatinine, clairance de la créatinine, urée et culot urinaire, avec éventuellement une protéinurie des 24 heures et une cytologie urinaire.
- électrophorèse des protéines à la recherche d'une hypogammaglobulinémie.
- bilan pancréatique avec lipasémie.
- enzymes cardiaques avec CPK et troponine.
- LDH, triglycérides et ferritine pour évaluer le syndrome d'activation macrophagique.
- bilan de coagulation avec TCA et TQ.
- PCR et procalcitonine.
- calcémie.
- PCR quantitative pour HHV 6, HHV 7, EBV et CMV.
- hémocultures et facteur antinucléaire pour le diagnostic différentiel.

Une fois le diagnostic posé, le suivi clinique mais aussi biologique doit être extrêmement régulier. Deux fois par semaine, il faut contrôler : numération formule sanguine, TGO, TGP, créatinine, LDH, les paramètres biologiques initialement perturbés et ceux orientés par l'examen clinique.

En cas de poussée évolutive, il faut s'intéresser aux PCR HHV 6, HHV 7, EBV et CMV et contrôler la numération formule sanguine, le bilan hépatique, la fonction rénale, les LDH, les triglycérides et la ferritine. Les sérologies n'ont plus d'indication.

Ces « recommandations » sont établies par le groupe Toxidermies de la Société française de Dermatologie, afin d'obtenir une prise en charge harmonisée des patients atteints de DRESS. Le caractère systématique de la surveillance permet aussi de rendre les analyses de dossier superposables et favoriser ainsi le bon fonctionnement des études.

E. Les examens complémentaires, hors la biologie

1. Les explorations digestives

Echographie abdominale, scanner abdominal ou IRM hépatique, gastroscopie, coloscopie sont réalisés selon les orientations cliniques et biologiques.

- L'échographie abdominale et notamment hépatique est habituellement sans particularité, hormis la mesure d'une éventuelle hépatomégalie. Une faible quantité d'ascite, non décelable cliniquement, peut être mise en évidence.
- Le scanner abdominal permet de confirmer, ou pas, la présence d'une pancréatite ou d'une faible quantité d'ascite ; il montre une infiltration et un épaississement du colon en cas de colite.
- Une cholangite sclérosante dans le DRESS est exceptionnellement décrite à l'IRM hépatique.

Il s'agit d'un cas de DRESS induit par la sulfasalazine (voire le naproxène puisque les 2 médicaments ont été introduits le même jour dans cette observation) chez un jeune togolais (53) et d'un cas de DRESS induit par la dapsone (31). L'échographie abdominale révèle alors une voie biliaire principale extra-hépatique épaissie et hypoéchogène sur toute sa hauteur. L'IRM hépatique met en évidence une voie biliaire principale épaissie et en hypersignal T2, sans image d'obstacle.

- Face à une symptomatologie digestive haute avec épigastralgies, brûlures rétrosternales, nausées, vomissements, une fibroscopie œso-gastro-duodénale est envisageable. Elle met en évidence une atteinte œsophagienne et permet la réalisation de prélèvement à la recherche d'une œsophagite à éosinophiles (32) (figure 7).

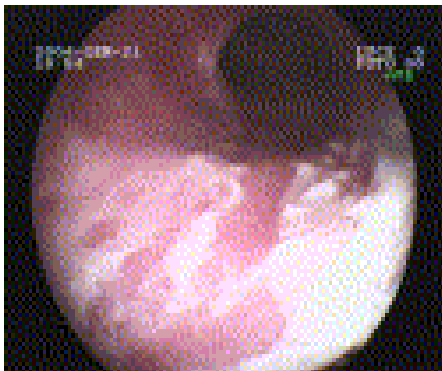


Figure 7 : œsophagite à éosinophiles (32).

- Pour une symptomatologie digestive basse, notamment de la diarrhée sanglante, l'exploration coloscopique peut permettre de porter le diagnostic de colite à éosinophiles ou de colite à cytomégalovirus (33, 104).

2. Les explorations respiratoires

Dans le cadre des explorations respiratoires, c'est la symptomatologie qui doit guider les recherches. Seule la mesure de la saturation transcutanée en oxygène est indispensable.

- ❖ Une mesure de la saturation transcutanée en oxygène est le minimum à réaliser en terme d'exploration respiratoire car pouvant mettre en évidence une atteinte pulmonaire asymptomatique. Une hypoxémie est possible qui doit être confirmée par la réalisation d'une gazométrie artérielle.
- ❖ La radiographie pulmonaire est classiquement non spécifique montrant l'infiltrat bilatéral et symétrique du syndrome interstitiel. Un épanchement pleural peut aussi être visualisé.
- ❖ Le scanner thoracique montre le syndrome interstitiel et la pleurésie, même minimes (figure 8).

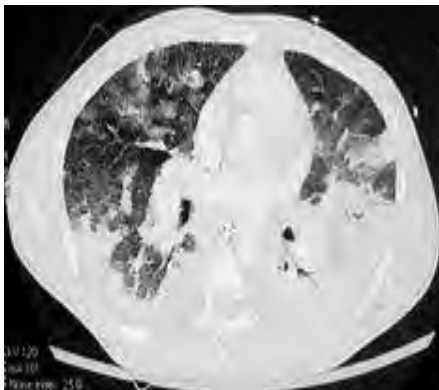


Figure 8 : syndrome de condensation alvéolaire bilatéral et opacités floues en verre dépoli (34).

- ❖ L'exploration fonctionnelle respiratoire révèle un syndrome restrictif avec diminution de la ductance au monoxyde de carbone (29).
- ❖ La fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire montre parfois une hyperlymphocytose et/ou une hyperéosinophilie.

3. L'exploration rénale

L'échographie rénale ne montre aucune spécificité en cas d'atteinte rénale au cours d'un DRESS.

4. L'exploration musculaire

Si l'atteinte musculaire est symptomatique (asthénie, myalgies, crampes voire infiltration et œdème des masses musculaires) et biologique, un électromyogramme peut être réalisé. Il met en évidence un tracé myogène avec une forte activité de sommation spatiale, peu voltée ; les vitesses de conceptions nerveuses motrices et sensitives sont normales.

5. Les explorations cardiaques

L'électrocardiogramme peut être informatif en cas de péricardite, ou de troubles de la conduction. L'échographie cardiaque peut révéler, en cas d'hyperéosinophilie majeure, une hyper brillance du myocarde. Une IRM cardiaque peut également être nécessaire.

6. Les explorations neurologiques

Si le patient présente des troubles neurologiques, deux explorations sont indispensables : la ponction lombaire et l'IRM cérébrale. La ponction lombaire peut mettre en évidence une méningite lymphocytaire en rapport avec une méningite virale ; les recherches virales sur le liquide sont alors indispensables, notamment pour HHV 6. L'IRM cérébrale peut montrer des signes d'encéphalite.

7. L'exploration médullaire

Le myélogramme doit être réalisé en cas de suspicion clinique de syndrome d'activation macrophagique avec hyperferritinémie, augmentation des LDH, hypertriglycéridémie, bi- ou pancytopenie. La moelle est retrouvée riche avec une infiltration par des histiocytes d'aspect bénins.

8. Les analyses anatomopathologiques

L'examen histologique des lésions, qu'elles soient cutanées, hépatiques, ganglionnaires, rénales... n'est pas spécifique.

- La biopsie cutanée révèle une infiltration lymphocytaire superficielle et périvasculaire. Dans le derme, un œdème et des éosinophiles peuvent être visualisés mais c'est un signe inconstant (54). De même, il peut exister une infiltration par des lymphocytes

atypiques simulant un mycosis fongoïde (6). L'atteinte épidermique est plutôt faite de nécroses kératinocytaires éparses et d'une dégénérescence vacuolaire de l'assise basale de l'épiderme (1). N'ayant aucun élément spécifique, la biopsie cutanée du DRESS peut être celle d'un tableau d'eczéma chronique, d'un mycosis fongoïde avec épidermotropisme, d'un infiltrat lymphocytaire péri vasculaire du derme (29). La biopsie cutanée permet d'éliminer le diagnostic de lymphome cutané.

- La biopsie ganglionnaire : l'analyse anatomopathologique des ganglions, lorsqu'un prélèvement est réalisé, note soit une hyperplasie lymphoïde bénigne, préservant l'architecture du ganglion ; soit un aspect de pseudolymphome. Cet aspect de pseudolymphome altère l'architecture ganglionnaire avec une infiltration polymorphe de cellules atypiques, avec des plages de nécrose et un œdème.
- La biopsie hépatique montre une infiltration éosinophilique ou des granulomes. Nécrose et cholestase peuvent être constatés. Dans les atteintes sévères, la nécrose est massive et disséminée expliquant la défaillance hépatique fonctionnelle (1). En cas de cholangite lors du DRESS, l'atteinte biliaire est celle retrouvée dans les cas de cholangite médicamenteuse. L'histologie révèle un infiltrat inflammatoire autour des canaux biliaires interlobulaires, la présence de cellules inflammatoires entre les cellules épithéliales biliaires ou dans la lumière, et des anomalies morphologiques des cellules épithéliales biliaires. Les canaux biliaires peuvent être très altérés dans leur morphologie (53).
- La biopsie rénale révèle une tubulonéphrite interstitielle avec infiltration par des lymphocytes et des éosinophiles, ainsi que des nécroses tubulaires ; une atteinte glomérulaire peut également être présente (13).
- La biopsie musculaire : lorsqu'une atteinte musculaire est constatée (55), la biopsie musculaire (lorsqu'elle est réalisée) montre l'infiltration des fibres musculaires par des polynucléaires éosinophiles et des nécroses myocytaires.
- La biopsie myocardique est extrêmement rare et plutôt faite en post-mortem pour rechercher une cause à un décès inexpliqué. En effet, la biopsie étant très parcellaire, elle peut être réalisée en tissu sain et être ainsi non informative. La mesure du bénéfice-risque n'est pas en faveur de cet examen. De plus, elle ne modifie pas la prise en charge. Lorsqu'elle est réalisée, la biopsie myocardique montre habituellement des

nécroses des myocytes, une infiltration éosinophilique et lymphocytaire sans fibrose, généralement péri vasculaire (56).

En conclusion, en matière d'anatomopathologie, il n'y a aucune spécificité du DRESS. Si une biopsie cutanée ou tissulaire est réalisée, elle a surtout un impact sur le diagnostic différentiel ou peut permettre d'expliquer un décès inattendu.

9. Les explorations allergologiques

Pour tenter d'établir quelle est la molécule incriminée dans la réaction cutanée d'origine médicamenteuse, des tests in vitro et in vivo sont proposés. Il s'agit de patch-tests, voire de prick-tests, pour les tests in vivo et de tests de transformation lymphocytaire pour les tests in vitro.

Dans le cas du DRESS, les tests diffèrent de ceux pouvant être réalisés dans les autres allergies médicamenteuses, notamment en raison du risque de réactivation de la symptomatologie pour les tests in vivo. Une étude a comparé ces deux tests en termes de spécificité et de sensibilité (57). Cette étude de 1997 concerne les allergies médicamenteuses au sens large. Elle montre une sensibilité plus forte pour les tests de transformation lymphocytaire et une spécificité identique pour les tests cutanés et les tests de stimulation lymphocytaire avec 15% de faux positifs. A noter un très probable biais pour cette étude qui, même si elle analyse quasiment 100 cas, concerne principalement des allergies aux bêtalactamines et non une multiplicité de molécules. Il n'y a pas eu d'étude séparée pour ces autres thérapeutiques. Quoiqu'il en soit, ces tests cutanés et de transformation lymphocytaire sont les seuls envisageables. Le diagnostic de certitude, pour établir la molécule responsable du DRESS, ne peut être fait qu'avec un test de provocation et de réintroduction. Dans le cas du DRESS, comme pour les autres toxidermies graves, un tel test n'est éthiquement pas utilisable en raison du potentiel tableau clinico-biologique provoqué (58).

a. Les tests cutanés

A l'image d'autres points du DRESS, comme pour le traitement notamment, il n'y a ni étude ni description suffisamment nombreuses pour certifier le rôle des tests cutanés. Toutefois, pour étayer le diagnostic de DRESS, des tests cutanés sont de plus en plus réalisés.

➤ *Les différents types de tests cutanés et leur méthodologie*

Des recommandations sont émises dès 2001 (59) pour tenter d'uniformiser les pratiques et pouvoir analyser la sensibilité et la spécificité de ces tests cutanés, même si réalisés par

différentes équipes. Ces recommandations s'appliquent à tous les types de réactions cutanées, qu'elles soient sévères ou non.

Des données minimales doivent être recueillies comprenant : le genre, l'âge, les principaux antécédents du patient et notamment ses antécédents personnels et familiaux de réactions cutanées médicamenteuses, avec le médicament ou la classe médicamenteuse incriminé. Des données précises doivent concerner les médicaments administrés (même ceux prescrits depuis de longs mois) : dose, forme galénique, indication, date de début et de fin d'administration par rapport à l'éruption cutanée, première prise ou non. Si des tests ont déjà été réalisés, les résultats doivent être mentionnés. Le type de réaction cutanée provoqué doit être décrit.

Les tests cutanés doivent être réalisés dans les 6 semaines à 6 mois suivant l'éruption cutanée et au minimum à un mois de l'arrêt du traitement par corticoïdes ou immunosuppresseur.

Les tests nécessitent bien évidemment l'accord du patient et sont déconseillés en cas de grossesse.

Une hiérarchie dans les tests est également proposée : les patch-tests médicamenteux en premier lieu avec une lecture à 20 minutes ; puis les prick-tests. Si ces tests sont négatifs, une seconde lecture aux deuxième, quatrième et septième jours est prévue. L'interprétation des tests répond également à des critères précis.

➤ *Les patch-tests médicamenteux*

Pour les patch-tests médicamenteux, les situations sont standardisées. Ces tests s'effectuent soit avec des seringues prêtes à l'emploi commercialisées par une firme, soit avec des dilutions du médicament incriminé dans de la vaseline ou de l'eau. Pour les réactions cutanées « classiques », les produits sont dilués à 30%, mais ce pourcentage peut être plus faible. Soit c'est le médicament en propre qui est utilisé pour faire la dilution, soit c'est la molécule pure. Dans ce cas, les excipients doivent également être testés. Lorsqu'il s'agit d'une préparation manuelle, les comprimés sont dépelliculés et écrasés en une fine poudre avant la dilution. Les patch-tests médicamenteux sont appliqués dans le dos, sur des zones de peau saine, sans corticothérapie récente ni utilisation d'alcool. Pour le DRESS, les dilutions initiales sont très faibles, de l'ordre de 0.1 à 1% en raison de la crainte de réactivation précoce du tableau clinico-biologique. Des molécules de familles pharmacologiques identiques peuvent être testées pour comprendre les phénomènes de réactivité croisée.

➤ *Les prick-tests*

Les prick-tests sont réalisés sur la face antérieure de l'avant-bras, soit avec le médicament en propre, soit avec la molécule et/ou ses excipients. La préparation est la même que pour les

patch-tests médicamenteux ; la lecture s'effectue à 20 minutes et à un jour ; les tests positifs de référence sont des prick-tests à la codéine ou à l'histamine.

➤ *Les tests intradermiques*

Pour les tests intradermiques, les conditions de préparation et d'administration sont strictes. Etant contre-indiqués dans l'exploration des toxidermies sévères, nous ne les décrivons pas.

➤ *Conduite pratique pour le DRESS*

Les patch-tests médicamenteux, comme les prick-tests et comme les tests intradermiques sont intéressants dans l'exploration des toxidermies. Chez des patients souvent polymédiqués, la chronologie des prises et la séméiologie ne permettent pas toujours d'orienter vers l'un ou l'autre produit. Les tests cutanés peuvent aiguiller vers l'imputabilité d'une molécule, même s'ils ne donnent pas non plus un diagnostic de certitude.

La sensibilité des patch-tests cutanés dépend du type de toxidermie. En ce qui concerne le DRESS, la sensibilité des patch-tests médicamenteux est probablement bonne mais il n'y a pas de séries suffisamment nombreuses pour l'affirmer (62). Il faudrait lors de chaque test, au moins 20 cas-témoins sains pour s'assurer de l'absence de fausse positivité du patch-test médicamenteux. La sensibilité des prick-tests est inconnue, bien que parfois utilisée en association avec les patch-tests médicamenteux (60). Les injections intradermiques sont déconseillées en raison des réinductions qu'elles pourraient générer.

En 2010, une étude rétrospective est publiée analysant 58 cas de DRESS et les patch-tests médicamenteux réalisés (61). Les objectifs de cette étude sont de s'assurer de la sûreté de réalisation de ces tests dans le DRESS et de s'assurer de leur utilité. La sûreté est prouvée. L'utilité des patch-tests médicamenteux elle est variable selon les molécules incriminées. Les patch-tests médicamenteux sont un bon moyen diagnostique pour les anticonvulsivants et un bien moins bon test pour l'allopurinol (61). Une des critiques faite aux patch-tests médicamenteux (comme pour le test de transformation lymphocytaire d'ailleurs), est qu'il étudie la réaction à la molécule et non pas à ses métabolites. Le test peut être faussement négatif (58). Le métabolisme peut toutefois survenir dans l'épiderme, retirant un biais aux tests cutanés.

Dans la pratique, bien que leur efficacité ne soit pas prouvée, les patch-tests médicamenteux sont utilisés. Ils se sont révélés positifs dans des DRESS induits par les antituberculeux, les anticonvulsivants (60), les cyclines, le céfadroxil, l'ésoméprazole, la fluindione, la

spironolactone, les antirétroviraux et surtout l'abacavir (62). Cependant des patch-tests médicamenteux négatifs ne permettent pas d'exclure totalement une molécule suspectée.

b. Les tests de transformation lymphocytaire

Le test de transformation lymphocytaire (LTT) est le seul test in vitro.

➤ Technique et méthodologie

Le test s'organise selon la méthode suivante. Un prélèvement sanguin sur tube hépariné est fait chez le patient à tester. Des cellules mononuclées du sang total sont isolées et sont mises en culture sur 5 jours. La prolifération de ces cellules est mesurée après incubation avec un allergène (dans notre cas, le médicament suspecté) et comparée à la prolifération sans allergène. La dose de médicament « administrée » est préétablie avant le test avec ce qui est défini comme le test de toxicité, à savoir la dose à partir de laquelle la prolifération est empêchée. Le test est mené au minimum en 3 ou 4 exemplaires de manière synchrone pour limiter le risque d'erreur. Le témoin positif est un antigène protéique courant. La mesure de l'activation correspond au calcul de l'index de stimulation (SI) à savoir le rapport entre la culture avec l'allergène et la culture spontanée sans allergène. Le test de transformation lymphocytaire est considéré positif si l'index de stimulation est supérieur à 1.5 ou 4, selon les auteurs (57, 58).

Le LTT doit être appliqué au temps opportun, qui est différent selon la toxidermie. Pour le DRESS, le LTT est proposé après 5 à 8 semaines d'évolution, ou même au-delà, et jusqu'à un an après résolution de la symptomatologie. Dans le syndrome de Stevens Johnson ou de Lyell, le test doit être réalisé dans la première semaine suivant l'apparition de l'éruption car l'index de stimulation chute rapidement. L'utilisation des dermocorticoïdes ne modifie pas les résultats du test de transformation lymphocytaire Certains traitements concomitants peuvent fausser ce test en modifiant la formule leucocytaire. Le risque de faux négatif est donc plus fort en cas de traitement immunosuppresseur ou corticoïdes (64).

➤ Les avantages et les inconvénients du LTT

Les tests de transformation lymphocytaire ont longtemps été critiqués pour plusieurs éléments : leur sensibilité et leur spécificité sont variables, dépendant de la spécialisation du centre qui effectue et interprète le test ; les métabolites du médicament ne sont pas toujours produits dans la culture lymphocytaire, rendant alors le test obsolète ; le test n'est pas standardisé pour tous les médicaments ; l'interprétation est parfois délicate pour des seuils de positivité faibles.

Le LTT prouve directement la sensibilisation des cellules T spécifiques de la substance incriminée. Autres avantages non négligeables, le LTT est peu invasif, non dangereux pour le patient et peu coûteux.

➤ *Conduite pratique pour le DRESS*

Le LTT peut être utilisé pour le diagnostic des toxidermies, même sévères. Ce test est décrit notamment lorsqu'il s'agit de patients polymédiqués et pour lesquels il faut tenter d'établir avec certitude la molécule incriminée. En effet, si un patient reçoit de multiples traitements et même si certains sont connus pour induire un DRESS, il ne faut pas méconnaître une autre molécule qui pourrait être responsable du tableau clinico-biologique.

Cette situation est décrite dans une publication de 2010 (65). Grâce au LTT, la molécule retenue comme inductrice du DRESS est la ceftriaxone et non la phénytoïne. L'imputabilité semblait plus forte pour l'antiépileptique, déjà décrit dans d'autres cas de DRESS. C'est le test de transformation lymphocytaire qui permettra de redresser le diagnostic en incriminant l'antibiotique.

Le test de transformation lymphocytaire peut être utilisé en seconde intention derrière les tests cutanés lorsque ceux-ci sont négatifs.

Cette situation est illustrée par un DRESS chez un patient traité par lamotrigine et valproate de sodium (67). L'histoire clinique est en faveur d'un DRESS induit par la lamotrigine. Des tests sont réalisés pour établir des alternatives thérapeutiques. Les tests cutanés sont négatifs pour l'ensemble des molécules étudiées, à savoir la lamotrigine, le valproate de sodium, la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine. Le LTT est uniquement positif pour la lamotrigine ; permettant de confirmer le diagnostic de DRESS à cette molécule. Le valproate de sodium est réintroduit comme traitement de fond chez ce patient épileptique.

Actuellement, le test de transformation lymphocytaire fait partie de l'arsenal diagnostique des allergies médicamenteuses comme les tests de provocation, les tests cutanés, les tests cellulaires in vitro... Si cela n'est pas un « bon » test (standardisé, avec sensibilité et spécificité élevées), c'est probablement un des meilleurs dans le domaine de l'allergie médicamenteuse, avec les tests cutanés. Ce sont surtout les seuls utilisables en pratique!!

F. Les critères diagnostiques du DRESS

A l'image de l'absence de consensus obtenu sur le terme médical, les critères diagnostiques cliniques et biologiques varient selon les pays d'étude. Différents consensus ont été établis au cours des publications avec toujours des points de recoupement.

1. Les critères diagnostiques selon Boquet

En 1996, Boquet et al.(6) proposent une description clinico-biologique du DRESS en lui attribuant cet acronyme. Il propose également des critères diagnostiques :

- éruption cutanée d'origine médicamenteuse,
- hyperéosinophilie à plus de $1.500/\text{mm}^3$ et/ou présence de lymphocytes atypiques,
- présence d'au moins deux atteintes viscérales : adénopathies diffuses et de plus de 2 cm de diamètre, hépatite avec des TGO supérieures à deux fois la norme, pneumopathie interstitielle, néphropathie, péricardite ou myocardite.

Pour tenir compte de la possibilité d'une absence d'atteinte cutanée, les critères ont évolué vers une suspicion de réaction médicamenteuse sans éruption indispensable. C'est ce changement de critère qui a transformé le « R » du DRESS en « Reaction » et non plus « Rash » (1, 52).

2. Les critères diagnostiques des équipes japonaises

Les équipes japonaises (27, 52,68, 69) décrivent d'autres critères pour le DRESS, qu'ils intitulent le «Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome». Il existe des tableaux typiques de DIHS, qui comportent les 7 critères et des tableaux atypiques de DIHS, auxquels peuvent manquer les polyadénopathies et la réactivation virale, c'est-à-dire les critères 6 et 7. Ces critères sont :

1. Eruption maculo-papuleuse se développant 3 semaines au minimum après l'introduction d'un médicament.
2. Symptômes cliniques perdurant encore 2 semaines au-delà de l'arrêt du médicament incriminé.
3. Fièvre au-delà de 38°C .
4. Perturbations hépatiques (TGP supérieures à 100 U/l) ou autres atteintes viscérales dont l'atteinte rénale.

5. Anomalies leucocytaires (leucocytes supérieurs à $11.000/\text{mm}^3$ ou hyperéosinophilie à plus de $1.500/\text{mm}^3$ ou plus de 5% de lymphocytes atypiques).
6. Polyadénopathies.
7. Réactivation de HHV 6.

C'est depuis 2007, que le critère 7. « réactivation de HHV 6 » est introduit dans les critères diagnostiques des équipes japonaises. La difficulté de prendre en compte ce critère est de plusieurs ordres : les tests sérologiques, pour avoir confirmation d'une réactivation, doivent être refait à quinze jours d'intervalle ; l'antigénémie HHV 6 est fugace et de mise en évidence difficile ; la recherche de HHV 6 par PCR virale n'est toujours d'accès facile.

3. Les critères diagnostiques du RegiSCAR

Les publications européennes plus récentes (4, 69), en se basant sur le Registre Européen des Réactions Cutanées Sévères (RegiSCAR= European Registry of Severe Cutaneous Adverse drug Reaction) utilisent des critères différents. Les critères d'inclusion du DRESS comportent : hospitalisation et réaction suspectes d'être liées à un médicament. Ce critère peut parfois éliminer de réels cas de DRESS qui se présenteraient dans des formes mineures et qui n'aurait pas conduit à l'hospitalisation. Toutefois, au vue des complications possibles, parfois très brutales, qui seront décrites dans le chapitre « Evolution et complications », il semble indispensable d'hospitaliser toutes les suspicions de DRESS. L'organisation actuelle des soins s'oriente même vers une centralisation de tous ces malades en service hospitalier spécialisé, au minimum pour la phase initiale. Pour les critères diagnostiques du RegiSCAR, au moins 3 de ces critères sont nécessaires :

- ✓ éruption brutale.
- ✓ fièvre au-delà de $38,5^{\circ}\text{C}$.
- ✓ atteintes ganglionnaires sur au minimum deux aires.
- ✓ au moins une atteinte viscérale.
- ✓ Biologiquement : hyperlymphocytose ou au contraire lymphopénie, thrombopénie ou hyperéosinophilie.

Depuis les recommandations de 2010 du groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie (52), plus de précisions sont apportées à ces critères, permettant d'établir un score pronostique. Ce score permet de classer l'épisode en DRESS certain, probable, possible

ou exclu. Les critères sont plus détaillés et des points sont attribués : (Annexe 2)

- Fièvre supérieure ou égale à 38,5°C : 0 point attribué ; fièvre absente ou non renseignée : - 1 point.
- Polyadénopathies présentes : 1 point attribué ; absence ou polyadénopathies non renseignées : 0 point.
- Absence d'hyperéosinophilie : 0 point ; hyperéosinophilie comprise entre 700 et 1499/mm³ ou éosinophiles entre 10 et 19,9% si les leucocytes sont inférieurs à 4000/mm³ : 1 point attribué ; hyperéosinophilie supérieure à 1500 ou à plus de 20% s'il y a moins de 4000 leucocytes/mm³ : 2 points attribués.
- Présence de lymphocytes atypiques : 1 point attribué ; absence de lymphocytes atypiques ou information non renseignée : 0 point.
- Etendue de l'éruption supérieure à 50% de la surface corporelle : 1 point attribué ; taille de l'éruption moins étendue ou non renseignée : 0 point attribué.
- Eruption évocatrice de DRESS : 1 point ; exanthème non évocateur de DRESS : - 1 point ; nature de l'exanthème non renseignée : 0 point.
- Biopsie cutanée en faveur d'un DRESS ou non renseignée : 0 point ; biopsie non en faveur d'un DRESS : -1 point.
- Présence d'atteinte viscérale : 1 point attribué par organe atteint, avec un maximum de 2 points au total. Les atteintes possibles étant : foie, reins, poumons, cœur/muscle, pancréas ou autre organe.
- Régression des symptômes en 15 jours ou plus : 0 point attribué ; régression des symptômes en moins de 15 jours : - 1 point.
- Evaluation d'autres causes avec la recherche de positivité des facteurs antinucléaires, des hémocultures, des sérologies des hépatites A, B et C, des sérologies Chlamydia et Mycoplasme. Si tous ces éléments ou au moins 3 sont négatifs, attribution d'1 point ; sinon 0 point.

Ce score permet de relire les descriptions de DRESS enregistrés, et de leur attribuer un score. Le diagnostic de DRESS est exclu pour un chiffre inférieur à 2. Le diagnostic est possible pour un score à 2 ou 3. Le diagnostic est probable pour un chiffre à 4 ou 5. Le diagnostic est certain pour un score supérieur à 5.

4. Les critères diagnostiques du DIDMOHS

Soumeither et al (8), en proposant le DIDMOHS proposent en critères diagnostiques : survenue des symptômes entre la 3^{ème} et la 6^{ème} semaine suivant l'introduction d'un nouveau médicament, éruption généralisée maculo-papuleuse ou exanthème, œdème facial, polyadénopathies, atteinte viscérale (foie ou reins ou poumons ou thyroïde) et hyperéosinophilie.

G. Les diagnostics différentiels à évoquer

Les diagnostics différentiels du DRESS sont les autres pathologies idiosyncrasiques, certaines pathologies infectieuses, les pathologies dermatologiques en rapport avec les médicaments dont les réactions graves et certaines maladies systémiques. Les diagnostics différentiels peuvent être établis par les délais d'exposition, les présentations cliniques, les résultats biologiques, les résultats anatomopathologiques...

