

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 26 septembre 2016 à Poitiers
par Mademoiselle Laura PORCENE

**SYNDROME D'HYPERSENSIBILITE MEDICAMENTEUSE OU SYNDROME DRESS (DRUG
REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS) ET INSUFFISANCE RENALE
SEVERE : A PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Frank BRIDOUX

Membres : -Monsieur le Professeur Antoine THIERRY
-Monsieur le Professeur Nicolas LEVEQUE
-Monsieur le Docteur Simohamed BELMOUAZ

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Simohamed BELMOUAZ

Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOJJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

Je remercie le Docteur Simohamed BELMOUAZ et le Professeur Frank BRIDOUX pour leur patience et leur aide tout au long de ce travail.

Professeur Antoine THIERRY, merci de juger ce travail et d'autre...

Je remercie les Professeurs Nicolas LEVEQUE et Jean-Michel GOUJON pour leur gentillesse et leur disponibilité.

Je tiens à remercier le Docteur Marc BAUWENS pour son aide et son humour.

Papa, Maman, merci d'avoir été toujours présents dans les bons moments comme dans les mauvais. Merci de ne jamais avoir flanché.

Francis, je te remercie d'avoir toujours répondu à mes appels, je n'aurais jamais espéré avoir un meilleur frère.

Assad, merci d'être à mes côtés et de rappeler que la vie est belle. Ce que tu fais n'a pas de prix. A la prochaine sortie Blablacar !

Fafa, Anne So, Nantika, Laura, Clo, Juju, Bibi, Noëlle, merci pour votre amitié indéfectible malgré la distance...

Je remercie les Docteurs Hervé BONAREK, Jean Sébastien BORDE, Oussama FIKRI, Caroline ARAUJO et particulièrement Florent PLASSE sans qui je ne serais peut-être pas là aujourd'hui. Je remercie également les Docteurs Anne SECHET, Éric MOUMAS (et ses hémocultures... je suis sceptique...), Cathy VEROVE qui ont été les premiers à m'enseigner, ainsi que les Docteurs Olivier FRITZ, Sébastien DELBES, Fannie LEROY, Cécile BACHELET-ROUSSEAU, et François POURREAU.

J'adresse mes remerciements aux Docteurs Estelle DESPORT, Laure ECOTIERE, Vincent JAVAUGUE, Iseline BOUTEAU et mes co internes Florent J., Aliénor G., Léa D., Mathilde D. pour leur tolérance et leur écoute.

Enfin je remercie toute l'équipe infirmière du service de néphrologie-hémodialyse-transplantation pour leurs encouragements et leur bonne humeur.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION	7
2. EPIDEMIOLOGIE.....	8
3. ETIOLOGIE	8
4. PHYSIOPATHOLOGIE.....	10
A. MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	10
B. INTERACTION AVEC LE MEDICAMENT.....	10
C. MECANISMES IMMUNOLOGIQUES ET REACTIVATION VIRALE	13
D. DETERMINISME GENETIQUE	16
5. PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE.....	16
A. MANIFESTATIONS CLINIQUES	17
B. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES	19
C. REPLICATION VIRALE.....	20
D. MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES	20
6. HISTOLOGIE.....	21
A. HISTOLOGIE RENALE.....	21
B. HISTOLOGIE CUTANEE	21
C. HISTOLOGIE DES AUTRES ORGANES.....	21
7. CRITERES DIAGNOSTIQUES	22
A. CRITERES CLINIQUES	22
B. CRITERES DE SEVERITE	24
C. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT CAUSAL.....	25
8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	25
9. TRAITEMENT	26
A. EVICTION DE LA CAUSE.....	26
B. STEROÏDES	27
C. PLASMAPHERESE.....	27
D. IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES	27
E. AUTRES IMMUNOSUPPRESSEURS	27
F. ANTI VIRAUX.....	27
G. AUTRES THERAPEUTIQUES.....	28
H. SURVEILLANCE ET SUIVI EVOLUTIF	28
I. PREVENTION DU SYNDROME DRESS.....	28
10. CAS CLINIQUES	29
A. CAS CLINIQUE N°1	29
B. CAS CLINIQUE N°2.....	34
11. DISCUSSION	37
12. CONCLUSION	41
13. BIBLIOGRAPHIE.....	42
14. ANNEXES	48

LISTE DES ABREVIATIONS

AC DNA natif : anticorps anti DNA natif
ALAT : alanine amino transférase
ASAT : aspartate amino transférase
CPA : cellule présentatrice d'antigène
CMV : cytomégalovirus
CPK MB : créatine phosphokinase MB
CRP : protéine C réactive
DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé
DIHS : Drug induced hypersensitivity syndrome
DRESS : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
ECG : électrocardiogramme
EBV : virus Epstein Barr
EPP : électrophorèse des protéines plasmatiques
FAN : facteur anti nucléaire
FR : facteur rhumatoïde
GGT : gamma glutamyl transférase
HAV : virus de l'hépatite A
HBV : virus de l'hépatite B
HCV : virus de l'hépatite C
HHV : herpès virus humain
HIV : virus de l'immunodéficience humaine

HLA : complexe majeur d'histocompatibilité
HSV 1,2 : virus herpès simplex 1,2
IFN γ :interferon gamma
Ig A : immunoglobuline A
Ig G : immunoglobuline G
Ig IV : immunoglobulines polyvalentes intra veineuses
Ig M : immunoglobuline M
IL-1 β : interleukine 1 beta
IL-2 : interleukine 2
IL_4 : interleukine 4
IL-5 : interleukine 5
IL-6 : interleukine 6
IL-10 : interleukine 10
IV : intra veineux(se)
LDH : lactate déshydrogénase
PAL : phosphatase alcaline
PNE : polynucléaire éosinophile
PNN : polynucléaire neutrophile
PCR : polymerase chain reaction
TNF α : Tumor necrosis factor alpha
TGF β : Transforming growth factor beta
TP : taux de prothrombine

1. INTRODUCTION

Le syndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une réaction d'hypersensibilité retardée rare, sévère et potentiellement mortelle induite par un médicament. Il est responsable d'une éruption cutanée, d'atteintes hématologique et multi viscérales. L'atteinte viscérale concerne le plus souvent, le foie, puis par ordre de fréquence : le rein, les poumons, le cœur, le système nerveux central et le pancréas.

Le premier cas rapporté de syndrome d'hypersensibilité induite par les médicaments (drug induced hypersensitivity syndrome) est décrit par Chaiken et al. en 1950 (1), avec des anticonvulsivants aromatiques, notamment la carbamazépine. Ce syndrome a été rapporté dans la littérature sous de multiples autres termes, tels que le « drug hypersensitivity syndrome », « drug induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome » ou plus anciennement le « dapsone syndrome », le « syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants », ou encore le « syndrome d'hypersensibilité à l'allopurinol ».

Le terme de syndrome DRESS a été introduit par Bocquet, Roujeau et al en 1996 (2), afin de décrire ce syndrome d'expression clinique variable et de le distinguer du « drug induced pseudo lymphoma ». Le terme « réaction » a été proposé secondairement (3) devant la variabilité de la présentation clinique pouvant inclure une atteinte d'organe sans atteinte cutanée ou apparaissant au second plan.

Il survient généralement dans un délai de 3 à 12 semaines après une exposition à un agent stimulant, à la différence des réactions d'hypersensibilité immédiates survenant dans les heures suivant l'exposition. L'évolution peut être prolongée ou compliquée d'une ou plusieurs rechutes malgré l'arrêt de la drogue responsable.

Théoriquement, tous les médicaments peuvent potentiellement induire cette complication, mais certaines classes sont plus fréquemment associées comme les anticonvulsivants, l'allopurinol, les pénicillines, la minocycline et la sulfasalazine (4).

Dans sa forme typique, la présentation clinique est caractérisée par un rash cutané maculopapulaire fébrile associé à des adénopathies, et l'atteinte d'au moins un organe interne. Elle s'associe à des anomalies hématologiques évocatrices à type d'hyperéosinophilie et de lymphocytose atypique. L'atteinte d'organe est plus ou moins sévère et peut conduire à une évolution fatale. Elle résulte principalement de l'infiltrat éosinophilique occasionnant des dommages tissulaires.

C'est cette atteinte viscérale qui différencie le syndrome DRESS des autres réactions cutanées sévères d'hypersensibilité retardée aux médicaments comme la pustulose xanthématique aiguë généralisée, le syndrome de Stevens Johnson, et le syndrome de Lyell encore appelé nécrolyse épidermique toxique.

L'atteinte rénale est rare, puisqu'elle est retrouvée dans environ 10% à 25% des cas, et consiste en une néphrite tubulo interstitielle aiguë (4; 5). Elle peut accompagner le cortège de signes typiques ou être au premier plan. Elle peut être sévère, et souvent associée dans les cas les plus graves à une admission en réanimation et conduire au décès. Dans les formes moins sévères, la rémission rénale complète ou partielle se fait après arrêt de l'agent causal et après traitement

par corticothérapie (6). Néanmoins, en l'absence d'amélioration, l'adjonction d'un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur peut améliorer le pronostic rénal.

La mortalité au cours du syndrome DRESS peut atteindre 10 % à 20 % selon les séries (4).

2. EPIDEMIOLOGIE

La fréquence du syndrome DRESS est mal déterminée, mais elle apparaît plus élevée que celle du syndrome de Stevens Johnson. Elle est estimée à 1/1000 à 1/10000 lors de la prise d'un anti épileptique (4).

Les adultes semblent plus exposés que les enfants. On ne note pas de prédominance selon les sexes (7) mais certaines populations, notamment les antillais et les afro américains semblent présenter un risque accru (3; 7; 8).

La revue de cas réalisée par Caboub et al sur 228 articles publiés de juin 1997 à mai 2009, fait état de 172 cas classés syndrome DRESS « possibles/certains ». Parmi les 151 patients (88%) présentant une atteinte d'organe, 94% avaient une atteinte hépatique, 8% présentaient une atteinte rénale, 5% une atteinte pulmonaire, et 2% une atteinte du système nerveux central ou du coeur (4).

La mortalité est élevée, comprise entre 10% et 20% (9; 10). Elle est associée à la présence d'atteintes viscérales sévères à type d'hépatite fulminante, le plus souvent, de détresse respiratoire ou de myocardite sévère.

3. ETIOLOGIE

Plus d'une quarantaine de médicaments ont été décrits associés au syndrome DRESS. On note 7 grands groupes de médicaments (4; 7; 10; 11) :

- les anti convulsivants aromatiques : carbamazépine (avec laquelle a été décrit le premier cas de syndrome DRESS), phénytoïne, phénobarbital, primidone, lamotrigine,
- les antidépresseurs : desipramine, amitriptyline, fluoxétine,
- les sulfonamides et sulfones : dapsone, sulfasalazine, triméthoprim-sulfaméthoxazole ; salazosulphopyridine,
- les anti inflammatoires : naproxène, diclofénac, ibuprofène, piroxicam...,
- les anti infectieux : abacavir, cidofovir, terbinafine, névirapine, minocycline, doxycycline, nitrofurantoïne, zalcitabine, spiramycine, métronidazole, ceftriaxone, pipéracilline-tazobactam, linézolide,
- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion : captopril, énalapril,
- les beta bloquants : aténolol, céliprolol,
- autres : allopurinol, sels d'or, ranitidine, azathioprine, dobutamine, thalidomide, methimazole, inhibiteurs calciques (diltiazem), efamizulab.

La plupart de ces médicaments ont été rapportés à l'origine d'observations isolées. Cependant, la survenue d'un syndrome DRESS semble plus fréquente avec certaines molécules dont les anti convulsivants, l'allopurinol, les anti viraux, la minocycline. **Tableau 1** (4; 11)

Il n'existe pas de liste exhaustive des médicaments incriminés, et plusieurs nouveaux médicaments associés à la survenue d'un syndrome DRESS ont été rapportés récemment.

TABLE 1: Drugs related to DRESS/DIHS

Drug	Cases related to the Drug
Abacavir	5
Allopurinol	19
Amoxicillin plus clavulanic acid	1
Amitriptyline	2
Atorvastatin	1
Aspirin	1
Captopril	1
Carbamazepine	47
Cafadroxil	1
Celecoxib	1
Chlorambucil	1
Clomipramine	1
Clopidogrel	1
Codein phosphate	1
Cotrimoxazole / Cefixime	1
Cyanamide	1
Dapsone	4
Diaphenylsulfone	1
Efalizumab	1
Esomeprazole	1
Hydroxichloroquine	2
Ibuprofen	2
Imatinib	1
Lamotrigine	10
Mexiletine	5
Minocycline	3
Nevirapine	8
Olanzapine	1
Oxacarbamazepine	3
Phenobarbital	10
Phenylbutazone	1
Phenytoin	7
Quinine and thiamine	1
Salazosulfapyridine	2
Sodium meglumine ioxitalamate	1
Sodium valproate/ethosuximide	1
Spirolactone	1
Streptomycin	1
Strontium ranelate	2
Sulfalazine	10
Sulfamethoxazole	2
Tribenoside	1
Vancomycin	4
Zinosamide	1

Font adapted: Cacoub P et al ¹⁰

4. PHYSIOPATHOLOGIE

A. Mécanismes physiopathologiques

La relation causale entre l'apparition des signes cliniques et l'introduction du médicament est démontrée par la réapparition des symptômes après la réintroduction du médicament (1).

Les mécanismes physiopathologiques du syndrome DRESS ne sont pas complètement élucidés. La diversité des médicaments imputables est en faveur de mécanismes immunologiques autres qu'une réaction d'hypersensibilité aux drogues responsables. La présence d'une réplication virale semble participer également à la pathogénèse.

L'apparition du syndrome DRESS résulte probablement d'une interaction complexe entre le médicament ou son/ses métabolite(s), un virus et une prédisposition génétique à une dysrégulation immunitaire.

Dans le cas des syndromes DRESS secondaires aux anti convulsivants, trois postulats ont été proposés (7):

- un défaut de détoxification du médicament causal en lien avec un déficit ou une anomalie d'une enzyme hépatique.
- l'association à une réactivation de virus de la famille des herpès virus.
- une prédisposition génétique ethnique liées à certains allèles codant pour les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ou Human Leukocyte Antigen (HLA).