1. Les autres pathologies idiosyncrasiques

Les réactions idiosyncrasiques comportent le DRESS, le lupus médicamenteux et la maladie sérique. Le délai d'exposition au médicament incriminé, la clinique et le bilan biologique « standard » permettent de différencier ces 3 réactions médicamenteuses imprévisibles (3).

a. Le lupus médicamenteux

Le lupus médicamenteux, sur ses versants clinique et auto-immun, survient après plus d'un an d'exposition au médicament incriminé. L'atteinte cutanée, lorsqu'elle est présente, est celle du lupus. La fièvre et l'atteinte ganglionnaire sont absentes. Seules sont présentes de manière systématique les arthralgies. Les atteintes viscérales sont peu fréquentes sauf l'atteinte pulmonaire qui est décrite dans la moitié des cas ; les atteintes rénales, neurologiques ou vasculaires sont rares. Le bilan d'auto-immunité du lupus médicamenteux est différent de celui du lupus idiopathique. Ce bilan note une positivité pour les anticorps anti-nucléaires et les anticorps anti-histone, mais par contre l'absence d'anticorps anti-DNA natif comme dans le lupus. Les symptômes régressent dans les 4 à 6 semaines après l'interruption du médicament incriminé et le bilan d'auto-immunité se négative habituellement dans les 6 à 12 mois suivant l'arrêt du traitement. Les médicaments les plus en cause sont la procainamide (antiarythmique qui n'est plus commercialisé en France), l'hydralazine (antihypertenseur non commercialisé en France), la chlorpromazine, l'isoniazide, le méthyldopa, la pénicillamine,

l'acébutolol et la minocycline. Bien que ces médicaments soient connus pour faire le lit du lupus médicamenteux, il n'y a pas d'indication à un contrôle biologique systématique au cours du traitement, hors symptomatologie évocatrice (70).

b. La maladie sérique

La maladie sérique survient dans les 7 à 14 jours après l'introduction du médicament incriminé. L'éruption est typiquement un érythème débutant aux doigts, orteils puis mains et se généralisant. Il peut s'agir d'un exanthème, prurigineux ou non. Une urticaire seule peut se manifester. 50% des patients concernés par ce diagnostic ont une atteinte systémique avec fièvre, polyadénopathies, arthralgies et arthrites. Il n'y a pas d'atteinte viscérale, hormis des troubles digestifs inconstants et une protéinurie sans altération biologique de la fonction rénale. Les dosages biologiques montrent une activation du complément avec la chute des fractions C3 et C4 et la présence de complexes immuns circulant avec pour conséquence un syndrome inflammatoire. (3, 10). Les médicaments les plus en cause sont les antibiotiques et le bupropion (70).

c. En conclusion pour les réactions idiosyncrasiques

Au total, DRESS et maladie sérique se distinguent principalement par le délai d'apparition du tableau clinique suite à l'exposition au médicament imputé. La clinique est relativement proche pour les deux tableaux, hormis l'absence d'atteinte viscérale dans la maladie sérique et inversement l'absence d'arthralgies dans le DRESS.

DRESS et lupus médicamenteux sont bien distincts cliniquement mais également dans le délai d'apparition après exposition à la molécule ; le point commun n'est finalement que le mécanisme idiosyncrasique.

2. Les maladies infectieuses

Le DRESS peut prendre la forme de certaines pathologies infectieuses, virales, bactériennes ou fongiques.

La phase aiguë de certaines virémies peut être proche cliniquement du DRESS (6). Les virus concernés sont le virus d'Epstein-Barr (EBV), les virus des hépatites, le virus *Influenza*, le cytomégalo virus (CMV), les entérovirus, le Parvovirus B19 et le virus d'immunodéficience humaine. Il faut rechercher ces primo-infections virales pour éliminer ces diagnostics différentiels mais aussi parce que certains de ces virus sont décrits comme entrant dans la physiopathologie et le développement des DRESS, ou comme facteurs favorisant l'émergence d'un DRESS. La difficulté réside dans le délai incompressible au diagnostic de ces infections

virales : les recherches virales par technique PCR ne sont pas d'accès usuel et les contrôles sérologiques nécessitent un minimum de 15 jours entre 2 prélèvements pour juger de la variation du taux d'anticorps. En cas de doute concernant un DRESS, il convient de le prendre en charge comme tel, et notamment avec l'éviction du médicament suspecté, quitte à éliminer ultérieurement le diagnostic s'il s'agissait uniquement d'une infection.

La primo-infection à *Chlamydiae pneumoniae* ou à *Mycoplasme pneumoniae* peut prendre l'aspect d'un DRESS (1).

Certaines affections candidosiques chez les patients immunodéprimés peuvent mimer l'éruption du DRESS. Chez le patient immunocompétent, les lésions candidosiques se localisent classiquement aux plis et se développent sur des terrains particuliers comme le patient diabétique ou le patient obèse. Dans ces circonstances, les lésions fongiques ne peuvent être confondues avec un DRESS. Chez le patient immunodéprimé, lors d'une candidose systémique, l'éruption peut être érythémato-papuleuse, principalement localisée au tronc et aux membres. Cette éruption peut devenir purpurique, hémorragique ou ulcéralive ; ce que l'on peut trouver dans l'éruption du DRESS (71).

3. Les pathologies dermatologiques en rapport avec des médicaments

Les réactions cutanées liées aux médicaments sont nombreuses puisqu'on note ce type de situation chez 2 à 3% des patients hospitalisés. Heureusement, les réactions sévères sont moins nombreuses puisque estimées à une pour mille patients hospitalisés (10). Le DRESS, à sa phase initiale, peut prendre le masque d'une toxidermie maculo-papuleuse d'apparence bénigne. Les 4 éléments qui doivent alerter le clinicien sont la fièvre, les polyadénopathies, l'œdème facial et/ou la survenue de l'éruption plus tardivement que 7 à 10 jours après l'introduction du médicament. Si un de ces éléments s'associe à l'éruption maculo-papuleuse, il faut évoquer le diagnostic de DRESS et réaliser en urgence une numération formule sanguine et un bilan hépatique (1).

a. Les réactions cutanées dites bénignes

Les éruptions dites « bénignes » liées aux médicaments surviennent dans les 4 à 14 jours après l'introduction du produit (ou plus tôt s'il s'agit d'une réexposition à une molécule). La nature de l'éruption est variable mais habituellement morbilliforme ou urticarienne, notamment sur les membres avec parfois un aspect purpurique sur les jambes. Les atteintes muqueuses sont rares. Une fébricule est possible dans les premiers jours. Pour une même molécule, la présentation clinique peut être différente selon le sujet et le temps d'exposition (54).

L'urticaire, l'angioedème et la réaction anaphylactique, liés aux médicaments ne peuvent pas être « confondus » avec un DRESS. Eruption maculo-papuleuse, le plus souvent prurigineuse pour l'urticaire ; associée à une infiltration des tissus pour l'angioedème ; et mettant en jeu le pronostic vital par atteinte œdémateuse des muqueuses notamment respiratoires pour la réaction anaphylactique, le diagnostic différentiel s'effectue sur la brutalité et la rapidité des symptômes suite à l'exposition médicamenteuse.

A l'inverse du DRESS, les symptômes apparaissent dans les 24 premières heures suivant l'exposition (le délai allant habituellement de quelques minutes à quelques heures) et la symptomatologie s'interrompt dans les jours après l'arrêt du traitement sans séquelle. Un DRESS pourrait être confondu avec un angioedème ou une réaction anaphylactique s'il s'agit de la réintroduction d'une molécule précédemment inductrice d'un DRESS non diagnostiqué ; la reprise du médicament pourrait conduire à un DRESS au plus fort de son intensité en moins d'une journée avec œdème facial, détresse respiratoire suspecte d'anaphylaxie ou d'angioedème (54).

Le psoriasis pustuleux généralisé est une forme rare de psoriasis, survenant le plus souvent chez un patient avec un antécédent personnel ou familial de psoriasis en plaque ou de rhumatisme psoriasique. Le facteur déclenchant peut être l'interruption d'une corticothérapie ou l'utilisation de certains médicaments comme l'hydroxychloroquine. Le développement des lésions est rapide avec souvent une atteinte des muqueuses, notamment buccales. Le patient est habituellement fébrile avec une évolution vers l'érythrodermie, l'hypocalcémie et l'amaigrissement. Une desquamation généralisée peut survenir (71). Certains traits sont communs entre DRESS et psoriasis pustuleux généralisé.

b. Les réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse

Si les réactions cutanées sévères d'origine médicamenteuse sont peu fréquentes, elles nécessitent d'être diagnostiquées rapidement en raison de leur morbidité et de leur mortalité. Faire un diagnostic précis rapide est parfois difficile. Il faut en premier lieu reconnaître ce caractère sévère pour interrompre le médicament incriminé ou suspecté, ce qui est le traitement premier à entreprendre. La présence d'une urticaire, de bulles, d'atteinte muqueuse, d'un œdème facial, d'ulcérations, de lésions purpuriques, de fièvre ou d'adénopathies doit faire craindre une réaction sévère. Un des points cruciaux pour établir le diagnostic comporte le délai d'apparition de la réaction cutanée suite à l'introduction du médicament (10). Le syndrome de Stevens-Johnson - SJS, la nécrose épidermique toxique – NET (ou syndrome de Lyell) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée - PEAG sont les trois principaux

diagnostics différentiels du DRESS en ce qui concerne les pathologies cutanées sévères induites par un médicament (73).

➤ ***Le syndrome de Stevens-Johnson et le syndrome de Lyell***

Le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrose épidermique toxique (ou syndrome de Lyell) (73) ont une présentation initiale identique au DRESS avec l'éruption morbilliforme. Le diagnostic différentiel s'établit sur divers éléments : les lésions cutanées évoluent vers de larges macules confluentes, principalement localisées au tronc et au visage, souvent nécrotiques avec des décollements épidermiques (figure 9), l'évolution cutanée est très rapide avec un tableau complet le plus souvent atteint en moins de 4 jours, la présence d'un signe de Nikolsky positif oriente vers ces deux tableaux. La différence entre SJS et syndrome de Lyell est basée sur le pourcentage de surface corporelle atteint par les décollements épidermiques (moins de 10% dans le SJS et plus de 30% dans le syndrome de Lyell). Dans plus de 90% des cas de SJS et de NET, des atteintes muqueuses sont trouvées. Elles sont douloureuses, entraînant photophobie, dysphagie et dysurie. Les douleurs sont telles que nécessitant très souvent le recours aux antalgiques de palier 3 (71).



Figure 9 : décollements épidermiques dans un syndrome de Lyell (164).

Les complications de ces 2 syndromes sont d'ordre hydro-électrolytique avec un état hypercatabolique, un risque d'insuffisance rénale aiguë et un risque infectieux sévère. Un diabète et une insuffisance respiratoire par pneumopathie interstitielle peuvent se développer. Cliniquement, le diagnostic différentiel avec le DRESS s'établit sur l'évolution cutanée et l'atteinte muqueuse ; en rappelant que le DRESS peut évoluer vers un SJS ou un syndrome de Lyell et que l'atteinte muqueuse est possible dans le DRESS mais avec une plus faible intensité (27).

Biologiquement, une anémie et une lymphopénie sont notées ; l'hyperéosinophilie est rare ; la neutropénie est de mauvais pronostic. Les atteintes viscérales sont également fréquentes dans ces 2 syndromes mais par des mécanismes peut-être différents du DRESS : l'élévation des transaminases est retrouvée dans 30% des cas ; des insuffisances rénales sont constatées dans 50% des situations ; des atteintes digestives, pulmonaires et une élévation de la lipasémie sont possibles. Contrairement au DRESS, ces atteintes viscérales ne mettent pas en jeu le pronostic vital et régressent souvent sans séquelles. Elles sont le plus souvent présentes dans les SJS/NET liés aux anticonvulsivants, regroupant parfois les critères diagnostiques japonais, pouvant faussement faire porter le diagnostic de DRESS (28, 72).

La morbidité du SJS et du syndrome de Lyell affecte principalement les yeux (35% des patients survivants à un syndrome de Lyell ont des séquelles ophtalmologiques), la peau et les muqueuses avec phimosis, synéchies vaginales et atteintes des ongles. La mortalité atteint les 30 % dans le syndrome de Lyell et 5% dans le syndrome de Stevens-Johnson.

Autre élément du diagnostic différentiel, le délai d'apparition de l'atteinte cutanée par rapport à l'exposition est de une à 3 semaines pour le SJS et le syndrome de Lyell, et même des durées d'exposition plus courtes pour les antiépileptiques (28) contre 2 à 8 semaines pour le DRESS.

L'incidence du syndrome de Lyell est de 1 à 1.4 cas par million d'habitants et par an et l'incidence du syndrome de Stevens-Johnson de l'ordre de 1 à 3 cas par million d'habitants et par an.

Comme pour le DRESS, la liste des médicaments incriminés s'allonge et certains médicaments sont communs à ces 3 tableaux cliniques (sulfasalazine, hydantoïne, carbamazépine, allopurinol). Le diagnostic différentiel entre DRESS, syndrome de Lyell et SJS n'est pas basé sur le médicament.

Pour le traitement, l'interruption la plus précoce possible de la molécule incriminée est primordiale. Une prise en charge en unité de soins intensifs ou de grands brûlés semble indispensable pour assurer l'équilibre hydro-électrolytique, l'équilibre antalgique et diminuer le risque infectieux. Une température environnante de 30°-32°C doit être adaptée pour limiter les dépenses énergétiques de base. Comme pour le DRESS, le bénéfice de l'utilisation des corticoïdes n'est pas démontrée et même déconseillée car source d'un risque infectieux accru, et d'un taux de complications digestives plus élevé (73, 74).

➤ *La pustulose exanthématique aiguë généralisée*

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) est autre un diagnostic différentiel du DRESS (71). L'éruption cutanée est un érythème diffus sur lequel se développent des pustules d'environ un à deux millimètres (figure 10). Cette éruption s'accompagne d'une hyperthermie aux alentours de 38°C, avec parfois un œdème du visage et un purpura. La localisation est habituellement aux plis axillaires et inguinaux, sur le tronc et les membres supérieurs. L'éruption évolue, après quelques jours, vers des desquamations superficielles mais étendues. L'atteinte des muqueuses est présente dans 25% des cas.



Figure 10 : pustules sur éruption érythémateuse lors d'une PEAG (165).

Biologiquement, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile importante et parfois légère hyperéosinophilie, une insuffisance rénale transitoire et une hypocalcémie peuvent être mises en évidence. Si certains éléments cliniques peuvent faire s'interroger sur un DRESS, c'est aussi le temps d'exposition au médicament qui permet de faire le diagnostic. La pustulose exanthématique aiguë généralisée survient habituellement dans les 14 premiers jours suivant l'exposition au médicament incriminé et le plus souvent aux environs du cinquième jour. La résolution est spontanée et sans séquelle en moins de 15 jours.

La biopsie de peau est parfois nécessaire pour différencier la pustulose exanthématique aiguë généralisée du psoriasis pustuleux généralisé. Cette biopsie révèle des pustules dans l'épiderme superficiel, un œdème dans le derme, une atteinte péri vasculaire avec une infiltration par des éosinophiles, et des polynucléaires neutrophiles et parfois la présence de nécroses kératinocytaires.

Actuellement, les médicaments les plus décrits comme potentiellement inducteurs sont le diltiazem et les antibiotiques (54, 71). A noter que 5% des cas de pustulose exanthématique aiguë généralisée ne sont pas en rapport avec un médicament mais de cause virale, parasitaire ou idiopathique (71).

c. Les autres diagnostics différentiels

Lymphome, pseudolymphome, syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique et lymphome angio-immunoblastique sont à éliminer, tout comme la maladie de Still de l'adulte ou la maladie de Kawasaki chez l'enfant. Ce sont des éléments cliniques, biologiques, histologiques ou évolutifs qui font le diagnostic différentiel avec le DRESS (1, 6).

➤ *Le pseudolymphome*

Le pseudolymphome induit par les médicaments est moins fréquent que le DRESS.

Cette entité débute insidieusement, simulant cliniquement et histologiquement un lymphome. Le délai de survenue du pseudolymphome médicamenteux est variable, entre des mois et des années après le début de l'exposition ; ce délai peut être plus court.

L'éruption cutanée et/ou les polyadénopathies sont les principales manifestations. L'éruption peut être unique ou multiple, localisée ou étendue, faite de papules, plaques ou nodules érythémateux. Le tableau cutané peut être une érythrodermie mimant un mycosis fongoïde. Les atteintes viscérales sont exceptionnelles, avec seulement une atteinte hépatique constituée d'une hépatomégalie pseudo-tumorale.

Les bilans biologiques sont normaux hormis la mise en évidence de cellules de Sézary ou d'une discrète hyperéosinophilie.

Histologiquement, à la biopsie cutanée, des pseudolymphomes T et des pseudolymphomes B sont distingués. L'analyse des adénopathies, quand elles sont biopsiables, révèle soit une hyperplasie lymphoïde bénigne, soit un aspect de pseudolymphome.

L'évolution est une normalisation du tableau clinique et biologique quelques semaines après l'arrêt du médicament incriminé.

En revanche, de réels lymphomes malins ont été décrits, après une période asymptomatique ; il s'agit d'une complication du pseudolymphome, appelés alors pseudo-pseudolymphome (6).

➤ *Le syndrome hyperéosinophilique*

Le syndrome hyperéosinophilique comprend une éruption faite de placards urticariens, ou d'une éruption morbilliforme infiltrée de papules et de nodules. Biologiquement, il ya une hyperéosinophilie et une possible lymphocytose hyperbasophile ; l'atteinte hépatique est fréquente. Les atteintes systémiques sont également importantes avec des troubles digestifs de type diarrhée, vomissements et douleurs abdominales, des myocardites, des pneumopathies et des encéphalites par toxicité directe de l'hyperéosinophilie sur les tissus (10).

➤ *Le lymphome angio-immunoblastique*

Les lymphomes angio-immunoblastiques sont décrits depuis les années 1970 et associent, chez des sujets âgés : fièvre, perte de poids, adénopathies généralisées, éruption maculo-papuleuse, hypergammaglobulinémie polyclonale et anémie hémolytique. D'autres anomalies biologiques sont fréquentes comme l'hyperleucocytose, l'hyperéosinophilie et la lymphopénie.

Le diagnostic est affirmé sur une étude anatomopathologique ganglionnaire. Il s'agit d'une triade spécifique comprenant infiltration pléomorphe, prolifération vasculaire et dépôt interstitiel d'un matériel acidophile.

Les atteintes systémiques pulmonaire, hépatique, médullaire et splénique sont habituelles. L'atteinte cutanée est typiquement une éruption maculo-papuleuse prurigineuse, mais des plaques, des nodules cutanés et sous-cutanés, ou des angiomes sont également décrits.

Dans plus d'un tiers des cas, le médicament incriminé est un médicament qui avait déjà été utilisé antérieurement sans problème.

Le pronostic de ce syndrome est médiocre avec une médiane de survie entre 24 et 30 mois. Le décès est souvent occasionné par une infection sévère, en rapport avec une diminution des défenses immunitaires liée la maladie elle-même ou liée traitement cytotoxique utilisé contre cette maladie.

Le traitement fait appel à une corticothérapie par voie générale, avec ou sans agents cytotoxiques associés.

Dans 30% des cas, un lymphome va se surajouter à ce tableau au cours de l'évolution. Quoiqu'il en soit, lymphome angio-immunoblastique et DRESS ont une présentation clinique proche et, seules l'étude histologique et l'évolution, les différencient (6).

➤ *La maladie de Still de l'adulte*

L'éruption est dite « saumonée ». Il existe des adénopathies ; pleurésie et péricardite sont fréquentes. Biologiquement, une hyperéosinophilie est possible, mais il n'y a pas ou rarement de lymphocytes hyperbasophiles ; l'atteinte hépatique est habituelle ; la ferritine est très élevée avec un effondrement de la ferritine glyquée. Certains traits sont donc communs entre la maladie de Still de l'adulte et le DRESS (10).

➤ *Le syndrome de Kawasaki chez l'enfant*

L'atteinte cutanée est un exanthème polymorphe. Les conjonctives oculaires sont injectées, la langue est framboisée. Des fissures labiales, un érythème et un œdème palmaire, des desquamations péri-unguéales sont observés. Des polyadénopathies sont habituelles. Les

troubles digestifs sont au premier plan avec douleurs abdominales, diarrhée et vomissements. Biologiquement il n'y a ni hyperéosinophilie ni lymphocytes hyperbasophiles ; il existe des perturbations hépatiques. Le diagnostic différentiel entre DRESS et syndrome de Kawasaki, s'établit sur l'atteinte digitale et les perturbations hématologiques (10).

➤ *Le syndrome de Sweet*

Le syndrome de Sweet, ou dermatose neutrophilique aiguë, peut prendre certains aspects du DRESS : éruption pustuleuse avec fièvre et hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles ; parfois profonde altération de l'état général (figure 11). Il survient lors d'un épisode infectieux, et dans près de 10% des cas sur un terrain néoplasique sous-jacent, connu ou non (le plus souvent un lymphome) (71).



Figure 11 : lésions érythémateuses papuleuses infiltrées dans un syndrome de Sweet (166).

H. La physiopathologie du DRESS

Quelque soit l'acronyme choisi, depuis les premières descriptions du DRESS, des interrogations se posent sur sa physiopathologie. Les cas publiés dans la littérature, les études rétrospectives et prospectives menées notamment par des équipes japonaises et françaises, ont permis de faire évoluer les concepts. La sensibilité individuelle, sous-tendue par la génétique et la biologie moléculaire, les facteurs acquis comme les réactivations virales, sont passés d'hypothèse à certitude. Les controverses initiales ont fait place à plus de consensus, bien qu'il persiste encore de très nombreuses zones d'ombre.

D'une conception purement iatrogène, à savoir un syndrome lié à un effet indésirable d'un médicament (voire d'une classe de médicament) associé à une prédisposition individuelle,

l'évolution s'est faite vers une conception infectieuse et notamment virale ; certains auteurs allant jusqu'à titrer « Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale » (86).

1. Le concept iatrogène dans la physiopathologie

Initialement, la physiopathologie du DRESS est centrée sur le médicament et ses métabolites. La théorie des métabolites s'est basée sur la connaissance du métabolisme des anticonvulsivants aromatiques et de l'allopurinol.

a. La théorie des haptènes

Dès 1988, des études sont menées *in vitro* pour tenter d'évaluer le risque de réactions graves aux anticonvulsivants (76). L'hypothèse émise est qu'à la vue du faible nombre de patients atteints par le syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants (le terme de DRESS n'était pas utilisé), une sous-population pourrait être à risque de développer une réaction idiosyncrasique. Cette partie de la population pourrait être atteinte d'un défaut de métabolisation du médicament.

Les arènes oxydes sont des métabolites des composants aromatiques. *In vivo*, ces métabolites se lient aux macromolécules, perturbent peu à peu le fonctionnement cellulaire, et initient finalement une réponse immunologique s'ils ne sont pas suffisamment métabolisés. Cette métabolisation est assurée par des enzymes et notamment par l'époxyde hydroxylase. Un déficit enzymatique en époxyde hydroxylase conduit donc à une accumulation de métabolites toxiques. Par conséquent, si les phénomènes de détoxification des métabolites sont altérés, les patients sont prédisposés à développer des réactions sévères aux antiépileptiques aromatiques. Les atteintes viscérales variables dans les syndromes d'hypersensibilité sont expliquées par la possibilité de ces organes à exprimer efficacement ou non les enzymes du cytochrome p450 et notamment l'époxyde hydroxylase (76).

Cette théorie est appelée la théorie des haptènes et va s'appliquer pour les autres médicaments (2, 3, 75). Le produit de dégradation du médicament devient un métabolite actif qui se fixe aux protéines, parvenant alors à être ou non détoxifié. Si le métabolisme est insuffisant, ces protéines sont altérées peu à peu, au point d'être reconnues comme étrangères par l'organisme et prendre le rôle d'haptènes en provoquant une réaction immunologique.

b. La théorie du « danger »

Dès cette théorie des haptènes établie, on comprend qu'il y a d'autres phénomènes associés. Sinon comment expliquer la faible incidence du DRESS alors que le nombre de molécules incriminées va croissant et bien au-delà des seuls antiépileptiques aromatiques, de l'allopurinol, de la minocycline, de la disulone ? Comment expliquer que certains médicaments, qui sont connus pour générer des métabolites actifs, ne conduisent pourtant pas au développement de DRESS ? Comment expliquer les différences de délai d'apparition des symptômes pour une même molécule ? Comment expliquer les tableaux cliniques si différents ? Comment expliquer la poursuite évolutive à l'arrêt du médicament, et cela même largement après cette interruption ? Comment expliquer les complications auto-immunes à distance ?

La théorie du « danger » est associée à la théorie des haptènes. Pour que le métabolite actif se comporte comme un haptène, il faut qu'il soit associé à un « danger » et ils pourront, ensemble, générer une réaction immunitaire (2). La réaction immunitaire ainsi générée est une conséquence de multiples facteurs interagissant entre eux, avec des traductions cliniques très variables.

Ces « dangers » sont multiples : (figure 12) (2)

- ❖ le médicament, à une quantité suffisante et une durée d'exposition suffisante ;
- ❖ la génétique, la pharmacogénétique et la réponse immunitaire ;
- ❖ la production de métabolites toxiques liés aux médicaments ;
- ❖ l'accumulation des métabolites ;
- ❖ les autres médicaments interagissant avec le médicament inducteur ;
- ❖ le stress oxydatif, la réduction des défenses antioxydantes ;
- ❖ les facteurs immunologiques comme un lymphome associé, une corticothérapie au long cours, une maladie infectieuse chronique comme la séropositivité pour le virus de l'immunodéficience humaine.

A cette période, sont intégrées les notions de pharmacocinétique avec notamment la constatation du risque accru de DRESS induit par l'allopurinol chez les patients insuffisants rénaux et encore plus s'ils bénéficient d'un traitement diurétique associé (19). Un plus grand nombre de DRESS induit par la lamotrigine est noté, en cas d'association médicamenteuse, notamment avec le valproate de sodium. Ce médicament aurait une action sur la demi-vie d'élimination de la lamotrigine, inhiberait certaines enzymes agissant dans le métabolisme de la lamotrigine et aurait une action néfaste sur les antioxydants.

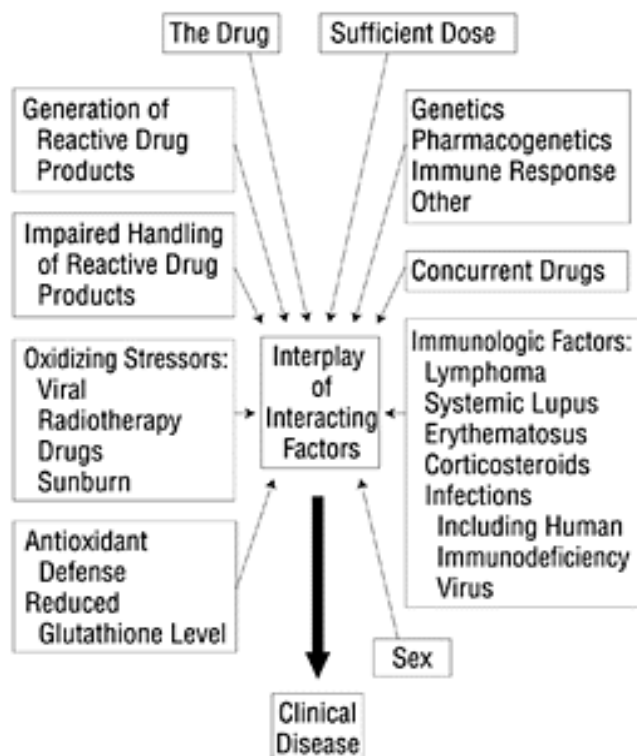


Figure 12 : les interactions potentielles dans la physiopathologie du DRESS (2)

Les notions de pharmacogénétique sont intégrées avec les patients acétyleurs lents qui seraient plus à risque de développer des DRESS en raison de mécanismes de détoxification moins efficaces. Cette même idée de pharmacogénétique a été utilisée lors de la recherche d'une prédisposition génétique au DRESS, puisque ce sont notamment les gènes codant pour le métabolisme des médicaments qui ont été analysés. Il est ainsi mis en évidence une prédisposition génétique au développement du DRESS induit par l'allopurinol chez les patients porteurs de l'allèle HLA B*5801 (19).

En 2004, quand la question « Is a drug alone sufficient to cause the Drug Hypersensitivity syndrome ? » - un médicament à lui seul peut-il provoquer un DRESS ?, la réponse est déjà « non » (77). Outre les facteurs précédemment cités, la notion d'infections virales simultanées, influençant le développement et l'évolution du DRESS, est évoquée dès la fin des années 1990.

2. Le rôle des virus dans la physiopathologie

L'hypothèse que les virus interviennent dans la pathogénie du DRESS est émise rapidement.

a. Les fondements de cette théorie

Certaines caractéristiques propres du DRESS ne peuvent s'expliquer par la seule cause médicamenteuse (9) :

- ❖ le long délai d'apparition des symptômes après l'introduction du médicament,
- ❖ la poursuite de ces symptômes et même leur aggravation après l'arrêt de la molécule,
- ❖ le développement ultérieur de complications auto-immunes.

Le rôle des virus dans « réaction cutanée et médicament » est envisagé de longue date. Dès les années 1985, un concept se développe : une infection virale sous-jacente augmente le risque d'effets indésirables lié à un médicament.

2 phénomènes sont à la base de ce concept (9, 77,78) :

- La constatation de l'érythème à l'ampicilline chez des patients présentant une infection à EBV, sans que ces patients ne récidivent cette éruption lors de l'utilisation ultérieure de ce même antibiotique en dehors de ce contexte infectieux propre, est un élément orientant pour cette hypothèse.

Si entre 42 et presque 100% des patients, atteints de la mononucléose infectieuse et placés sous ampicilline, présentent un érythème maculo-papuleux, seulement 10% de ces patients présenteront de nouveau une éruption lors de l'utilisation de ce même antibiotique pour une infection bactérienne. Cela correspond à l'incidence classique de la réaction à l'ampicilline dans la population générale.

Par ailleurs, des études montrent que dans le cas de l'EBV, l'utilisation d'un autre antibiotique que l'ampicilline peut donner le même tableau clinique d'éruption cutanée.

Un autre point similaire entre DRESS et réaction cutanée à l'ampicilline lors de la mononucléose infectieuse est les rechutes de la symptomatologie dans les 6 à 12 mois suivant la primo-infection, en dehors de toute réexposition au médicament. Ainsi, l'élément primordial dans le déclenchement de l'éruption cutanée est, non pas le médicament, mais bien plus l'infection virale. Par conséquent, s'il faut se questionner sur le rôle du médicament, il faut s'interroger sur d'autres cofacteurs

responsables dans le développement du DRESS comme les infections virales concomitantes.

- La constatation d'un nombre plus important de réactions cutanées sévères, et notamment pour le SJS et le syndrome de Lyell, chez les patients séropositifs pour le HIV, ou atteints du SIDA, fait envisager le rôle de l'immunodépression dans l'émergence du DRESS.

Le risque est mille fois plus élevé chez les patients HIV positifs de développer une réaction médicamenteuse grave. L'incidence des réactions cutanées augmente significativement avec la baisse du taux de CD4. Pour expliquer ce risque plus élevé, on évoque le nombre plus fréquent d'infections virales chez ces patients fragilisés et l'utilisation d'un plus grand nombre de médicaments. Physiopathologiquement, le mécanisme envisagé est celui d'une plus grande sensibilité cellulaire aux oxydants. Ainsi, lors de la diminution des antioxydants (comme le sélénium ou le glutathion) ou de l'augmentation des oxydants, le risque de toxicité médicamenteuse est accru par modification des mécanismes de dégradation des médicaments, et notamment de détoxification des métabolites (2).