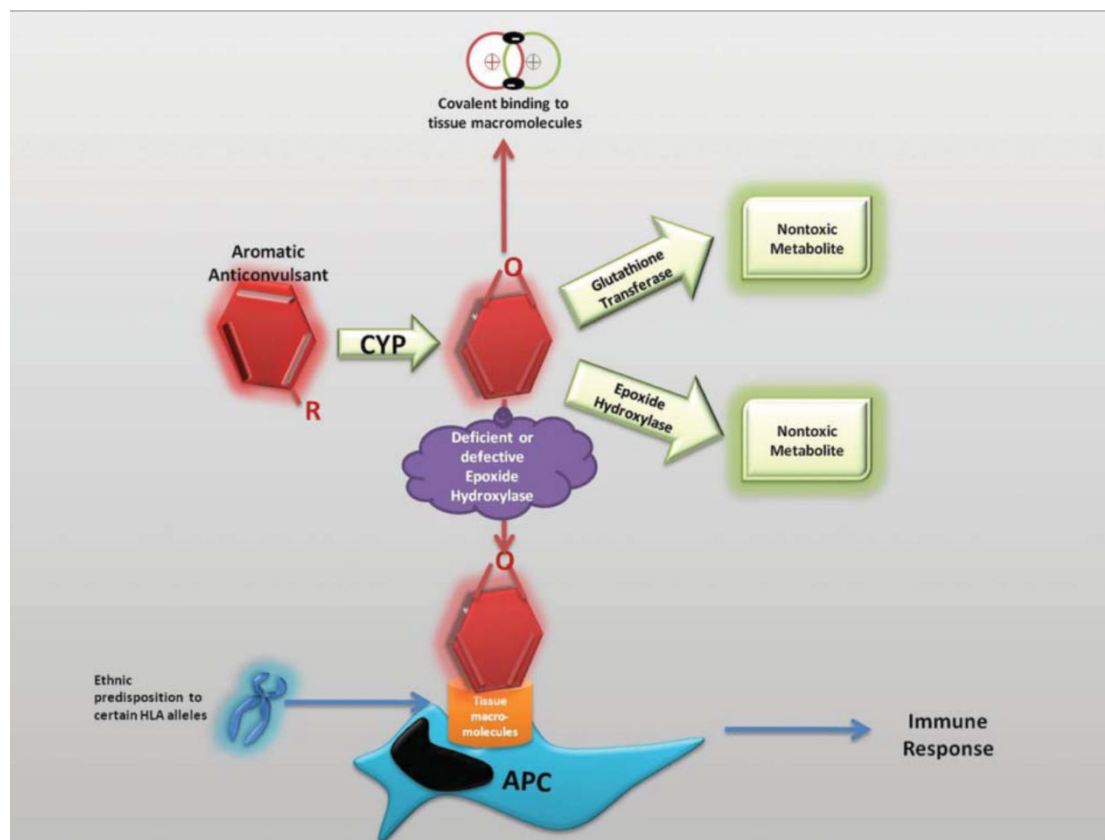
B. Interaction avec le médicament.

Certains médicaments ou leurs métabolites peuvent devenir immunogènes.

Dans le cas du syndrome DRESS lié aux anticonvulsivants aromatiques, la détoxification du médicament ou de son métabolite comprend une phase de métabolisme par le cytochrome p450, puis une phase d'oxydation par hydroxylation du cycle aromatique en arènes oxydes. Ces arènes oxydes, toxiques, sont ensuite convertis en métabolites inactifs par la glutathion transférase ou époxyde hydroxylase (11).

Un déficit ou une altération du fonctionnement de l'enzyme (par exemple, un épuisement des stocks de glutathion) peut conduire à l'accumulation de métabolites toxiques (Figure 1). Cette hypothèse d'une accumulation du médicament inducteur est confirmée dans une étude de Maubec et al dans des cas de syndrome DRESS sous minocycline. Les taux sériques de médicament restaient élevés (dose thérapeutique ou supra thérapeutique) jusqu'à plusieurs mois après l'arrêt du médicament. Les patients de l'étude présentaient un tableau de syndrome DRESS lié à la persistance de la stimulation antigénique prolongée (12).

Figure 1. Accumulation des arènes oxydes suite au déficit enzymatique à l'origine de la réponse immune dans le syndrome DRESS lié aux antiépileptiques aromatiques (7).



Par ailleurs, plusieurs hypothèses ont été évoquées quant aux mécanismes conduisant à la réponse immune induite par le médicament (Figure 2) :

La première hypothèse est celle de la formation de complexes « haptène-protéine » par liaison covalente entre certaines protéines de surface membranaires ou plasmatiques (par exemple l'albumine) et le médicament ou certains de ses métabolites. Le complexe haptène-protéine acquiert alors des propriétés antigéniques immunogènes et induit une réaction immunitaire. L'orientation vers une réponse humorale ou cellulaire T spécifique du médicament dépend de la classe de molécule HLA présentée avec le complexe par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) et de l'environnement cytokinique. Une hypothèse dérivée est celle du « pro-haptène » dans laquelle un médicament acquiert ses propriétés immunogènes par l'intermédiaire d'un de ses métabolites.

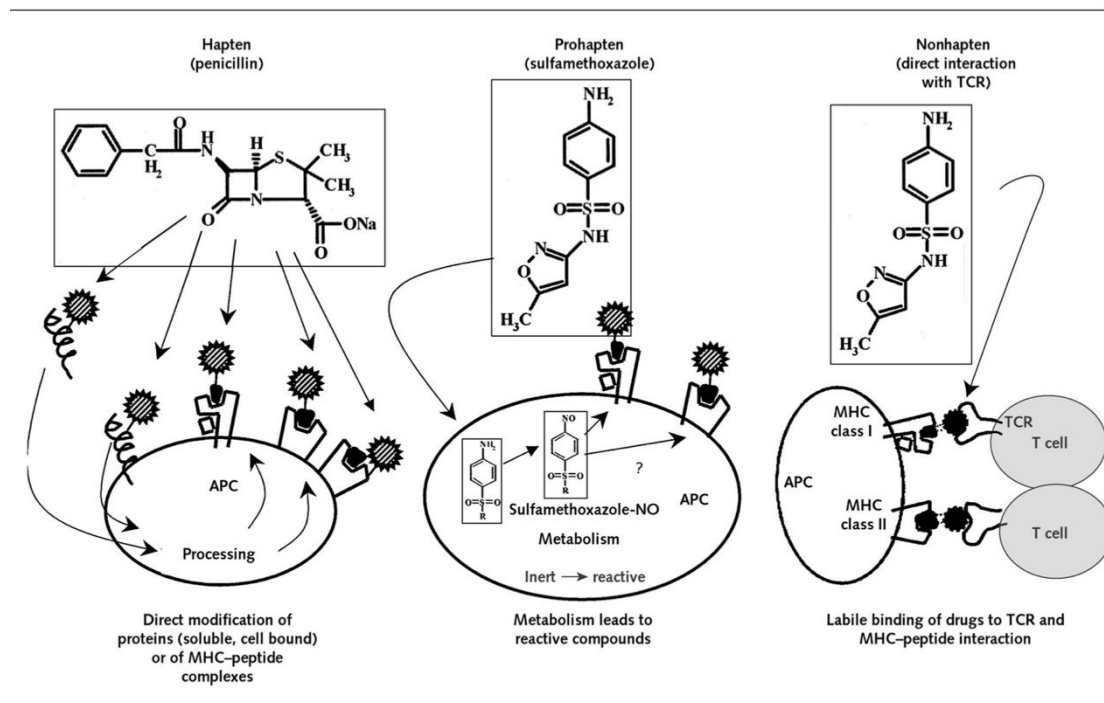
La seconde hypothèse est celle du « p-i concept » pour « pharmacological interaction of drugs with immune receptors », dans laquelle l'interaction directe du médicament avec le récepteur de la cellule T (TCR) induit la réponse lymphocytaire T.

De plus, un même médicament peut interagir de l'une et/ou de l'autre façon afin d'induire une réponse immunitaire (13).

Il a été montré que la liaison des métabolites du sulfaméthoxazole aux protéines cellulaires pouvait induire une toxicité cellulaire directe et un signal antigénique au lymphocyte T spécifique du médicament à partir d'un seuil de stimulation (14). Ainsi, l'activation du lymphocyte T nécessite une stimulation antigénique couplant l'expression d'une molécule HLA

au médicament ou son métabolite (haptène et pro-haptène) par une CPA activée et des signaux de « danger » et de co-stimulation.

Figure 2. Mécanisme d'interaction possible entre un médicament et la CPA (15).



L'expression de molécules de co-stimulation par la CPA est induite par divers signaux « danger » exogènes ou endogènes.

Une étude *in vitro* a montré que l'activation des CPA était artificiellement induite en présence de sulfaméthoxazole, avec des endotoxines bactériennes, des protéines virales grippales, des cytokines (IL-1 β , 6,10) et autres molécules inflammatoires (tumor necrosis factor alpha-TNF α , interferon gamma-IFN γ , transforming growth factor beta-TGF β), des oxydants ou une élévation de la température (16; 17).

Les lymphocytes T spécifiques du médicament ou du métabolite, une fois activés par la CPA, expriment alors un phénotype cytotoxique conduisant à l'altération des kératinocytes, hépatocytes et à la production importante de cytokines inflammatoires telles que le TNF α , l'IL-6 (10), l'IFN γ , l'IL-5 et l'IL-2. Il semblerait que l'expansion des lymphocytes T cytotoxiques soit à l'origine de l'hypogammaglobulinémie notée dans la phase initiale du syndrome DRESS via une lyse des lymphocytes B (7).

D'autre part, certains médicaments pourraient avoir un rôle déplétant envers les plasmocytes. Ceci a été montré *in vitro* notamment avec la carbamazépine (18) et la phénytoïne (19), capables d'inhiber la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes producteurs d'immunoglobulines (18; 19). Cette hypogammaglobulinémie, caractérisée par un effondrement des IgG, A et M polyclonales favorise la réplication virale (20; 21) et disparaît lors de la rémission (20).

C. Mécanismes immunologiques et réactivation virale

La rémission lente des symptômes et la possibilité d'une ou plusieurs poussées évolutives malgré la suspension du médicament incriminé, suggèrent l'intervention d'autres mécanismes physiopathologiques, dont la réplication virale.

Des études japonaises (9; 22) et françaises (23; 24) ont mis en évidence une forte association entre le syndrome DRESS et la primo-infection ou la réactivation du Human Herpès Virus 6 (HHV6). Celle-ci est mise en évidence dans 40 à 80% des patients présentant un syndrome DRESS (4; 22; 25).

Cette réplication est spécifique du syndrome DRESS car non retrouvée dans les autres toxidermies. Elle survient entre 2 à 3 semaines après le début des symptômes chez une grande partie des patients présentant un syndrome DRESS et correspond à la recrudescence des symptômes cliniques malgré l'arrêt du médicament causal. La réapparition des manifestations cliniques est observée notamment lors de la décroissance des corticoïdes et est probablement liée à l'amplification de la réponse immune durant cette période (10; 22) (Figure 3).

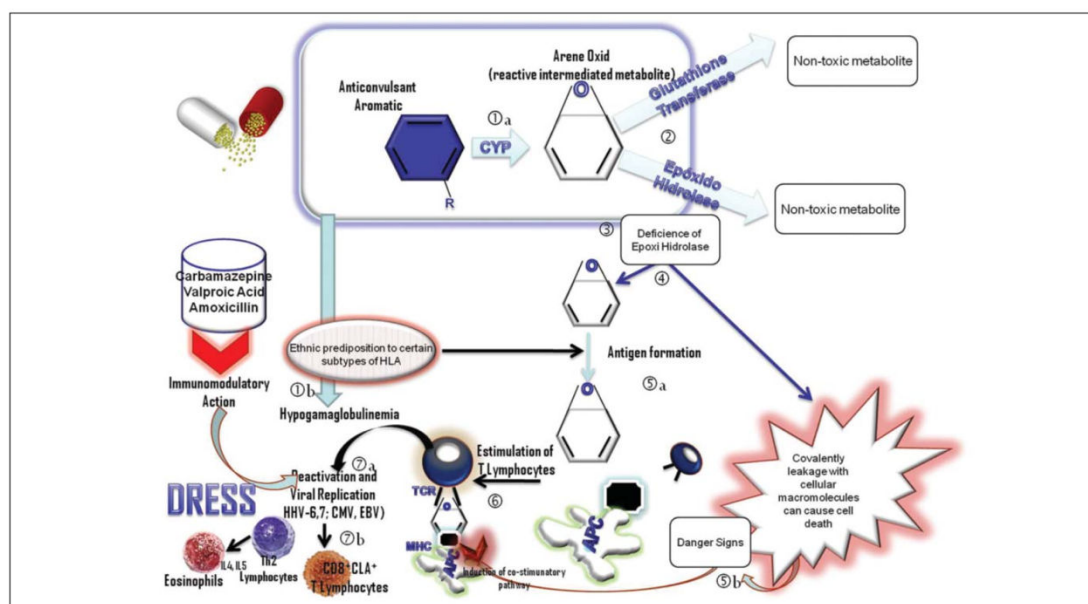


FIGURE 3: Sequence of events of drug-virus-immune system interaction in patients with DRESS/DIHS triggered by aromatic anticonvulsants. Aromatic anticonvulsants are metabolized by the oxidation system of cytochrome P450 (CYP) in arene oxide radicals (intermediate reactive metabolite) (1a). These arene oxides are detoxified by glutathione transferase and epoxide hydrolase in non-toxic metabolites 2. In genetically predisposed individuals or by additional factors, occurs an impaired detoxification and accumulation of these metabolites 3, which can cause cellular damage generating Danger Signs that can stimulate resting T cells, inducing co-stimulatory pathways 4. In addition, ethnic predisposition to certain HLA types may contribute to the formation of neoantigens from the combination of these intermediary reactive metabolites with tissue macromolecules and formation of haptens (5a), which can be presented via the human histocompatibility complex class I (HLA -DR) or class II (HLA A, B or C), to CD4 or CD8 T cells 6. It was demonstrated that carbamazepine, valproic acid and amoxicillin are able to exert immunomodulatory actions by inhibiting histone decarboxylase on B lymphocytes, producing a hypogammaglobulinemia that precedes the clinical onset of DRESS/DIHS. The clonal expansion of T cells requires sequential reactivation of latent herpesvirus, and at the same time, CD8 + CLA + T cells are produced, which are directed towards skin, CD8 + CCR4 + T cells addressed to the lungs (7b) and CD4 + IL4, IL5 producer and IL17 CD4Th17 + producer that cause tissue and peripheral eosinophilia

Par ailleurs, dans ces études (9; 23; 24), la charge virale HHV6 mesurée par Polymerase chain reaction (PCR) était fortement élevée tout comme les taux d'IgG-anti HHV6 lors des phases évolutives ou des poussées cliniques de la maladie. La présence d'IgM était aspécifique. D'autres études ont montré la présence d'IgG à des taux moindres lors des phases précédant le début des symptômes ou des phases de poussées évolutives, évoquant plutôt un caractère de

réactivation et non de primo infection (21; 26). Cependant, l'absence de charge virale détectable à la phase initiale ne permet pas d'éliminer une infection latente par le virus HHV6 (9).