Le rôle connu des réactivations virales chez les patients greffés avec un tableau de réaction « greffé-greffon » proche du DRESS a aussi orienté vers la recherche virale pour la physiopathologie du DRESS (9).

b. L'évolution des concepts dans le temps

La présentation clinique du DRESS évoquant une séroconversion virale, notamment pour la classe des herpès virus humains (HHV6, HHV 7, CMV et EBV), ce sont ces virus qui font l'objet de recherche dès les années 1995.

➤ Les réactivations virales du groupe herpès

- ✓ La première description d'une infection virale au cours d'un DRESS a lieu en 1997 dans un DRESS induit par les antiépileptiques (79).

La patiente de 25 ans, d'origine laotienne, traitée pour une épilepsie, développe un tableau clinico-biologique évocateur d'un DRESS induit par le phénobarbital. Après 18 jours de traitement anticonvulsivant, elle présente une éruption morbilliforme avec œdème facial majeur, volumineuses adénopathies cervicales, axillaires et inguinales, et une hépatomégalie. Biologiquement il existe une hépatite cytolytique, une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie, hyperlymphocytose prédominante sur les

lymphocytes T avec également des lymphocytes hyperbasophiles. Alors que l'évolution est initialement favorable après l'arrêt du phénobarbital, à J15 sans traitement, se développe une érythrodermie compliquée d'une septicémie à *Staphylocoque aureus* méticilline résistant, d'une insuffisance hépatocellulaire et d'une pancytopenie. Le diagnostic de syndrome d'activation macrophagique est posé sur le myélogramme. L'évolution est favorable sous antibiothérapie par vancomycine et corticothérapie à forte dose. De manière simultanée à cette aggravation clinico-biologique, une forte élévation du taux d'immunoglobulines G anti-HHV6 est notée à J-14, J-21, J-22 et J-29.

A cette période, un lien est fait entre HHV6 et syndrome d'activation macrophagique puisque ce virus, comme l'EBV, est déjà décrit comme favorisant l'émergence de cette pathologie. Une prédisposition génétique est aussi évoquée puisque les problèmes d'immunomodulation seraient plus grands dans les populations asiatiques, produisant une inflammation plus importante.

Aucun lien physiopathologique n'est établi entre HHV 6 et DRESS. Seule une recommandation est formulée : rechercher systématiquement HHV6, en primo-infection ou en réactivation, lors d'un DRESS.

- ✓ Dès 1998, un second article est publié : il s'agit d'un cas de DRESS induit par l'allopurinol avec une positivité de HHV 6 dans les prélèvements sanguin et cutané, mais aussi une positivité de HHV7 dans des biopsies cutanées (80).

Dans ce cas clinique, il y aura 2 tentatives de réintroduction du produit. Cet essai de réintroduction est basé sur l'observation de l'éruption cutanée à l'ampicilline lors de la mononucléose infectieuse, qui ne récidive pas dans 90% des cas lors d'une autre utilisation de l'antibiotique. Les médecins du patient envisage qu'il puisse en être de même dans le DRESS. Lors des 2 tentatives de réintroduction de l'allopurinol, la patiente présentera une résurgence de l'éruption.

Il est conclu que l'infection, associée au médicament, génèrent le DRESS, plutôt que le médicament seul. La réactivation de HHV6 est considérée comme interagissant avec les enzymes du métabolisme du médicament et notamment le cytochrome p450.

- ✓ Au début des années 2000, la théorie développée pour la physiopathologie du DRESS consiste en une dynamique interactive de cofacteurs constitutionnels ou acquis.

Ces cofacteurs peuvent être, soit inducteurs, soit protecteurs. Le moment et l'ordre de leurs interactions sont primordiaux. Ainsi un patient « prédisposé », exposé à un médicament, à une dose suffisante et suffisamment longtemps, va produire des métabolites réactifs qui aboutiront au DRESS.

Les « prédispositions » du patient pourraient comporter : une infection virale, la prise d'autres médicaments, des facteurs prédisposant à la réduction de la détoxification ou favorisant la susceptibilité aux toxiques (2).

- ✓ Une étude prospective de 2001 va analyser les variations des anticorps en immunoglobulines G et en immunoglobulines M pour différents virus au cours de DRESS (82). Les taux concernant les virus HHV 6, CMV, EBV, Parvovirus B19, hépatites B et C sont analysés.

Cette étude, qui ne comporte que des DRESS avec réactivation de HHV6, inclut 7 patients. Bien que limitée, elle met en évidence l'absence de réactivation polyclonale. Les taux d'anticorps ne varient que pour HHV 6 au cours de l'évolution du DRESS, alors que ces patients ont déjà été exposés à certains autres virus auparavant, et qu'ils ne sont, eux, pas réactivés. Il s'agit d'une réaction spécifique ciblée sur HHV 6.

Comment HHV 6 interfère-t-il avec le métabolisme des médicaments ? L'hypothèse est la production par HHV 6 d'anticorps anti-cytochrome p450. Ces anticorps interagissent avec le métabolisme des médicaments et favorisent l'émergence du DRESS. Une action directe du virus sur la peau et les organes est aussi évoquée.

- ✓ Progressivement, le nombre de virus incriminés dans la physiopathologie du DRESS augmente. Les premières publications concernent HHV 6, mais des publications citent ensuite le cytomégalo virus (47), le virus d'Epstein Barr (83), HHV 7, les virus de la famille des paramyxovirus (39).

- ✓ La première description d'un DRESS associé à une réactivation du CMV concerne un DRESS induit par la phénytoïne (47).

Le patient de 65 ans présente un DRESS avec hépatite ictérique, CIVD et insuffisance rénale. Le taux d'anticorps anti-CMV est multiplié par 10 en IgG, le taux d'IgM varie faiblement et de l'ADN circulant du CMV est retrouvé à J 29. Dans cet article de 2001, la corticothérapie, introduite pour le traitement du DRESS, est accusée de favoriser la réactivation virale. L'hypothèse est la suivante : si la corticothérapie permet de contrôler certains effets indésirables des médicaments en diminuant la production de cytokines, elle favorise la réactivation et la persistance de virus latents. A la décroissance de la corticothérapie, une résurgence de la symptomatologie est provoquée par le moindre « contrôle » des effets indésirables et met au premier plan les signes de la réactivation virale.

- ✓ En 2003, le virus d'Epstein Barr est mis en évidence au cours d'un DRESS induit par l'allopurinol (83). C'est la première description d'un DRESS avec réactivation d'EBV. Il s'agit aussi d'une nouvelle donnée dans le mécanisme physiopathologique. Une des hypothèses de la physiopathologie propose jusque là que les métabolites, par leur action stimulatrice sur les lymphocytes T, créent une action immunodépressive et favorisent l'infection ou la réactivation virale. Si ce mécanisme peut s'appliquer aux virus HHV 6 et CMV, cela ne peut être le cas pour l'EBV puisque ce virus est latent dans les lymphocytes B, et non dans les lymphocytes T. Le mécanisme est différent ; l'action directe du virus sur les viscères et du virus sur l'activation des lymphocytes, déjà produite par les métabolites, est envisagée.

➤ *Le rôle de l'hypogammaglobulinémie*

Un autre point est démontré dans une étude rétrospective de 2004 : le lien entre hypogammaglobulinémie, réactivation de HHV 6 et DRESS induit par les anticonvulsivants (44).

La prise au long cours d'un traitement anticonvulsivant peut induire une hypogammaglobulinémie, ce qui peut expliquer le côté « retardé » des réactions. Ce phénomène est également mis en évidence avec l'allopurinol et la sulfasalazine. Par ailleurs, l'hypogammaglobulinémie peut être acquise, notamment chez les patients avec une exogénose chronique, des carences alimentaires (41). L'hypogammaglobulinémie pourrait favoriser le développement d'un DRESS.

Si la diminution des immunoglobulines est essentielle, elle ne semble pas suffisante puisque l'hypogammaglobulinémie n'est pas constatée dans tous les cas de DRESS. Dans cette étude rétrospective, il est mis en évidence que la réactivation de HHV 6 n'a lieu que chez les patients ayant une diminution des immunoglobulines lors de la prise de l'anticonvulsivant et jamais chez les patients prenant ce traitement sans créer d'hypogammaglobulinémie.

La réactivation de HHV 6 est donc un pré-requis dans le développement du DRESS, plus qu'une conséquence du DRESS (44).

➤ *Des réactivations virales en cascade*

D'une réactivation virale favorisant l'émergence du DRESS, on s'oriente ensuite vers des réactivations virales entrant dans le mécanisme du DRESS.

- En 2005, le premier cas de DRESS avec des réactivations virales multiples est publié (41). Des réactivations de HHV 6, HHV7, CMV et HSV sont mises en évidence lors de

la prise de cyanamide, médicament utilisé dans les cures de sevrage alcoolique (médicament non commercialisé en France).

Dans ce cas, les réactivations multiples pourraient être liées à l'état d'immunodépression engendrée par l'exogénose chronique.

Ce qui est décrit avec précision, c'est l'action des virus sur le système immunitaire. Le HHV 6 réduit le nombre de lymphocytes T CD4 et diminue la transcription des CD3 et CD 46. Le HHV6 altère le fonctionnement des cytokines et augmente la toxicité des lymphocytes NK. Le cytomégalovirus affecte les capacités des lymphocytes et des monocytes à produire des cytokines et affaiblit les capacités des cellules cytotoxiques spécifiques et des cellules NK.

Les différents virus agissent donc par des mécanismes différents sur le système immunitaire, favorisant l'émergence des uns et des autres et expliquant le polymorphisme des symptômes.

- Le rôle des virus est analysé dans une étude prospective dont les résultats sont publiés en 2006 (78).

Il a été, d'une part, mis en évidence l'action directe des virus sur les tissus, et d'autre part, une action indirecte par la réaction immunitaire engendrée contre les virus et les tissus infectés. Ces 2 phénomènes influencent le développement du DRESS. Du génome viral est trouvé dans le LCR chez des patients atteints d'une méningo-encéphalite lors d'un DRESS ou dans les biopsies de peau ciblées sur les lésions cutanées. Par ailleurs, les études virologiques et immunologiques menées conjointement montrent que lors de la réactivation virale, il y a une expansion oligoclonale voire monoclonale de lymphocytes T produisant des interleukines 5 et 6, des cytokines (TNF alpha et interféron gamma). L'étude des lymphocytes T activés au cours du DRESS, montre qu'il s'agit majoritairement de lymphocytes TCR V bêta, connus pour avoir une action antivirale.

Certes les lymphocytes activés ayant une action contre les médicaments sont détectables, mais ils sont moins nombreux. La réaction immunitaire développée au cours du DRESS est centrée principalement sur le virus.

Pour la première fois, le virus, et non le médicament, est mis au centre de la scène dans la physiopathologie du DRESS.

- Dans la physiopathologie, survient ensuite le concept des réactivations virales en cascade, expliquant les évolutions à rebonds, et permettant d'intégrer les complications auto-immunes à distance du DRESS (48).

Les réactivations virales semblant multiples, il est même proposé une séquence dans ces réactivations (84). Les auteurs évoquent des réactivations initiales de HHV 6 et HHV7, puis des réactivations tardives de l'EBV et du CMV qui peuvent même être asymptomatiques. Il y a dans ce domaine discordance car une publication ultérieure donnera comme chronologie HHV 6 – EBV puis HHV 7 – CMV (9).

Dans ces publications (9, 84), le rôle de la corticothérapie est avancé comme favorisant les réactivations virales, notamment les réactivations tardives de l'EBV et du CMV. Le cas d'un patient qui n'aura jamais de traitement cortisoné, et présentera malgré cela, de multiples réactivations virales est aussi décrit, fragilisant cette hypothèse.

L'hypogammaglobulinémie est confortée dans la pathogénie du DRESS en évoquant son caractère secondaire à la prise médicamenteuse. Les auteurs signalent aussi que cette hypogammaglobulinémie pourrait être une conséquence des réactivations virales.

- Le mécanisme d'apparition, à distance de la phase aiguë, des complications auto-immunes comme le diabète de type 1 et les hypothyroïdies auto-immunes est expliqué par la séquence suivante : la réponse immunitaire antivirale génère des auto-anticorps sans provoquer de symptômes ; ces auto-anticorps sont régulièrement réactivés lors d'autres infections virales et, avec le temps, et chez des sujets ayant une prédisposition génétique, une affection auto-immune se développe (9).
- Une des publications les plus récentes dans le domaine de la physiopathologie concerne une enquête prospective sur 40 cas de DRESS (163). Cette étude éclaire le rôle de la réponse immunitaire, médiée par les lymphocytes T CD8 dirigés vers les virus du groupe herpès.

Des lymphocytes T spécifiques de l'EBV sont détectés, même chez les patients pour lesquels il n'y a pas de réactivation de l'EBV. Tous les patients atteints de DRESS ont, spontanément, un taux anormalement élevé de lymphocytes T CD8 contre l'EBV.

Ce phénomène conforte l'hypothèse d'une prédisposition individuelle pour le DRESS : chez ces patients, le médicament va réactiver l'EBV quiescent dans les lymphocytes B. Ces derniers vont ensuite engendrer une violente réponse immunitaire à l'encontre d'autres virus du groupe herpès. Ces éléments sont prouvés in vitro avec des médicaments comme l'allopurinol, la carbamazépine, le sulfaméthoxazole ; le rôle amplificateur de certaines molécules, comme l'acide valproïque, est confirmé, en montrant son action favorisante sur la réplication virale des virus de la famille *Human Herpes Virus*.

Le rôle de la quantité de médicament nécessaire, semble aussi conforté, comme cela avait été évoqué avec la lamotrigine.

Cette étude confirme également le rôle, dans les formes sévères de DRESS, de l'interféron-gamma (IFN- γ), du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et de l'interleukine-2 (IL-2) qui sont sécrétés en plus grande quantité, en raison d'un nombre plus élevé de lymphocytes T CD8. Il est également montré cette production importante de TNF- α et d'IFN- γ à plus de 3 mois de la phase aiguë, expliquant la symptomatologie persistante au-delà de l'arrêt de la molécule en cause.

➤ *D'autres germes que les virus du groupe herpès*

Ce sont principalement les virus du groupe herpès qui sont mis en évidence dans le développement du DRESS. Mais la description d'un DRESS induit par le cotrimoxazole avec réactivations des virus ourlien et *parainfluenza* est faite (39). La présence fugace de l'ADN de HHV 6 et de l'antigène pp65 du CMV s'y associent.

Ce cas isolé de réactivation du virus ourlien n'est peut-être pas rare puisque cliniquement, xérostomie et augmentation du volume des glandes salivaires sont parfois décrits dans le DRESS. Ces symptômes pourraient correspondre à la réactivation du virus ourlien, même si elle n'a pas été identifiée dans d'autres cas.

Dans cette publication (39), outre la présence de virus de la famille des paramyxovirus, le rôle d'un médicament utilisé dans le traitement du DRESS est développé. S'agissant d'un DRESS chez un patient atteint de sclérodermie, le choix ne se porte pas sur les corticoïdes au moment d'initier un traitement puisque la corticothérapie peut induire des insuffisances rénales aiguës chez ces patients. Un traitement par cyclophosphamide est débuté et est corrélé à une acutisation des symptômes. De nouveau, virus et « prédisposition », bien qu'acquise, sont mis en avant puisqu'il est montré d'une part, que le cyclophosphamide augmente in vitro la réplication d'*influenza virus* et que d'autre part le cyclophosphamide augmente le nombre d'éosinophiles et aggrave la toxicité directe sur les organes. Par ailleurs, le cyclophosphamide induit une immunodépression favorable aux réactivations virales (39).

Outre ce rare cas de DRESS avec mise en évidence d'un taux élevé d'anticorps anti paramyxovirus, sont aussi décrits de rares cas avec *Mycoplasma pneumoniae* ou *Parvovirus B19* (14).

c. Conclusion

Les parutions récentes mettent au devant de la scène les réactivations virales dans la physiopathologie du DRESS ; ainsi ces 2 articles aux titres évocateurs : « Is the DIHS due to HHV 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation ? A case report and review of

littérature » (85) et, pour aller plus loin, « Le DRESS syndrome n'est qu'une maladie virale » (86).

D'un point de vue physiopathologique, 2 faits sont établis : d'une part, la réaction « allergique » et d'autre part, la réactivation virale. Les incertitudes demeurent sur la chronologie des événements. Soit le médicament, par réaction « allergique », provoque la production de lymphocytes T, et ainsi la réactivation des virus du groupe herpès qui y sont quiescents. Soit le DRESS est provoqué directement par la réactivation virale (85).

Le rôle angulaire des réactivations virales se base sur de nombreux arguments (86) :

- ❖ La réactivation virale et la réponse immunitaire qui en découle, expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et en font principalement une maladie virale. La similitude entre le tableau clinico-biologique du DRESS et des primo-infections aux virus du groupe Herpès est un premier élément. La poursuite de l'évolutivité après l'interruption du médicament incriminé, ce qui est une exception dans les toxidermies, montre que le médicament n'est pas au centre de la physiopathologie.
- ❖ La mise en évidence d'une virémie HHV 6 ou autre *herpès virus* lors du DRESS, bien que difficile à objectiver car transitoire juste avant la réponse immune, confirme l'infection. Des techniques fiables sont développées, notamment des PCR quantitatives sur sang total. Les équipes japonaises ont intégré depuis 2007 la réactivation HHV 6 dans les critères diagnostiques du DRESS.
- ❖ La mise en évidence du virus dans les organes atteints par le DRESS, notamment le foie et le liquide céphalo-rachidien est significative.
- ❖ L'éventualité d'un terrain immunogénétique sous-jacent favorisant pourrait expliquer la rareté du DRESS. Il n'y a pas de lien biochimique entre les médicaments provoquant des DRESS mais certains sont connus pour avoir une action immuno-modulatrice (dapsonne, sulfasalazine) ou générer une hypogammaglobulinémie (antiépileptique), favorisant ainsi l'émergence des réactivations virales.
- ❖ Le médicament pourrait avoir une action propre sur la biologie virale. In vitro, une action directe sur la réplication de HHV 6 est mise en évidence avec certains médicaments inducteurs de DRESS. L'amoxicilline, si elle est utilisée au cours de l'évolution du DRESS, favorise l'émergence d'une poussée évolutive. In vitro, il est montré que l'amoxicilline augmente la réplication de HHV 6, servant d'amplificateur

(98). L'acide valproïque favorise la réplication des virus de la famille *Human Herpès Virus* (163).

Actuellement, un lien reste manquant : celui entre réactivation virale et médicament (52). Est-ce la « réaction allergique » médicamenteuse qui est le point de départ des réactivations virales ? Est-ce le médicament, agissant sur un terrain génétiquement prédisposé, qui crée indirectement une ambiance immunitaire favorable aux réactivations virales et qui favorise directement la réplication virale ? Est-ce une intrication des 2 ?

I. Les traitements du DRESS

L'étape première et indispensable du traitement est l'interruption la plus précoce possible du médicament ou du produit incriminé. Il convient d'interrompre toutes les thérapeutiques dont les délais de prises sont compatibles avec un DRESS et pas seulement la molécule suspectée car déjà connue pour pouvoir induire un DRESS. Cette précaution permet de ne pas poursuivre une thérapeutique qui serait pour la première fois, ou très exceptionnellement, impliquée dans un DRESS (65). Quoiqu'il en soit, si un grand nombre de diagnostics différentiels doit être éliminé avant de retenir définitivement le diagnostic de DRESS, il ne faut pas attendre d'avoir éliminé ces diagnostics pour interrompre la, ou les molécules, mises en doute. Le DRESS n'est pas un diagnostic d'élimination mais doit être évoqué le plus précocement possible pour espérer en limiter la gravité. L'interruption précoce du médicament n'est, par ailleurs pas un gage de DRESS d'évolution courte et non compliquée. Quelque soit la situation, l'interruption définitive du produit incriminé (lorsque cela est possible), mais aussi de certains médicaments apparentés, est le traitement de base du DRESS et la première prévention de la rechute. A la phase aiguë du DRESS, toute prescription médicamenteuse doit être prudente. Certaines molécules pouvant avoir un rôle d'amplificateur sur les réactivations virales, comme l'amoxicilline (98) ou le valproate de sodium (67, 163), les prescriptions médicamenteuses doivent être réduite le plus possible.

1. Le traitement local des atteintes cutanées

Lorsque l'atteinte cutanée est sévère, une corticothérapie locale est nécessaire avec pour but de diminuer l'intensité du prurit et de l'exanthème. Il faut utiliser des dermocorticoïdes forts voire très forts ; auxquels il faut adjoindre des crèmes émollientes (1, 6, 10, 52).

2. La corticothérapie générale

Dans le cas d'atteintes viscérales, une corticothérapie par voie générale est proposée. Aucune étude n'a été menée pour valider cette thérapeutique mais l'évolution peut parfois être spectaculaire dès les premiers jours d'un traitement corticoïdes par voie générale (6). Un consensus professionnel s'accorde autour d'une prescription initiale de prednisone de 0.5 à 1 mg/kilogramme/jour, en une administration quotidienne (1, 10).

Dans la publication du groupe Toxidermies de la Société française de Dermatologie (52), les critères de gravité évoqués devant donner lieu à un traitement corticoïde par voie générale sont les suivants : transaminases supérieures à 5 fois la norme, insuffisance rénale organique et non insuffisance rénale fonctionnelle, atteinte pulmonaire, atteinte neurologique, syndrome d'activation macrophagique.

La corticothérapie doit être prudente dans les cas d'atteinte cutanée étendue car majorant le risque septique.

L'efficacité de la corticothérapie sur la durée totale d'évolution du DRESS n'a pas été prouvée que ce soit cliniquement, ou biologiquement sur la normalisation des perturbations (29).

Au total, la corticothérapie générale n'a son indication que dans les formes viscérales sévères et avec une utilisation prudente, tant dans l'introduction que dans la décroissance du traitement pour limiter les risques de rechutes (29).

Par ailleurs, les traitements annexes à cette corticothérapie qui pourra être prescrite sur une longue durée ne doivent pas être omis : la supplémentation potassique en cas d'hypokaliémie, le traitement préventif de l'ostéoporose avec bisphosphonates et apports calciques et en vitamine D. Une surveillance de l'équilibre glycémique est recommandée pour introduire ou adapter un traitement antidiabétique, qu'il soit oral ou par insuline. Une surveillance ophtalmologique est préconisée en raison du risque accru de cataracte ou de glaucome cortico-induits. L'introduction d'un traitement anxiolytique est parfois nécessaire avec l'irritabilité engendrée chez certains patients traités par corticoïdes (30).

3. Les autres mesures thérapeutiques

a. Les traitements symptomatiques

Les antipyrétiques peuvent être utilisés pour limiter les accès fébriles et assurer un meilleur confort. Les antalgiques de palier 1 et au-delà doivent être utilisés en cas d'atteinte cutanée et/ou muqueuse douloureuse.

Le prurit lié à l'atteinte cutanée, s'il est invalidant, peut donner lieu à la prescription d'antihistaminiques de type 1.

Dans les cas d'atteintes cutanées sévères et étendues, notamment si les exfoliations sont vastes, outre la corticothérapie locale, il convient de prévenir les possibles désordres hydro-électrolytiques ainsi que les infections. Un régime hyper-protéiné est préconisé, comme dans la prise en charge des grands brûlés (10). Compléments caloriques, nutrition entérale ou parentérale sont parfois nécessaires pour fournir des apports caloriques suffisants (30). Un environnement « chaud » peut être favorisant avec une température ambiante de 30 à 32°C (10, 74).

b. Les traitements recommandés

Dans les traitements décrits régulièrement dans la littérature, hors la corticothérapie, les immunoglobulines polyvalentes et un traitement antiviral par voie intraveineuse, sous forme de ganciclovir, sont décrits. Ces traitements sont toujours administrés en association avec la corticothérapie.

- ❖ Dès les phénomènes de réactivations virales suspectés dans la physiopathologie du DRESS et déjà même avant, des perfusions d'immunoglobulines polyvalentes ont été proposées en traitement associé à la corticothérapie (55). De mécanisme d'action précis inconnu sur l'évolution du DRESS, son efficacité en est variable, car liée au taux d'anticorps antiviraux contenu dans chaque perfusion d'immunoglobulines. Les immunoglobulines agissent d'une part en limitant l'hypogammaglobulinémie et en limitant le risque de réactivations virales ; et d'autre part avec une action propre notamment des anticorps anti-HHV 6 en cas de réactivation déjà enclenchée (44). A ce jour, aucune étude n'a permis de prouver l'efficacité des immunoglobulines polyvalentes dans la prise en charge du DRESS. Toutefois, des cas d'évolution spectaculaire chez l'adulte comme chez l'enfant sous cette thérapeutique sont décrits lors de DRESS sévères malgré la corticothérapie (87).

La publication du groupe Toxidermies de la Société française de Dermatologie (52) préconise l'utilisation des immunoglobulines polyvalentes à la dose de 2 mg par kilo de

poids répartis dans une cure de 5 jours. Ce traitement doit être prescrit dans les formes menaçant le pronostic vital : hépatite sévère, syndrome d'activation macrophagique avec insuffisance médullaire, encéphalite, insuffisance respiratoire sévère, insuffisance rénale sévère. Les immunoglobulines polyvalentes doivent être associées à la corticothérapie par voie générale.

- ❖ Ces phénomènes de réactivations virales évoqués ont également conduit à proposer un traitement antiviral par ganciclovir lors des DRESS avec réactivations virales confirmées biologiquement et surtout dans les formes sévères, notamment avec encéphalite (36).

Dans la publication du groupe Toxidermies de la Société française de Dermatologie (52), la proposition comporte dans les formes où la réactivation virale est confirmée, une corticothérapie associée à un traitement par ganciclovir et/ou aux immunoglobulines polyvalentes. Cette recommandation implique un accès rapides aux techniques biologiques et notamment pour les PCR virales.

c. Les traitements plus « anecdotiques »

Si les traitements par corticoïdes, immunoglobulines polyvalentes et ganciclovir sont désormais recommandées selon une hiérarchisation précise, d'autres traitements ont été utilisés et publiés, sans que pour autant ces traitements ne fassent référence actuellement. Ils relèvent, pour certains, plus de l'anecdotique que du pratique.

- Les perfusions de N-acétylcystéine sont évoquées comme traitement possible, notamment pour les DRESS liés aux antiépileptiques aromatiques (10). La théorie l'efficacité de ce traitement est la suivante : le N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion qui, lui, joue un rôle fondamental dans la détoxification des anticonvulsivants ; en administrant du N-acétylcystéine, la réponse immunitaire serait moins forte, diminuant l'intensité du DRESS. Aucune étude suffisamment bien menée n'a été conduite et cette option thérapeutique ne doit pas être prise d'emblée ; d'autant plus que ce traitement peut être responsable d'angio-œdème facial gravissime.
- On note, notamment lorsque l'atteinte hépatique est forte, la prescription d'acide ursodésoxycholique. L'objectif serait un meilleur drainage biliaire (55).
- Dans les formes à évolution prolongée, un traitement par alpha-interféron a été proposé, comme dans la prise en charge du syndrome hyperéosinophilique idiopathique (10).

- Dans une forme récidivante et avec une myosite sévère intégrée dans le tableau clinique du DRESS, un traitement par ciclosporine a été proposé, associé à la corticothérapie (55). Dans cette publication de 2008, la patiente est placée sous azathioprine en raison de perturbations hépatiques fluctuantes et persistantes.

Dans une publication de 2003, la patiente présente un DRESS induit par la phénytoïne (88). Elle est placée sous ciclosporine mais la situation est très différente car l'introduction de l'immunosuppresseur s'effectue à plus d'un an d'évolution de la pathologie. La jeune patiente développe pendant cette première année des poussées évolutives récidivantes après des arrêts prématurés de la corticothérapie orale. Ces poussées sont dermatologiques mais aussi pneumologique avec une pneumopathie à éosinophiles. La patiente est perdue de vue pendant plusieurs mois, utilisant des dermocorticoïdes en quantité journalière importante pour contrôler l'atteinte cutanée. Elle consulte de nouveau avec une érythrodermie quasi chronique, des adénopathies multiples et un profil cushingoïde et d'insuffisance surrénalienne. Un lymphome cutané de type Sézary est même évoqué, mais éliminé par les biopsies cutanées et les scanners. C'est l'introduction de la ciclosporine qui permet de stopper l'évolution de ce DRESS. Dans ce cas, la ciclosporine est utilisée plutôt afin de réaliser une épargne cortisonique plutôt qu'une immunosuppression.

Au regard des données actuelles de la physiopathologie et du rôle central des réactivations virales dans la physiopathologie du DRESS, ce traitement immunosuppresseur ne serait probablement plus proposé dans un cas similaire.

- Une publication de 2010 relate, en traitement d'un DRESS, une plasmaphérèse quotidienne et une perfusion hebdomadaire de rituximab pendant un mois (56). Ce traitement est initié alors que la corticothérapie à forte dose est inefficace. La patiente développe, en complication d'un DRESS lié à la minocycline, une insuffisance cardiaque majeure.

Efficace dans ce cas clinique, il n'y a pas d'autre publication faisant état de ce type de traitement, associant plasmaphérèse et anticorps monoclonal, pouvant permettre de juger de sa place dans l'arsenal thérapeutique. Le mécanisme d'action de cet anticorps monoclonal anti CD20 reste d'ailleurs inconnu.

- Une publication de 2005 fait état d'une autre prise en charge par plasmaphérèse (89). Le patient, atteint d'une forme sévère de DRESS avec hépatite cholestatique ictérique, puis insuffisance rénale ayant déjà nécessité le recours à l'hémodialyse à plusieurs

reprises, présente des rechutes à répétition malgré le traitement par corticoïdes. Les rechutes concernent l'atteinte hépatique et l'atteinte rénale. La corticothérapie est largement utilisée avec des bolus de un gramme par jour pendant 3 jours puis 500 milligrammes pendant 3 jours, et un traitement de fond avec encore 100 milligrammes par jour. Un diabète est cortico-révéle. L'utilisation de la plasmaphérèse se base sur son efficacité déjà publiée dans des cas de syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson. L'objectif est principalement l'épargne cortisonique. C'est en ce sens que ce traitement est considéré efficace puisqu'il permet de réduire la posologie des corticoïdes sans rechute. Dans cette publication, des réactivations virales pour HHV 6 et le CMV sont mises en évidence. A cette date, les réactivations virales n'étant pas au premier plan dans la physiopathologie du DRESS, elles ont été attribuées à la corticothérapie. A posteriori, la plasmaphérèse a agi en limitant l'orage immunologique et peut avoir une place dans l'arsenal thérapeutique, notamment pour les formes « réfractaires » aux corticoïdes ou lorsque la corticothérapie est source de trop d'effets indésirables.

d. Les traitements des complications

Outre ces traitements médicamenteux ayant une action sur la physiopathologie du DRESS, il convient de traiter d'éventuelles complications menaçantes.