Lorsqu'elle a été effectuée, la recherche d'ADN viral par PCR dans certains organes comme le foie, le liquide céphalorachidien s'est avérée positive, suggérant le rôle de l'infection virale dans les atteintes d'organe du syndrome DRESS. Deux équipes japonaises ont également décrit la présence de virus au niveau des cellules épithéliales tubulaires rénales (27; 28).

La réplication virale dans le syndrome DRESS n'est pas l'apanage du virus HHV6. D'autres virus de la famille des herpès virus peuvent répliquer au cours du syndrome DRESS et être à l'origine d'une exacerbation ou d'une rechute des symptômes (21). C'est le cas de l'Epstein Bar Virus (EBV), du cytomégalo virus (CMV) (29), ou du Human herpès virus 7 (HHV7).

Il n'est pas clairement défini si cette réplication virale intervient directement dans la pathogénie du syndrome DRESS, ou s'il s'agit d'un phénomène secondaire compliquant celui-ci notamment via l'hypogammaglobulinémie initiale ou en lien avec l'immunodépression liée à la corticothérapie.

L'étude de Kano et al (21) a montré que la réactivation du HHV6 au cours du syndrome DRESS présentait un profil similaire à celui observé dans les réactions du greffon contre l'hôte. L'hypothèse d'une réactivation séquentielle d'autres virus de la famille des herpès virus de manière concomitante à une atteinte d'organe a été évoquée. Ainsi, il a été montré des cascades de réactivation virale initiées par HHV6 ou EBV et suivies de la réplication d'un ou de plusieurs autres virus tels que HHV7, CMV (30) ou EBV (21).

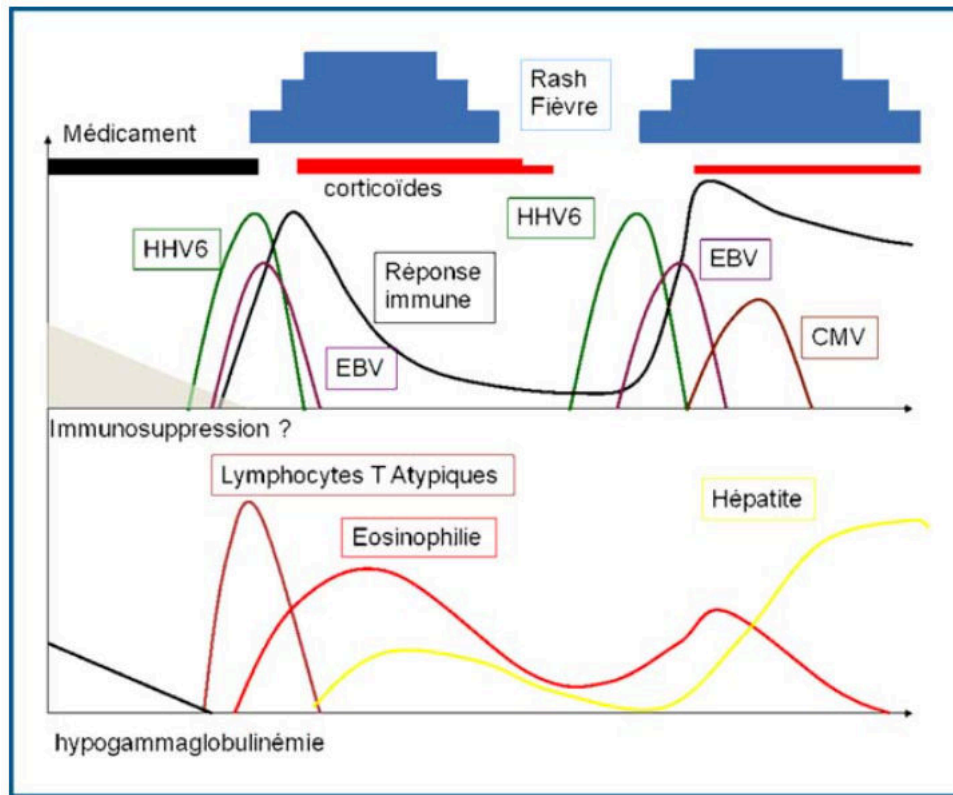
Yoshikawa et al (26), dans une étude portant sur la relation entre la réplication virale du HHV6 et le relargage de cytokines inflammatoires, ont noté une élévation du taux d'IL-6 et de TNF α avant la mise en évidence de la réplication virale par détection de l'ADN par PCR dans les cellules monocytaires périphériques. Etonnamment, les taux d'IL-6 étaient indétectables pendant la réplication virale et de nouveau augmentés après la réplication. Chez 3 de leur 6 patients, une discrète élévation de IL-1 β était observée pendant l'infection virale, sans détection d'IFN γ ou IL-4 (26; 11).

Le relargage massif de cytokines pro inflammatoires stimule l'afflux et l'activation de cellules inflammatoires (polynucléaires éosinophiles, macrophages, lymphocytes) à l'origine de l'infiltrat tissulaire, des lésions tissulaires et de l'entretien de la réponse inflammatoire.

Criado et al (11) ont proposé deux hypothèses concernant la survenue de la réactivation virale au cours du syndrome DRESS :

- 1- L'activation des lymphocytes T induite par le médicament dans le cadre d'un mécanisme allergique entraînerait une activation de la réplication de l'ADN viral latent dans ces cellules. En réponse à la réplication virale, une nouvelle réaction cellulaire spécifique et humorale se mettrait en place expliquant la réactivation secondaire d'autres virus. (Figure 4).
- 2- La réactivation virale existerait au préalable sans être cliniquement décelable, stimulant les lymphocytes T présentant une réactivité croisée importante pour certains médicaments. L'exposition à ces médicaments entraînerait l'expansion oligoclonale de lymphocytes T mémoires à la fois spécifiques du médicament et du virus, maintenue tant que l'antigène viral resterait présent et malgré l'éviction du médicament.

Figure 4. Représentation schématique du syndrome DRESS comme conséquence de réactivations virales séquentielles et de la réponse immune anti virale. La corticothérapie générale permet le contrôle de la réponse immune mais peut favoriser de nouvelles réactivations virales lors de sa décroissance. (23)



En accord avec les données de Criado et al (11), Picard et al (25) ont montré que 76 % des patients présentaient une réactivation de virus du groupe herpès (EBV, HHV6 ou HHV7), accompagnée de la présence de lymphocytes T CD8⁺ activés circulants, dirigés contre les antigènes des herpès virus. Les lymphocytes T CD8⁺ sécrétant de forte quantité de TNF α et IFN γ étaient retrouvés à la fois dans le sang et dans les organes atteints (peau, poumon, foie). L'étude des lymphocytes activés mettait en évidence plusieurs populations de lymphocytes T partageant le même répertoire de récepteur au niveau tissulaire (foie, poumon, peau). Ces lymphocytes exprimaient de grande quantité de marqueurs de « homing » permettant leur maintien au sein des organes cibles. La moitié de ces lymphocytes reconnaissait plusieurs épitopes de l'EBV, et cela même parmi les patients ne présentant pas de signe de réactivation de l'EBV, mais répliquant d'autre virus de la famille des herpès virus. L'ADN viral d'EBV était retrouvé dans les cellules monocytaires périphériques de tous les patients. Ces auteurs ont par ailleurs montré la relation entre la stimulation du médicament inducteur de syndrome DRESS et la réactivation de l'EBV quiescent au sein des lymphocytes B. L'activation des lymphocytes B serait alors à l'origine d'une réponse immune inflammatoire dirigée contre l'ensemble des herpès virus (25).

Hashizume et al ont suggéré que la prolifération de lymphocytes CD4⁺ était induite par le médicament, tandis que la prolifération de lymphocytes T CD 8⁺ le serait par la réplication virale (31).

Enfin, la présentation clinique du syndrome DRESS, pourrait dépendre du tropisme cellulaire différent propre à chaque herpès virus (21).

D'autres virus pourraient également être impliqués dans le développement d'un syndrome DRESS. Deux cas de syndrome DRESS associé à une primo infection au virus de l'hépatite A (VHA) ont été décrits : le premier cas chez une enfant ayant déjà été traitée par du cotrimoxazole et probablement lié à la réintroduction de ce dernier ou à la cefépime (32). Le second cas a été rapporté chez un adulte, avec cependant un diagnostic de syndrome DRESS incertain et qui présentait de manière concomitante une réactivation du CMV (33). Un cas de syndrome DRESS avec réplication d'un virus de la famille des paramyxovirus a été rapporté chez un patient atteint de sclérodémie, avec une réplication associée de HHV6 et CMV (34).

Néanmoins, le rôle de la réactivation virale des herpès virus dans l'atteinte des organes internes ne semble pas être le seul mécanisme. L'atteinte viscérale est la conséquence de l'infiltrat éosinophilique et résulte de l'action toxique de la peroxydase (32). De plus, le rôle d'infections bactériennes concomitantes à l'infiltration lymphocytaire et éosinophilique a également été suggéré dans les formes avec une atteinte multiviscérale (29).

D. Déterminisme génétique

Une prédisposition génétique liée à certains antigènes HLA semble exister au cours du syndrome DRESS. L'expression de certaines molécules HLA semble associée à la survenue de syndrome DRESS spécifique à certains médicaments. La présence d'allèle HLA particuliers est nécessaire mais non suffisante, la réactivation virale étant probablement nécessaire à l'induction de signaux complémentaires activateurs (13). Certains allèles HLA pourraient jouer un rôle dans les mécanismes de détoxification des médicaments.

L'allèle HLA B*5701 est fortement associé au syndrome DRESS lié à l'abacavir dans la population caucasienne et afro américaine (35; 36). Cette association justifie la recherche systématique de l'allèle avant toute prescription d'abacavir (37).

Le syndrome DRESS lié à l'allopurinol a été associé au HLA B*5801 dans une cohorte de patients chinois (38).

Kashiwagi et al (39) ont rapporté une prévalence élevée de porteurs d'allèle HLA A*3101, dans leur cohorte de patients ayant présenté une réaction cutanée sous carbamazépine dont un cas de syndrome DRESS. Cette association était aussi retrouvée dans la population caucasienne (40). De plus il a été montré que la présence de l'allèle HLA B*0702 aurait un rôle protecteur vis à vis des réactions cutanées sévères liées à la carbamazépine (41).

L'incidence du syndrome DRESS est par ailleurs plus élevée chez les sujets noirs (3).

5. PRESENTATION CLINICO-BIOLOGIQUE

Le caractère évolutif du syndrome DRESS est à l'origine de la diversité du tableau clinique et biologique. Les atteintes cliniques peuvent ne pas être toutes présentes au début du diagnostic et apparaître secondairement au cours de l'évolution.

A. Manifestations cliniques

Les manifestations dermatologiques sont quasi constantes (60-90% des cas) mais parfois au second plan derrière les atteintes hépatique ou rénale. Dans de rares observations, les manifestations dermatologiques sont absentes (4). Cette présentation est à l'origine du remplacement de la signification de la lettre « R » de l'acronyme DRESS, de « rash » par « réaction » (3).

Les symptômes cutanés sont variables. La présentation initiale peut se faire sous la forme d'un rash maculo-papulaire ou d'un exanthème morbilliforme, diffus, prurigineux difficilement distinguable d'une forme bénigne de toxidermie et touchant plus de 50% de la surface corporelle (1; 4; 10). Cette éruption concerne généralement la face, le tronc et les extrémités supérieures ou inférieures. Un œdème facial à prédominance péri-orbitaire est présent dans 25 à 50% des cas (3).

Plus rarement, dans 20% des cas, on retrouve des vésicules, des bulles, des pustules ou un purpura (3; 10).

Il n'existe typiquement pas de lésions nécrotiques de l'épiderme sauf en cas d'association à un syndrome de Stevens Johnson ou à une nécrolyse épidermique toxique.

L'atteinte cutanée prend parfois la forme d'une dermatite exfoliante avec atteintes des muqueuses : chéilite, érosions aphthoïdes buccales ou génitales, pharyngite et angine érythémateuse. Ces manifestations oro-pharyngées initiales sont rares (moins de 10%) et peuvent être trompeuses (1; 3).

Une infiltration œdémateuse des glandes salivaires avec sécheresse buccale a aussi été rapportée (34).

La fièvre accompagne les signes cutanés dans plus de 90% des cas, et inaugure volontiers le cortège de symptômes. Elle évolue par pics entre 38 et 40°C et conduit souvent à l'introduction différée des corticoïdes. Elle peut aussi être la conséquence d'une surinfection bactérienne. L'altération de l'état général est souvent marquée.

On retrouve une lymphadénopathie dans 70-75% des cas avec des adénomégalies souvent multiples, douloureuses.

Les atteintes d'organes potentiellement mortelles concernent le foie, le rein, le cœur et le poumon. Ces atteintes font partie des critères majeurs différenciant le syndrome DRESS des autres atteintes cutanées d'origine médicamenteuse :

Une hépatite aiguë survient dans plus de 70% des cas. Elle se manifeste par une cytolysse prédominant sur l'alanine amino transférase (ALAT) >9-10N. Une cholestase anictérique est fréquemment associée. Plus rarement on peut observer une cholestase pure anictérique avec élévation isolée des gamma glutamyl transférases (GGT). L'hépatite fulminante aiguë constitue la première cause de mortalité, notamment par les troubles de coagulation induits. Une transplantation hépatique en urgence peut être nécessaire. La baisse du taux de prothrombine est un signe de gravité (3). L'atteinte hépatique aussi peut se présenter sous la forme d'une hépatomégalie isolée (4).

Les atteintes extra hépatiques sont rares (4) et peuvent être présentes dès le début ou apparaître lors de poussées évolutives du syndrome DRESS :

Une néphrite interstitielle aiguë est observée dans 10% à 25% des cas (6; 25; 42). Elle se manifeste par une insuffisance rénale de sévérité variable, le plus souvent à diurèse conservée. Le sédiment urinaire est évocateur d'une atteinte tubulaire avec une leucocyturie aseptique, une éosinophilurie (rarement retrouvée), une protéinurie de profil tubulaire et une hématurie microscopique (5). Elle peut être sévère et nécessiter une épuration extra rénale transitoire. Aucun cas d'insuffisance rénale terminale n'a pour l'instant été décrit. L'atteinte rénale rentre souvent dans un tableau de défaillance multiviscérale.

Une autre forme d'atteinte rénale à type de vascularite granulomateuse nécrosante a été décrite (11).

La revue de la littérature montre que l'atteinte rénale est plus plus fréquente au cours des syndromes DRESS associés à la prise d'allopurinol (10; 43).

L'atteinte pulmonaire, potentiellement fatale, est rapportée dans 15% des cas, notamment au cours des syndromes DRESS induits par la minocycline. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle avec présence d'un infiltrat éosinophilique (10). Elle se manifeste par une dyspnée associée à une toux sèche, un bronchospasme conduisant parfois à une détresse respiratoire aiguë. Le lavage broncho alvéolaire met en évidence une lymphocytose à prédominance T et/ou des éosinophiles (3).

L'atteinte cardiaque est très rare, évaluée à 2% des cas dans la revue de littérature de Cacoub et al (4). Une myocardite ou une péricardite peuvent être observées à la phase initiale du syndrome DRESS et jusqu'à plus d'un mois après le diagnostic. Elle entraîne un tableau d'insuffisance cardiaque avec douleur thoracique, tachycardie, dyspnée et hypotension. Des cas de nécrose myocardique fatale ont été rapportés (3; 44). Dans certains cas, le patient est asymptomatique et seules une anomalie de l'ECG ou des enzymes cardiaques permettent d'évoquer le diagnostic. Le développement d'une insuffisance cardiaque sévère constitue la principale cause de mortalité, chez plus de 50% des patients (44).

Le diagnostic repose sur les modifications de l'ECG, montrant des anomalies aspécifiques du segment ST et/ou des ondes T avec élévation de la CPK MB sans élévation de la troponine I. L'échographie cardiaque retrouve une réduction de la fraction d'éjection du ventricule gauche avec une diminution de l'index cardiaque et peut montrer une hyper brillance du myocarde en cas d'hyperéosinophilie majeure. La coronarographie montre un réseau coronaire normal (44).

Les atteintes neurologiques sont rares, décrites dans 2% des cas (4). Elles prennent la forme d'une méningite aseptique ou d'une encéphalite aiguë contemporaines de la réactivation virale de HHV6. Elles surviennent entre 2 à 4 semaines après le début du syndrome DRESS et peuvent se présenter sous la forme d'un coma, de crises convulsives, de céphalées ou de syndrome déficitaire avec atteintes des paires crâniennes. La ponction lombaire peut mettre en évidence une méningite lymphocytaire en rapport avec l'infection virale à HHV6 confirmée par PCR (45).

Les manifestations digestives peuvent intéresser tout le tractus gastro intestinal et prendre la forme d'une colite aiguë éosinophilique, d'ulcérations digestives liées à l'infection par le CMV (21), ou d'une œsophagite à éosinophiles avec brûlures rétro-sternales, nausées et vomissements (46).

Les autres atteintes sont plus rares : arthralgies, rhabdomyolyse avec élévation de la créatine phospho kinase (CPK), hypothyroïdie, insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-dépendant (47).

L'atteinte ophtalmique peut se présenter sous la forme d'un œil rouge douloureux, ou d'uvéite antérieure avec épithéliopathie placoïde (48) .

B. Manifestations hématologiques

Les premiers signes sont le plus souvent une lymphopénie, suivie d'un syndrome mononucléosique avec une monocytose circulante, puis d'une hyperéosinophilie. Les signes biologiques des différentes atteintes viscérales s'installent généralement secondairement.

Les anomalies biologiques associées au syndrome DRESS sont les suivantes :

Une hypogammaglobulinémie sévère est typiquement retrouvée dans la phase précoce (20) avec un effondrement des IgG, IgA et IgM au diagnostic. Le nadir est atteint dans la semaine suivant l'arrêt du médicament causal, le taux de gammaglobuline se normalisant après une à deux semaines. Elle serait favorisée par les médicaments et facilite la réactivation virale.

On note une hyperleucocytose parfois très importante jusqu'à plus de 50 000/mm³.

L'hyperéosinophilie (>1500-20 000/mm³) est inconstamment retrouvée entre 30 à 80% des cas selon les séries, et parfois inexistante (43). Elle est mise en évidence une à deux semaines après le début des symptômes et peut apparaître ou se majorer lors des rechutes. L'hyperéosinophilie est habituellement associée aux atteintes d'organe.

Une lymphopénie précède le plus souvent le tableau clinique. Elle est suivie d'une lymphocytose atypique avec monocytose faite de petits lymphocytes activés hyperbasophiles ressemblant au syndrome mononucléosique, et présente dans 50 à 60% des cas (3).

Plus rarement un syndrome d'activation macrophagique est observé associant une hyperferritinémie, une élévation de la lactate déshydrogénase (LDH), une hypertriglycémie, une bicytopenie, et une hyponatrémie.

C. Réplication virale

La mise en évidence d'une réplication virale en particulier du virus HHV6 est un critère pour le diagnostic positif. Elle est recherchée par PCR sur sang total. La sérologie est inutile dans la mesure où la plupart des patients ont été en contact avec les HHV (dans l'enfance) et que l'absence d'IgM ne permet pas d'éliminer une réactivation virale. La virémie est souvent de courte durée et peut ne pas être détectée à la phase initiale mais lors des poussées évolutives. La surveillance régulière de la charge virale est donc conseillée. Dans la revue de littérature de Cacoub et al, 80% des patients testés ont une sérologie ou une PCR HHV6 positive (4) .

Bien que ne faisant pas partie des critères diagnostiques biologiques, d'autre virus de la famille des herpès virus doivent être recherchés car pouvant se réactiver au cours du syndrome DRESS, notamment les virus Herpes simplex 1 et 2 (HSV 1 et 2), l'EBV, le CMV et le HHV7.

D. Manifestations auto-immunes

La réponse immune dans le syndrome DRESS est dynamique, se modifiant au cours de l'évolution de la maladie. Elle aboutit à un déséquilibre immunitaire persistant pouvant faire le lit de maladies auto immunes. Des cas de maladies auto immunes ont été rapportées comme « séquelles », car survenant à distance tels que des diabètes de type 1, des hypothyroïdies auto immunes ou des lupus érythémateux systémiques (9; 49; 50).

6. HISTOLOGIE

Il n'existe pas de lésions histologiques spécifiques du syndrome DRESS.

A. Histologie rénale

L'atteinte rénale consiste en une néphrite aiguë tubulo interstitielle de type immuno allergique.

L'examen en microscopie optique met en évidence un œdème et un infiltrat interstitiel diffus constitué de lymphocytes (à prédominance T CD4+ et CD8+) , plasmocytes, macrophages, éosinophiles et neutrophiles, typiquement associés à la présence de granulomes focaux composés de cellules géantes multinucléées. Les tubes proximaux et distaux sont le siège de lésions de nécrose tubulaire de sévérité variable avec tubulite et parfois tubulorrhée (5). Un infiltrat de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes peut être retrouvé au sein des lumières tubulaires (24).

Dans la plupart des cas, les glomérules et les vaisseaux sont indemnes de lésions.

Garnier et al (32) ont décrit des lésions atypiques à type d'infiltrat éosinophilique modéré au niveau des glomérules avec des lésions de prolifération endocapillaire dans le cas d'un syndrome DRESS associé au cotrimoxazole et à la céfixime chez une enfant présentant une hépatite virale A.

Des inclusions virales sont rarement retrouvées (29), mais plusieurs observations ont montré la présence d'une réactivation de HHV6 au niveau des cellules épithéliales tubulaires rénales par méthode immunohistochimique ou par PCR (27; 28).

L'immunofluorescence est typiquement négative, sans dépôts spécifiques.

La microscopie électronique ne montre pas de lésions particulières. (51)

B. Histologie cutanée

Les lésions cutanées se caractérisent par un infiltrat lymphocytaire dense diffus ou superficiel de localisation périvasculaire, constitué majoritairement de cellules T CD8+ (52), associé à la présence d'éosinophiles. Dans certains cas, des infiltrats lymphocytaires atypiques en bande peuvent mimer un mycosis fungoïdes. L'épiderme est le siège de foyers épars de nécrose de kératinocytes.

L'importance de l'infiltrat dermique peut faire évoquer à tort un lymphome cutané ou un pseudo lymphome. (3)

C. Histologie des autres organes

La biopsie ganglionnaire montre habituellement une hyperplasie lymphoïde bénigne avec généralement une préservation de l'architecture ganglionnaire. Parfois l'architecture ganglionnaire est altérée avec un infiltrat polymorphe de cellules atypiques évoquant un lymphome qui constitue le principal diagnostic différentiel (11).

La biopsie endomyocardique peut montrer un infiltrat mixte lymphohistiocytaire et éosinophilique à prédominance périvasculaire avec nécrose des myocytes (53).

La biopsie hépatique peut montrer un infiltrat inflammatoire périportal constitué de lymphocytes T CD3+ et CD8+ associé à des hépatocytes en apoptose ou nécrosés (54). La présence de micro abcès hépatiques à éosinophiles a été décrite (33).

7. CRITERES DIAGNOSTIQUES

A. Critères cliniques

La variabilité de la présentation clinique, ainsi que la présence inconstante et à divers degrés des atteintes hématologiques et d'organes a conduit à la tentative d'élaboration de critères diagnostiques. Le diagnostic de syndrome DRESS est un diagnostic d'exclusion.

Deux critères chronologiques majeurs spécifiques sont retenus quelques soient les critères proposés (55):

- le délais d'apparition des symptômes généralement long, entre 2 semaines à 8 semaines après l'introduction du médicament,
- une évolution prolongée marquée par la persistance ou l'aggravation des symptômes malgré l'arrêt du médicament incriminé.

Les autres critères du syndrome DRESS comprennent avec diverses combinaisons :

- une réaction immunologique induite par un médicament,
- des atteintes multiviscérales,
- une activation du système lymphocytaire,
- la présence d'une hyperéosinophilie,
- une réactivation virale fréquente.

Plusieurs classifications ont été proposées. Bocquet et al ont proposé pour la première fois des critères diagnostiques en 1996 (2). Ces derniers ont été modifiés en 2004 afin de tenir compte de l'absence possible de manifestations cutanées (3; 56) (Tableau 1).

Tableau 1. Critères diagnostiques du Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms . Begon et al³

Suspicion de réaction médicamenteuse

Hyperéosinophilie ($>1,5.10^9/L$) et/ou lymphocytes atypiques

Au moins deux atteintes viscérales (incluant la peau)

Adénopathies diffuses

Hépatite (transaminases $> 2N$)

Pneumopathie interstitielle

Néphropathie

Péricardite ou myocardite

Par la suite en 2007, le groupe RegiSCAR (groupe international d'experts dédiés à l'études des réactions médicamenteuses cutanées sévères) (55) propose des critères diagnostiques différents incluant l'hospitalisation (Annexe 1).

Dans la foulée, un système de score est proposé (55) pour le diagnostic de syndrome DRESS : impossible, possible, probable et certain. Ce système de score a surtout un intérêt rétrospectif (Tableau 2).

Tableau 2. Critères diagnostiques du groupe RegiSCAR/Système de score diagnostique du syndrome DRESS comme certain, probable, possible ou exclu. Kardaun et al ¹⁶						
Score	-1	0	1	2	Minimum	Maximum
Fièvre >38,5°C	Non/U	Oui			-1	0
Polyadénopathie		Non/U	Oui		0	1
Eosinophilie Eosinophiles Eosinophiles, si leucocytes <4.10 ⁹ /L ²		Non/U	0,7-1,49 9.10 ⁹ /L 10-19,9%	>=1,5.10 ⁹ /L >=20%	0	2
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée Etendu de l'exanthème (% de surface corporelle) Exanthème évocateur de DRESS Biopsie évocatrice de DRESS	Non Non	Non/U U Oui/U	>50% Oui		-2	2
Atteinte viscérale ² Foiie Rein Poumon Muscle/ Cœur Pancréas Autre organe		Non/U Non/U Non/U Non/U Non/U Non/U	Oui Oui Oui Oui Oui Oui		0	2
Régression >15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Evaluation d'autres causes Anticorps anti nucléaire Hémocultures Sérologie HAV/HBV/HCV Chlamydia/Mycoplasme Si non positif ou >3 négatif			Oui		0	1
Score total					-4	9

U: non connu; HAV: virus hépatite A; HBV: virus hépatite B. HCV: virus hépatite C.
² 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 >5: diagnostic certain.

Le groupe d'étude japonais (9), propose en 2007 une autre liste de critères diagnostiques du syndrome DRESS, ainsi qu'une autre dénomination : Drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS), en incluant la réactivation du virus HHV6 aux précédents critères (Tableau 3).

Tableau 3. Critères diagnostiques du DRESS/DIHS ⁹	
1. Rash maculo papuleux développé minimum 3 semaines après l'introduction d'un médicament avec un nombre limité de médicament	
2. Persistance des signes cliniques au moins 2 semaines après l'arrêt du médicament incriminé	
3. Fièvre >38,5°C	
4. Anomalies hépatiques (ASAT >100UI/L) ou atteinte viscérale dont rénale	
5. Anomalies hématologiques (au moins une): Hyperleucocytose >11000/mm ³ Lymphocytes atypiques >5% Hyperéosinophilie >1500/mm ³	
6. Réactivation du virus HHV6	
7. Adénopathie	
Confirmation du diagnostic de DRESS typique par la présence des 7 critères ou de DRESS atypique par la présence des 5 premiers critères.	

B. Critères de sévérité

Certains facteurs ont été identifiés comme associés à une sévérité accrue des syndromes DRESS : un antécédent personnel ou familial de syndrome DRESS (57) ; une origine afro américaine (8), l'association à certains allèles HLA (35), l'infection à VIH (53).

D'autre part il semblerait que certains médicaments soient plus fréquemment responsables d'atteintes rénales sévères (allopurinol (50)) ou pulmonaires (minocycline (58)).

Il n'y a pas de facteurs pronostiques clairement identifiés. L'impact péjoratif de la réplication virale HHV6 a cependant été souligné dans plusieurs études. Eshki et al (10) ont montré un risque accru de défaillance multi viscérale et de décès en cas de positivité de la PCR HHV6 et de l'induction du syndrome DRESS par l'allopurinol. Dans la série de Tohyama et al (22), la réplication de HHV6 était associée à un risque accru de décès et d'atteinte viscérale grave, notamment rénale.

De plus, le syndrome DIHS incluant une réplication HHV6 est parfois considéré comme une entité à part mais également comme la forme la plus sévère du syndrome DRESS (43).