Lorsque les atteintes cutanées sont importantes, le risque infectieux est fort. Une antibiothérapie est parfois nécessaire en cas de bactériémie, notamment staphylococcique. Cette antibiothérapie nécessite une surveillance accrue puisque certains antibiotiques, comme l'amoxicilline, peuvent provoquer des poussées évolutives dans l'évolution du DRESS en augmentant la réplication virale de HHV 6 (98). S'ils sont indispensables, ces antibiotiques doivent être utilisés.

En cas d'anémie hémolytique, il est recommandé d'administrer de la vitamine E (30, 90). Ce traitement peut être administré de manière préventive lors de la prescription de dapsone qui se complique parfois d'anémie hémolytique isolée.

En cas d'anémie inflammatoire, le recours au support transfusionnel est nécessaire si cette anémie est symptomatique, aggravant d'éventuels symptômes inhérents au DRESS comme l'insuffisance respiratoire ou l'atteinte cardiaque. Ces transfusions globulaires peuvent concourir à réduire l'asthénie qui peut être un symptôme pénible évoqué par les patients atteints de DRES.

En cas d'insuffisance rénale aiguë, le recours à la dialyse est parfois nécessaire. Cette dialyse est le plus souvent transitoire mais peut exceptionnellement devenir indispensable au long cours en raison d'une insuffisance rénale terminale chronique (21).

L'insuffisance hépatocellulaire peut également conduire au recours à la greffe hépatique en urgence. Cette solution, d'ultime recours, est forcément de gestion très délicate puisque nécessitant ultérieurement le recours à un traitement immunosuppresseur, chez un patient qui est déjà en pleine « crise immunologique » avec des phénomènes de réactivations virales en cours.

Des techniques de réanimation sont parfois nécessaires pour une assistance respiratoire pouvant aller jusqu'à la ventilation mécanique sous sédation. Un support cardiovasculaire doit pouvoir être entrepris notamment en cas d'insuffisance cardiaque. La présence, à proximité du lieu d'hospitalisation du patient, d'une unité de réanimation médicale semble indispensable.

4. La prévention du DRESS

a. La prévention primaire

❖ Le respect des bonnes pratiques :

Le respect des bonnes pratiques de prescription des médicaments pourrait éviter certains cas de DRESS et évidemment, au-delà, d'autres complications (10). L'illustration est le DRESS induit par la lamotrigine qui est possiblement favorisé par une dose trop forte et/ou une augmentation trop rapide de la posologie du médicament (10, 91). Dans la même dynamique, un nombre de cas plus fréquents de DRESS induits par l'allopurinol est noté chez les patients traités par cette molécule, alors qu'ils présentent une hyper-uricémie asymptomatique (92, 93, 94). Enoncé comme une lapalissade, le respect des bonnes pratiques de prescription fait partie de la prévention primaire du DRESS.

❖ Le conseil familial :

La description de formes familiales, la mise en évidence des mécanismes de détoxification par le cytochrome p450 pour les métabolites des anticonvulsivants, mais également les prédispositions génétiques liées à certains typages HLA, fait émettre une crainte dans l'utilisation de certaines thérapeutiques chez les descendants du premier rang des patients atteints d'un DRESS. L'information du patient et de sa famille est une des clés de la prévention primaire (10). Il semble contre-indiqué d'utiliser une molécule responsable d'un DRESS chez les descendants du premier rang du patient. Il

n'existe malheureusement pas de test prédictif qui pourrait permettre d'aider à la décision thérapeutique chez ces descendants.

❖ Grâce aux découvertes pharmacogénétiques :

Le risque accru de DRESS et son intensité plus marquée dans la population noire et antillaise, doit faire éviter la prescription de minocycline chez ces patients, y compris pour la prévention palustre (1).

Ayant révélé une corrélation entre la présence de l'HLA B*5701 et le DRESS induit par l'abacavir, il a d'abord été question de l'utilisation d'une analyse génétique, préalable à la prescription de cette molécule, chez les patients séropositifs pour le HIV (22). Actuellement cette recherche génétique est indispensable avant même la prescription de cette molécule. La connaissance de ce gène chez un patient conduit à la non prescription de l'abacavir en prévention primaire du DRESS.

b. La prévention secondaire

Le traitement préventif du risque de rechute est l'exclusion à vie du produit incriminé (10). Avec des molécules apparentées, notamment pour les anti-comitiaux aromatiques, des réactions identiques sont décrites après l'introduction d'une seconde molécule. Tout DRESS induit par la carbamazépine, au phénobarbital ou à la phénytoïne contre-indique formellement la reprise d'un traitement par antiépileptique aromatique en raison des réactions croisées pour ces 3 molécules (25). La description de cas de DRESS avec des molécules plus récentes comme la lamotrigine rend difficile le relai quand un traitement antiépileptique est indispensable. Si aucune alternative thérapeutique n'est envisageable et qu'un traitement s'avère indispensable, des tests de désensibilisation seraient à envisager avec une extrême prudence. Aucune étude n'a été menée pour prouver cette théorie en raison du risque vital encouru avec le DRESS, mais certaines équipes s'orienteraient actuellement vers des réintroductions prudentes et lentes. Les tests de transformation lymphocytaire peuvent également aider à la décision en testant les molécules apparentées sans occasionner de risque pour le patient. Si ces tests permettent de dégager une alternative thérapeutique, le médicament pourra être introduit, non sans risque, en raison de la sensibilité et de la spécificité non complètement satisfaisante du LTT.

J. L'évolution et les complications possibles du DRESS

Le DRESS évolue généralement sur plusieurs semaines, émaillées ou non de complications. Ces complications, qu'elles soient sans gravité ou, à l'inverse, qu'elles engagent le pronostic vital, font partie intégrante du tableau de DRESS. Il n'y a pas de chemin clinico-biologique tracé et toutes les associations sont possibles. La gravité du DRESS est démontrée par ses 10% de mortalité.

1. L'évolution du DRESS

Si le diagnostic est porté sans retard et le traitement incriminé interrompu, la guérison et le retour ad integrum sans séquelle est l'évolution la plus fréquente du DRESS. L'évolution favorable spontanée, sans traitement, est celle d'une guérison en 10 à 15 jours (1). Le tableau clinique peut toutefois persister des semaines, et même s'aggraver ou se compléter au-delà de l'arrêt du médicament incriminé. Cet élément est typique du DRESS. Cette évolution prolongée est décrite dans 25% des cas. Des rechutes peuvent se manifester, notamment au moment de la décroissance de la corticothérapie, si elle a dû être introduite par voie générale. Ces rechutes sont peut-être en rapport avec les réactivations virales en chaînes (9). La reprise de la même thérapeutique (ou de traitements apparentés) occasionne une rapide et fulgurante résurgence de la symptomatologie, en moins d'une journée parfois. Cette rapidité est semblable-t-il aussi fonction du mode d'administration avec une célérité plus grande en cas d'utilisation de la voie intraveineuse pour l'administration du médicament (29). Si l'interruption du médicament incriminé n'est pas un gage quant à une évolution spontanément favorable et sans gravité, la poursuite du médicament est par contre bien souvent dramatique. La non reconnaissance du DRESS peut conduire à la poursuite prolongée du médicament incriminé et fait craindre des formes encore plus sévères de la maladie.

La mortalité du DRESS s'élève à 10% (1, 6). Les décès sont le plus souvent dus aux atteintes multiviscérales, et tout particulièrement à l'atteinte hépatique. L'apparition d'une hépatite ictérique augmente le risque de mortalité de 50% par rapport aux patients atteints d'un DRESS sans ce symptôme (25). La mortalité des DRESS induits par les antiépileptiques est de 20% (96). Les autres causes de décès sont ensuite septiques, impliquant des germes cutanés nosocomiaux sur porte d'entrée cutanée ou sur cathéter (1).

Des situations, hors les réactivations virales, sont citées comme pouvant induire des poussées évolutives ou être des facteurs déclenchant. Le rôle de la caféine a été évoqué (51), et le rôle du méthotrexate le sera plus loin (97). Le phénomène le plus décrit est le rôle d'amplificateur

de l'amoxicilline dans l'évolution du DRESS. Une étude rétrospective a été menée sur 7 cas de DRESS où la prescription d'amoxicilline a été responsable d'une recrudescence de la symptomatologie. Cette exacerbation a conduit pour chaque patient à son hospitalisation et à l'établissement du diagnostic de DRESS. Plusieurs hypothèses sont élaborées pour le rôle de l'amoxicilline dans l'évolution du DRESS (98) :

- Soit il s'agit de l'évolution « classique » du DRESS et la prescription de l'antibiotique est sans lien avec l'acutisation ? Cette hypothèse est possible puisque certains patients, atteints de DRESS et bénéficiant d'une antibiothérapie par amoxicilline, ne présentent pas d'acutisation de la symptomatologie.
- Soit il s'agit d'une réaction isolée à l'amoxicilline, sans lien avec le DRESS ? Aucun des patients intégrés dans cette étude rétrospective ne présente toutefois d'allergie antérieure à la pénicilline.
- Soit il s'agit d'une réaction contre l'amoxicilline qui enclenche une réaction contre la molécule inductrice du DRESS, ou inversement ?
- Soit l'amoxicilline joue un rôle direct dans l'évolution du DRESS, comme peut en jouer l'ampicilline dans l'infection à EBV ? Il est montré dans cette étude que l'amoxicilline induit in vitro une augmentation de la réplication de HHV 6. Ce virus est mis en avant dans la physiopathologie du DRESS et dans certaines des manifestations clinico-biologiques. Il semble que l'action de l'amoxicilline sur l'évolution du DRESS soit maximale au début de l'évolution ou dans des formes sévères ; deux situations où il est montré que la réactivation virale est au plus fort.

On peut retenir dans les facteurs favorisant une forme plus marquée de DRESS, la prescription conjointe d'amoxicilline. Deux raisons : la poursuite du médicament réellement inducteur du DRESS en évoquant une réaction à la pénicilline et l'augmentation de la réplication virale de HHV 6 au contact de l'amoxicilline.

2. Les complications du DRESS

Il est parfois difficile de différencier les réelles complications du DRESS ou l'évolution à rebonds.

a. Les complications rénales

Les complications rénales peuvent être immédiates ou différées.

L'atteinte rénale est une des atteintes viscérales possibles du DRESS, survenant dans le tableau initial. Cette atteinte rénale peut être mineure ou se transformer en complication lorsqu'elle conduit à l'hémodialyse.

Cette atteinte rénale est parfois différée dans l'évolution du DRESS, survenant à distance du diagnostic.

Une insuffisance rénale aiguë nécessitant hémodialyse, et survenant secondairement à une phase initiale qui ne comportait pas d'insuffisance rénale est décrite dans une publication de 2009 (100). Il s'agit d'un DRESS induit par la sulfasalazine, avec réactivation de HHV6. Le tableau initial comporte hyperthermie, asthénie majeure et dyspnée avec crépitants bilatéraux. Des adénopathies axillaires et cervicales bilatérales sont palpables. Biologiquement, il existe une hépatite cytolytique majeure (TGP à 45 fois la norme et TGP à plus de 20 fois la norme), une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose et éléments hyperbasophiles, une hyperéosinophilie. Les anticorps anti HHV6 sont positifs en IgM tout comme la recherche antigénémique du virus par PCR. La fonction rénale est conservée. L'évolution avec une corticothérapie à la dose de 80 milligrammes par jour conduit à une résolution clinique et biologique favorable rapide. La corticothérapie est interrompue après 20 jours. A 48 heures de cette interruption, la patiente développe une insuffisance rénale aiguë à diurèse conservée. La créatinine est à plus de 100 fois la norme avec hématurie et protéinurie. Il n'y a plus d'anomalie à la numération formule sanguine. Les anticorps anti HHV6 en IgM et surtout l'antigénémie virale sont de nouveau positifs. L'échographie rénale est normale. La reprise de la corticothérapie et surtout une séance d'hémodialyse sont nécessaires car l'épreuve d'hydratation est insuffisante pour relancer la fonction rénale. La biopsie rénale confirme le diagnostic de tubulonéphrite interstitielle avec œdème et infiltration lymphocytaire et plasmocytaire des tissus ; il existe des nécroses tubulaires avec des infiltrations par des polynucléaires éosinophiles ; il n'y a pas de dépôt particulier à l'immunofluorescence. L'évolution après une seule séance d'hémodialyse et reprise de la corticothérapie, se fait vers une correction puis une normalisation de la fonction rénale en quinze jours. Il s'agit d'une

insuffisance rénale aiguë par tubulonéphrite interstitielle survenant au cours de l'évolution d'un DRESS induit par la sulfasalazine.

Quoiqu'il en soit, l'atteinte rénale dans le DRESS est fréquente ; allant de la simple insuffisance rénale modérée transitoire à l'insuffisance rénale aiguë, et rarement à l'insuffisance rénale chronique séquellaire. L'atteinte rénale est décrite fréquemment dans les cas de DRESS liés à l'allopurinol.

b. Les complications gastroentérologiques

➤ Les atteintes hépatiques

En plus d'être extrêmement fréquentes, les complications hépatiques sont une des causes principales de mortalité dans le DRESS par nécrose hépatocytaire. Les atteintes hépatiques vont de la cytolyse « bénigne » à l'insuffisance hépatocellulaire nécessitant une transplantation hépatique en urgence, parfois insuffisante pour enrayer le phénomène. Des situations nettement moins sérieuses sont décrites avec angiocholite (31) et cholestase qui sont souvent modérées.

Un cas de DRESS induit par la sulfasalazine illustre le recours à la transplantation hépatique en urgence (101). Il s'agit d'un homme de 60 ans atteint d'une polyarthrite. Il développe après 6 semaines de prise du médicament, un DRESS comprenant érythème prurigineux diffus, avec fièvre et hépatite cytolytique et cholestatique grave. L'atteinte hépatique se complique d'une insuffisance hépatocellulaire avec cytolyse majeure lors de l'adjonction d'une antibiothérapie par vancomycine pour traiter d'une infection à *Staphylococcus aureus*. Une positivité pour HHV 6 est mise en évidence. L'antibiotique semble avoir joué le rôle d'amplificateur conduisant à la nécessité d'une transplantation hépatique en urgence. Cette dernière est réalisée dans les 12 heures suivant son inscription sur la liste d'attente. Dans les suites de la greffe hépatique, la tolérance est bonne avec un traitement antirejet, une corticothérapie et une antibioprophylaxie pour les pathologies opportunistes. A J15 post-transplantation, le patient présente une résurgence du tableau clinique avec éruption, fièvre, hyperéosinophilie et cytolyse modérée. Un phénomène de rejet est évoqué sur la biopsie hépatique et sur la situation clinico-biologique. La corticothérapie est majorée. Il décède subitement un jour plus tard. Les analyses post-mortem établiront comme cause du décès une hémorragie intra-abdominale majeure avec saignement intra-hépatique mais également intra et rétro-péritonéal ; il n'y a pas d'hyperéosinophilie intra-myocardique ou d'autre cause expliquant ce décès brutal. La biopsie hépatique montre, elle, de nouveau des nécroses

hépatocytaires majeures qui n'étaient pas présentes 24 heures auparavant. Ce cas létal de DRESS illustre deux complications graves possibles : l'insuffisance hépatocellulaire conduisant à la transplantation hépatique et l'hémorragie digestive. Ce tableau dramatique attire également l'attention sur deux éléments importants. D'une part, la prudence absolue dans toute introduction médicamenteuse chez un patient présentant un tableau de DRESS, afin de limiter le risque d'exacerbation. D'autre part, le risque de résurgence à distance du DRESS, déjà décrit précédemment mais là, plus encore dramatique, dans ce contexte de patient ayant bénéficié d'une transplantation d'organe en urgence. D'autres cas de greffes hépatiques cette fois couronnées de succès sont décrits dans la littérature.

Une complication hépatique plus rare est retrouvée dans la littérature (31, 53) : l'angiocholite aiguë. Elle se manifeste par une cholestase ictérique et a une traduction histologique et iconographique.

➤ *Les hémorragies digestives*

Des cas d'hémorragies digestives, parfois létales, sont décrits au cours de l'évolution du DRESS. S'agit-il de complications propres à la pathologie ou d'hémorragies digestives de stress (11) ? Dans la littérature, plusieurs cas d'hémorragies digestives au cours de DRESS avec réactivation du cytomégalo virus sont signalés (50, 95). Ces perforations digestives surviennent soit à la phase initiale de la maladie soit plus tardivement.

Un cas de perforation iléale à CMV est décrit au cours d'un DRESS lié à la terbinafine (102). Ce DRESS à l'antimycotique se développe dans un contexte de réactivations virales pour HHV6, EBV et CMV. Cette complication, qui survient 3 mois après le début du DRESS, révèle une positivité pour l'antigénémie pp65 du CMV, un taux d'anticorps IgG anti-CMV très élevé dans le sang et une pièce opératoire dont l'analyse révèle une infection à CMV. Ce cas démontre également la nécessité d'un suivi prolongé des patients atteints de DRESS puisque cette complication aiguë survient à distance de la phase initiale.

Un autre cas d'hémorragie digestive, en dehors de toute infection ou réactivation du CMV est publié en 2011 (103). La patiente présente une atteinte majeure de toutes les muqueuses digestives (hautes et basses) et va décéder d'une hémorragie lors de ce DRESS induit par le léflunomide.

➤ *Les œsophagites à éosinophiles*

Parmi les atteintes digestives, des cas d'œsophagites à éosinophiles sont décrits lors de l'évolution de DRESS.

Il s'agit de cas développés lors de DRESS induits par la carbamazépine (32). Dans ces cas cliniques, c'est l'étude histologique des prélèvements œsophagiens qui établit le diagnostic d'œsophagite à éosinophiles puis, secondairement, de DRESS. La symptomatologie est celle de l'œsophagite avec intolérance alimentaire, nausées, vomissements, douleurs rétrosternales et/ou épigastriques de type brûlures évoquant un reflux gastro-œsophagien. L'endoscopie œso-gastro-duodénale montre une atteinte isolée de l'œsophage mais sur une zone étendue. Il n'y a ni atteinte gastrique ni atteinte duodénale. La muqueuse est inflammatoire et rouge, hémorragique au moindre contact voire avec des décollements ; il y a présence de dépôts blanchâtres (figure 8). Il n'y a pas d'atteinte mycosique ou par le cytomégalo virus. L'histologie révèle une infiltration massive par des polynucléaires éosinophiles. L'évolution de l'ensemble de ces cas est favorable à l'arrêt de la carbamazépine, avec une corticothérapie courte et un traitement par inhibiteur de la pompe à protons à simple dose. L'endoscopie digestive de contrôle réalisée entre 4 semaines et 3 mois, révèle une intégrité de la muqueuse digestive.

Une atteinte œsophagienne est possible au cours des DRESS et doit être recherchée en cas de symptomatologie digestive haute.

➤ *Les colites à éosinophiles*

Plusieurs cas sont décrits de patients atteints d'un DRESS lié aux antiépileptiques et qui vont développer des tableaux de douleurs abdominales avec diarrhée sanglante (33, 104). Les coprocultures sont négatives pour *Campylobacter*, *Clostridium difficile*, *Escherichia coli* 0157, *Salmonelle* et les parasitoses. L'échographie abdominale montre un épaississement du colon droit et du colon transverse. La coloscopie montre une atteinte du colon transverse et du colon ascendant uniquement, avec important œdème de la muqueuse, ulcères ponctiformes saignant au moindre contact. Il n'y a pas d'atteinte macroscopique, ni même microscopique de l'iléon terminal et du colon gauche. A l'étude histologique, il n'y a pas de modification architecturale pouvant évoquer une maladie inflammatoire chronique. Les prélèvements issus du colon gauche et du colon transverse révèlent une importante infiltration par des polynucléaires éosinophiles. Après arrêt du médicament inducteur et corticothérapie, la symptomatologie régresse et la coloscopie à distance de l'épisode aigu est normalisée (33). Un tableau plus dramatique est décrit. Il s'agit d'un patient présentant un DRESS induit par la carbamazépine. Alors qu'il présente des épisodes diarrhéiques non sanglants depuis plusieurs semaines, la complication se fait vers des rectorragies et un abdomen aigu chirurgical, conduisant à une colectomie partielle et une colostomie de décharge. Les analyses

morphologiques montreront des ulcérations diffuses et perforantes avec un infiltrat lymphocytaire et éosinophilique (104).

Au total, en cas de douleur abdominale au cours d'un DRESS, une coloscopie est indiquée afin d'affirmer ou non le diagnostic de colite à éosinophiles. Si ces examens ne sont pas réalisés, il faut connaître le risque de perforation digestive et en informer le malade pour conduire à un avis spécialisé en urgence en cas de symptomatologie évocatrice.

➤ *Les atteintes pancréatiques*

Les complications pancréatiques se développent sous la forme de pancréatite aiguë accompagnée ou non d'un diabète de type 1. Le moment de survenue de cette complication est variable. Ce diabète se développe soit au cours du DRESS, soit à distance de l'épisode. Dans ce cas d'hyperglycémie tardive, le diabète reste considéré comme une complication du DRESS (11). Des cas de diabètes « fulminants » découverts par un coma acidocétosique sont aussi relatés (105, 106, 107).

Un DRESS induit par la carbamazépine illustre cette complication brutale. (105). La patiente de 77 ans développe, au 15^{ème} jour d'hospitalisation, une hyperglycémie majeure, alors que son hémoglobine glyquée est normale. Les analyses, a posteriori, des prélèvements biologiques des jours précédents, montrent des glycémies normales mais une élévation de la lipasémie et une chute de production du peptide C et donc de l'insuline. La patiente présente une pancréatite qui favorise cette décompensation brutale par destruction des îlots de Langerhans. Le bilan d'auto-immunité est négatif. La patiente développe de manière simultanée une anémie hémolytique s'intégrant dans le tableau clinico-biologique du DRESS. Des cas approchants de DRESS compliqués d'un diabète de type 1 sont décrits chez des patients plus jeunes -notamment le cas d'un jeune homme de 21 ans (106)- et pour d'autres molécules (mexilétine, une association de diclofénac-ibuprofène-amoxicilline ou l'allopurinol) avec un tableau de pancréatite clinique et biologique sévère sans traduction iconographique, concomitant à la découverte du diabète (107). Dans la plupart des cas, une réactivation de HHV 6 a été identifiée (106).

➤ *Les atteintes spléniques*

L'atteinte splénique dans le DRESS est connue puisque la palpation d'une splénomégalie est possible.. Cette splénomégalie est liée à l'hyperplasie du système lymphatique.

L'atteinte splénique devenant une complication est une rareté. Un cas de fracture de rate non traumatique est décrit lors d'un DRESS induit par la phénytoïne (108). La survenue brutale d'épigastralgies, associées à une tachycardie conduit à la réalisation en urgence d'un scanner

abdominal chez cette patiente hospitalisée pour DRESS. Un infarctus de la moitié supérieure de la rate, associé à un épanchement péritonéal minime est révélé. La prise en charge va être médicale, permettant d'éviter la splénectomie. Les facteurs favorisant la rupture de rate comme une infection à EBV, une thrombose porte ou des anomalies de la coagulation sont éliminées. A distance du DRESS, l'iconographie abdominale est normale.

L'infarctus splénique est considéré comme une complication du DRESS. Cette fracture de rate n'est décrite qu'à une reprise dans la littérature. Elle confirme toutefois la nécessité absolue d'une surveillance étroite des patients atteints de DRESS, même si le tableau clinico-biologique initial est peu inquiétant. Elle pourrait expliquer également des cas de morts subites inexplicables.

c. Les complications cardio-respiratoires

➤ Les atteintes cardiaques

Les complications cardiaques du DRESS sont notées à la phase initiale mais surtout tardivement dans l'évolution du DRESS.

Un DRESS induit par la minocycline illustre cette complication tardive (56). Il n'y a pas d'atteinte cardiaque au moment du diagnostic. A 15 jours d'évolution, se développe une dyspnée en rapport avec une insuffisance cardiaque liée à l'effondrement de la fraction d'éjection à 10%. La biopsie myocardique révèle un infiltrat éosinophilique et lymphocytaire et des nécroses des myocytes. L'évolution est initialement favorable avec une corticothérapie et un retour à l'état basal. Une nouvelle poussée d'insuffisance cardiaque se produit à la décroissance du traitement. La corticothérapie intraveineuse seule ne permet pas d'amélioration. Une tentative de traitement par ciclosporine et muromonab-CD3 est responsable d'une poussée d'insuffisance rénale aiguë. Ce sont une plasmaphérèse et des perfusions hebdomadaires de rituximab, réalisées pendant un mois, qui vont permettre de passer le cap critique. La patiente, à distance du DRESS, garde une fraction d'éjection abaissée à 40%. Un traitement cardiotrope est nécessaire associé à un immunosuppresseur.

La poussée d'insuffisance cardiaque est la plus critique des complications cardiaques décrites, mais des péricardites, des troubles du rythme, des modifications électro-cardiographiques sont notés.

➤ Les atteintes respiratoires

Les complications respiratoires peuvent être soit un symptôme du DRESS, soit une complication infectieuse du DRESS.

Des pneumopathies interstitielles, notamment lors des DRESS induits par la minocycline sont décrites (34). Ces pneumopathies interstitielles vont de l'asymptomatique – ce qui en fait leur gravité par le risque de décompensation alors imprévisible- au syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une assistance ventilatoire.

Outre la pneumopathie interstitielle, des atteintes alvéolaires, voire des atteintes vasculaires sont signalées (30).

Les symptômes respiratoires peuvent être présents avant les signes cutanés et en accroître la gravité par non connaissance du médicament incriminé et la poursuite de sa prise. Par ailleurs, l'évolution pouvant être extrêmement rapide vers une hypoxie sévère, une hospitalisation est nécessaire dès le diagnostic de DRESS induit par la minocycline suspecté, même s'il n'y a pas de signe de gravité (30, 34). Les signes de l'atteinte respiratoire sont une toux sèche, une dyspnée, une hémoptysie ; des crépitations à l'auscultation pulmonaire ; un syndrome pleural à la percussion ; une diminution de l'oxymétrie transcutanée (30).

Les complications infectieuses sont principalement des pneumopathies bactériennes, notamment staphylococciques (11).

d. Les complications neurologiques

Les complications neurologiques sont nombreuses.

➤ L'encéphalite à HHV 6

L'encéphalite à HHV 6 est la plus sérieuse complication neurologique retrouvée dans l'évolution du DRESS (36, 37).

- ❖ Pour illustrer cette complication, la première description d'une encéphalite à HHV 6 concerne en 2002 un patient atteint d'un DRESS induit par les anticonvulsivants (phénobarbital et phénytoïne) (37). Cet homme, âgé de 56 ans, hypertendu, épileptique depuis 6 mois sans cause identifiée, est non répondeur au valproate de sodium. Il bénéficie d'un traitement associant phénobarbital et phénytoïne. Après 3 semaines de traitement, il développe un érythème maculeux conduisant à l'interruption du traitement antiépileptique. La symptomatologie régresse rapidement. Dans la semaine suivante, le patient présente une dégradation brutale de son état général avec fièvre, érythrodermie et œdème. Biologiquement, il existe une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie et lymphocytes hyperbasophiles, ainsi que des perturbations hépatiques. La biopsie cutanée révèle un infiltrat lymphocytaire avec quelques polynucléaires éosinophiles. Sous corticothérapie orale, fièvre et perturbations biologiques cèdent. L'évolution est marquée secondairement par des troubles

neurologiques avec crises convulsives à répétition, phases post-critiques prolongées et discrète confusion. La situation s'aggrave encore avec réapparition de la fièvre, de l'éruption cutanée avec érythrodermie et surtout une hémiparésie droite, une désorientation temporo-spatiale, des troubles de la vigilance. Biologiquement, les perturbations initiales sont en recrudescence avec une insuffisance rénale en supplément. La ponction lombaire révèle hyperprotéinorachie et hypercellularité sans bactérie. Il n'y a pas d'explication métabolique ou infectieuse à cette situation. Après 2 jours de traitement par aciclovir pour une suspicion d'encéphalite herpétique, la situation neurologique se dégrade encore avec un coma et une hypoventilation centrale. Des crises partielles droites puis généralisées sont signalées. L'électroencéphalogramme enregistre un tracé ralenti avec quelques pointes-ondes frontales et temporales droites sans activité périodique. L'IRM cérébrale révèle des lésions bilatérales multiples dans les lobes temporaux, des amygdales et de l'insula. Après 10 jours de traitement antiviral, les perturbations biologiques s'améliorent, mais le patient présente cliniquement des défaillances multiviscérales conduisant à son décès, 18 jours après le début du coma et 5 semaines après l'érythème maculeux. Des prélèvements sérologiques ont été réalisés à J1 et J15 du tableau clinique. Tous les prélèvements (HSV 1 et 2, EBV, HVZ, CMV, coxackie virus, entérovirus, oreillons, rubéole, rougeole...) montrent des expositions anciennes ou l'absence d'exposition. Par contre, le taux d'anticorps anti HHV6 est multiplié par 8 à J15. Il s'agit du premier cas d'encéphalite limbique avec présence d'HHV6 circulant dans le LCR au cours d'un DRESS. Ce cas est mortel par les complications multiviscérales du DRESS et de l'encéphalite (37).

- ❖ Autre illustration, en 2006, un DRESS lié au cotrimoxazole est décrit, compliqué d'emblée d'une encéphalite à HHV6 (36). Ce cas survient chez une patiente traitée pour une pneumocystose lors d'un traitement par méthotrexate pour une maladie de Horton. Ce traitement immunosuppresseur est choisi à la place de la corticothérapie initiale qui avait été source d'un déséquilibre glycémique et de poussées hypertensives non contrôlables. La patiente présente un tableau d'encéphalite après 3 semaines d'introduction du cotrimoxazole. L'encéphalite est confirmée par les éléments cliniques et les éléments électroencéphalographiques avec des ondes lentes triphasiques à l'enregistrement. Le tableau clinique comporte des éléments du DRESS avec éruption maculo-papuleuse généralisée, polyadénopathies, œdème facial et hyperthermie. Biologiquement, une insuffisance rénale, des perturbations hépatiques, une pancytopenie sont révélées. L'analyse du liquide céphalo-rachidien montre une

hyperprotéinorachie sans hypoglychorachie ni cellule. Bactériologie et mycologie sont négatives sur le LCR. Les PCR sur LCR pour herpès simplex 1 et 2, entérovirus, cytomégalovirus, virus varicelle-zona et virus d'Epstein Barr sont négatives. La PCR HHV 6 est positive dans le LCR et sur le matériel de biopsie cutanée. Les prélèvements sanguins à la période critique ne montrent que des IgG anti HHV6 sans IgM et une réactivation du CMV. A distance de l'épisode aigu (soit à 4 semaines), les anticorps anti HHV6 sont positifs en IgM et en IgG ; alors que la charge virale CMV n'est plus détectable. La PCR HHV6 reste positive sur les prélèvements sanguins. Le diagnostic établi est donc celui d'un DRESS induit par le cotrimoxazole avec encéphalite à HHV6 : diagnostic posé sur les éléments cliniques, biologiques et électroencéphalographiques évocateurs.

L'encéphalite à HHV 6 peut être une des complications neurologiques du DRESS. Il faut savoir l'évoquer et ne pas hésiter à réaliser une ponction lombaire, notamment chez les patients qui présentent un DRESS lié aux antiépileptiques, traitement interrompu. Les troubles neurologiques liés à l'encéphalite à HHV 6 ne doivent pas être confondus avec une épilepsie mal contrôlée.

➤ ***Autre complication neurologique : la méningite lymphocytaire***

La méningite lymphocytaire est une des complications neurologiques possibles lors du DRESS. Dans la littérature, un cas de méningite lymphocytaire avec œdème cérébral lors d'un DRESS lié à la minocycline est relaté (109). Cet œdème, visualisé au scanner cérébral, et associé à la méningite lymphocytaire, donne un tableau de grande asthénie et de ralentissement idéo-moteur. Des tableaux identiques sont également décrits avec l'allopurinol. A noter que pour la minocycline, la méningite lymphocytaire isolée, sans DRESS, est un effet indésirable possible du médicament.

➤ ***Complication neurologique et endocrinienne : encéphalite limbique et SIADH***

De longue date, sont décrites encéphalites et SIADH lors des réactivations virales chez les patients transplantés. Un tableau équivalent est signalé dans le DRESS (35).

Un homme de 68 ans est traité préventivement avec du phénobarbital lors d'un hématome intracérébral. Au 43^{ème} jour de traitement, il développe une éruption érythémateuse. A l'interruption du médicament, la symptomatologie s'aggrave avec une extension des lésions, l'apparition d'une hyperthermie et d'adénopathies multiples. Le patient est hospitalisé et le

diagnostic de DRESS induit par le phénobarbital est posé. Outre l'éruption et les adénopathies, il existe une hypogammaglobulinémie, une hyperéosinophilie et des perturbations hépatiques. Après 11 jours d'hospitalisation, corticothérapie et immunoglobulines polyvalentes, le patient développe des troubles de la conscience. Dans les 48 heures suivantes, une hyponatrémie sévère est mise en évidence alors que la natrémie était normale jusqu'alors. Le diagnostic de SIADH est posé. Les prélèvements biologiques montrent un taux d'ADH à dix fois la norme ; l'hyponatrémie descend jusqu'à 115 mmol/l. Malgré la correction progressive des troubles métaboliques sur une semaine, la conscience du patient reste altérée. La ponction lombaire s'avère normale et c'est le diagnostic d'encéphalite limbique qui est posé grâce à l'IRM cérébrale. Biologiquement, aucune recherche virale n'est positive pendant la période d'encéphalite ; alors que la recherche quantitative d'ADN de HHV6 par PCR était positive juste au début de l'hyponatrémie. Le taux d'IgG anti HHV6 croît également, multiplié par plus de 120. Le patient retrouve son état clinique antérieur au 31^{ème} jour d'hospitalisation. A 6 mois d'évolution, il n'y aura aucune séquelle neurologique ou viscérale. A 1 an d'évolution, une positivité des anticorps antinucléaires, antithyroglobuline et antimicrosome se révèle, sans signe clinique.

Cette description est le premier cas de DRESS avec encéphalite limbique, SIADH et réactivation de HHV, 6 révélé avant même les symptômes neurologiques.

➤ *Les complications neurologiques sans lien avec le DRESS*

Sans lien avec la maladie en propre mais conséquence de la gravité du DRESS, des cas de polyneuropathies de réanimation sont possibles. Les patients atteints de formes sévères de DRESS, notamment par les atteintes cardiaques, respiratoires et/ou neurologiques qui nécessitent une sédation prolongée et une assistance ventilatoire mécanique, peuvent développer des tableaux de polyneuropathies de réanimation. Le pronostic fonctionnel ultérieur peut ainsi être engagé, surtout si cette situation atteint des sujets âgés.

e. Les complications musculaires

L'atteinte musculaire est possible dans le DRESS (55). Si cette atteinte musculaire n'est pas toujours symptomatique, l'élévation des CPK est fréquente biologiquement.

Un cas de myosite sévère est décrit lors d'un DRESS induit par le célécoxib et l'éthambutol. Alors que le diagnostic de DRESS est posé et que la patiente bénéficie d'une corticothérapie orale, elle présente une récurrence du tableau clinique initial, possiblement favorisée par une mauvaise observance du traitement. Le tableau se complète de douleurs musculaires

invalidantes et se complique d'une insuffisance respiratoire aiguë par atteinte des muscles respiratoires. Une ventilation mécanique est nécessaire pendant plusieurs semaines. La biopsie musculaire met en évidence une infiltration des fibres musculaires par des polynucléaires éosinophiles et des nécroses des myocytes. L'électromyogramme enregistre un tracé myogène.

Complication rarissime, la myosite est possible dans le DRESS ; et le DRESS doit être évoqué dans les causes de myosite.

f. Les complications hématologiques

Les complications hématologiques comportent principalement le syndrome d'activation macrophagique. La pancytopenie, qui est également une complication, peut s'intégrer dans ce tableau.

➤ La pancytopenie

L'apparition d'une pancytopenie serait un critère de mauvais pronostic quant à l'évolution du DRESS mais il n'y a pas suffisamment de recul pour en faire un critère pronostic. Quoiqu'il en soit, dans l'étude rétrospective taïwanaise, qui comprenait 60 cas de DRESS, la pancytopenie est un élément commun aux 6 cas mortels (21). Il n'est cependant pas précisé si les patients décédés présentaient un tableau isolé de pancytopenie ou si elle s'intégrait dans un syndrome d'activation macrophagique.

➤ Le syndrome d'activation macrophagique SAM

Le syndrome d'activation macrophagique est une des complications possibles du DRESS. Il est parfois difficile de faire le diagnostic de SAM car ses caractéristiques clinico-biologiques sont, pour de nombreux éléments, proches de ceux du DRESS. Après une définition de ce syndrome d'activation macrophagique, le tableau clinico-biologique, les facteurs favorisant, le pronostic et les traitements seront décrits.

La sémantique du SAM

De manière superposable au DRESS, le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est connu sous d'autres noms ou acronymes, bien que moins nombreux. L'uniformisation des termes employés est difficile à obtenir et sont trouvés : le syndrome d'hémophagocytose et le HLH = « hemophagocytic lymphohistiocytosis ». Des cas de syndromes d'activation macrophagique familiaux sont décrits ou des formes primitives mais il s'agit là d'une pathologie du sujet jeune voire, d'origine génétique. La plupart des syndromes d'activation macrophagique sont secondaires,

compiquant l'évolution notamment de maladies infectieuses et principalement de pathologies auto-immunes, notamment rhumatismales comme le lupus ou l'arthrite juvénile idiopathique, la maladie de Still (110, 111, 112).

La description clinique et biologique du SAM

Pour faire le diagnostic de SAM, le tableau doit comporter au moins un critère clinique et au moins deux critères biologiques (110, 113, 114). Ces critères ont été établis dans le cadre d'une étude multicentrique sur le syndrome d'activation macrophagique lors de l'évolution du lupus érythémateux juvénile. Ces critères semblent applicables à toutes les situations et sont surtout pertinents pour faire la distinction entre une poussée évolutive de la maladie et la complication qu'est le syndrome d'activation macrophagique. Ils sont confirmés ou légèrement adaptés selon les publications.

Les critères cliniques sont :

- hyperthermie permanente , parfois maligne, mais en tout cas supérieure à 38°C,
- hépatomégalie mesurée au minimum à 3 cm du auvent costal,
- splénomégalie mesurée à 3 cm du auvent costal,
- manifestations hémorragiques comme un purpura, des bulles hémorragiques intrabuccales,
- troubles neurologiques centraux : céphalées, irritabilité, désorientation, léthargie, crises convulsives, coma.

Les critères biologiques comportent :

- ❖ cytopénie affectant 2 lignées ou plus avec une hémoglobine inférieure à 9 g/dl, une leucopénie inférieure à 4.000 éléments/mm³ ou des polynucléaires neutrophiles inférieurs à 1.000 éléments /mm³ ou des plaquettes inférieures à 100 000/mm³.
- ❖ augmentation des TGO à plus de 40 unités/litre
- ❖ augmentation des LDH à plus de 567 unités/litre
- ❖ hypofibrinogénémie (fibrinogène inférieur à 1.5mg/l)
- ❖ hypertriglycémie (triglycérides supérieurs à 178 mg/dl)
- ❖ hyperferritinémie avec une ferritine supérieure à 500 microgrammes/l

L'étude de la moelle osseuse, suite à la réalisation d'un myélogramme, révèle un nombre élevé de macrophages, responsable d'une sidération de la moelle et une très faible représentation des cellules jeunes. Ces signes n'apparaissent pas forcément à la phase précoce de la maladie et un myélogramme peut s'avérer non contributif s'il est

réalisé trop tôt. Les résultats de l'analyse de moelle ne sont d'ailleurs plus un critère diagnostique pour cette raison.

Les facteurs favorisant et le pronostic du SAM

S'agissant de forme secondaire, le syndrome d'activation macrophagique peut être induit par différents facteurs :

- Les médicaments pouvant induire un SAM sont certains déjà inducteurs de DRESS. Les médicaments décrits comme inducteurs possibles de SAM sont : aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens dont le morniflumate, sulfasalazine, phénytoïne, méthotrexate, infliximab, etanercept, anakinra, et sels d'or (110, 113).
- Des phénomènes infectieux peuvent induire un SAM, ou le précipiter, dans un contexte de pathologie sous-jacente, notamment rhumatismale : virus de la famille des herpès virus et principalement le virus d'Epstein Barr, le cytomégalo virus et le HHV 8, adénovirus, virus de la varicelle, coxsackie virus, parvovirus B19, virus de l'hépatite A, salmonelloses, pneumocystis carinii, entérocoques et leishmanioses (110, 111). Là aussi, une parenté avec le DRESS est visible..

La mortalité du SAM peut atteindre 50%, mais ce chiffre est principalement valable dans les formes primitives ; s'agissant d'une complication d'une pathologie sous-jacente, la mortalité du SAM oscille entre 8 et 22% (110, 111, 113).

Les critères de gravité du syndrome d'activation macrophagique sont un retard au diagnostic ou une atteinte multiviscérale. La faible réponse au traitement par corticoïdes, des signes neurologiques centraux, ou une leucopénie profonde avec des troubles de la coagulation sont également de mauvais pronostics.

Le traitement du SAM

Le traitement du SAM est l'éventuelle éradication ou traitement du facteur favorisant. La corticothérapie fait partie du traitement. Un traitement immunosuppresseur ou une administration d'immunoglobulines polyvalentes est possible (113). La stratégie thérapeutique concernant le syndrome d'activation macrophagique n'est pas établie mais semble comporter en premier lieu une corticothérapie par voie parentérale à forte dose. La posologie recommandée peut aller jusqu'à 30 mg de prednisone/kg/jour pendant 3 jours en pédiatrie. En cas de troubles neurologiques, la dexaméthasone, qui passe la barrière hémato-encéphalique doit être préférée. Dans un second temps, et rapidement en cas d'inefficacité du traitement par corticoïdes, un traitement par

cyclophosphamide ou ciclosporine A doit être initié. L'utilisation de l'étoposide semble possible mais doit être limitée aux cas sévères en raison du risque de leucémies secondaires. Il s'agit là plutôt du traitement dans les formes primitives. Des traitements intra-thécaux sont aussi possibles dans les formes neurologiques graves, avec des injections intra-thécales de prednisone et de méthotrexate. Des traitements complémentaires sont parfois nécessaires : supports transfusionnels, traitement antibiotique... (110, 111, 112, 114)

Dans le DRESS

Plusieurs descriptions de DRESS compliqués de syndromes d'activation macrophagique sont publiées (79, 115). Quoiqu'il en soit, la description du syndrome d'activation macrophagique, met en lumière sa « parenté » avec le DRESS dans ses symptômes cliniques, biologiques et même dans ses traitements.

g. Les complications infectieuses

Outre les complications infectieuses liées aux portes d'entrées cutanées, des complications liées aux réactivations virales sont décrites.

Contrairement aux réactivations virales qui peuvent se manifester en post-greffe, les réactivations virales au cours du DRESS sont beaucoup moins symptomatiques. Elles influencent très certainement l'évolution du DRESS puisqu'elles jouent un rôle dans les poussées évolutives, mais les réactivations virales donnent rarement des symptômes en propre, en tout cas pour les HSV et VZV.

Une réactivation herpétique est relatée comme provoquant, lors d'un DRESS induit par l'allopurinol, des ulcérations génitales rebelles (116). Ces ulcérations sont diagnostiquées en lien avec une réactivation herpétique puisque mise en évidence sur les biopsies cutanées. Leur caractère rebelle est peut-être plurifactoriel avec une infection à CMV simultanée.

Des atteintes cutanées en rapport avec la réactivation virale à CMV sont décrites (95). Ces atteintes cutanées sont notées dans des zones non habituellement touchées lors de la primo-infection CMV. Il s'agit de réactions sur le torse ; lésions ulcéreuses en cocardes. La biopsie cutanée est typique avec des inclusions nucléaires en « œil de chouette », et une antigénémie positive. Les auteurs de cet article préconisent une surveillance étroite des patients présentant des atteintes cutanées à CMV puisque à fort risque d'atteintes digestives hémorragiques associées. Cette surveillance semble devoir être accrue dans les 4 à 5 semaines suivant le début du DRESS, et notamment chez les hommes de plus de 60 ans, présentant une leucopénie transitoire qui pourrait être un des premiers signes d'alerte.

h. Les complications immunologiques

➤ Les complications immunologiques précoces

A la phase initiale du DRESS, sont décrites des hyperthyroïdies biologiques, et pas forcément cliniques ; elles sont toutefois extrêmement rares. Les hypothyroïdies sont plus retrouvées dans la littérature (56).

Des cas de diabète sont décrits (11, 105, 106, 107).

A la phase aiguë du DRESS, est également décrit un cas de pan-uvéïte bilatérale avec hypertonie oculaire et altération circulatoire rétino-choroïdienne contemporaine d'une réactivation du virus HHV 6 (40). La patiente de 63 ans présente un DRESS induit par la lamotrigine. Le tableau comporte une hyperthermie, une érythrodermie avec des œdèmes distaux et faciaux, une hyperéosinophilie, une hyperlymphocytose, une hypogammaglobulinémie et des atteintes rénales, hépatiques cytolytiques et péricardiques. A trois semaines d'évolution du DRESS, la patiente développe un tableau d'œil rouge bilatéral non douloureux avec baisse de l'acuité visuelle. L'examen ophtalmologique révèle une hypertonie oculaire bilatérale, une baisse de l'acuité visuelle, des anomalies du champ visuel et des troubles circulatoires faisant porter le diagnostic de pan-uvéïte bilatérale. L'arrêt de la lamotrigine, ainsi qu'une corticothérapie en goutte oculaire sans traitement hypotonisant sont réalisés. L'évolution se fait vers un retour ad integrum pour l'ensemble des manifestations clinico-biologiques, et notamment ophtalmologiques, de ce DRESS. Le bilan sérologique révèle une réactivation pour le virus HHV 6. Il s'agit de la seule description de troubles ophtalmologiques dans le DRESS. Au milieu de tableaux bruyants, ces symptômes ophtalmologiques sont possiblement sous-évalués ou non signalés, voire asymptomatiques.

➤ Les complications immunologiques tardives

Chez des patients atteints d'un DRESS, sont décrits, après plusieurs mois, et même années asymptomatiques, des cas de diabète de type 1, de sclérodermie, de thyroïdite auto-immune, de lupus (117). Des perturbations auto-immunes asymptomatiques sont également décrites (35). Ces perturbations immunologiques, même à distance sont considérées comme des complications du DRESS.

Ce phénomène est illustré dans la littérature par un cas de DRESS induit par la minocycline avec complications auto-immunes secondaires (118). Le traitement est introduit contre de l'acné chez une jeune fille de 15 ans sans antécédent personnel ou familial (ni allergique ni auto-immun). Le DRESS se développe à la quatrième semaine avec un tableau cutané, une

hépatite cytolytique et une hyperleucocytose avec hyperéosinophilie. Sous corticothérapie orale, les symptômes régressent progressivement avec déjà 2 épisodes de récurrence lors de la décroissance des corticoïdes, conduisant à une durée totale de traitement de 4 mois. Alors que le bilan thyroïdien est initialement normal, six semaines après sa sortie d'hospitalisation, la patiente développe une thyroïdite auto-immune avec simplement une traduction biologique ; elle est asymptomatique. Cette hyperthyroïdie ne deviendra symptomatique qu'au 5^{ème} mois, nécessitant un traitement par iode radioactif. Plus tardivement encore, la patiente développe brutalement un diabète de type 1 nécessitant le recours à une insulinothérapie. Le bilan d'auto-immunité, qui était négatif à la phase initiale, se positive pour les anticorps antinucléaires, pour les anticorps anti-SSA et anti-SSB sans traduction clinique. La minocycline est un antibiotique connu pour donner des perturbations immunologiques mais généralement dès les premiers temps de prescription de la molécule et avec une correction rapide des troubles à l'arrêt du médicament. Dans le cas décrit, les anomalies biologiques, avec ou sans traduction clinique, surviennent largement après l'arrêt de la minocycline faisant dire qu'elles sont en rapport avec le DRESS et non avec l'antibiotique.

Décrit dans les complications pancréatiques du DRESS, un diabète peut se développer. Il s'agit d'un diabète de type 1 mais avec un bilan d'auto-immunité négatif. Des cas de diabète de type 1, avec bilan d'auto-immunité positif, se développent au cours ou à distance du DRESS. Ainsi ce cas lors d'un DRESS lié à la minocycline où anticorps anti-IA2 et anti-ilots de Langerhans sont découverts positifs au moment du diagnostic de diabète de type 1 révélé par une acidocétose (118).

Qu'il y ait ou non une traduction clinique à ces perturbations auto-immunes, la mise en évidence de plus en plus fréquente de ces perturbations confirme la nécessité d'un suivi au long cours pour les patients victimes d'un DRESS. Ce suivi doit être clinique et biologique.

K. La surveillance

L'évolution naturelle et les complications évoquées à court et long terme, rendent la surveillance légitime et obligatoire après un DRESS. La déclaration de pharmacovigilance est par ailleurs indispensable.

1. Surveillance clinico-biologique

a. Surveillance à la phase initiale

Toute suspicion de DRESS impose l'hospitalisation. S'il n'y a pas de recommandation formelle, cette hospitalisation semble légitime dans un service pouvant assurer à proximité une prise en charge de réanimation médicale. Une des complications brutale et imprévisible étant l'insuffisance respiratoire aiguë, notamment dans les DRESS induits par les cyclines, une hospitalisation est nécessaire à la fois pour surveillance et réalisation des explorations complémentaires.

Actuellement, on tend vers des hospitalisations, à la phase initiale, en milieu universitaire. Ce choix est réalisé pour un accès rapide aux techniques de réanimation mais aussi aux techniques de laboratoire, et principalement pour les recherches virales par technique PCR quantitative.

Des recommandations sont émises par le groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie (52) pour la surveillance biologique. A la phase aiguë, numération formule sanguine, créatinine, TGO, TGP, LDH ainsi que les paramètres initialement perturbés doivent être contrôlés deux fois par semaine et cela jusqu'à un mois après la normalisation clinico-biologique. Les recherches virales, par dosage en PCR quantitative, sont réalisées pour HHV 6, HHV 7, EBV et CMV dès la prise en charge et lors de chaque poussée évolutive.

b. Surveillance ultérieure

Une fois le diagnostic de DRESS établi, si une réactivation virale à CMV est mise en évidence, il est recommandé une surveillance accrue de ces patients, car à plus fort risque de perforation digestive (95, 102). Les patients doivent être informés de ce risque et d'autant plus que ces complications hémorragiques peuvent être tardives, au-delà de la phase initiale d'hospitalisation. Le suivi biologique pourrait permettre de dépister une spoliation à bas bruit, qui n'est toutefois pas classique mais surtout de révéler une leucopénie qui semble être un signe précurseur d'un risque accru d'hémorragie digestive sur perforation liée au CMV. Les patients avec une atteinte cutanée liée au CMV sont encore à plus fort risque d'hémorragies digestives. La surveillance semble devoir être accrue, notamment chez les hommes de plus de

60 ans, présentant une leucopénie transitoire qui pourrait être un des premiers signes d'alerte (95).

Les recommandations du groupe Toxidermie de la Société française de dermatologie (52) proposent, une fois la normalisation clinico-biologique obtenue, un contrôle hebdomadaire de la numération formule sanguine, de la créatinine, des TGO, des TGP et des LDH pendant encore 3 mois.

La surveillance à long terme des patients avec un antécédent de DRESS concerne les pathologies auto-immunes avec les dysthyroïdies, le diabète, le lupus.

C'est aussi dans ce cadre qu'il faut intégrer la nécessaire information du patient, et du médecin traitant, concernant les molécules apparentées à la molécule inductrice du DRESS. Cette démarche s'intègre plus dans la prévention que dans la surveillance mais elle est en tout cas fondamentale et doit concerner le patient et ses descendants au premier rang.

2. La déclaration de pharmacovigilance

La déclaration de pharmacovigilance, peu rappelée dans les publications, est bien évidemment indispensable (52,119). Cette déclaration de pharmacovigilance va permettre de faire un relevé statistique des cas ; elle permet de réfléchir à l'imputabilité de chaque médicament, notamment chez les patients polymédiqués.

Ce sont sur ces déclarations de pharmacovigilance, ainsi que sur les diverses publications, que sont basées les études rétrospectives, d'où la nécessité de la plus grande exhaustivité possible dans les déclarations et les renseignements fournis.

La déclaration de pharmacovigilance est une obligation professionnelle inscrite au Code de la Santé publique. L'article R5144-19 précise : « *Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable « grave » ou « inattendu », susceptible d'être dû à un médicament, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration. immédiate au Centre Régional de Pharmacovigilance.* ». Ces déclarations doivent être remplies selon des règles et un modèle précis afin d'être exploitables (annexe 3 : déclaration CERFA N°10011*02).

La recherche d'imputabilité s'applique séparément à chaque molécule prise par le patient au moment de l'épisode, et même dans les semaines précédentes pour le DRESS. Le score d'imputabilité est calculé par le Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV). Il s'agit d'établir le degré de causalité entre l'événement constaté et la prise du médicament (119b).

Ce calcul d'imputabilité est une démarche de type probabiliste qui s'applique à chaque molécule administrée, indépendamment des autres, lorsqu'il s'agit d'un patient polymédiqué.

La méthode d'imputation comporte une imputabilité « intrinsèque » qui se base sur le cas clinique et une imputabilité « extrinsèque » qui s'appuie sur les connaissances bibliographiques :

✓ L'imputabilité « intrinsèque » prend en compte des critères chronologiques et des critères sémiologiques.

- Les critères chronologiques s'intéressent au délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise du médicament (délai suggestif, délai compatible, délai incompatible), à l'évolution de la réaction à l'arrêt du traitement (évolution suggestive, non concluante ou non suggestive) et à une réintroduction éventuelle générant ou non une réinduction.

Un score chronologique (« C ») est établi allant de C 0 (« chronologie paraissant exclue ») à C 3 (« chronologie vraisemblable ») (tableau 1).

- Les critères sémiologiques sont au nombre de 4 : signes cliniques évocateurs, facteurs favorisants éventuels, autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires spécifiques réalisés. La combinaison de ces 4 critères mène à un score sémiologique (« S ») allant de S 1 (« sémiologie douteuse ») à S 3 (« sémiologie vraisemblable ») (tableau 2).

Tableau 1 : tableau de décision des critères chronologiques (119b).

Administration du médicament*	Apparition de l'évènement						
	Délai très suggestif			Délai compatible			Délai incompatible
Arrêt du médicament **	Réadministration du médicament *** (R)						
	R(+)	R(0)	R(-)	R(+)	R(0)	R(-)	
Evolution suggestive : régression de l'évènement coïncidant avec cet arrêt.**	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non concluante : régression paraissant au contraire plus spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique non spécifique réputé efficace sur ces troubles ou évolution inconnue, ou recul insuffisant, ou lésions de type irréversible (ou médicament arrêté)	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0
Evolution non suggestive : absence de régression d'un événement de type réversible (ou régression complète malgré la poursuite du médicament).							

Tableau 2 : tableau de décision du score sémiologique (119b).

<i>Sémiologie (clinique et paraclinique)</i>	<i>Evocatrice du rôle de ce médicament (et/ou facteur très favorisant bien validé)</i>			<i>Autres éventualités sémiologiques</i>		
Autre explication non médicamenteuse	Examen complémentaire spécifique fiable (L)					
	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-))
Absence (après bilan approprié) Possible (non recherchée ou présente)	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Ces deux scores sont ensuite croisés pour obtenir l'imputabilité intrinsèque qui est alors dite « exclue » (I 0), « douteuse » (I 1), « plausible » (I 2), « vraisemblable » (I 3) ou encore « très vraisemblable » (I 4) (tableau 3).

Tableau 3 : score d'imputabilité intrinsèque (119b).

	Sémiologie		
Chronologie	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

- ✓ L'imputabilité « extrinsèque » repose sur la connaissance bibliographique d'effets indésirables identiques attribués à un médicament donné. Les CRPV utilisent pour l'établir des ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications ou des cas enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance.

A l'issue de l'étude du cas par le CRPV, un score d'imputabilité est établi pour chaque molécule prise par le patient lors de l'épisode.

Dans le cas du DRESS, les difficultés concernent le délai d'exposition avant l'apparition des signes cliniques. Un interrogatoire minutieux doit être mené sur toutes les prises médicamenteuses dans les semaines précédentes, afin de ne pas méconnaître une molécule potentiellement imputable. Pour les critères chronologiques et surtout la réadministration, elle n'est jamais réalisée dans le DRESS, sauf erreur humaine de prescription ou si le médicament avait donné lieu auparavant à un DRESS « mineur », non diagnostiqué. Le DRESS identifié est alors considéré comme une réadministration avec réinduction positive.

Outre la déclaration au CRPV, un signalement au RegiSCAR (European registry of severe cutaneous adverse reactions) est recommandé (52).

L. Les molécules incriminées dans des DRESS

Depuis que les critères cliniques et biologiques du DRESS sont définis, le nombre de molécules incriminées va croissant. Médicaments, mais également produits alimentaires et prothèse de hanche en titane sont évoqués dans des cas de DRESS ou publiés comme tel. L'imputabilité n'est pas toujours établie et si le tableau-clinico-biologique est celui d'un DRESS, la molécule retenue comme inductrice n'est peut-être pas la bonne.

Les molécules incriminées et décrites dans la littérature sont citées, voire illustrées. Des traits fréquemment retrouvés avec certaines molécules sont signalés.

1. Les antiépileptiques

a. Caractéristiques générales du DRESS induit par les anticonvulsivants

Les antiépileptiques inducteurs de DRESS sont nombreux.

Ce sont les premiers médicaments, notamment avec la phénytoïne, pour lesquels la description est faite dans la littérature. Ce syndrome, qui ne porte pas encore ce nom, est appelé « anticonvulsant hypersensitivity syndrome » seulement à partir de 1988, alors que les premières descriptions datent des années 1930, confirmant de longue date, la difficulté à trouver un consensus (96).

Un cas de DRESS est décrit pour 1000, à 1 cas pour 10.000 patients prenant un antiépileptique aromatique (45). Bien que rare, il faut noter que le DRESS est la première cause d'hospitalisation pour complications dermatologiques chez les patients traités par antiépileptiques. La morbi-mortalité représentée par le DRESS doit faire considérer comme sérieuse toute éruption cutanée chez un patient traité par anticonvulsivant, surtout s'il est fébrile.

Des arguments cliniques et biologiques propres aux DRESS induits par les antiépileptiques sont définis (25) :

- ✓ l'incidence de la fièvre est de 90 à 100% des situations ; cette fièvre est généralement oscillante avec des pics élevés pouvant durer plusieurs semaines après l'arrêt du médicament.

- ✓ l'éruption est présente dans 87 à 90% des cas,
- ✓ des polyadénopathies sont notées dans 70% des situations,
- ✓ l'incidence de l'hépatite varie entre 50 et 60% ; c'est la présence d'une hépatite ictérique qui augmente la mortalité des DRESS induit par les antiépileptiques à 50%
- ✓ l'incidence des perturbations hématologiques oscille entre 23 et 50% et comprend anémie hémolytique, hyperleucocytose, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie, thrombopénie voire agranulocytose,
- ✓ l'œdème facial et périorbitaire n'est signalé que dans 25% des cas,
- ✓ des myalgies et arthralgies sont décrites dans 20% des situations,
- ✓ l'atteinte rénale est décrite dans 11% des cas
- ✓ une pharyngite est trouvée chez 10% des patients
- ✓ des manifestations pulmonaires sont décrites dans 9% des cas.

b. Les molécules incriminées

➤ Les antiépileptiques aromatiques

Phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine (25, 32, 43, 60, 98, 119, 120), -utilisée en traitement de l'épilepsie, des névralgies du trijumeau ou des troubles bipolaires-, oxcarbazépine (12, 26) sont tous décrits comme pouvant se compliquer d'un DRESS. Les réactions croisées entre ces médicaments contre-indiquent leurs prescriptions en cas de DRESS. L'alternative thérapeutique, si un traitement anti-comitial est indispensable, se porte sur le valproate de sodium, la lamotrigine ou le lévétiracétam qui n'ont pas de communauté moléculaire avec les antiépileptiques aromatiques et limitent ainsi le risque de récurrence (91, 96). Cette prescription de valproate de sodium ou de lamotrigine n'est pas sans risque puisque des DRESS sont rapportés avec ces 2 molécules (65, 85, 91). Le lévétiracétam a les faveurs du relais car comportant également une forme galénique injectable.