La survenue d'infections bactériennes nosocomiales au cours du syndrome DRESS a également été rapportée comme un facteur favorisant les défaillances multiviscérales et le décès (29; 43).

C. Identification du médicament causal

L'identification de l'agent médicamenteux en cause impose une enquête minutieuse des médicaments introduits entre 3 à 8 semaines avant le début des symptômes. En cas de réintroduction d'un médicament, le délai d'apparition peut être plus court, de quelques jours.

L'identification est parfois très difficile dans la mesure où un médicament peut être introduit à visée symptomatique. Ce médicament peut être en fait associé à une poussée évolutive du syndrome DRESS et non être le médicament causal, de la même manière que la réaction d'Herxheimer observée lors de la primo infection à EBV.

La réalisation de test cutanés ou épicutanés (intradermo réaction ou patch) peut permettre d'identifier le ou les médicaments associés. Néanmoins, le risque de récurrence est possible. Certains groupes préconisent la réalisation de tests *in vitro* comme le test de transformation lymphocytaire dont la sensibilité et la spécificité sont élevées, en particulier pour les syndromes DRESS induits par les antiépileptiques (59). Cependant, ce test est négatif en phase aiguë du syndrome DRESS (60).

8. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

La présentation clinique initiale et le caractère évolutif des symptômes rendent parfois le diagnostic de DRESS difficile. Les manifestations oro-pharyngées associées à de la fièvre peuvent être trompeuses. Le caractère commun des symptômes doit faire éliminer d'autres maladies plus fréquentes.

L'exanthème fébrile doit faire rechercher d'autres toxidermies telles que les syndromes de Stevens Johnson et de Lyell et la pustulose érythémateuse qui se présentent plutôt par des éruptions bulleuses, avec décollement de peau, sans œdème de la face ni polyadénopathie.

Certaines hémopathies dont les lymphomes, le syndrome d'hyperéosinophilie idiopathique, des connectivites comme le lupus érythémateux disséminé, ou des vascularites telles que le syndrome de Kawasaki ou la maladie sérique peuvent induire un tableau clinique proche.

La maladie de Still associant une éruption cutanée dite « saumonée » à des adénopathies, et fréquemment une pleurésie ou péricardite est également un diagnostic différentiel.

Les infections bactériennes, telles les primo infections à *Chlamydia pneumoniae* ou à *Mycoplasma pneumoniae* peuvent mimer un syndrome DRESS. Les infections virales : hépatites virales A, B, C, E, infection à parvovirus B19, récurrence d'infection herpétique, infections à CMV, EBV, primo infection à VIH ou à entérovirus doivent être recherchées (3).

Enfin, l'hyperéosinophilie doit faire rechercher des affections parasitaires.

Les diagnostics différentiels de néphrite interstitielle aiguë comprennent les causes infectieuses, toxiques, immuno-allergiques, les maladies de système (lupus, syndrome de Gougerot-Sjogren et autres granulomatoses) (51).

9. TRAITEMENT

A. Eviction de la cause

L'éviction du médicament causal ou suspecté est la première étape. Il convient d'interrompre tous les médicaments dont le délai de survenue est compatible, et pas seulement les médicaments inducteurs connus.

La reconnaissance rapide du diagnostic est par conséquent essentielle.

Les traitements empiriques par antibiotiques ou anti inflammatoires ne sont pas recommandés compte tenu de la possibilité d'entraîner des rechutes par réaction croisée entre les différentes drogues au cours de la phase de stimulation immunitaire.

En dehors de l'éviction du médicament causal, le traitement du syndrome DRESS n'est pas codifié. Il vise essentiellement à contrôler la réponse immune intense à l'origine des atteintes d'organes.

Les corticoïdes sont usuellement utilisés en cas d'échec de l'éviction seule, mais ils sont inconstamment efficaces. La survenue de rechutes lors de leur décroissance (10), et notamment lors d'une réactivation virale, a fait suspecter leur rôle potentiellement délétère.

La société Française de dermatologie a publié en 2010 des propositions thérapeutiques en fonction de la sévérité des symptômes et de la présence ou non d'une atteinte d'organe (56) :

En l'absence de signe de gravité : l'application de glucocorticoïdes locaux forts ou très forts, d'émollient et la prescription d'un anti histaminique de type 1 est recommandée.

En présence de signe de gravité (définis par la présence des signes suivants : élévation des transaminases >5N, insuffisance rénale organique, pneumonie, hémophagocytose, atteinte cardiaque): une corticothérapie orale par prednisone 1mg/kg/j est recommandée.

Dans le cas où le pronostic vital est engagé (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, détresse respiratoire), il est suggéré d'associer à la corticothérapie orale un traitement par immunoglobulines polyclonales par voie intra veineuse (IgIV) à la dose de 2g/kg sur 5 jours avec mise en place des traitements symptomatiques adaptés par le spécialiste d'organe.

Devant une réactivation virale majeure confirmée avec des signes cliniques de gravité, une association corticoïdes et anti viraux est conseillée avec ou sans IgIV. Une surveillance plus rapprochée des patients présentant une réactivation virale est conseillée car plus à risque de forme grave de syndrome DRESS ou de rechute (22).

B. Stéroïdes

La corticothérapie est généralement administrée per os à forte dose (0,5-1,5mg/kg/ jour) avec une décroissance progressive sur 4 à 8 semaines (16). La survenue de rechutes parfois favorisée par une la décroissance trop rapide ou trop précoce fait discuter la durée minimale de son maintien. L'indication d'une corticothérapie prolongée doit être prudente en raison du risque infectieux.

Dans le cas d'une évolution favorable, les symptômes cliniques et biologiques régressent relativement rapidement, l'éruption cutanée disparaissant en 3 à 6 semaines.

Dans la situation d'une aggravation clinique malgré l'initiation d'une corticothérapie per os, on peut proposer la réalisation de bolus de méthylprednisolone (61; 62).

En l'absence d'amélioration, il peut être proposé un traitement immunomodulateur ou immunosuppresseur.

C. Plasmaphérèse

Quelques études rapportent de bons résultats après réalisation de séances de plasmaphérèse (29; 47). Shaughnessy et al ont rapporté un cas de myocardite d'évolution favorable après 4 jours d'échanges plasmatiques associés à un traitement par Rituximab (53).

D. Immunoglobulines polyvalentes

Certains groupes ont rapporté des résultats encourageants sous IgIV dans les formes cortico-résistantes (9; 10) ou en monothérapie lorsque les corticoïdes étaient contre indiqués (63; 64). La dose administrée était de 0,4g/kg/J (2g/kg) sur 5 jours (63). Cependant, aucune étude n'a prouvé l'efficacité des IgIV dans la prise en charge du syndrome DRESS. Une étude récente sur 6 patients a mis en évidence une balance bénéfice risque en défaveur des IgIV en raison des effets indésirables et de leur mauvaise tolérance (65).

E. Autres immunosuppresseurs

L'effet favorable de différents immunosuppresseurs (ciclosporine A (6), mycophénolate mofétil (44; 53), cyclophosphamide (48)) a été rapporté dans plusieurs observations de syndrome DRESS, réfractaires aux corticoïdes.

F. Anti viraux

La présence d'une réactivation virale et la possibilité d'une relation avec la sévérité ou l'aggravation des lésions d'organes et l'immunodépression induite justifie l'introduction d'un traitement anti viral adapté. Dans les cas d'infection à CMV ou HHV6, l'usage de valganciclovir (16; 27) ou de ganciclovir (45) a montré de bons résultats.

G. Autres thérapeutiques

Moling et al (16) ont suggéré l'intérêt de, l'utilisation de N-acétyl cystéine afin de neutraliser les métabolites actifs accumulés et responsable de la stimulation antigénique des lymphocytes T. L'hypothèse évoquée est que la N-acétyl cystéine permettrait de restaurer le stock de glutathion et de lutter contre le stress oxydatif. Dans leur observation de syndrome DRESS liée à la sulphalazine, l'association N-acétyl cystéine, corticothérapie et valganciclovir s'est avérée efficace.

H. Surveillance et suivi évolutif

La surveillance doit être prolongée, jusqu'à plusieurs mois après le diagnostic compte tenu du risque de poussées évolutives et de la possibilité de séquelles.

La société française de dermatologie propose une surveillance biologique bi hebdomadaire jusqu'à un mois après la normalisation des signes clinico-biologiques. La surveillance est ensuite espacée, hebdomadaire pendant 3 mois, puis adaptée en fonction de l'évolution (56).

L'introduction de nouveaux médicaments doit être prudente en raison des possibles réactions croisées entre molécules de nature chimique non apparentées (56).

Dans la revue de littérature de Cacoub et al, la durée moyenne d'obtention de la rémission complète était d'environ 1,5 mois +/- 3 mois (6,4 +/- 9,4 semaines) (4).

I. Prévention du syndrome DRESS

L'éviction définitive du médicament inducteur est nécessaire. Dans le cas des anti convulsivants aromatiques, la contre indication concerne l'ensemble de la classe thérapeutique et les molécules apparentées en raison des nombreuses réactions croisées possibles entre les médicaments.

Chez les sujets d'ascendance africaine, le traitement par minocycline est à proscrire (3; 8).

10. CAS CLINIQUES

A. Cas clinique n°1

Un homme de 70 ans, sans passé allergique connu, est admis pour une insuffisance rénale aiguë associée à une érythrodermie diffuse prurigineuse survenue après une antibiothérapie par ciprofloxacine et pipéracilline pour une ostéite à germes multiples. Ses antécédents sont marqués par un diabétique de type 2 insulino-requérant, une hypertension artérielle, et une insuffisance rénale chronique modérée (créatinine à 108 $\mu\text{mol/l}$ 6 mois avant l'hospitalisation, DFGe selon MDRD à 62,3 ml/min/1,73m²). Il n'y a pas d'antécédent allergique connu.

L'histoire récente est constituée par l'apparition un mois plus tôt d'un mal perforant plantaire dans les suites d'une exérèse d'un carcinome varuqueux de l'hallux droit. Une amputation trans-métatarsienne est réalisée et une antibiothérapie par Ciprofloxacine 750mg *2/j et Pipéracilline 16 g/24h est débutée le jour de l'intervention (15/7/15).

Le traitement habituel comprend : Furosémide, Lercanidipine, Olmésartan, Acide acétyl salicylique, Allopurinol, Insuline lispro, Insuline glargine et Amphotéricine B.

Il est hospitalisé 1 mois (J35) après le début de l'antibiothérapie, pendant 7 jours pour une insuffisance rénale aiguë avec créatinémie à 327 $\mu\text{mol/l}$, urée 20 mmol/l et un syndrome inflammatoire biologique (CRP à 63 mg/l). Les leucocytes sont à 6200/mm³ dont une éosinophilie à 460/mm³. La bandelette urinaire retrouve une protéinurie à 1+, sans nitrite, leucocyturie ou hématurie. Le patient présente un globe vésical et une hyperthermie à 39°C. L'échographie rénale et abdominale est normale. L'évolution après réhydratation, suspension transitoire des néphrotoxiques (inhibiteur de l'enzyme de conversion, diurétique de l'anse) et adaptation des doses d'antibiotiques à la fonction rénale est favorable avec une créatininémie au moment de la sortie à 174 $\mu\text{mol/l}$. Le patient rentre à domicile à J41.

Il est de nouveau hospitalisé à J45 pour une érythrodermie diffuse prurigineuse touchant le tronc et les 4 membres, associée à une fièvre à 39°C, apparue 48 heures au préalable. Devant l'hypothèse d'une toxidermie médicamenteuse les antibiotiques (ciprofloxacine et pipéracilline) sont arrêtés dès l'admission et un traitement par anti histaminique oral est débuté. Le bilan biologique montre la persistance du syndrome inflammatoire avec une CRP à 46 mg/l, un fibrinogène à 5 g/l, une hyperleucocytose à 10000/mm³ avec polynucléose neutrophile à 6170/mm³ et une hyper éosinophilie à 2000 éléments/mm³.

Le patient est transféré en médecine interne.

L'examen clinique retrouve une érythrodermie en cocarde prurigineuse du tronc et des 4 membres associée à un œdème palpébral, sans adénopathie palpable.

Les examens biologiques mettent en évidence la majoration de la leucocytose à 15800/mm³ dont 8000 PNN/mm³, et une hyperéosinophilie à 6900/mm³. L'hémoglobine est à 11,2 g/dl, les plaquettes à 321000/mm³. Le bilan hépatique est normal avec un TP à 68%. On note une insuffisance rénale aiguë à 510 $\mu\text{mol/l}$, oligurique (300cc/24h), avec une protéinurie à 0,23 g/l glomérulaire non sélective, sans éosinophilurie, leucocyturie ou hématurie microscopique. L'échographie rénale élimine un obstacle urinaire.

Il existe une cholestase anictérique modérée, (PAL à 130 UI/l) sans cytolyse hépatique, et une hypogammaglobulinémie à 4,66 g/l avec une diminution des IgA, IgM, et IgG respectivement à 0,78 g/l, 0,21 g/l et 5,07 g/l. Le dosage du complément CH50, C3, C4 est normal tout comme

le bilan immunologique (facteur rhumatoïde (FR), facteur anti nucléaire (FAN), anti corps anti cytoplasme des polynucléaires (ANCA)). Le recherche de cryoglobulinémie n'est pas réalisée. Les hémocultures périphériques sont négatives.

La PCR à la recherche d'une répllication du virus HHV6 est positive à 3 log, avec une augmentation significative du titre des anticorps IgG anti HHV6 supérieur à 640 (seuil > 80). La sérologie EBV est en faveur d'une infection ancienne (IgM et IgG VCA négatifs, IgG EBNA positif) sans répllication (PCR négative). La sérologie CMV (IgM et IgG) et la PCR sont négatives. Les sérologies des hépatites B et C, et du virus de l'immuno déficience humaine (VIH) reviennent négatives.

Le typage HLA (A*02, A*31 ; B*07, B*44 ; DRB1*07, DRB1*10 ; DQB1*02, DQB1*05 ; DQA1*01, DQA1*02 :01) ne montre aucun des déterminants associés à un risque accru de syndrome DRESS.

Le dosage des cytokines montre un taux sérique d'IL-6 discrètement élevée à 10,6 pg/ml pour une normale inférieure à 10 pg/ml. Le taux d'IL-10 est normal.

Le myélogramme ne met pas en évidence d'argument pour un syndrome d'activation macrophagique.

Un syndrome DRESS est suspecté devant l'association d'un rash cutané fébrile, dans le contexte de la prise d'un médicament potentiellement inducteur, d'une hyperéosinophilie, et d'une atteinte d'organe avec insuffisance rénale aiguë et hépatite.