Une complication rare du DRESS, mais semblant centrée sur les antiépileptiques aromatiques, est la colite à éosinophiles avec de la diarrhée sanglante, voire des perforations digestives (33, 104). Ces épisodes surviennent en dehors d'une infection simultanée à CMV, ou d'une infection non diagnostiquée.

Dans le domaine de la pharmacogénétique, plusieurs hypothèses sont émises mais sans confirmation ni même préconisation de recherche selon la molécule à prescrire. Le possible rôle protecteur de l'HLA-B*0702 dans le développement des DRESS - syndromes de Stevens-Johnson - syndromes de Lyell dans la population caucasienne, n'est ni confirmé ni recherché systématiquement.

➤ *La lamotrigine*

La première description d'un DRESS induit par la lamotrigine est faite en 1998 (121) mais d'autres cas sont décrits depuis (67, 85, 91).

Pour le DRESS lié à la lamotrigine, le non respect des règles de prescription pourrait être un facteur favorisant. L'effet indésirable le plus craint des neurologues avec cette molécule est le syndrome de Lyell, mais les réactions cutanées sont fréquentes et multiples. Le non respect des règles de prescription a été démontré pour le syndrome de Lyell, et par parallélisme, le DRESS est probablement concerné (91).

Un autre trait du DRESS induit par la lamotrigine, est le risque plus élevé de développement chez les enfants que chez les adultes (91).

La prescription simultanée de valproate de sodium semble aussi accroître le risque de développer un DRESS lié à la lamotrigine (67). Le métabolisme de la lamotrigine pourrait être modifié par le valproate de sodium, conduisant à une accumulation du produit et à une augmentation du risque de développer un effet indésirable sévère.

➤ *La gabapentine*

La gabapentine est décrite dans la littérature comme ayant induit des DRESS (122). Les cas relatés concernent des patients polymédiqués, et l'imputabilité de la gabapentine s'avère plausible mais jamais certaine.

➤ *Le zonisamide*

Le zonisamide, médicament antiépileptique utilisé en association dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, est signalé dans des DRESS (84, 123).

2. Les antibiotiques

Les antibiotiques responsables de DRESS sont nombreux. Si leur responsabilité propre est souvent certaine, le rôle de l'antibiotique comme amplificateur d'un DRESS non encore diagnostiqué ne doit pas être sous-estimé (98). L'amoxicilline est responsable d'une augmentation de la réplication de HHV 6 in vitro, et peut avoir un rôle favorisant dans le développement du DRESS, sans en être responsable, en amplifiant la réactivation de HHV 6. D'autres antibiotiques sont peut-être concernés par ce phénomène.

a. La vancomycine

La vancomycine est utilisée pour traiter des infections à *Staphylococcus aureus* méticilline résistant. La reconnaissance du DRESS induit par la vancomycine peut être problématique

puisque la clinique du DRESS peut mimer celle de l'infection causale pour laquelle l'antibiothérapie a été initiée. La chronologie de la symptomatologie aide au diagnostic.

Quoiqu'il en soit, la vancomycine est incriminée dans plusieurs cas de DRESS (11, 46, 115, 124, 125).

Le syndrome d'activation macrophagique, complication du DRESS, est aussi difficile à diagnostiquer car mimant à la fois l'infection et le DRESS. Un tel cas est publié avec un DRESS induit par la vancomycine chez une patiente traitée avec cet antibiotique pour une surinfection locale à un mois d'un de pacemaker (115). L'évolution est favorable au moment de l'administration d'une corticothérapie pour réaliser un scanner à la recherche d'un foyer infectieux profond. Cette corticothérapie courte sur 48 heures bloque l'évolution du DRESS et du SAM et conduit ensuite à une évolution spontanément favorable à un mois.

b. La teicoplanine

Autre glycopeptide utilisé pour le traitement des infections à *Staphylocoque aureus* méticilline résistant, la teicoplanine est responsable de DRESS (125). Ainsi la description d'un cas de DRESS qui se développe lors du traitement d'une infection staphylococcique dans les suites d'une chirurgie auriculaire. La teicoplanine puis la vancomycine sont utilisées pour contrôler l'infection. Les deux antibiotiques sont étudiés par des tests de stimulation lymphocytaire et les deux sont positifs. Dans ce cas, le même score d'imputabilité est attribué aux deux antibiotiques et ils sont contre-indiqués chez ce patient.

c. La minocycline

Antibiotique réputé comme sûr et utilisé de longue date, la minocycline est aussi décrite comme inductrice de DRESS (34, 56).

Les tableaux comportent des atteintes viscérales hépatiques et rénales, et plusieurs cas d'atteintes myocardiques ou respiratoires sévères et parfois létales, sont décrits. Ces deux symptômes du DRESS, qui peuvent survenir avant les signes cutanés, en font sa gravité. Cette gravité peut être immédiate, avec une détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation invasive (34), ou différée avec une d'insuffisance cardiaque chronique séquellaire (56).

Il semble que la minocycline, utilisée comme anti-acnéique, soit plus à risque d'induire un DRESS dans les populations de phototypes V et VI. Dans la population de couleur noire, le métabolisme de la minocycline semble différent avec une accumulation plus longue du produit et de ses dérivés, favorisant la survenue du DRESS. Cette situation est relatée dans une publication de 2008 qui concerne 9 cas de DRESS induits par la minocycline (126). Dans cette analyse rétrospective, les prélèvements plasmatiques et/ou cutanés analysés révèlent la

présence de minocycline jusqu'à 17 mois après l'arrêt du médicament, alors qu'en 4 jours, elle devrait être indétectable. Cette étude est menée dans une population avec des phototypes V et VI. Deux hypothèses concernant le mécanisme sont avancées et sont peut-être associées: le complexe médicament-mélanine est plus stable chez les patients avec ces phototypes, conduisant à une durée de vie plus longue ; les mécanismes de détoxification, notamment le mécanisme du cytochrome p450, sont moins efficaces dans ces populations favorisant la toxicité des métabolites. Bien que publié en 2006, période à partir de laquelle les réactivations virales sont mises au devant de la physiopathologie, il n'est pas fait état de ces dernières. Dans les populations de phototypes V et VI, les réactivations virales sont-elles plus fréquentes au point d'engendrer plus de cas de DRESS induit par la minocycline ?

Quoiqu'il en soit, ce nombre plus fréquent de DRESS liés la minocycline dans les patients de phototypes V et VI conduit, en prévention primaire, à déconseiller la minocycline comme anti-acnéique dans la population d'origine africaine (56).

Comme pour tout médicament, le rapport bénéfice-risque est à évaluer avant la prescription de minocycline. Réputé comme un traitement, efficace et sûr, de l'acné, il faut connaître ces cas de DRESS induit par la minocycline, et notamment cette complication cardiaque tardive avec insuffisance cardiaque séquellaire. Les polyneuropathies de réanimation qui découlent de plusieurs semaines de prise en charge, notamment si une ventilation mécanique est nécessaire, sont aussi une complication du DRESS allongeant la durée d'évolution et d'hospitalisation (34). Prescrit souvent à visée esthétique chez des sujets jeunes sans aucune comorbidité jusque là le plus souvent, il faut mesurer le bénéfice-risques et envisager les alternatives thérapeutiques. La doxycycline, moins incriminée dans des réactions sévères, devrait être préférée, notamment dans les populations aux phototypes V et VI (56).

d. La doxycycline

Depuis l'autorisation d'utilisation de la doxycycline dans la prévention anti palustre, le nombre d'effets indésirables décrits avec ce produit tend à augmenter. Des DRESS induits par la doxycycline sont décrits (127, 128), notamment un cas avec une insuffisance respiratoire aiguë nécessitant une assistance ventilatoire invasive (128). L'alternative thérapeutique qui consistait en l'utilisation de la doxycycline plutôt que la minocycline, notamment dans les populations africaines, devient discutable. Dans la crainte de réactions croisées, comme dans les DRESS liés aux antiépileptiques aromatiques, un DRESS avec une tétracycline semble contre-indiquer formellement l'usage des autres cyclines, que ce soit à visée dermatologique ou à visée anti-palustre.

e. Le cotrimoxazole

Plusieurs cas de DRESS induits par le cotrimoxazole sont décrits (13, 36, 39, 115, 129), notamment avec des réactivations de HHV6.

Le cotrimoxazole étant une association de trimethoprim et de sulfamethoxazole, ces cas de DRESS ne sont pas surprenants. Le sulfamethoxazole est un dérivé des sulfamides et les sulfamides sont impliqués dans d'autres cas de DRESS.

Une publication de 2007 fait état d'un cas « atypique » de DRESS lié au cotrimoxazole (39). Il s'agit d'un DRESS avec ascension des anticorps de la famille des paramyxovirus, et plus particulièrement le virus des oreillons et le virus *parainfluenza*. Ce DRESS se manifeste chez un homme de 61 ans atteint d'une sclérodermie et d'une pneumopathie interstitielle chronique. Le cotrimoxazole est initié en prévention des pathologies opportunistes respiratoires, sachant qu'une corticothérapie et un traitement par cyclophosphamide sont aussi entrepris depuis plusieurs semaines. A 3 semaines de l'introduction de l'antibiotique, hyperthermie, érythrodermie et aggravation de la dyspnée se développent avec biologiquement une hyperéosinophilie majeure et des lymphocytes hyperbasophiles. Le diagnostic de DRESS induit par le cotrimoxazole est fortement suspecté. Ce cas est « atypique » par les réactivations virales mises à jour et l'évolution sous cyclophosphamide.

f. La ceftriaxone

Un cas de DRESS induit par la ceftriaxone est publié en 2006 (130). Il s'agit du premier cas décrit. Traité par ceftriaxone, le patient présente, plus de 3 semaines après l'introduction de l'antibiotique et alors que ce dernier est interrompu depuis 72 heures, un tableau évocateur d'un DRESS. Fièvre, céphalées, éruption cutanée avec œdème facial puis desquamation généralisée sont présents ; biologiquement hyperleucocytose avec hyperéosinophilie et lymphocytes hyperbasophiles sont signalés. L'évolution après corticothérapie orale est rapidement favorable.

Il s'agissait du seul cas retrouvé dans la littérature jusqu'en 2010 où une seconde publication fait état d'un de DRESS chez un patient polymédiqué (65). Ce patient reçoit d'autres molécules déjà incriminées dans des DRESS, et notamment un antiépileptique aromatique. C'est le test de transformation lymphocytaire, avec un index de stimulation très positif pour l'antibiotique qui établit le diagnostic de DRESS induit par la ceftriaxone.

g. Les carbapenems

Parmi les antibiotiques incriminés dans des DRESS, ceux de la classe des carbapenems le sont depuis une publication de 2010 (66). La preuve est faite sur des tests de transformation

lymphocytaire chez un patient polymédiqué pour un lymphome du manteau et ses complications. Cet homme, immunodéprimé par son traitement chimiothérapique, développe un érythème fébrile avec polyadénopathies, hépatite biologique et présence de lymphocytes hyperbasophiles. Des virémies positives pour HHV 6 et le CMV sont signalées. Dans ce cas, impossible de déterminer si la présence de HHV6 et du CMV est due à la prise du médicament incriminé et/ou à l'immunodépression liée à la corticothérapie initiée en traitement de l'éruption cutanée et/ou à l'immunodépression liée aux divers traitements chimiothérapiques du malade. Le diagnostic retenu est celui d'une réaction cutanée sévère liée aux médicaments mais la polymédication empêche, initialement, de trouver la molécule incriminée. Ce sont les tests de transformation lymphocytaire qui affirmeront le diagnostic ; incriminant pour la première fois les antibiotiques de la classe des carbapénems avec l'imipénem et le méropénem.

h. Le céfixime

Cet antibiotique est incriminé dans un cas de DRESS précédemment décrit (13). Il s'agit d'un cas pédiatrique de DRESS au cours d'une hépatite A. Deux molécules sont suspectées dans ce DRESS : le cotrimoxazole, qu'avait déjà reçu l'enfant par le passé, ou le céfixime. Dans ce cas très sévère, il n'y a pas de test cutané ou de test de transformation lymphocytaire permettant de poser un diagnostic de certitude et les deux antibiotiques sont définitivement contre-indiqués chez l'enfant.

i. L'éthambutol

Cet antituberculeux est incriminé dans un DRESS (55). La patiente de 29 ans est traitée pour une suspicion de tuberculose pulmonaire par quadrithérapie. Elle reçoit pour une gonalgie du célécoxib qui sera lui aussi mis en cause par les tests cutanés. Les autres antibiotiques utilisés dans cette première ligne antituberculeuse – isoniazide, pyrazinamide et rifampicine - sont écartés des médicaments potentiellement inducteurs. L'éthambutol est, par contre, positif aux tests cutanés. Bien que l'imputabilité de l'éthambutol dans ce cas de DRESS soit moins forte que celle l'anti-inflammatoire, par la positivité des tests cutanés, cette molécule est incriminée et contre-indiquée chez cette patiente.

j. La céfadroxil

La céfadroxil, céphalosporine de première génération, est incriminée dans un DRESS publié en 2007 (131). L'antibiotique est administré pour une ostéomyélite survenant dans les suites d'une chirurgie orthopédique. Le DRESS se développe après 8 semaines d'utilisation de

l'antibiotique avec éruption cutanée, fièvre, hyperéosinophilie, perturbations hépatiques et rénales. L'imputabilité de la céfadroxil sera confirmée à distance de l'épisode aigu par des tests cutanés qui sont positifs.

k. La pipéracilline-tazobactam, la télithromycine, le métronidazole

Ces antibiotiques sont également cités ou recensés dans diverses publications comme potentiellement responsables de DRESS (7, 65,).

3. Les antifongiques et anti-lépreux

Le dapson est utilisé dans le traitement de la lèpre (en association avec un autre anti-infectieux comme la rifampicine) ou dans le traitement des polychondrites atrophiantes, de certaines dermatoses à médiation neutrophilique, des dermatoses bulleuses auto-immunes, ou dans le lupus bulleux. Le dapson est décrit comme ayant induit des DRESS (30, 31, 90, 99). Il s'agit d'un des premiers médicaments, hors les antiépileptiques aromatiques, décrit comme induisant un DRESS.

Le terbinafine, antimycotique utilisé dans le traitement des onychomycoses et surtout des dermatophyties et des candidoses cutanées étendues, est décrit comme responsable d'un DRESS(102). L'évolution de ce cas est marquée par une péritonite sur perforation digestive avec iléite à CMV.

4. Les antiparasitaires

L'antimoniote de méglumine, traitement de la leishmaniose cutanéomuqueuse et de la leishmaniose viscérale, est décrit dans un DRESS en 2009 (132). Il s'agit d'un français ayant voyagé pendant deux mois en Bolivie et présentant une leishmaniose cutanéomuqueuse. C'est le premier cas décrit avec ce type de médicament. Toutefois, le suivi biologique étant moindre en pays endémique et les autres causes d'hyperéosinophilie en zone parasitaire étant nombreuses, les cas sont peut-être sous-estimés par non reconnaissance. Il est indispensable connaître ce risque, qui contre indique alors définitivement toutes prises d'antimoniote pentavalent.

La chloroquine est décrite dans des DRESS (157). Le premier cas de DRESS est décrit par une équipe nancéenne chez un homme de 45 ans prenant en prévention anti palustre chloroquine et proguanil. Il présente un DRESS comportant fièvre, éruption bulleuse, troubles digestifs avec dysphagie, épigastalgies et diarrhées, pneumopathie interstitielle. Des tests cutanés permettent de mettre en cause la chloroquine avec des patch- test positifs alors que la

proguanil ne provoque pas de réaction. Chez ce patient, tous les dérivés de la quinine sont définitivement contre-indiqués.

5. Les antiviraux

Les réactions médicamenteuses graves chez des patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine sont plus nombreuses. Des cas de DRESS sont décrits pour l'abacavir, le névirapine, le zalcitabine, l'efavirenz.

- ❖ Pour l'abacavir, la prévalence du DRESS chez les patients traités par cette molécule est de 5 à 8%, ce qui est considérable (22, 24). Ces tableaux sont souvent d'intensité importante avec de sévères atteintes viscérales hépatiques, rénales, cérébrales, péricardiques et pulmonaires qui font toute la gravité chez ces patients déjà fragilisés (18, 133). Des caractéristiques spécifiques à cette molécule semblent se manifester : le délai d'apparition des premiers symptômes est relativement court puisque la moyenne est à 9 jours ; à l'arrêt du médicament, l'éruption cutanée peut régresser en moins de 72 heures ; une réexposition à la molécule expose à des hypotensions sévères voire à des morts subites.

L'abacavir est une des molécules qui a permis de mettre en avant le déterminisme génétique du DRESS : la présence de l'allèle HLA B*5701 peut favoriser la survenue du DRESS chez les patients traités avec l'abacavir pour leur séropositivité HIV (22). L'hypothèse d'un déterminisme génétique dans le développement du DRESS lié à l'abacavir est soulevée face à la constatation d'un nombre de cas moins élevé dans les populations asiatiques et d'origine africaine. Si ce gène est nécessaire, il n'est pas suffisant au développement du DRESS et d'autres cofacteurs sont associés (23). Quoiqu'il en soit, avant toute prescription d'abacavir, il est désormais indispensable de réaliser ce typage HLA et de s'assurer de l'absence de l'allèle HLA B*5701 (23, 24).

- ❖ Le DRESS induit par le névirapine survient chez 5% des patients traités par cette molécule. Pour ce traitement aussi, des recherches pharmacogénétiques sont menées. Elles révèlent qu'il existe plusieurs chemins immunologiques et génétiques conduisant au développement du DRESS (24). Ces constatations révèlent qu'il y a des différences génétiques dans le métabolisme des médicaments et dans les voies de détoxification. De plus, le taux de CD4+ semble intervenir dans le développement du DRESS, limitant le risque quand ce taux est faible. Plusieurs haplotypes à risque ont été mis en évidence, selon l'origine ethnique des patients : HLA-DRB1*0101 et population ouest

australienne, HLA-B*1401 et HLA-Cw8 en Sardaigne, HLA-Cw8 dans la population japonaise et HLA-B35*05 chez les patients d'origine thaïlandaise.

❖ Le zalcitabine et l'efavirenz (134, 135) sont aussi impliqués dans des DRESS.

6. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

a. La phénylbutazone

Si les réactions cutanées dites bénignes sont nombreuses, à savoir 4%, avec ce médicament, la littérature signale de rares cas de réactions cutanées sévères à la phénylbutazone dont des DRESS (49, 136). Les 2 cas décrits comprennent une atteinte hépatique sévère avec cytolysse et cholestase dont un avec ictère cholestatique qui nécessitera une corticothérapie par voie générale. L'évolution de ces 2 cas se fera vers une résolution complète des troubles.

b. La sulfasalazine

La sulfasalazine est une association entre de la sulfapyridine (qui est un sulfamide) et de l'acide 5-aminosalicylique (137). (Figure 13)

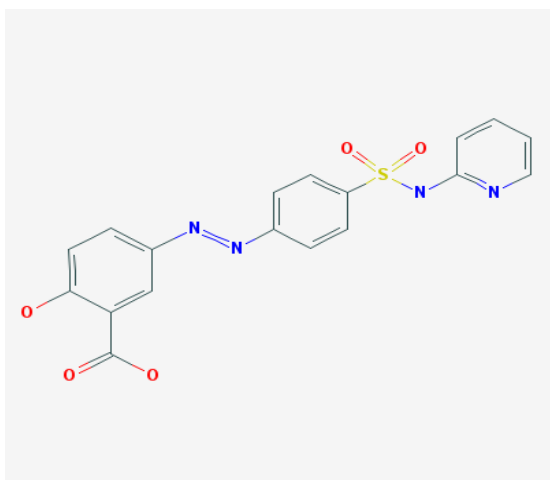


Figure 13 : structure chimique de la sulfasalazine.

Cette thérapeutique est utilisée en traitement de fond dans la polyarthrite rhumatoïde, la rectocolite hémorragique (RCH) et la spondylarthrite ankylosante (SPA). Les cas de DRESS rapportés à la sulfasalazine sont probablement à rattacher à la sulfapyridine contenue dans le médicament. Cette hypothèse est illustrée par le cas d'un patient atteint d'une RCH et d'une SPA. Il prend, en traitement de fond pour sa pathologie digestive, depuis de longues années, de l'acide 5-aminosalicylique avec une bonne tolérance. Le relais par de la sulfasalazine pour contrôler des douleurs articulaires en rapport avec la SPA, conduit à un DRESS dans le mois

suivant l'introduction du médicament. C'est bien la sulfapyridine qui est la molécule responsable du DRESS et non l'acide 5-aminosalicylique (138).

Les descriptions de DRESS induits par la sulfasalazine sont nombreuses dans la littérature (81, 97, 100, 101, 119, 137, 138, 139, 140, 141, 142). L'utilisation plus fréquente de ce médicament, notamment dans les pathologies rhumatismales, est source des nombres croissants de cas.

Un cas pédiatrique est décrit chez une fillette atteinte d'une cholangite sclérosante primitive et qui présente une colite inflammatoire (17). Sous traitement par sulfasalazine, elle développe un DRESS avec une hyperéosinophilie importante et une aggravation de ses perturbations hépatiques préalables. L'évolution est favorable à l'arrêt de la sulfasalazine et la maladie digestive contrôlée sous acide 5-aminosalicylique.

Un cas de DRESS induit par la sulfasalazine décrit en 2009 interroge sur la molécule incriminée : sulfasalazine ou méthotrexate (97) ? Le tableau clinico-biologique est celui d'un DRESS. Au regard des dates d'introduction des molécules, c'est la sulfasalazine qui semble le médicament inducteur et non le méthotrexate. Toutefois, des tests de réintroduction médicamenteuse sont proposés et ce sera la réintroduction du méthotrexate qui causera la résurgence des symptômes alors que la sulfasalazine, qui a été réintroduite auparavant, n'a pas provoqué de symptomatologie. Le diagnostic finalement retenu, puisque le délai d'introduction du méthotrexate par rapport à l'apparition des symptômes est trop court, est celui de DRESS induit par la sulfasalazine avec comme amplificateur la prise simultanée de méthotrexate. Une interrogation persiste sur le méthotrexate, responsable du DRESS, puisque certaines publications donnent une exposition minimum d'une semaine avant l'apparition des symptômes... (10)

c. L'aspirine

Un cas de DRESS induit par l'aspirine est décrit au cours d'un traitement pour la maladie de Kawasaki (143). L'aspirine et les immunoglobulines administrées par voie intraveineuse sont le traitement de la maladie de Kawasaki. L'aspirine y est utilisée pour son action anti-inflammatoire, antipyrétique et anti-thrombotique. Le patient développe un tableau de DRESS alors qu'il a été traité 4 semaines auparavant pour cette maladie de Kawasaki. Le tableau clinique et biologique est concordant avec un DRESS : une atteinte hépatique cytolytique sévère et une réactivation de HHV6. Ce sont les tests cutanés et les tests de transformation lymphocytaire qui confirment que c'est l'aspirine le médicament induisant le DRESS. Les tests cutanés à l'aspirine et les tests de transformation lymphocytaire à l'aspirine sont les seuls

positifs, alors que sont testés l'aspirine, l'amoxicilline, la carbocystéine, et les immunoglobulines.

d. Le célécoxib

Le célécoxib est incriminé dans un cas sévère de DRESS (55). Associé, dans ce cas clinique, à des thérapeutiques antituberculeuses, c'est cette molécule anti-inflammatoire qui semble responsable du DRESS. Ce cas est particulièrement sévère avec un tableau de polymyosite responsable d'une atteinte respiratoire, nécessitant une ventilation mécanique de plusieurs semaines. Le rôle du célécoxib est mis en avant par des tests cutanés. Sa place centrale dans le DRESS semble s'expliquer par sa nature biochimique, avec un composé sulfone déjà trouvé dans d'autres médicaments incriminés dans des cas de DRESS.

e. L'ibuprofène

Plusieurs cas de DRESS induits par l'ibuprofène sont publiés (144, 145). Même prise ponctuellement pour des migraines, cette molécule peut être responsable d'un DRESS, comme chez cette jeune femme qui présente un DRESS sévère dans ses atteintes hépatique et rénale, alors même que le traitement incriminé est déjà interrompu et une corticothérapie débutée (145).

f. Le diclofénac, l'indométacine

Ces deux molécules sont également recensées dans des cas de DRESS (11, 46, 106).

7. Les médicaments cardiotropes

a. Les bêtabloquants.

Parmi les bêtabloquants, le bisoprolol est recensé dans les médicaments potentiellement inducteurs de DRESS (146).

b. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Parmi les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, le captopril et le lisinopril sont incriminés dans des DRESS (146, 98).

Le captopril est cité en 2003 dans un DRESS(146). La patiente bénéficie de deux molécules à visée cardiaque : un bêtabloquant avec le bisoprolol et un inhibiteur de l'enzyme de conversion avec le captopril. Elle développe un DRESS avec hépatite et insuffisance rénale. Une réactivation de HHV6 est mise en évidence. Malgré une prise en charge en unité de soins intensifs, la patiente décède, après 15 jours d'évolution, des suites de l'insuffisance rénale et

de l'insuffisance cardiaque. Le décès de la patiente empêche les explorations à visée diagnostique pour prouver la molécule inductrice.

Un cas de DRESS lié au lisinopril est cité dans une publication de 2010 où l'on étudie le rôle de l'amoxicilline dans l'évolution du DRESS et notamment sur la réplication de HHV 6 in vitro (98).

c. La spironolactone

En 2004, un cas de DRESS sévère à la spironolactone est décrit chez un patient polymédiqué (63). Le tableau clinico-biologique comporte une atteinte hépatique majeure avec hépatite cytolytique, cholestatique ictérique et troubles de la coagulation, une atteinte pancréatique avec stéatorrhée, une acidose métabolique, une insuffisance rénale, en plus de l'atteinte cutanée prurigineuse et fébrile et de l'hyperéosinophilie. Ce sont des tests cutanés qui permettent d'établir le diagnostic de DRESS induit par la spironolactone chez ce patient qui a débuté en même temps d'autres traitements plus connus pour induire des DRESS, comme l'allopurinol (63).

8. D'autres molécules incriminées dans des DRESS

a. L'allopurinol

Dès l'utilisation de l'allopurinol en 1963 comme hypo-uricémiant, des cas de syndrome d'hypersensibilité sont décrits qui serait nommé désormais DRESS induits par l'allopurinol. C'est pour partie avec ce produit qu'a été établie « la théorie des métabolites » concernant la physiopathologie. L'allopurinol se dégrade en oxypurinol, dont l'élimination rénale est plus lente. L'excès d'oxypurinol conduit aux dommages tissulaires via une réponse immunitaire à médiation cellulaire, avec production d'anticorps dirigés contre certains composants tissulaires.

Dans une étude rétrospective menée sur 60 cas de DRESS à Taïwan entre 1998 et 2008, 19 DRESS liés l'allopurinol sont relevés (21). Il semble que ce tableau ait quelques caractéristiques propres :

- le délai d'apparition des symptômes est en moyenne plus long qu'avec les autres molécules,
- la persistance de l'éruption cutanée, après l'arrêt de l'allopurinol est plus longue,
- l'insuffisance rénale préexistante et l'atteinte rénale au cours du tableau est plus fréquente.

L'insuffisance rénale semblant être un facteur de risque au développement d'effets indésirables, des recommandations posologiques sont établies en fonction de la clairance de la créatinine : 100 mg d'allopurinol tous les 3 jours pour les patients avec 0 ml/mn de clairance, 100 mg tous les 2 jours pour 10 ml/mn, 100 mg quotidiennement pour une clairance à 20 ml/mn, 150 mg/j pour une clairance à 40ml/mn, 200 mg/j pour une clairance à 60ml/mn, 250 mg/j pour 80ml/mn, 300mg/j pour une clairance à 100ml/mn, 350 mg/ pour 120ml/mn et 400 mg pour une clairance à 140ml/mn. Une étude plus vaste, puisque concernant 120 patients, est menée et ne confirme pas ces recommandations (147). Elle est moins insistante sur le rôle de l'insuffisance rénale. Chez les patients pour lesquels l'indication de traitement est certaine, les effets indésirables sévères (puisque conduisant à une hospitalisation), sont les mêmes qu'il y ait ou non respect des adaptations de doses en fonction de la clairance de la créatinine. Dans cette publication, la proposition est celle du respect strict de l'indication de l'allopurinol et d'une éventuelle augmentation progressive de dose en cas de non efficacité..

Sont décrits comme facteurs favorisant une réaction grave à l'allopurinol : une insuffisance rénale connue, l'utilisation concomitante de diurétiques, notamment thiazidiques et la prescription de l'allopurinol chez des patients ayant une hyper-uricémie asymptomatique (21, 92, 93, 94, 147).

b. Les médicaments psychotropes

Des médicaments psychotropes, comme le lithium, la fluoxétine ou l'aripiprazole sont impliqués dans un DRESS (51). Dans cette situation, aucun test cutané ou test de transformation lymphocytaire ne sera réalisé pour révéler le médicament responsable du DRESS (51). A la lecture du cas, le lithium, qui est introduit 4 semaines auparavant, et l'aripiprazole, dont le dosage est augmenté 4 semaines avant le développement du DRESS, sont les 2 molécules avec l'imputabilité la plus forte. C'est dans ce cas qu'est décrit le rôle de la caféine comme un possible amplificateur de la réaction avec une forte consommation.

c. L'atorvastatine

Le premier cas de DRESS induit par l'atorvastatine est décrit en 2009 (148). Ce traitement est utilisé en prévention primaire de l'hypercholestérolémie, après inefficacité ou insuffisance des mesures hygiéno-diététiques, ou en prévention primaire et secondaire du risque coronaire et/ou cérébro-vasculaire chez les patients à risques cardio-vasculaires, avec ou sans hyperlipidémie associée. Le cas survient 6 semaines après l'introduction de ce médicament pour une hypertriglycémie ; il s'agit de la seule modification thérapeutique récente chez cette femme traitée pour une hypertension artérielle et un diabète de type 2. Le tableau

comporte une éruption avec un œdème facial, une atteinte de la muqueuse buccale, une hyperthermie, des polyarthralgies, des polyadénopathies, des troubles digestifs en rapport avec une cholestase anictérique sans cytolyse, une hyperéosinophilie majeure. Les effets indésirables les plus connus des statines sont la rhabdomyolyse et les perturbations hépatiques. Dermatologiquement, sont décrites, avec l'atorvastatine, des réactions bénignes (urticaire, prurit, dermographisme, phototoxicité, érythème maculo-papuleux) ou des réactions cutanées auto-immunes (lupus induit ou dermatomyosite) ou des réactions cutanées sévères (nécrolyse épidermique toxique). Il s'agit de la première description d'un DRESS lié à l'atorvastatine.

d. L'ésoméprazole

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) sont connus pour donner des réactions cutanées bénignes de type éruption maculo-papuleuse, urticaire, prurit. Des réactions cutanées sévères allant, de l'érythrodermie au syndrome de Lyell, sont exceptionnellement décrites.

Un DRESS induit par l'ésoméprazole est décrit chez une patiente polymédiquée, après le traitement chirurgical d'un glioblastome temporal (149). Des antiépileptiques, un IPP (ésoméprazole), un hypnotique et un antibiotique (triméthoprim sulfaméthoxazole) sont introduits à la même date. Au 30^{ème} jour, la patiente développe un érythème généralisé prurigineux faisant suspecter une réaction cutanée aux antiépileptiques. Le valproate de sodium est interrompu. L'évolution est légèrement favorable sous corticothérapie locale. A J50, la patiente présente une érythrodermie, une hyperthermie et une atteinte des muqueuses avec chéilite. Une corticothérapie orale est introduite mais les médicaments (IPP, hypnotique et antibiotique) sont poursuivis. Au deuxième mois, elle développe une troisième poussée dermatologique alors qu'elle est encore traitée avec 20mg/j de prednisone. Une hyperéosinophilie et des perturbations hépatiques s'y associent. Un DRESS est suspecté et tous les médicaments sont interrompus, hormis les dermocorticoïdes et les corticoïdes oraux. A 4 mois, des tests cutanés sont réalisés et seul le test à l'ésoméprazole est positif. Les IPP sont testés un mois plus tard avec l'ésoméprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole. Les tests sont tous positifs sauf celui du rabéprazole, tendant à montrer qu'il y a un effet de classe. A la soixantième heure de ce test, la patiente présente un œdème facial, avec desquamation secondaire sans perturbation biologique.

L'ésoméprazole est décrit comme inducteur possible de DRESS, avec un probable effet de classe pour l'ensemble des IPP. La discrète réactivation de la symptomatologie lors des tests cutanés confirme la nécessité d'une extrême prudence dans les tests allergologiques pour ces réactions cutanées graves.

e. Le télaprévir

Le télaprévir, est une antiprotéase utilisée en association avec la ribavirine et le peg-interféron-alpha 2a dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1. Cette molécule, qui vient d'être commercialisée, est responsable de nombreuses réactions cutanées, plus ou moins sévères, conduisant parfois à l'interruption du traitement.

Un premier cas de DRESS est décrit en 2010 (150). Il s'agit d'une patiente intégrée dans une étude de phase 3 comparant un traitement associant télaprévir-interféron à un traitement associant télaprévir-interféron-ribavirine. A 6 semaines de l'introduction du télaprévir, elle développe une éruption cutanée fébrile, avec des œdèmes du visage et de la paume des mains, des arthralgies, des myalgies, une dyspnée, des polyadénopathies, une hyperéosinophilie, et une aggravation des perturbations hépatiques connues. Le diagnostic de DRESS induit par le télaprévir est posé. Le traitement comporte une corticothérapie locale et orale. L'ensemble des troubles est corrigé à un mois de l'arrêt de la molécule.

Les réactions cutanées étant nombreuses avec ce traitement, il faut s'interroger sur d'autres cas de DRESS qui peuvent avoir été sous diagnostiqués auparavant. Cette nouvelle molécule, prometteuse dans le traitement de certaines hépatites C chroniques, est étroitement surveillée et toute éruption cutanée, même modérée, doit conduire à un bilan clinique et biologique complet pour ne pas méconnaître un cas de DRESS.

f. L'imatinib

L'imatinib est décrit dans plusieurs cas de DRESS (151, 152). Cet inhibiteur de l'activité tyrosine kinase est utilisé dans le traitement des leucémies myéloïdes chroniques à chromosome Philadelphie positif et dans certaines tumeurs stromales gastro-intestinales de l'adulte.

Le premier cas de DRESS est décrit dès 2003 et publié en 2006 (151).

Une seconde publication a lieu en 2008 : la patiente présente un DRESS dont l'imputabilité est rapportée soit à l'allopurinol soit à l'imatinib. L'aggravation de sa LMC et la description plus fréquente de DRESS induits par l'allopurinol, conduisent à la réintroduction de l'imatinib. En 12 heures, la patiente réinduit son DRESS, faisant de l'imatinib la cause très probable de ce tableau clinico-biologique.

g. L'hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine est décrit dans plusieurs cas de DRESS (153, 154).

Cet antipaludéen est largement utilisé en rhumatologie pour le traitement des polyarthrites séronégatives et des lupus érythémateux systémiques. Le cas premier cas de DRESS décrit

survient dans ce contexte, 15 jours après l'introduction du médicament (153). Il s'agit d'une éruption généralisée prurigineuse, secondairement fébrile, avec un œdème de la face, avec une hyperéosinophilie, une protéinurie sans insuffisance rénale et une atteinte hépatique. Le diagnostic de DRESS induit par l'hydroxychloroquine est retenu.

Il s'agit du premier cas, mais une sous-évaluation du diagnostic est possible. Les réactions cutanées étant connues avec cette molécule, les patients sont informés du risque et de la nécessité d'interrompre le traitement dans ce cas. Un bilan biologique et un examen clinique complet n'est pas réalisé systématiquement faisant peut-être ignorer des cas de DRESS. Par ailleurs, le DRESS peut mimer une poussée de lupus, sous-estimant aussi le nombre de cas de DRESS.

h. La quinine et la thiamine

On décrit un cas de DRESS induit par thiamine et quinine (155). La patiente est une femme de 23 ans prenant ce médicament pour des crampes musculaires nocturnes. Le tableau clinique et biologique est caractéristique avec des atteintes hépatiques cytolytiques et rénales sévères ainsi qu'une réactivation de HHV6. Le médicament inducteur ne sera découvert que tardivement puisque la patiente, malgré un interrogatoire systématique, n'a pas d'emblée signalé cette prise médicamenteuse.

i. Le ranélate de strontium

Commercialisé depuis 2004 en Europe et depuis 2006 en France, le ranélate de strontium est utilisé dans le traitement de l'ostéoporose post-ménopausique. Cette molécule agit en augmentant la fabrication et en diminuant la résorption du tissu osseux. Il a ainsi pour objectif de diminuer le risque de fracture vertébrale et de fracture des hanches.

Rapidement après sa commercialisation, des cas de DRESS induit par le ranélate de strontium sont décrits et deux cas s'avèrent mortels (157). Les formes graves comportent hépatite fulminante et néphropathie tubulo-interstitielle.

Cet effet indésirable du médicament est inscrit sur le résumé des caractéristiques du produit et une large information est diffusée aux professionnels de santé.

j. Le léflunomide

Le léflunomide est indiqué comme traitement dans la polyarthrite rhumatoïde ou dans le rhumatisme psoriasique.

Une publication de 2011 fait état d'un cas mortel de DRESS induit par le léflunomide (103). La patiente de 70 ans, traitée depuis quatre semaines pour un rhumatisme psoriasique,

présente une éruption maculo-papuleuse fébrile sur le tronc et les membres, des polyadénopathies, une dysphagie et des épisodes de diarrhée profus. Biologiquement, une anémie, une thrombopénie et une insuffisance rénale avec hématurie et protéinurie sont décrites. Une réactivation de HHV 6 est mise en évidence. Les explorations digestives montrent une érosion complète des muqueuses œsophagienne et colique. L'histologie révèle un infiltrat lymphocytaire sans granulome ni éosinophile. A 15 jours d'évolution du DRESS, la patiente développe un syndrome d'activation macrophagique et décède d'une hémorragie digestive massive.

k. Mitoxantrone

La mitoxantrone, utilisée en traitement d'une sclérose en plaques dans ce cas, est décrite comme inductrice d'un DRESS à cette molécule (158). Cette description a lieu chez une femme caucasienne de 44 ans présentant une forme progressive de sclérose en plaques, en échappement après deux années de traitement par bêta-interféron. Elle est traitée par du baclofène, du piracétam et de la mitoxantrone en administration intraveineuse toutes les 4 semaines. Après 8 semaines de traitement avec les 2 dernières molécules, la patiente développe un DRESS avec principalement un tableau d'hépatite cholestatique ictérique. Ce sont les tests cutanés, réalisés à 6 mois de la phase initiale, qui permettent d'imputer ce cas à la mitoxantrone et non au piracétam introduit à la même date.

l. Propylthiouracil

Le propylthiouracil, antithyroïdien de synthèse, est utilisé pour le traitement des hyperthyroïdies.

Depuis 2010, ce médicament est sur la liste des molécules ayant induit un DRESS (159).

Un cas de DRESS induit par le propylthiouracil est publié chez une femme atteinte d'une maladie de Basedow en période post-partum. Polymédiquée avec notamment un traitement bétabloquant, ce sont les tests cutanés qui permettent de faire le diagnostic.

m. Méthotrexate

Un doute est porté sur cette molécule dans la description d'un DRESS chez un patient traité avec de la sulfasalazine, du diclofénac et du méthotrexate (97). La réintroduction de cette molécule est responsable de la résurgence d'une partie des symptômes. Le temps d'exposition à la molécule avant l'apparition des symptômes semble insuffisant pour le considérer comme inducteur du DRESS. Toutefois, si on intègre le délai plus court décrit par certains auteurs, le

méthotrexate pourrait être responsable de ce cas de DRESS. Le doute subsiste ; au minimum, cette molécule a eu un rôle d'amplificateur dans le développement des symptômes.

n. Le chlorambucil

Le chlorambucil, utilisé dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique, est décrit dans un cas de DRESS (160). Il s'agit d'un cas avec une insuffisance rénale sévère et une lente amélioration à l'arrêt de la molécule et après une corticothérapie.

o. Les produits de contraste iodés

Les effets indésirables les plus connus et les plus fréquents des produits de contraste iodés (PCI) sont des réactions immédiates ou légèrement différées à l'injection.

On décrit plusieurs cas de DRESS induits par les PCI, notamment un cas de DRESS induit par le sodium meglumine ioxitalamate (161). Une première coronarographie se déroule sans effet indésirable. Une coronarographie de contrôle 7 mois plus tard conduit à un tableau brutal d'éruption cutanée fébrile avec une hyperéosinophilie, et une insuffisance rénale aiguë. Le diagnostic de DRESS est établi. La molécule suspectée est le sodium meglumine ioxitalamate car les médicaments cardiotropes sont prescrits depuis plusieurs mois, sans modification récente. La fulgurance du tableau est expliquée par la réexposition au produit et un premier épisode non diagnostiqué car paucisymptomatique. Des tests cutanés réalisés à distance de l'épisode aigu révèlent une positivité pour le produit de contraste iodé. D'autres cas sont décrits avec différents produits de contraste iodés et des phénomènes de réactivité croisée.

p. Un médicament homéopathique

Une publication est trouvée faisant état d'un DRESS avec insuffisance respiratoire aiguë quasi asymptomatique pour un médicament homéopathique (162). Le produit incriminé est le SEDATIF PC^R mais l'imputabilité du produit est faible. Aucune autre prise médicamenteuse n'est retrouvée à l'interrogatoire de la patiente, de la famille ou du médecin traitant. Ce cas illustre la nécessité d'un interrogatoire précis sur les prises médicamenteuses pour identifier la molécule incriminée dans une réaction cutanée grave.

q. Mercaptopurine, Clomipramine, Fluindione, Bupropion, Erythropoïétine alpha

Ces molécules sont citées dans des études rétrospectives comme ayant induit des cas de DRESS (29, 42, 46).

IV. DISCUSSION

Le cas de DRESS induit par la sulfasalazine constaté dans le service de médecine de l'hôpital de Bar le Duc peut être considéré sur certains aspects, notamment cliniques, comme un DRESS typique. D'autres éléments, principalement biologiques et surtout virologiques, le sont moins ou sont incomplets. La déclaration de pharmacovigilance réalisée confirme l'imputabilité de la sulfasalazine.

Cliniquement, notre DRESS comprend des éléments classiquement décrits dans les 2 articles qui font référence en matière de description clinique, c'est à dire les publications de Begon E. et al, « *Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)* » (1) et de Boquet H. et al, « *Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS)* » (6) :

- ✓ La fièvre, qui est le premier symptôme du tableau clinique, survient 16 jours après l'introduction du médicament inducteur, à savoir la sulfasalazine.
Le délai d'exposition minimum est respecté.
- ✓ L'atteinte cutanée est classique : éruption maculo-papuleuse sur le tronc, puis généralisée, et enfin érythrodermie avec évolution vers d'importantes desquamations.
- ✓ Malgré l'arrêt, dès la toxidermie suspectée, de tous les médicaments, hormis la ceftriaxone qui est poursuivie au-delà de J 3, des symptômes nouveaux sont notés. La poursuite de l'évolutivité des symptômes malgré l'arrêt de la molécule inductrice de la toxidermie est caractéristique du DRESS.
- ✓ La présence de polyadénopathies diffuses et d'une splénomégalie font partie des critères diagnostiques.
- ✓ Un prurit généralisé, un œdème du visage et de tous les tissus sous-cutanés, et une atteinte des muqueuses sont classiquement signalés.
- ✓ L'atteinte pulmonaire se manifeste par une toux sèche, sans désaturation ni atteinte parenchymateuse sur le scanner.

Parmi les séquelles cliniques après résolution du DRESS, la patiente se plaint de paresthésies distales qui, après consultation neurologique, sont attribuées à la sulfasalazine. S'agit-il d'une séquelle liée à l'utilisation à la sulfasalazine ou d'une séquelle du DRESS ? Dans la littérature, une neuropathie périphérique séquellaire du DRESS est décrite dans l'article de Kunisaki et al, « *Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with*

reactivation of human herpes virus 6. » (38). Dans notre cas clinique, à la vue du faible temps d'exposition à la molécule (16 jours), nous pouvons penser qu'il s'agit plus d'une séquelle du DRESS que d'un effet indésirable de la sulfasalazine. Toutefois, cette complication de neuropathie périphérique n'est décrite dans la littérature qu'avec le DRESS induit par la sulfasalazine, et pour un temps d'exposition aussi court (17 jours).

La neuropathie périphérique séquellaire chez notre patiente est-elle liée à la sulfasalazine ou au DRESS ? Un diagnostic de certitude ne peut pas être établi.

Biologiquement, un élément clé du DRESS est présent et fait partie des critères diagnostiques, comme cela est précisé dans la publication de Boquet et al (6). Des lymphocytes à cytoplasme hyperbasophiles sont décrits dès J 4 à la numération formule sanguine. L'hyperéosinophilie, s'il elle est présente, puisque culminant à $1.115/\text{mm}^3$ à J 16, n'atteint pas le chiffre de $1500/\text{mm}^3$ qui en ferait un critère diagnostique positif selon Boquet et al (6). C'est un critère intermédiaire pour le RegiSCAR (52, 69).

On note par contre un syndrome d'activation macrophagique, complication rare et potentiellement sérieuse dans l'évolution d'un DRESS. Le SAM au cours du DRESS est décrit depuis 1997 par Descamps V. et al dans « *Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome.* » (79). Le SAM, chez notre patiente, n'est pas suspecté sur des éléments cliniques puisqu'ils sont les mêmes que ceux du DRESS. Ce SAM, est évoqué sur l'hypertriglycémie, l'hyperferritinémie, l'augmentation des LDH, la thrombopénie, et confirmé par le myélogramme. Il correspond aux critères diagnostiques décrits dans la littérature (110,113, 114). Dans notre cas, la réactivation avérée du virus d'Epstein Barr et la très probable réactivation de HHV 6, ont probablement influencé le développement du SAM (111).

Dans notre cas clinique, il n'y a pas d'hypogammaglobulinémie, comme cela est décrit dans la littérature (42, 43,44). Ce dosage n'est réalisé qu'à une seule reprise. En tout cas, il ne s'agit pas d'un facteur favorisant des réactivations virales chez notre patiente.

En ce qui concerne les recherches virales et bactériennes, certains éléments manquent au dossier ; d'autres sont plus informatives.

- ✓ Les sérologies *Mycoplasma pneumoniae* et *hominis*, qui sont faiblement positives, auraient dû être contrôlées. Cette bactérie ayant été décrite dans le développement de certains cas de DRESS (14), nous aurions souhaité connaître une éventuelle évolutivité du taux d'anticorps chez notre patiente, même si l'imputabilité de ce germe semble très peu probable.

- ✓ Un résultat est intéressant dans notre cas de DRESS, la positivité de la virémie EBV, avec un nombre de copies important à J 23 et J 36. Il n'y a jamais de positivité en IgM sur la sérologie et il est impossible de connaître une éventuelle augmentation des IgG puisqu'il ne s'agit pas d'une technique quantitative. La positivité en IgM est possiblement méconnue par la réalisation tardive de la sérologie dans l'évolution clinique de ce DRESS (J 23). La réactivation de l'EBV, qui est confirmée dans notre cas, est évoquée dans la littérature dès 2003 dans une publication de Descamps et al, « *Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection* » puis dans les publications évoquant les réactivations en cascade dans la physiopathologie du DRESS (41, 84).
- ✓ Pour HHV 6, notre dossier est incomplet. Le prélèvement sérologique révèle une positivité en IgM et en IgG à J 23. Il n'y a pas de second prélèvement qui permettrait d'établir s'il s'agit d'une primo-infection, d'une réactivation de HHV 6 ou d'une stimulation polyclonale des IgM. Il manque surtout une recherche virale par technique PCR.
- ✓ Pour le CMV, l'antigénémie pp65 est négative et la sérologie montre une infection ancienne.
- ✓ Pour HHV 7, aucune recherche n'a été entreprise.

Au total, notre cas évoque une réactivation vraisemblable de HHV 6 et une réactivation certaine de l'EBV. L'informativité est insuffisante (HHV 6, CMV), voire manquante (HHV 7), empêchant d'établir une chronologie dans les réactivations.

Non confirmées dans notre cas, ces réactivations multiples sont décrites classiquement dans le DRESS, comme cela a été mis en évidence par Mitani et al, en 2005 : « *Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses* » (41).

Le défaut de renseignements sur les réactivations virales est lié à 2 éléments principaux.

D'une part, en 2006, l'accessibilité aux recherches virales par technique PCR n'est pas aisée et les résultats longs à obtenir. L'hypothèse virale dans la physiopathologie du DRESS en est à ses débuts, avec peu de publications dans ce domaine, expliquant nos demandes tardives dans l'évolution du DRESS. Ces demandes sont d'ailleurs plus guidées par la survenue du SAM. D'autre part, des recommandations claires concernant ces recherches virales ne sont établies que depuis 2010, avec les travaux du Groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie : « *Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)* » (52).

Dans l'informativité de ce cas clinique, d'autres éléments importants sont manquants :

- l'absence de biopsie cutanée nous prive d'éléments histologiques qui sont désormais utilisés dans le calcul du score pronostique du RegiSCAR (52)
- l'absence d'un avis dermatologique et l'absence de tests allergologiques à distance sont aussi manquants. Si ces test cutanés doivent être réalisés prudemment et par des équipes entraînées, ils sont effectués dans tous les cas actuels de DRESS, avec une influence sur le calcul de l'imputabilité de chaque molécule pour les patients polymédiqués, et une influence pour le choix dans les alternatives thérapeutiques et les molécules à exclure.

Dans notre cas de DRESS induit par la sulfasalazine, un avis dermatologique semble indispensable pour décider de la conduite à tenir avec les sulfamides antibactériens et non antibactériens, comme les sulfamides hypoglycémiants.

A la relecture de ce cas clinique, en appliquant la méthode de score pronostique du RegiSCAR (52), ce cas de DRESS serait classé comme suit :

- ✓ Fièvre : 0 point.
- ✓ Polyadénopathies : 1 point.
- ✓ Hyperéosinophilie : 1 point.
- ✓ Lymphocytes hyperbasophiles : 1 point.
- ✓ Surface d'éruption cutanée : 0 point, car non renseignée.
- ✓ Type d'éruption suggérant un DRESS : 1 point.
- ✓ Biopsie cutanée : 0 point car non réalisée.
- ✓ Atteinte organique : 1 point car atteinte hépatique.
- ✓ Résolution en plus de 15 jours : 0 point.
- ✓ Autres causes potentielles éliminées : 1 point.

Soit un score de 6 points classant ce cas de DRESS comme certain.

Pour le traitement entrepris dans ce DRESS, le choix se porte, une fois les hypothèses infectieuses écartées, sur une corticothérapie orale, en raison de l'atteinte hépatique, de l'atteinte cutanée extensive et du syndrome d'activation macrophagique. En 2006, ce choix de la corticothérapie orale est encore discutable. La notion d'un nombre plus grand d'infections à porte d'entrée cutanée, lorsque les patients sont sous corticothérapie orale, comme dans le SJS ou le syndrome de Lyell, est encore trouvée dans la littérature. A la lecture des recommandations du Groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie (52), ce même choix serait fait actuellement en raison du SAM. La réactivation virale avérée de

l'EBV, et peut-être aussi de HHV 6, conduirait éventuellement à la prescription d'immunoglobulines polyvalentes et/ ou de ganciclovir. Cette recommandation implique le recours rapide aux techniques de laboratoire, notamment pour les PCR virales, et la patiente serait probablement prise en charge en milieu universitaire.

Comme l'exige la législation (Art. R5144-19 du Code de la Santé publique), la déclaration de pharmacovigilance a été réalisée. La discussion se porte sur les médicaments en cours au moment de la survenue du DRESS :

- La ceftriaxone est exclue de la discussion puisqu'à l'introduction de la molécule, l'éruption cutanée est présente, tout comme la fièvre.
- L'imputabilité intrinsèque du naproxène est mesurée à I1, soit « douteuse ». Ce médicament est pris depuis plusieurs mois par la patiente. Les bilans biologiques, et notamment hépatiques, avant la survenue du DRESS sont normaux. Le critère chronologique est coté C2 avec un délai d'apparition compatible et une évolution suggestive. Le score sémiologique est coté S1 en raison de la normalité préalable du bilan hépatique. Pour l'imputabilité extrinsèque du naproxène, des cas de DRESS induit par cette molécule sont trouvés.

Ce calcul d'imputabilité à I1 pour le naproxène est réalisé avec les éléments de 2006. A ce jour, il semble que la patiente bénéficie de cures courtes de kétoprofène, autre anti-inflammatoire non stéroïdien, sans réinduction évidente d'un DRESS. Bien qu'il ne s'agisse pas de la réintroduction de la même molécule, il s'agit tout de même d'un AINS, et l'imputabilité du naproxène, dans ce cas de DRESS, semble, de fait, moins forte.

- L'imputabilité intrinsèque de la sulfasalazine est mesurée à I2, soit « plausible ». Le délai d'apparition est compatible et l'évolution suggestive donc le critère chronologique est C2. Le score sémiologique est coté S2. L'imputabilité extrinsèque de la sulfasalazine est reconnue.

A la vue de ces éléments, le diagnostic de DRESS induit par la sulfasalazine est confirmé par la pharmacovigilance, sans que l'on puisse exclure totalement le naproxène.

V. CONCLUSION

A ce jour, il s'agit pour notre établissement du seul cas de DRESS diagnostiqué et déclaré. A posteriori, un cas de DRESS induit par l'allopurinol est très vraisemblablement survenu une quinzaine d'années auparavant. L'entité DRESS n'était pas individualisée et c'est le diagnostic de toxidermie sévère à l'allopurinol qui a été retenu, avec interruption définitive de cette molécule. Le syndrome d'hypersensibilité n'a pas été évoqué.

Quoiqu'il en soit, l'intensité clinique et biologique de ce DRESS lié à la sulfasalazine a permis de sensibiliser l'ensemble de l'équipe médicale à cet effet indésirable rare et potentiellement grave de cette molécule, et plus largement de toute prescription médicale.

A la vue des recommandations actuelles, si un tel cas devait se reproduire, une prise en charge en milieu universitaire serait proposée, au moins à la phase initiale. Une surveillance accrue mais surtout un accès rapide en service de réanimation médicale en cas d'aggravation serait réalisable ; ce qui n'est pas une possibilité offerte sur notre établissement. Un service universitaire permettrait l'accès à des techniques biologiques fiables et rapides, notamment pour les recherches virales du groupe herpès par technique PCR. En dernier lieu, la prise en charge en milieu spécialisé permettrait un suivi prolongé et offrirait des possibilités en termes de tests cutanés à visée diagnostique. Le conseil individuel et familial serait également proposé.

Si ce cas de DRESS induit par la sulfasalazine date maintenant de bientôt 5 ans, ce travail de thèse a permis de suivre l'évolutivité des concepts physiopathologiques dans le DRESS, avec le rôle prépondérant pris par les réactivations virales. Actuellement, le diagnostic, l'enquête étiologique, le traitement et le suivi de ces malades sont bien mieux codifiés qu'ils ne pouvaient l'être à cette date, simplifiant et surtout standardisant la prise en charge et facilitant l'étude de ces cas de DRESS. Ce travail va aussi permettre, bien que très à distance de l'épisode, d'organiser pour cette patiente une consultation spécialisée afin de lui proposer des tests cutanés pour affirmer avec certitude le DRESS induit à la sulfasalazine. De plus, un conseil quant à l'utilisation, ou non, d'autres molécules apparentées à la sulfasalazine de par leurs structures chimiques ou moléculaires proches, pourra être formulé, permettant une prise en charge optimale à la patiente et limitant le risque de récurrence d'un DRESS.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Begon E, Roujeau JC.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
Ann Dermatol Venereol. 2004;131:293-7.
2. **John R. Sullivan, MB, BS, FACD; Neil H. Shear, MD, FRCPC.**
The Drug Hypersensitivity Syndrome. What Is the Pathogenesis?
Arch Dermatol. 2001;137:357-364.
3. **Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH.**
Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes.
Lancet. 2000;356:1587-91.
4. **Peyrière H, Dereure O, Breton H, Demoly P, Cociglio M, Blayac JP, Hillaire-Buys D; Network of the French Pharmacovigilance Centers.**
Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?
Br J Dermatol. 2006;155:422-8.
5. **Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC.**
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
6. **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;15:250-7.
7. **Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, Chosidow O, Guillot I, Paradis V, Joly P, Crickx B, Ranger-Rogez S, Descamps V.**
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.
8. **Sontheimer RD, Houghton KR.**
DIDMOHS: a proposed consensus nomenclature for the drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome.
Arch Dermatol. 1998;134:874-6.
9. **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

10. **Tas S, Simonart T.**
Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update.
Dermatology. 2003;206:353-6.
11. **Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, Hu S, Hong HS, Chung WH.**
Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan.
J Eur Acad Dermatol Venereol. 2008;22:1044-9.
12. **Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, Reynaud R, Boyer M, Viard L, Sarles J.**
Oxacarbazépine et DRESS syndrome: un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante.
Arch Pediatr. 2004;11:1073-7.
13. **Garnier A, El Marabet el H, Kwon T, Peuchmaur M, Mourier O, Baudouin V, Deschênes G, Loirat C.**
Acute renal failure in a 3-year-old child as part of the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome following hepatitis A.
Pediatr Nephrol. 2008;23:667-9.
14. **Saida S, Yoshida A, Tanaka R, Abe J, Hamahata K, Okumura M, Momoi T.**
A case of drug-induced hypersensitivity syndrome-like symptoms following HHV-6 encephalopathy.
Allergol Int. 2010;59:83-6.
15. **Autret-Leca E, Norbert K, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra AP, Saliba E, Bentata J, Barthez-Carpentier MA.**
Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres.
Arch Pediatr. 2007;14:1439-41.
16. **Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients.
Pediatrics. 2001;108:485-92.
17. **Rosenbaum J, Alex G, Roberts H, Orchard D.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms secondary to sulfasalazine.
J Paediatr Child Health. 2010;46:193-6.
18. **Knudtson E, Para M, Boswell H, Fan-Havard P.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus.
Obstet Gynecol. 2003;101:1094-7.
19. **Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT.**
HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol.
Proc Natl Acad Sci U S A. 2005;102:4134-9.

20. **Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH.**
Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese.
Epilepsia. 2007;48:1015-8.
21. **Chen YC, Chiu HC, Chu CY.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases.
Arch Dermatol. 2010;146:1373-9.
22. **Ma JD, Lee KC, Kuo GM.**
HLA-B*5701 testing to predict abacavir hypersensitivity.
PLoS Curr. 2010;2:RRN1203
23. **Aihara M.**
Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions.
J Dermatol. 2011;38:246-54.
24. **Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA.**
Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes.
J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3 Suppl):S60-6.
25. **Ganeva M, Gancheva T, Lazarova R, Troeva J, Baldaranov I, Vassilev I, Hristakieva E, Tzaneva V.**
Carbamazepine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: report of four cases and brief review.
Int J Dermatol. 2008;47:853-60.
26. **Chakarian JC, Girault C, Béduneau G, Duval-Modeste AB, Joly P, Bonmarchand G.**
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome à l'oxcarbazépine mimant un choc septique.
Presse Med. 2010;39:1103-5.
27. **Tohyama M, Hashimoto K.**
New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome.
J Dermatol. 2011;38:222-8.
28. **Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification.
Clin Dermatol. 2005;23:311-4.
29. **Sparsa A, Loustaud-Ratti V, Mousset-Hovaere M, De Vencay P, Le Brun V, Liozon E, Soria P, Bédane C, Bouyssou-Gauthier ML, Boulinguez S, Bonnetblanc JM, Vidal E.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste : pièges diagnostique et thérapeutique. Huit observations.
Rev Med Interne. 2000;21:1052-9.