La biopsie cutanée réalisée à J4 de l'éruption montre des lésions de nécrose kératinocytaire éparses, associées à un œdème interstitiel et à un discret infiltrat inflammatoire fait d'éléments mononucléés et de rares éosinophiles, compatible avec une toxidermie aspécifique. (**Figures 1 et 2**)

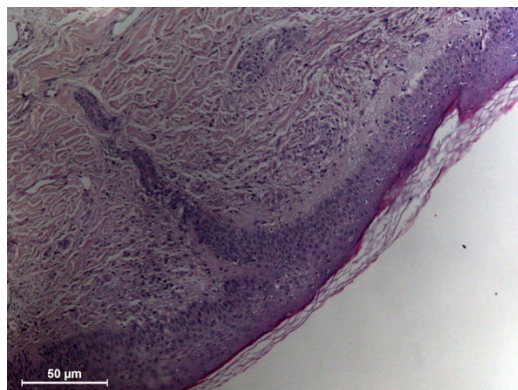


Figure 1



Figure 2

Figure 1 . HES x100. Capillarite dermique superficielle lymphocytaire modérée non spécifique sans nécrose fibrinoïde

Figure 2 . x100. Immunohistochimie, marquage avec anticorps spécifique anti CD4+. Infiltrat de lymphocytes CD4+

Une biopsie rénale est réalisée 2 jours plus tard, à J6 de l'éruption cutanée. En microscopie optique, les lésions sont dominées par un infiltrat inflammatoire aigu tubulo-interstitiel diffus et polymorphe composé d'éosinophiles, de neutrophiles, de lymphocytes, macrophages et plasmocytes. On note de sévères lésions de tubulorhexie au niveau de l'épithélium des tubules proximaux et distaux. Les tubules proximaux sont le siège d'une intense athrocytose protéique

granulaire apicale. Certains tubes distaux contiennent des cylindres protéiques éosinophiles. Il n'y a pas de lésion glomérulaire notable. Les artérioles inter lobulaires proximales, distales et afférentes sont le siège de lésions fibro-élastiques dégénératives. Il n'y a pas d'image inclusion virale visible.

L'examen du fragment congelé destiné à l'immunofluorescence confirme la présence de lésions tubulo-interstitielles aiguës, subaiguës et chroniques avec un caractère granulomateux plus prononcé (**Figures 3 et 4**). L'examen en immunofluorescence directe ne révèle pas de dépôts glomérulaires ou tubulo-interstitiels d'immunoglobulines ou de complément.

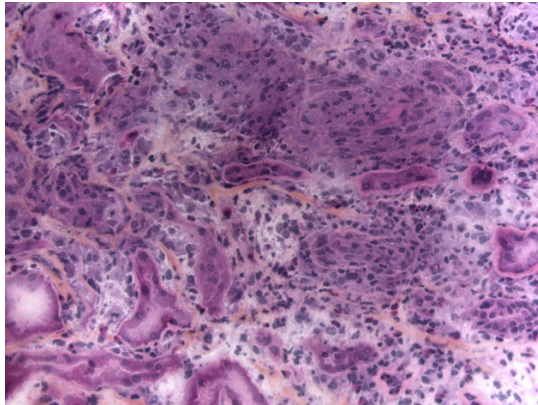


Figure 3. HES x400. Infiltrat inflammatoire granulomateux

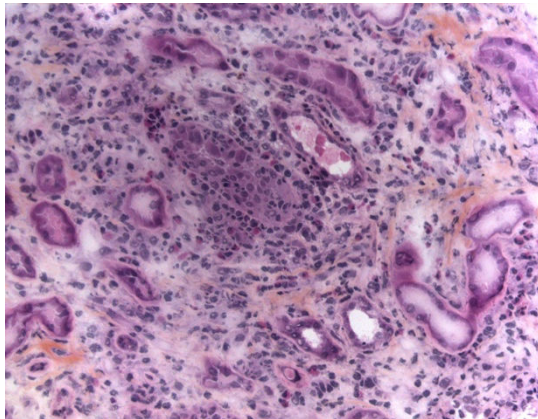


Figure 4. HES. x400 ; infiltrat inflammatoire dense avec tubulite et tubulorrhexie

L'étude immunohistochimique montre que l'infiltrat interstitiel est constitué principalement de lymphocytes T CD3+et CD4+, de rares plasmocytes CD138+, et de lymphocytes B CD20+ et CD79a+. Le marquage par l'anticorps contre le CD117exprimé par les mastocytes, est négatif. (**Figures 5 et 6**)

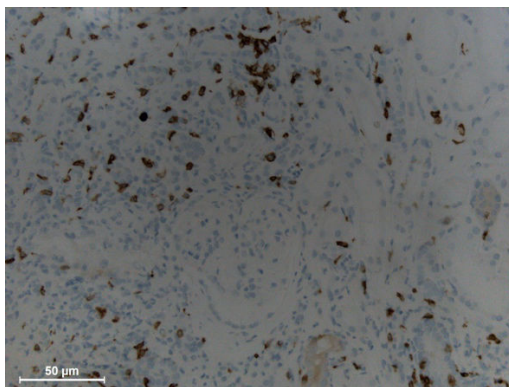


Figure 5

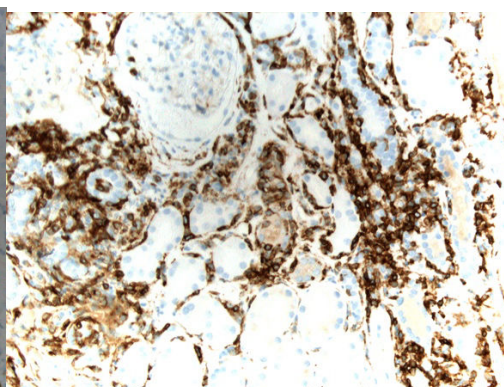


Figure 6

Figure 5.x200 Infiltrat inflammatoire lâche lymphocytaire T CD8+.

Figure 6. x200 Infiltrat lymphocytaire inflammatoire plus dense de lymphocytaire T CD4+.

Une corticothérapie orale par prednisone 1mg/kg/j est introduite à J7 de l'éruption.

L'hyperéosinophilie se normalise rapidement (en 24h), suivie de la régression des lésions cutanées et la reprise d'une diurèse entre 1,5-2 litres par jour.

Le patient présente à J12 du début de la corticothérapie (J18 de l'hospitalisation) une arthrite du coude gauche. La ponction articulaire revient claire, stérile, sans cristaux.

Le patient sort après 19 jours d'hospitalisation, la créatininémie est à 475 $\mu\text{mol/l}$ (DFG selon MDRD à 11,29 ml/min/1,73 m²) contre 637 $\mu\text{mol/l}$ au pic.

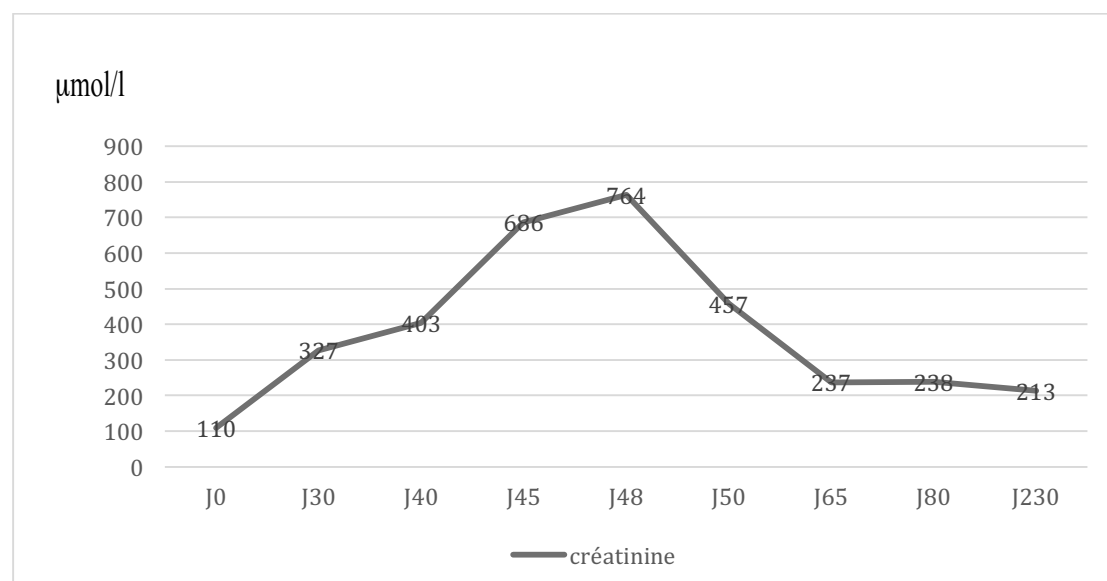
Le patient est de nouveau hospitalisé à J16 après l'introduction de la corticothérapie, devant une recrudescence de l'éruption cutanée. Le bilan biologique met en évidence la réapparition de la cholestase (GGT à 271 UI/l, PAL à 407 UI/l sans cytolyse), une réascension des éosinophiles à 740/mm³, et de la CRP à 117 mg/l, une lymphopénie à 1100/mm³. La créatininémie est à 237 $\mu\text{mol/l}$. Il persiste une virémie HHV6 à 3,3 log.

Le traitement consiste alors en 2 cures d'immunoglobulines polyvalentes IV à 0,4 g/kg/j pendant 5 jours, à un mois d'intervalle, associées à un traitement anti viral par ganciclovir (GCV) permettant une régression rapide des lésions cutanées et une normalisation du bilan hépatique. Le traitement par ganciclovir est maintenu pendant 15 jours. La PCR HHV6 est alors négative (<2,5 log) après le traitement par ganciclovir.

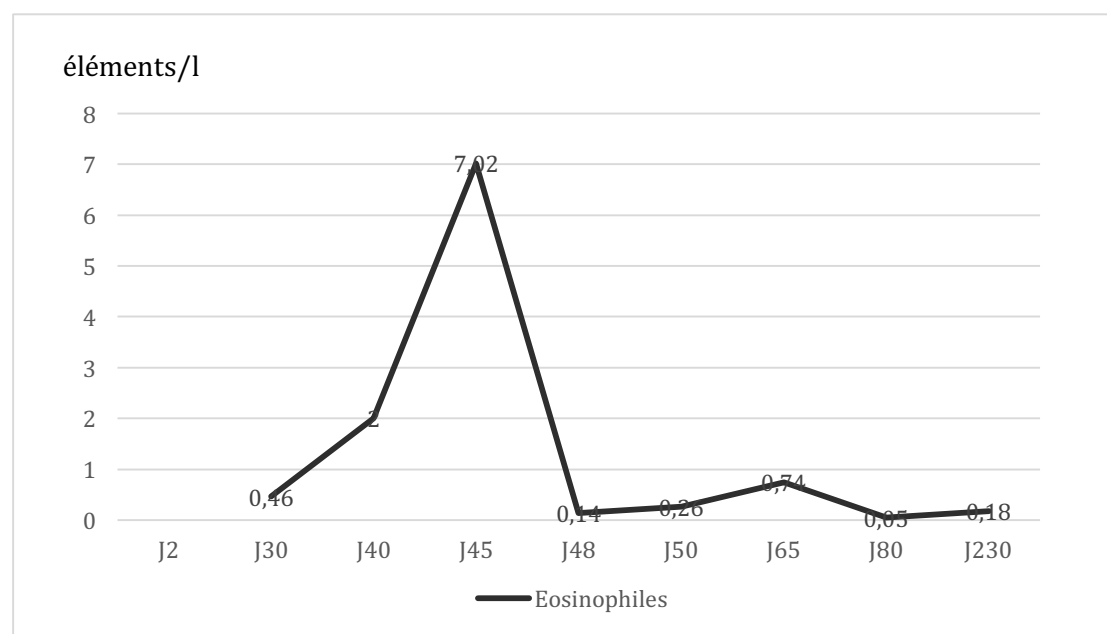
L'évolution de la plaie d'amputation métatarsienne étant défavorable, une amputation trans-tibiale est réalisée à J32 de l'introduction des stéroïdes. Compte tenu de l'imputabilité de la pipéracilline et de l'allopurinol, ces derniers sont évincés. Un relais par linézolide pour une durée de 6 semaines est réalisé afin de traiter l'ostéite.

A 9 mois, la fonction rénale est stable, avec une créatininémie à 175 $\mu\text{mol/l}$ (DFGe à 35,7ml/min/1,73m²). La virémie reste positive à 3 log, sans évolution clinique ou biologique. L'hémogramme est normal.

Evolution de la créatininémie au cours du syndrome DRESS.



Évolution des éosinophiles au cours du syndrome DRESS.



B. Cas clinique n°2

Ce cas a fait l'objet d'une publication (48).

Une femme de 48 ans est hospitalisée pour une baisse de l'acuité visuelle brutale associée à une érythrodermie prurigineuse, maculo papulaire, un œdème de la face et des ulcérations buccales. Le reste de l'examen clinique est normal, sans adénopathie, ni fièvre.

Ses antécédents sont marqués par une allergie aux graminées, un épisode d'érythème sous pénicilline, un syndrome dépressif et une tendinite récente. L'interrogatoire retrouve la notion de prise d'alprazolam pendant 1 jour (introduit 6 semaines avant), de fluoxétine 1 jour (introduit 4 semaines avant) et d'ibuprofène (2 semaines avant son admission). Les explorations biologiques montrent une hyperéosinophilie à $1700/\text{mm}^3$; un syndrome inflammatoire avec une CRP à 101 mg/l ; une hépatite aiguë (ALAT 87 UI/l ; GGT 219 UI/l, PAL 270 UI/l) ; La créatininémie est à $97 \mu\text{mol/l}$ avec un DFG estimé à 57ml/min/1,73m^2 . Le bilan immunologique : FAN, anti DNA natif, ANCA, cryoglobulinémie revient négatif. Le complément est normal. Il n'y a pas d'hypogammaglobulinémie. Les hémocultures sont négatives.

L'examen ophtalmologique retrouve une acuité visuelle à 2/10 avec une uvéite antérieure et épithéliopathie pigmentaire en plaque multifocale postérieure. La pression intra oculaire est normale.

La biopsie de peau met en évidence une vacuolisation des cellules basales épidermiques, avec une exocytose lymphocytaire, et un infiltrat du derme par des cellules mononucléées et des éosinophiles. L'examen en immunofluorescence est négatif.

Dès l'admission, la prise d'ibuprofène est arrêtée et la patiente bénéficie de 3 bolus de méthylprednisolone (500 mg/j) permettant une amélioration des lésions cutanées et des anomalies biologiques en 5 jours.

Quinze jours après l'admission, elle développe une insuffisance rénale aiguë sévère avec une créatininémie à $453 \mu\text{mol/l}$, avec une protéinurie à 0,22 g/j et une hématurie macroscopique. L'échographie rénale ne met pas en évidence d'anomalie morphologique ou d'obstacles sur les voies urinaires. Le reste du bilan biologique retrouve une pancréatite aiguë, une réapparition de l'hyper éosinophilie à $5900/\text{mm}^3$.

Une corticothérapie orale est réintroduite à 1mg/kg /j permettant une amélioration rapide du bilan biologique avec une diminution de la créatininémie à $200 \mu\text{mol/l}$.

A J21, alors que la patiente est toujours sous corticothérapie à forte dose, elle présente des modifications électrocardiographiques associées à une douleur thoracique sourde, avec négativation des ondes T dans le territoire inférieur, et augmentation de la troponine T à $3,5 \mu\text{g/l}$. L'ensemble est évocateur d'une myocardite.

Parallèlement, survient une nouvelle dégradation de sa fonction rénale à $502 \mu\text{mol/l}$ sous corticothérapie à forte dose.

Une biopsie rénale est alors effectuée. Elle montre des lésions de néphrite interstitielle aiguë avec un infiltrat inflammatoire diffus composé de lymphocytes, plasmocytes, macrophages, éosinophiles et neutrophiles organisé en granulomes focaux à cellules géantes altérées. Les tubes distaux et proximaux montrent de sévères lésions de tubulorrhexie (**Figure 7**). Aucune

inclusion virale n'est mise en évidence. Les glomérules, les artérioles et artères sont sans particularité.

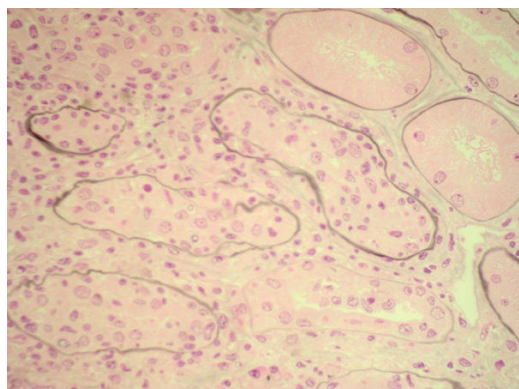


Figure 7. HES x100 Sévères lésions de tubulorrhexie, associé à un infiltrat inflammatoire diffus polymorphe.

L'étude immuno-histochimique montre un infiltrat constitué de façon prédominante de cellules T CD4+ et à un degré moindre de lymphocytes T CD8+, des macrophages CD 58+ et des plasmocytes B CD20+. L'immunofluorescence ne met pas en évidence de dépôts immuns.

La TDM thoraco-abdomino-pelvienne ne montre pas d'image évocatrice d'un lymphome. La biopsie médullaire est sans particularité.

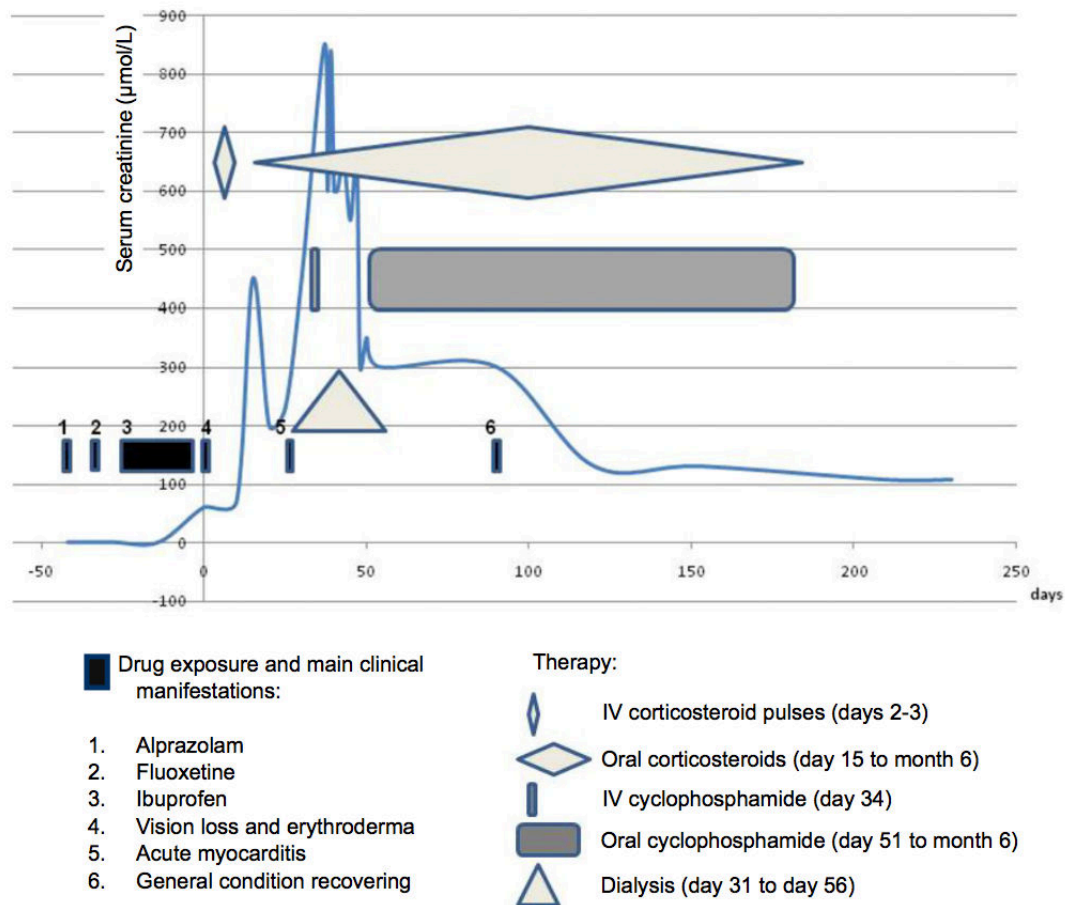
Le bilan sérologique révèle une réplication modérée de l'EBV avec une PCR à 0,6 log entre 5 et 7 semaines après l'admission. Les sérologies HBV, HCV, HIV et les PCR HHV6 et CMV sont négatives. La sérologie HHV6 est positive avec un titre d'anticorps >20 à 2 reprises, On note une élévation du titre d'anticorps IgG anti EBV à 1106 U/ml sans détection d'IgM en faveur d'une réactivation virale et non d'une primo infection. La recherche de l'ADN du virus EBV à l'aide d'anticorps spécifiques au niveau cutanée est négative.

Devant l'aggravation de la fonction rénale, l'hémodialyse est débutée à J31, avec réalisation de 3 nouveaux bolus de méthylprednisolone à 500mg/j suivis d'un relai oral à 1mg/kg/j. En l'absence de réponse rénale, un traitement par bolus de cyclophosphamide IV est introduit à J34 (750 mg/m²) suivi d'un relai per os à 100mg/j à J51.

A noter que la patiente a présenté une nouvelle éruption cutanée à J35 sous cotrimoxazole introduit en prophylaxie, mais rapidement résolutive à l'arrêt du traitement.

L'évolution est alors favorable avec sevrage de l'hémodialyse à J56, récupération de l'acuité visuelle après 3 mois, régression progressive des lésions cutanées, et amélioration graduelle de la fonction rénale permettant la décroissance progressive de la corticothérapie (- 5 mg toutes les 2 semaines). Le cyclophosphamide est interrompu au bout de 6 mois de traitement.

Evolution du syndrome DRESS à partir de l'introduction du médicament incriminé.



A 6 mois, la charge virale de l'EBV est indétectable. La normalisation de l'hyper éosinophilie est obtenue après l'introduction du cyclophosphamide. A 10 mois la récupération rénale est quasiment complète avec une créatine à 102 $\mu\text{mol/}$ soit un DFGe à 53ml/min/1,73m² et une protéinurie à 0,2 g/j.

A 7 ans de recul, il n'y a pas eu de nouvelle manifestation évocatrice d'un syndrome DRESS, et la patiente a récupéré une fonction rénale pratiquement normale avec une créatininémie à 76 $\mu\text{mol/l}$ soit un DFGe à 69 ml/min/1,73m².

11. DISCUSSION

La diversité des tableaux clinique et biologique rendent le diagnostic du syndrome DRESS difficile. Il est souvent réalisé a posteriori et reste un diagnostic d'élimination. En utilisant le système de score du RegiSCAR study group, le diagnostic de syndrome DRESS est certain dans nos deux observations, avec un score à 7/9 pour le premier cas et 8/9 pour le second. Néanmoins, en utilisant les critères diagnostiques du syndrome DRESS/DIHS du groupe japonais les 2 cas sont classés atypiques, le premier devant l'absence d'adénopathie et le second devant l'absence de réactivation du virus HHV6.

Nos deux cas témoignent donc de la difficulté d'affirmer rapidement le diagnostic du syndrome DRESS, malgré la tentative de standardisation des critères diagnostiques. Dans la revue de Cacoub et al (4), sur les 172 cas étudiés, 88% des cas revus remplissaient les critères diagnostiques de syndrome DRESS selon le RegiSCAR study group, permettant de les classer comme « possible/certain » (4; 55). Presque tous les patients présentaient un rash cutané, une atteinte hépatique, une hyperéosinophilie et des adénopathies.

La présentation clinique du premier patient correspond aux descriptions retrouvées dans la littérature. Il présente une érythrodermie diffuse touchant le tronc et les 4 membres, fébrile et associée à un œdème palpébral. Cependant, il n'y a pas d'adénopathie. L'atteinte hépatique ne se manifeste pas sous forme de cytolyse comme dans la plupart des cas rapportés (2; 3; 4; 10; 11) mais par une cholestase anictérique ; il apparaît une cytolyse modérée lors de la rechute cutanée. La cholestase est rarement décrite avec parfois une élévation isolée de GGT en dehors de toute hépatopathie (43) . L'atteinte rénale est présente d'emblée et se manifeste par une insuffisance rénale sévère avec protéinurie, sans hématurie ni éosinophilurie. La présence d'une insuffisance rénale a été rapportée dans plus de 80% des cas de syndrome DRESS sous allopurinol (43).

A contrario, la présentation clinique du second cas est plus atypique. L'éruption cutanée est évocatrice, mais la patiente présente par ailleurs, un tableau oculaire atypique non décrit jusqu'à présent dans le syndrome DRESS. La première atteinte oculaire rapportée dans la littérature est celle d'une pan uvéite bilatérale avec hypertonie oculaire (66). Il existe également une atteinte hépatique à type d'hépatite cholestatique, les atteintes rénale et cardiaque se développant secondairement. L'atteinte rénale sévère est en revanche typique du syndrome DRESS et nécessitera une prise en charge en épuration extra rénale.

Cette patiente a également présenté une myocardite tardive, pauci symptomatique avec une douleur thoracique sourde et une élévation isolée de la troponine associées à une modification de l'électrocardiogramme. L'atteinte cardiaque dans le syndrome DRESS est très rare et représente 2% des cas dans la série de Cacoub et al (4). Une myosite ou une péricardite ont été décrites de manière exceptionnelle à la phase initiale du syndrome DRESS et parfois plus tardivement jusqu'à plus d'un mois après le début des symptômes (53). Des cas de nécroses myocardiques fatales ont également été rapportés (10; 53).

L'hyperéosinophilie est présente et majeure ($>1500/\text{mm}^3$) chez nos 2 patients. Elle est souvent rapportée dans la littérature, entre 30 et 80 % des cas (3; 4; 11). Elle s'accompagne dans les 2 cas d'un syndrome inflammatoire avec élévation de la CRP à la phase initiale, comme déjà décrit dans la littérature (47).

Dans les 2 observations les lésions cutanées sont compatibles avec le diagnostic, l'analyse histologique retrouvant des lésions non spécifiques de nécrose kératinocytaire, associées à un œdème interstitiel et un infiltrat inflammatoire fait d'éléments mononuclés avec présence d'éosinophiles. Il n'a pas été mis en évidence de granulome cutané dans nos 2 cas. L'étude immunohistochimique n'a pas mis en évidence d'infiltrat lymphocytaire CD8+ prédominant, souvent décrit dans la littérature (52).

L'atteinte rénale au cours du syndrome DRESS est le plus souvent modérée. Elle est caractérisée sur le plan histologique par des lésions de néphrite tubulo interstitielle aiguë. Néanmoins, la biopsie rénale est rarement réalisée. Les descriptions anatomo-pathologiques des biopsies de nos 2 malades sont concordantes avec les données de la littérature. On retrouve un infiltrat diffus de cellules inflammatoires polymorphes avec à l'immunohistochimie une prédominance lymphocytaire T CD4+, avec présence focale de cellules T CD8+. La présence de lésions granulomateuses est décrite dans les deux cas, comme rapporté par Criado et al (11). Les lésions de nécrose tubulaire y sont sévères dans les 2 observations.

L'immunophénotypage des lymphocytes circulants n'a pas été réalisé chez nos patients. Dans les observations de la littérature, il a été montré la prédominance initiale de lymphocytes CD4+ circulants, puis au moment de la phase de réplication virale une prédominance de lymphocytes CD8+ (67).

L'évolution est favorable dans les deux cas avec une récupération quasi ad integrum de la fonction rénale au dernier suivi.

Les délais entre l'introduction du ou des médicaments imputables et le début des symptômes est variable, entre 2 et 6 semaines pour les 3 drogues (alprazolam, fluoxétine et ibuprofène) chez le patient 2 contre 12 jours pour les deux antibiotiques (pipéracilline et ciprofloxacine) chez le patient 1. Dans la littérature, ce délai est habituellement d'environ deux semaines, mais parfois de quelques jours seulement dans les situations de réintroduction de médicaments inducteurs. Néanmoins, dans la première observation décrite ici, le patient est traité au long cours par allopurinol avec une date d'introduction indéterminée. L'allopurinol est reconnu classiquement comme l'un des médicaments les plus souvent incriminés dans l'apparition du syndrome DRESS (3; 61).

L'identification du médicament causal est discutable dans les deux cas. Dans la première observation, l'imputabilité de l'allopurinol est forte par argument de fréquence (24) et l'atteinte rénale (10; 25). Des délais importants ont été rapportés lors de syndrome DRESS sous allopurinol, de 2 à 6 semaines jusqu'à 728 jours (61). De plus, l'administration de pipéracilline seule n'a pas été incriminée dans la survenue de la maladie, contrairement à l'association de la pipéracilline au tazobactam ou à d'autres beta lactamines (10). L'analyse de la littérature retrouve quelques cas de syndrome DRESS sous ciprofloxacine, dont un avec une atteinte rénale sans documentation anatomopathologique (68). Deux autres cas de syndrome DRESS liés à la ciprofloxacine ont été rapportés mais sans atteinte rénale ainsi que cinq cas de syndrome DRESS liés à la moxifloxacine.