30. **Kosseifi SG, Guha B, Nassour DN, Chi DS, Krishnaswamy G.**
The Dapsone hypersensitivity syndrome revisited: a potentially fatal multisystem disorder with prominent hepatopulmonary manifestations.
J Occup Med Toxicol. 2006;1:9.
31. **Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G.**
Dapsone induced cholangitis as a part of dapsone syndrome: a case report.
BMC Gastroenterol. 2003;3:21.
32. **Balatsinou C, Milano A, Caldarella MP, Laterza F, Pierdomenico SD, Cuccurullo F, Neri M.**
Eosinophilic esophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome: description of two cases.
Dig Liver Dis. 2008;40:145-8.
33. **Atkinson RJ, Dennis G, Cross SS, McAlindon ME, Sharrack B, Sanders DS.**
Eosinophilic colitis complicating anti-epileptic hypersensitivity syndrome: an indication for colonoscopy?
Gastrointest Endosc. 2004;60:1034-6.
34. **Favrolt N, Bonniaud P, Collet E, Fayard M, Rabec C, Camus C, Bour JB, Camus P.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec manifestations systémiques sévères après un traitement par minocycline.
Rev Mal Respir. 2007;24:892-5.
35. **Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T.**
Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome.
Clin Exp Dermatol. 2008;33:287-90.
36. **Mohammedi I, Mausservey C, Hot A, Najioullah F, Kanitakis J, Robert D.**
Association d'une encéphalite à herpes virus 6 et d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au triméthoprim-sulfaméthoxazole.
Rev Med Interne. 2006;27:499-501.
37. **Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T.**
Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome.
Ann Neurol. 2002;51:771-4.
38. **Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M.**
Salazosulfapyridine induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of humanherpes virus 6.
Intern Med. 2003;42:203-7.
39. **Naniwa T, Maeda S, Sawada H, Watanabe Y, Osawa T, Hayami Y, Banno S, Morita A, Ueda R.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with a marked increase in anti-paramyxovirus antibody titers in a scleroderma patient.
Allergol Int. 2007;56:303-8.

40. **Schauer P, Salaun N, Bazin S, Labrouze JM, Bourguignon G.**
DRESS syndrome associé à une pan-uvéïte bilatérale: à propos d'un cas.
J Fr Ophtalmol. 2006;29:659-64.
41. **Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y, Yamada M, Itoh N, Mizuki N, Ikezawa Z.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses.
J Med Virol. 2005;75:430-4.
42. **Kano Y, Seishima M, Shiohara T.**
Hypogammaglobulinemia as an early sign of drug-induced hypersensitivity syndrome.
J Am Acad Dermatol. 2006;55:727-8.
43. **Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S.**
Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction.
Br J Dermatol. 2003;149:165-9.
44. **Kano Y, Inaoka M, Shiohara T.**
Association between anticonvulsant hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation and hypogammaglobulinemia.
Arch Dermatol. 2004;140:183-8.
45. **Syn WK, Naisbitt DJ, Holt AP, Pirmohamed M, Mutimer DJ.**
Carbamazepine-induced acute liver failure as part of the DRESS syndrome.
Int J Clin Pract. 2005;59:988-91.
46. **Ang CC, Wang YS, Yoosuff EL, Tay YK.**
Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients.
J Am Acad Dermatol. 2010;63:219-27.
47. **Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, Ikezawa Z.**
Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus.
Br J Dermatol. 2001;144:1231-4.
48. **Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T.**
Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease.
Br J Dermatol. 2006;155:301-6.
49. **Acharki M, Ponssoda P, Veyrac M, Kanouni N, Bessis D, Amrani N, Larrey D.**
Ictère fébrile révélant un DRESS syndrome avec réactivation virale à Herpès simplex 1 et 2.
Acta endoscopica. 2004;34:335-9.

50. **Takikawa Y, Yasumi Y, Sato A, Endo R, Suzuki K, Mori Y, Akasaka H, Miura Y, Sawai T, Okamoto H.**
A case of acute hepatitis E associated with multidrug hypersensitivity and cytomegalovirus reactivation.
Hepatol Res. 2007;37:158-65.
51. **Mahapatra S, Belgrad JL, Adeoye MA.**
Psychotropic drug-related eosinophilia with systemic symptoms after acute caffeine ingestion.
Pediatrics. 2011;127:e235-8.
52. **Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, Guinnepain MT, Mathelier-Fusade P, Assier H, Milpied B, Modiano P, Lebrun-Vignes B, Barbaud A; groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie.**
Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).
Ann Dermatol Venereol. 2010;137:703-8.
53. **Condat B, Zanditenas D, Collot V, Legoupil N, Cazals-Hatem D, Hauuy MP, Bonnet J, Ngo Y, Roucoules J, Blazquez M.**
Une nouvelle cause de cholangite intra et extra-hépatique: le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS.
Gastroenterol Clin Biol. 2006;30:142-6.
54. **Roujeau JC.**
Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity.
Toxicology. 2005;209:123-9.
55. **Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, Song GA, Cho M, Kim DS, Kim HW, Lee CH.**
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs.
J Korean Med Sci. 2008;23:521-5.
56. **Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, Salkey KS.**
Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome with persistent myocarditis.
J Am Acad Dermatol. 2010;62:315-8.
57. **Nyfeler B, Pichler WJ.**
The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity.
Clin Exp Allergy. 1997;27:175-81.
58. **Pichler WJ, Tilch J.**
The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity.
Allergy. 2004;59:809-20.

59. **Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis.**
Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions.
Contact Dermatitis. 2001;45:321-8.
60. **Aouam K, Bel Hadj Ali H, Youssef M, Chaabane A, Amri M, Boughattas NA, Zili JE.**
Carbamazepine-induced DRESS and HHV6 primary infection: the importance of skin tests.
Epilepsia. 2008;49:1630-3.
61. **Santiago F, Gonçalo M, Vieira R, Coelho S, Figueiredo A.**
Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS).
Contact Dermatitis. 2010;62:47-53.
62. **Barbaud A.**
Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies.
Ann Dermatol Venereol. 2009;136:635-44.
63. **Ghislain PD, Bodarwe AD, Vanderdonckt O, Tennstedt D, Marot L, Lachapelle JM.**
Drug-induced eosinophilia and multisystemic failure with positive patch-test reaction to spironolactone: DRESS syndrome.
Acta Derm Venereol. 2004;84:65-8.
64. **Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T.**
Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption.
Allergy. 2007;62:1439-44.
65. **Jurado-Palomo J, Cabañas R, Prior N, Bobolea ID, Fiandor-Román AM, López-Serrano MC, Quirce S, Bellón T.**
Use of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of DRESS syndrome induced by ceftriaxone and piperacillin-tazobactam: two case reports.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2010;20:433-6.
66. **Goto M, Shimizu F, Takeo N, Okamoto O, Katagiri K, Ikewaki J, Ogata M, Kadota J, Fujiwara S.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics.
J Dermatol. 2010;37:374-7.
67. **Schaub N, Bircher AJ.**
Severe hypersensitivity syndrome to lamotrigine confirmed by lymphocyte stimulation in vitro.
Allergy. 2000;55:191-3.
68. **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;156:1083-4.

69. **Walsh SA, Creamer D.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking.
Clin Exp Dermatol. 2011;36:6-11.
70. **Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH.**
Reactive metabolites and adverse drug reactions: clinical considerations.
Clin Rev Allergy Immunol. 2003;24:229-38.
71. **Avram MM, Hoang M.**
Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 20-2009. A 79-year-old woman with a blistering cutaneous eruption.
N Engl J Med. 2009;360:2771-7.
72. **Teraki Y, Shibuya M, Izaki S.**
Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations.
Clin Exp Dermatol. 2010;35:723-8.
73. **Roujeau JC, Stern RS.**
Severe adverse cutaneous reactions to drugs.
N Engl J Med. 1994;331:1272-85.
74. **Ghislain PD, Roujeau JC.**
Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome.
Dermatol Online J. 2002;8:5.
75. **Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR.**
Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular, and clinical perspective.
Chem Res Toxicol. 1998;11:969-88.
76. **Shear NH, Spielberg SP.**
Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk.
J Clin Invest. 1988;82:1826-32.
77. **Wong GA, Shear NH.**
Is a drug alone sufficient to cause the drug hypersensitivity syndrome?
Arch Dermatol. 2004;140:226-30.
78. **Descamps V.**
Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.
Rev Fr Allergol. 2006;46:227-9.
79. **Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, Saraux JL, Grange MJ, Grossin M, Navratil E, Crickx B, Belaich S.**
Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome.
Br J Dermatol. 1997;137:605-8.

80. **Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T.**
Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome.
Arch Dermatol. 1998;134:1108-12.
81. **Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, Hashimoto K.**
Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6.
Arch Dermatol. 1998;134:1113-7.
82. **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;137:301-4.
83. **Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, Crickx B.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection.
Br J Dermatol. 2003;148:1032-4.
84. **Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K.**
Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome.
Br J Dermatol. 2006;155:344-9.
85. **Gentile I, Talamo M, Borgia G.**
Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review.
BMC Infect Dis. 2010;10:49.
86. **Descamps V, Mardivirin L, Janela B, Musette P, Ranger-Rogez S.**
Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale.
Rev. Fr Allergol. 2010;50:171-3.
87. **Scheuerman O, Nofech-Moses Y, Rachmel A, Ashkenazi S.**
Successful treatment of antiepileptic drug hypersensitivity syndrome with intravenous immune globulin.
Pediatrics. 2001;107:E14.
88. **Harman KE, Morris SD, Higgins EM.**
Persistent anticonvulsant hypersensitivity syndrome responding to ciclosporin.
Clin Exp Dermatol. 2003;28:364-5.
89. **Higuchi M, Agatsuma T, Iizima M, Yamazaki Y, Saita T, Ichikawa T, Kamijo Y, Arakura H, Hora K, Kiyosawa K.**
A case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple organ involvement treated with plasma exchange.
Ther Apher Dial. 2005;9:412-6.

90. **Prussick R, Shear NH.**
Dapsone hypersensitivity syndrome.
J Am Acad Dermatol. 1996;35:346-9.
91. **Taillia H, Alla P, Fournier B, Bounolleau P, Ouologem M, Ricard D, Sallansonnet-Froment M, de Greslan T, Renard JL.**
Syndrome d'hypersensibilité aux antiépileptiques. Cas particulier de la lamotrigine.
Rev Neurol. 2009;165:821-7.
92. **Markel A.**
Allopurinol-induced DRESS syndrome.
Isr Med Assoc J. 2005;7:656-60.
93. **Shalom R, Rimbroth S, Rozenman D, Markel A.**
Allopurinol-induced recurrent DRESS syndrome: pathophysiology and treatment.
Ren Fail. 2008;30:327-9.
94. **Singer JZ, Wallace SL.**
The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality.
Arthritis Rheum. 1986;29:82-7.
95. **Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T.**
Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome.
Arch Dermatol. 2009;145:1030-6.
96. **Schlienger RG, Shear NH.**
Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome.
Epilepsia. 1998;39 Suppl 7:S3-7.
97. **Teraki Y, Izaki S.**
Salazosulfapyridine-induced hypersensitivity syndrome triggered by methotrexate.
Clin Exp Dermatol. 2009;34:e287-8.
98. **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.
99. **Takahashi H, Tanaka M, Tanikawa A, Toyohara A, Ogo Y, Morimoto A, Harato R, Kobayashi M, Amagai M.**
A case of drug-induced hypersensitivity syndrome showing transient immunosuppression before viral reactivation during treatment for pemphigus foliaceus.
Clin Exp Dermatol. 2006;31:33-5.
100. **Augusto JF, Sayegh J, Simon A, Croue A, Chennebault JM, Cousin M, Subra JF.**
A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis.
Nephrol Dial Transplant. 2009;24:2940-2.

101. **Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, Yawalkar N, Stickel F, Keogh A, Inderbitzin D, Candinas D, Pichler WJ.**
Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation.
Am J Transplant. 2009;9:2197-202.
102. **Sano S, Ueno H, Yamagami K, Yakushiji Y, Isaka Y, Kawasaki I, Takemura M, Inoue T, Hosoi M.**
Isolated ileal perforation due to cytomegalovirus reactivation during management of terbinafine hypersensitivity.
World J Gastroenterol. 2010;16:3339-42.
103. **Do-Pham G, Charachon A, Duong TA, Thille AW, Benhaïem N, Bagot M, Chosidow O, Roujeau JC, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and severe involvement of digestive tract: description of two cases.
Br J Dermatol. 2011;165:207-9.
104. **Eland IA, Dofferhoff AS, Vink R, Zondervan PE, Stricker BH.**
Colitis may be part of the antiepileptic drug hypersensitivity syndrome.
Epilepsia. 1999;40:1780-3.
105. **Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y, Kikuchi K.**
Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome.
J Am Med Assoc. 2001;285:1153-4.
106. **Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS.**
Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection.
J Am Acad Dermatol. 2006;54(2 Suppl):S14-7.
107. **Sommers LM, Schoene RB.**
Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with pancreatic exocrine abnormalities and new-onset diabetes mellitus.
Arch Intern Med. 2002;162:1190-2.
108. **Korem M, Hiller N, Ackerman Z, Chajek-Shaul T, Abramowitz Y.**
Spleen rupture secondary to anticonvulsant hypersensitivity syndrome.
Eur J Intern Med. 2006;17:517-9.
109. **Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa MZ, Remy V, Lesens O, Christmann D, Hansmann Y.**
Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report.
J Med Case Reports. 2007;1:22.
110. **Kelly A, Ramanan AV.**
Recognition and management of macrophage activation syndrome in juvenile arthritis.
Curr Opin Rheumatol. 2007;19:477-81.

111. **Janka GE.**
Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis.
Eur J Pediatr. 2007;166:95-109.
112. **Janka GE.**
Hemophagocytic syndromes.
Blood Rev. 2007;21:245-53.
113. **Agarwal S, Moodley J, Ajani Goel G, Theil KS, Mahmood SS, Lang RS.**
A rare trigger for macrophage activation syndrome.
Rheumatol Int. 2011;31:405-7.
114. **Parodi A, Davi S, Pringe AB, Pistorio A, Ruperto N, Magni-Manzoni S, Miettinen P, Bader-Meunier B, Espada G, Sterba G, Ozen S, Wright D, Magalhães CS, Khubchandani R, Michels H, Woo P, Iglesias A, Guseinova D, Bracaglia C, Hayward K, Wouters C, Grom A, Vivarelli M, Fischer A, Breda L, Martini A, Ravelli A; Lupus Working Group of the Paediatric Rheumatology European Society.**
Macrophage activation syndrome in juvenile systemic lupus erythematosus: a multinational multicenter study of thirty-eight patients.
Arthritis Rheum. 2009;60:3388-99.
115. **Lambotte O, Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Piette JC, Cacoub P.**
Drug-induced hemophagocytosis.
Am J Med. 2002;112:592-3.
116. **Hamaguchi Y, Fujimoto M, Enokido Y, Wayaku T, Kaji K, Echigo T, Takehara K.**
Intractable genital ulcers from herpes simplex virus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome caused by allopurinol.
Int J Dermatol. 2010;49:700-4.
117. **Aota N, Shiohara T.**
Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes.
Autoimmun Rev. 2009;8:488-94.
118. **Brown RJ, Rother KI, Artman H, Mercurio MG, Wang R, Looney RJ, Cowen EW.**
Minocycline-induced drug hypersensitivity syndrome followed by multiple autoimmune sequelae.
Arch Dermatol. 2009;145:63-6.
119. **Queyrel V, Catteau B, Michon-Pasturel U, Fauchais AL, Delcey V, Launay D, Legout L, Hachulla E, Hatron PY, Devulder B.**
DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine: à propos de deux cas.
Rev Med Interne. 2001;22:582-6.
- 119b. **Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G.**
Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France.
Thérapie. 1985;40:111-8.

120. **Valencak J, Ortiz-Urda S, Heere-Ress E, Kunstfeld R, Base W.**
Carbamazepine-induced DRESS syndrome with recurrent fever and exanthema.
Int J Dermatol. 2004;43:51-4.
121. **Schlienger RG, Knowles SR, Shear NH.**
Lamotrigine-associated anticonvulsant hypersensitivity syndrome.
Neurology. 1998;51:1172-5.
122. **Goldman J, Duval-Modeste AB, Musette P, Joly P, Massy N, Courville C, Rabehenoana A.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à la gabapentine.
Ann Dermatol Venereol. 2008;135:230-2.
123. **Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K, Tomita M, Murakami K, Nakai S, Yamakita T, Matsunaga K.**
Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome.
Intern Med. 2010;49:409-13.
124. **Vauthey L, Uçkay I, Abrassart S, Bernard L, Assal M, Ferry T, Djordjevic M, Roussos C, Vaudaux P.**
Vancomycin-induced DRESS syndrome in a female patient.
Pharmacology. 2008;82:138-41.
125. **Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S.**
DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6.
Int J Dermatol. 2007;46:654-5.
126. **Maubec E, Wolkenstein P, Lorient MA, Wechsler J, Mulot C, Beaune P, Revuz J, Roujeau JC.**
Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug.
Dermatology. 2008;216:200-4.
127. **Mailhol C, Tremeau-Martinage C, Paul C, Godel A, Lamant L, Giordano-Labadie F.**
DRESS syndrome sous doxycycline.
Ann Dermatol Venereol. 2010;137:40-3.
128. **Robles DT, Leonard JL, Compton N, Waghmare A, McDonough KA, George E, Wolgamot G, Fleckman P.**
Severe drug hypersensitivity reaction in a young woman treated with doxycycline.
Dermatology. 2008;217:23-6.
129. **Morimoto T, Sato T, Matsuoka A, Sakamoto T, Ohta K, Ando T, Ikushima S, Hagiwara K, Matsuno H, Akiyama O, Oritsu M.**
Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced hypersensitivity syndrome associated with reactivation of human herpesvirus-6.
Intern Med. 2006;45:101-5.

130. **Akcam FZ, Aygun FO, Akkaya VB.**
DRESS like severe drug rash with eosinophilia, atypic lymphocytosis and fever secondary to ceftriaxone.
J Infect. 2006;53:e51-3.
131. **Suswardana, Hernanto M, Yudani BA, Pudjiati SR, Indrastuti N.**
DRESS syndrome from cefadroxil confirmed by positive patch test.
Allergy. 2007;62:1216-7.
132. **Jeddi F, Caumes E, Thellier M, Jauréguiberry S, Mazier D, Buffet PA.**
Drug hypersensitivity syndrome induced by meglumine antimoniate.
Am J Trop Med Hyg. 2009;80:939-40.
133. **Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P.**
Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG).
J Drugs Dermatol. 2005;4:510-3.
134. **Angel-Moreno-Maroto A, Suárez-Castellano L, Hernández-Cabrera M, Pérez-Arellano JL.**
Severe efavirenz-induced hypersensitivity syndrome (not-DRESS) with acute renal failure.
J Infect. 2006;52:e39-40.
135. **Bossi P, Colin D, Bricaire F, Caumes E.**
Hypersensitivity syndrome associated with efavirenz therapy.
Clin Infect Dis. 2000;30:227-8.
136. **Valade S, Toledano C, Tiev K, Gain M, Josselin L, Cabane J, Kettaneh A.**
DRESS syndrome à la phénylbutazone.
Rev Med Interne. 2009;30:708-10.
137. **Teo L, Tan E.**
Sulphasalazine-induced DRESS.
Singapore Med J. 2006;47:237-9.
138. **Durupt F, Coutet J, Dubois W, Salles- Thomasson E, Durupt S, Penaud JF.**
DRESS syndrome à la sulfasalazine.
Journal de Pharmacie Clinique. 2004 ;23 :115-7.
139. **Aquino RT, Vergueiro CS, Magliari ME, de Freitas TH.**
Sulfasalazine-induced DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
Sao Paulo Med J. 2008;126:225-6.
140. **Bahat G, Celik HG, Tufan F, Saka B.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by sulfasalazine.
Joint Bone Spine. 2010;77:87-8.

141. **Bejia I, Ben Hammouda S, Riahi K, Zinelabidine F, Mediouni B, Touzi M, Bergaoui N.**
DRESS syndrome induced by sulphasalazine in rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine. 2006;73:764-5.
142. **Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D.**
DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis.
Joint Bone Spine. 2005;72:82-5.
143. **Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y.**
Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease.
J Am Acad Dermatol. 2009;60:146-9.
144. **Williams C, Highet AS.**
Drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity (DIDMOHS).
Clin Exp Dermatol. 2006;31:481-2.
145. **Kucharewicz I, Kemon-Chetnik I, Reduta T, Wierzbicka I, Flisiak R, Bodzenta-Lukasz A.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after ibuprofen intake.
J Investig Allergol Clin Immunol. 2007;17:347-8.
146. **Ichiche M, Kiesch N, De Bels D.**
DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation.
Eur J Intern Med. 2003;14:498-500.
147. **Vázquez-Mellado J, Morales EM, Pacheco-Tena C, Burgos-Vargas R.**
Relation between adverse events associated with allopurinol and renal function in patients with gout.
Ann Rheum Dis. 2001;60:981-3.
148. **Gressier L, Pruvost-Balland C, Dubertret L, Viguier M.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse induit par l'atorvastatine.
Ann Dermatol Venereol. 2009;136:50-3.
149. **Caboni S, Gunera-Saad N, Ktiouet-Abassi S, Berard F, Nicolas JF.**
Esomeprazole-induced DRESS syndrome. Studies of cross-reactivity among proton-pump inhibitor drugs.
Allergy. 2007;62:1342-3.
150. **Montaudié H, Passeron T, Cardot-Leccia N, Sebbag N, Lacour JP.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir.
Dermatology. 2010;221:303-5.
151. **Le Nouail P, Viseux V, Chaby G, Billet A, Denoeux JP, Lok C.**
DRESS (Drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms) après traitement par imatinib (Glivec).
Ann Dermatol Venereol. 2006;133(8-9 Pt 1):686-8.

152. **Goldman J, Duval-Modeste AB, Lambert A, Contentin N, Courville P, Musette P, Joly P.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'imatinib.
Ann Dermatol Venereol. 2008;135:393-6.
153. **Volpe A, Marchetta A, Caramaschi P, Biasi D, Bambara LM, Arcaro G.**
Hydroxychloroquine-induced DRESS syndrome.
Clin Rheumatol. 2008;27:537-9.
154. **Schmutz JL, Barbaud A, Tréchet P.**
DRESS et hydroxychloroquine.
Ann Dermatol Venereol. 2008;135:903.
155. **Gréco M, Dupré-Goetghebeur D, Leroy JP, Karam A, Jantzen H, Sassolas B, Misery L.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'Hexaquine^R (quinine et thiamine).
Ann Dermatol Venereol. 2006;133:354-8.
156. **Kanny G, Renaudin JM, Lecompte T, Moneret-Vautrin DA.**
Chloroquine hypersensitivity syndrome.
Eur J Intern Med. 2002;13:75-76.
157. **Le Merlouette M, Adamski H, Dinulescu M, Le Gall F, Colin F, Grimaud H, Chevrant-Breton J.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) au ranélate de strontium.
Ann Dermatol Venereol. 2011;138:124-8.
158. **Caruso A, Vecchio R, Patti F, Neri S.**
Drug rash with eosinophilia and systemic signs syndrome in a patient with multiple sclerosis.
Clin Ther. 2009;31:580-4.
159. **Ye YM, Kim JE, Kim JH, Choi GS, Park HS.**
Propylthiouracil-induced DRESS syndrome confirmed by a positive patch test.
Allergy. 2010;65:407-9.
160. **Vaida I, Roszkiewicz F, Gruson B, Makdassi R, Damaj G.**
Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms after chlorambucil treatment in chronic lymphocytic leukaemia.
Pharmacology. 2009;83:148-9.
161. **Belhadjali H, Bouzgarrou L, Youssef M, Njim L, Zili J.**
DRESS syndrome induced by sodium meglumine ioxitalamate.
Allergy. 2008;63:786-7.
162. **Berneiz A, Perrinaud A, Abdallah-Lotf M, Magro P, Machet L.**
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) avec atteinte pulmonaire grave survenant après prise d'un médicament homéopathique.
Ann Dermatol Venereol. 2008;135:140-2

163. **Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, Rogez S, Mardivirin L, Moins-Teisserenc H, Toubert A, Benichou J, Joly P, Musette P.**
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response.
Sci Transl Med. 2010;2:46ra62.
164. **Roujeau JC.**
Syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson.
Rev Prat 2007;57:1165-70.
165. **Beltraminelli HS, Lerch M, Arnold A, Bircher AJ, Haeusermann P.**
Acute generalized exanthematous pustulosis induced by the antifungal terbinafine: case report and review of the literature.
Br J Dermatol. 2005;152:780-3.
166. **El Moutaoui L, Zouhair K, Benchikhi H.**
Syndrome de Sweet induit par la chloroquine.
Ann Dermatol Venereol. 2009;136:56-7.

ANNEXE 1: Valeurs biologiques de référence.

	Valeurs normales	Unité
Facteurs rhumatoïdes	< à 14	UI / ml
Anticorps anti-peptide citrullinés (Ac anti-CCP)	Négatif < à 25 Positif faible : 25 à 50 Positif > à 50	U / ml U / ml U / ml
Globules blancs	4,8 à 10,8	10 ³ / mm ³
Polynucléaires neutrophiles	1900 à 7500	/ mm ³
Monocytes	200 à 1000	/ mm ³
Lymphocytes	1000 à 4000	/ mm ³
Polynucléaires éosinophiles	0 à 800	/ mm ³
Polynucléaires basophiles	0 à 200	/ mm ³
Hémoglobine	12 à 16	g / 100 ml
Plaquettes	150 à 400	10 ³ / mm ³
TGO	10 à 30	UI / l
TGP	10 à 36	UI / l
Gamma GT	7 à 32	UI / l
Phosphatases alcalines	32 à 104	UI / l
Immunoglobulines G	6,5 à 12,2	g / l
Immunoglobulines M	0,50 à 1,36	g / l
CRP	< 12	mg / l
Ferritine	15 à 185	ng / ml
Triglycérides	0,57 à 1,48	mmol / l
Lactate deshydrogénase (LDH)	135 à 214	UI / l
Enzyme de conversion	8 à 52	UI / l

ANNEXE 2: Critères diagnostiques du groupe RegiSCAR (52)

Score	-1	0	1	2	Minimum	Maximum
<i>Fièvre $\geq 38,5$ C</i>	Non/U	Oui			-1	0
<i>Polyadénopathies</i>		Non/U	Oui		0	1
<i>Éosinophilie</i>		Non/U			0	2
Éosinophiles			$0,7-1,499 \times 10^9/L$	$\geq 1,5 \times 10^9/L$		
Éosinophiles, si leucocytes $< 4,0 \times 10^9/L$			$10-19,9 \%$	$\geq 20 \%$		
<i>Lymphocytes atypiques</i>		Non/U	Oui		0	1
<i>Atteinte cutanée</i>					-2	2
Étendue du exanthème (% surface corporelle)		Non/U	$> 50 \%$			
Exanthème évocateur de DRESS	Non	U	Oui			
Biopsie cutanée en faveur du DRESS	Non	Oui/U				
<i>Atteinte viscérale^a</i>					0	2
Foie		Non/U	Oui			
Rein		Non/U	Oui			
Poumon		Non/U	Oui			
Muscle/cœur		Non/U	Oui			
Pancréas		Non/U	Oui			
Autre organe		Non/U	Oui			
<i>Régression ≥ 15 jours</i>	Non/U	Oui			-1	0
<i>Évaluation d'autres causes</i>						
Facteurs antinucléaires						
Hémocultures						
Sérologies pour HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
Si non positif ou ≥ 3 négatif			Oui		0	1
<i>Score total</i>					-4	9

U : non connu ; HAV : virus hépatite A ; HBV : virus hépatite B ; HCV : virus hépatite C.

Après exclusion de tout autre diagnostic : 1, un organe ; 2, deux organes ou plus.

Score final < 2 : diagnostic exclu ; score final 2 à 3 : diagnostic possible ; score final 4 à 5 : diagnostic probable ; score final > 5 : diagnostic certain.

ANNEXE 3: déclaration CERFA n° 10011*02.

<https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa10011.do>

TABLE DES ILLUSTRATIONS:

FIGURES :

- ✓ Figure 1: Evolution de la cytolyse au cours de l'hospitalisation.
- ✓ Figure 2: Evolution de la cholestase au cours de l'hospitalisation.
- ✓ Figure 3: Evolution de la PCR au cours de l'hospitalisation.
- ✓ Figure 4: Oedème facial et éruption pustuleuse (128)
- ✓ Figure 5 : Eruption morbilliforme du tronc (46)
- ✓ Figure 6: Exanthème maculo-papuleux sur les jambes avec aspect purpurique (46).
- ✓ Figure 7: Oesophagite à éosinophiles (32).
- ✓ Figure 8 : syndrome de condensation alvéolaire bilatéral et opacités floues en verre dépoli (34).
- ✓ Figure 9 : Décollements épidermiques dans un syndrome de Lyell (164).
- ✓ Figure 10 : Pustules sur éruption érythémateuse lors d'une PEAG (165).
- ✓ Figure 11 : Lésions érythémateuses papuleuses infiltrées dans un syndrome de Sweet (166).
- ✓ Figure 12 : Les interactions potentielles dans la physiopathologie du DRESS (2)
- ✓ Figure 13 : Structure chimique de la sulfasalazine.

TABLEAUX :

- Tableau 1 : Tableau de décision des critères chronologiques (119b).
- Tableau 2 : Tableau de décision du score sémiologique (119b).
- Tableau 3 : score d'imputabilité intrinsèque (119b).

RESUME DE LA THESE:

Ce travail relate un cas de DRESS induit par la sulfasalazine ; sa description clinique et biologique ; les explorations cliniques, biologiques et iconographiques réalisées ; le traitement administré à la patiente et l'évolution constatée, tant clinique que biologique.

Ce travail fait un état des lieux sur les multiples évolutions concernant le « *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* » durant ces 15 dernières années. Un consensus est obtenu sur son intitulé. Les critères cliniques et biologiques sont recensés afin d'établir, a posteriori, des critères diagnostiques permettant de confirmer ou non les diagnostics de DRESS. Les connaissances sur la physiopathologie du DRESS ont considérablement évolué durant cette période, donnant aux réactivations virales un rôle central dans son développement. Les virus de la famille des herpès virus humain (HHV 6, HHV 7, CMV et EBV) doivent être impérativement recherchés lors d'un cas de DRESS. Les traitements sont aussi mieux codifiés. Les tests allergologiques sont devenus de réalisation fréquente. Un suivi spécialisé en Centre de référence est requis afin d'assurer une rapidité de prise en charge symptomatique et de diagnostic biologique (notamment par PCR virales) ; d'assurer un suivi à distance de la phase aigüe en raison des possibles complications tardives, notamment immunologiques ; d'assurer un conseil dans l'utilisation de molécules apparentées à la molécule inductrice, après réalisation de tests allergologiques.

TITRE: DRESS syndrome. A case report of DRESS syndrome induced by sulfasalazine. Literature review.

THESE: MEDECINE GENERALE – ANNEE 2011.

MOTS CLEFS: DRESS - physiopathologie – traitement.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY-1

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