Dans la seconde observation, le médicament incriminé retenu est l'ibuprofène, bien connu comme potentiellement inducteur d'un syndrome DRESS (4).

L'imputabilité du médicament pourrait être confirmée à l'aide de tests épicutanés, mais leur réalisation implique d'être suffisamment à distance de la rémission du syndrome DRESS et peut induire une récurrence. Dans nos observations, les tests cutanés n'ont pas été réalisés. Le test

de transformation lymphocytaire *in vitro*, en présence de la molécule suspectée pourrait avoir un rôle important dans le diagnostic, mais il n'est pas réalisé en pratique courante.

Une hypogammaglobulinémie initiale est fréquemment décrite dans le syndrome DRESS (20). Elle est mise en évidence chez le patient 1 et inexistante dans le second cas. Elle est probablement impliquée comme facteur favorisant de la réplication virale typique du syndrome DRESS, mais elle n'est probablement pas nécessaire comme en atteste la seconde observation. La réplication d'un virus de la famille des herpès virus est mise en évidence dans chacune de nos observations par la recherche de l'ADN viral par PCR.

Une réplication virale de HHV6 est présente dans notre premier cas, comme dans 30 à 80% des observations de la littérature (4; 22; 25). Dans la seconde observation, il s'agit de la réactivation de l'EBV, situation décrite dans 42 % des cas de syndrome DRESS de la série de Picard et al (25).

Chez le premier patient, la réplication de HHV6 est mise en évidence à partir de J45, soit environ 6 semaines après l'apparition des premiers symptômes, et dans la seconde observation, la réplication de l'EBV est tardive, 5 semaines après les premiers signes. Ces délais sont plus tardifs que ceux retrouvés dans la littérature, généralement entre 2 à 3 semaines (21; 22).

Dans notre première observation, une décroissance rapide de la charge virale a été obtenue sous traitement anti viral et IVIg.

Aucun facteur favorisant n'a été mis en évidence chez nos deux patients. Tous deux sont d'origine caucasienne (3; 12). Concernant le typage HLA, il n'a pas été mis en évidence d'allèle à risque tel que le HLA B*5801 favorisant potentiellement le syndrome DRESS à l'allopurinol. Le premier patient n'avait pas d'antécédent allergique connu. La seconde patiente présentait un terrain atopique aux graminées et aux pénicillines.

Il n'existe actuellement pas de consensus sur la prise en charge thérapeutique du syndrome DRESS. En accord avec les recommandations de la société française de dermatologie, les deux patients ont reçu un traitement par corticothérapie après arrêt des médicaments incriminés. Le patient de la première observation a été traité par ganciclovir, le traitement de la réactivation virale HHV6 étant conseillée lors de forte réplication associée aux formes sévères de syndrome DRESS (56). D'autre part le traitement par IgIV introduit devant l'absence d'efficacité de la corticothérapie semblait justifié. L'intérêt des IgIV pourrait résulter de la correction de l'hypogammaglobulinémie et de la restauration rapide d'une protection contre le virus HHV6 avec possiblement une prévention des réactivations (69).

La seconde patiente a bénéficié d'un traitement par cyclophosphamide, introduit devant l'absence de réponse aux corticoïdes, et la sévérité du tableau clinique avec atteinte ophtalmologique, cardiaque, et rénale avec présence de lésions tubulo-interstitielles granulomateuses. Le traitement du syndrome DRESS par cyclophosphamide, qui n'avait jamais été décrit auparavant, a entraîné une amélioration spectaculaire de la maladie, sans récurrence avec un recul prolongé de 7 années. D'autres traitements immunomodulateurs comme la ciclosporine ont été utilisés avec des résultats plutôt favorables. Ces données suggèrent l'importance de la dysrégulation lymphocytaire T (et probablement B) dans la pathogénie des manifestations viscérales du syndrome DRESS. La durée du traitement immunosuppresseur dans le syndrome DRESS n'est pas déterminée. La seconde patiente a reçu une combinaison par cyclophosphamide et corticoïdes à doses dégressives sur une durée prolongée de 6 mois, devant la sévérité des différentes atteintes d'organe. Le maintien de la corticothérapie à forte

dose dépasse rarement 8 semaines avant le début de la décroissance (70) et la décroissance des stéroïdes est conseillée après l'obtention de la rémission clinique et biologique. Elle doit cependant être lente, en raison de la survenue possible de rechutes justifiant la surveillance attentive et prolongée des paramètres cliniques et biologiques.

L'indication des corticoïdes est discutable chez le premier patient, la corticothérapie ayant probablement favorisé l'évolution défavorable de l'ostéite. D'autre part, les stéroïdes pourraient retarder la restauration immunitaire et favoriser ainsi les poussées évolutives, la réactivation virale et les infections bactériennes. Une évolution favorable sous Ig IV seules a été décrite au cours du syndrome DRESS (63) d'expression clinique cependant moins sévère que dans notre seconde observation.

Dans les syndromes DRESS induits par les antibiotiques, la substitution du médicament incriminé par une autre classe est problématique du fait des potentielles réactions croisées et de poussée évolutive. Cette difficulté est particulièrement illustrée par la seconde observation, où l'introduction secondaire du cotrimoxazole a entraîné une éruption cutanée, correspondant potentiellement à une poussée évolutive à minima. Les réactions croisées ou les stimulations antigéniques supplémentaires sont possibles en dépit de l'usage d'une classe thérapeutique différente. On note au moins un cas de syndrome DRESS sous linézolide (5); le premier patient n'a heureusement pas présenté de réaction cutanée, et a priori pas de réaction croisée entre les deux classes d'antibiotiques.

Une altération de la fonction rénale au moment du diagnostic de syndrome DRESS est associée à une mortalité accrue (50). L'évolution de l'atteinte rénale dans nos 2 observations amène certaines remarques. En dépit de la présence de facteurs associés aux formes sévères, à savoir la réactivation à HHV6 (10; 22), la présence d'une insuffisance chronique rénale sous jacente (43; 71) et la prise d'allopurinol (50; 31), le premier patient n'a pas nécessité d'épuration extra rénale. L'amélioration de la fonction rénale a été partielle, vraisemblablement en raison de l'insuffisance rénale chronique préalable. Dans le second cas, alors qu'aucun des facteurs de mauvais pronostic classiques n'était présent c'est à dire une maladie rénale sous jacente, un médicament inducteur connu comme à risque d'atteinte rénale ou une réactivation de HHV6, l'atteinte rénale a été suffisamment sévère pour nécessiter une prise en charge en hémodialyse. Toutefois, une récupération quasi-complète de la fonction rénale a été obtenue avec le traitement immunosuppresseur, renforçant l'importance d'une intensification rapide du traitement dans les formes graves réfractaires aux stéroïdes. Si la présence d'une répllication de HHV6 est associée à un pronostic plus défavorable du syndrome DRESS, le rôle de la répllication virale dans la sévérité de l'atteinte rénale n'est pas élucidé. Son rôle dans le développement des lésions de nécrose tubulaire a été évoqué (28). Le rôle de l'EBV n'est pas déterminé, mais cette observation indique qu'il pourrait constituer un facteur aggravant, tout comme la répllication HHV6.

12. CONCLUSION

Le syndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une réaction d'hypersensibilité retardée rare, sévère et potentiellement mortelle induite par un médicament. L'incidence n'est pas déterminée et probablement sous estimée. Elle est évaluée à 1/1000 à 1/10000 dans les formes associées aux anti convulsivants aromatiques.

Les manifestations surviennent dans un délai de 3 à 12 semaines après une exposition à un médicament dont les principales classes sont les anticonvulsivants, l'allopurinol, les pénicillines et la sulfasalazine. L'évolution peut être prolongée ou compliquée d'une ou plusieurs rechutes malgré l'arrêt de la drogue responsable.

Le syndrome DRESS résulte d'une interaction complexe entre le médicament, un virus de la famille des herpes virus et une dysrégulation immunitaire sur un terrain de prédisposition génétique suspecté.

Il est typiquement responsable d'une éruption cutanée, d'une atteinte hématologique et multi viscérale faisant la gravité de la maladie. Les atteintes viscérales intéressent majoritairement le foie, et à un moindre degré le rein, les poumons, le cœur, le système nerveux central, et le pancréas. La mortalité du syndrome DRESS peut atteindre 10 %- 20 % selon les séries.

L'atteinte rénale est la seconde atteinte d'organe la plus fréquente. Elle est retrouvée dans environ 10% à 25% des cas, et consiste en une insuffisance rénale aiguë associée à une protéinurie, parfois une hématurie microscopique. La biopsie retrouve le plus souvent une néphrite tubulo interstitielle. Cette atteinte est généralement modérée avec une récupération quasi totale dans la plupart des cas. Elle nécessite dans certain cas une épuration extra rénale transitoire.

Le pronostic du syndrome DRESS apparaît lié à la précocité du diagnostic, qui doit être rapidement évoqué. Le traitement, encore mal codifié, repose sur l'arrêt du médicament suspecté, et la corticothérapie dans les formes sévères avec atteintes d'organe. La place des immunomodulateurs, des agents immunosuppresseurs et des stratégies antivirales reste à définir.

13. BIBLIOGRAPHIE

1. *Dilantin sensitivity, report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis.* **Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP.** 1950, New Eng J Med, Vol. 242, pp. 897-898.
2. *Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS).* **Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC.** 1996, Semin Cutan Med Surg, Vol. 15, pp. 250-257.
3. *Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).* **Begon E, Roujeau JC.** 2004, Ann Dermatol Vénéréol, Vol. 131, pp. 293-297.
4. *The DRESS syndrome: a literature review.* **Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, et al.** 2011, Am J Med, Vol. 124, pp. 588-597.
5. *Linezolid-associated acute interstitial nephritis and drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome.* **Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M.** 2009, Am J Kidney Dis, Vol. 54, pp. e17-e20.
6. *Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment.* **Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C.** 2005, Clin Nephrol., Vol. 64, pp. 155-158.
7. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system.* **Criado PR, Avancini JM, Santi CG, Amoedo Medrado AT et al.** 2012, IMAJ, Vol. 14, pp. 577-582.
8. *Drug hypersensitivity syndrome in a West-Indian population.* **Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, et al.** 2003, Eur J Dermatol, Vol. 13, pp. 478-481. Abstract.
9. *Drug-induced hypersensitivity syndrome(DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpes viruses and antiviral and antidrug immune responses.* **Shiohara T, Inaoka M, Kano Y.** 2006, Allergol Int, Vol. 55, pp. 1-8.
10. *Twelve-years analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure .* **Eshki M, Allanore L, Musette P, et al.** 2009, Arch Dermatol., Vol. 145, pp. 67-72.
11. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) / Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts.* **Criado PR, Criado FRJ, Avancini JM, Santi CG.** 2012, An Bras Dermatol, Vol. 87, pp. 435-449.
12. *Minocycline-induced DRESS: evidence for accumulation of the culprit drug.* **Maubec E, Wolkensteina P, Lorient MA, et al.** 2008, Dermatology, Vol. 216, pp. 200–204.
13. *Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA.* **Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ.** 2012, Allergy, Vol. 67, pp. 1338-1346.

14. *Sulfamethoxazole and its metabolite nitroso sulfamethoxazole stimulate dendritic cell costimulatory signaling.* **Sanderson JP, Naisbitt DJ, Farrell J, Ashby CA, et al.** 2007, *J Immunol*, Vol. 178, pp. 5533-5542.
15. *Delayed drug hypersensitivity reactions.* **Pichler WJ.** 2003, *Ann Intern Med*, Vol. 139, pp. 683-693.
16. *Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir – a hypothesis.* **Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, et al.** 2012, *Med Sci Monit*, Vol. 18, pp. CS57-62.
17. *"Danger" conditions increase sulfamethoxazole-protein adduct formation in Human Antigen-Presenting Cells.* **Lavergne SN, Wang H, Callan HE, Park BK, Naisbitt DJ.** 2009, *J Pharmacol Exp Ther.*, Vol. 331, pp. 372-381. Abstract.
18. *Carbamazepine-induced IgG1 and IgG2 deficiency associated with B cell maturation defect.* **Go T.** 2004, *Seizure*, Vol. 13, pp. 187–190.
19. *The effect of phenytoin in vitro on normal human mononuclear cells and on human lymphoblastoid B cell lines of different Ig isotype specificities.* **Wangel AG, Arvilommi H, Jokinen I.** 1985, *Immunobiology*, Vol. 170, pp. 232-238.
20. *Hypogammaglobulinemia as an early sign of drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Kano Y, Seishima M, Shiohara T.,** 2006, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 55, pp. 727-728.
21. *Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease.* **Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T.** 2006, *Br J Dermatol*, Vol. 155, pp. 301-306.
22. *Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M.** 2007, *Br J Dermatol*, Vol. 157, pp. 934-940.
23. *Association of human herpesvirus 6 Infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.* **Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, et al.** 2001, *Arch Dermatol*, Vol. 137, pp. 301-304.
24. *A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis.* **Augusto FJ, Sayegh J, Simon A, Croue A et al.** s.l. : Nephrol Dial Transplant, 2009, Vol. 24, pp. 2940–2942.
25. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response.* **Picard D, Janela B, Descamps V, D’Incan M, et al.** 2010, *Sci Transl Med*, Vol. 2, pp. 46-62.
26. *Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, et al.** Suppl.1, 2006, *J Clin Virol*, Vol. 37, pp. S92-S96.
27. *Reactivation of human herpes virus-6 in the renal tissue of a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome/Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DIHS/DRESS).* **Hagiya H, Iwamuro M, Tanaka T, Hasegawa K et al.** 2016, *Intern Med*, Vol. 55, pp. 1769-1774.

28. *Involvement of human herpesvirus 6 infection in renal dysfunction associated with DIHS/DRESS.* **Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F, et al.** 2016, *Acta Derm Venereol*, Vol. 96, pp. 114-115.
29. *Allopurinol hypersensitivity syndrome associated with systemic cytomegalovirus infection and systemic bacteremia.* **Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, et al.** 2001, *Intern Med*, Vol. 40, pp. 331-335.
30. *Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus.* **Aihara M, Sugita Y, Nagatani T, Arata S, et al.** 2001, *Br J Dermatol*, Vol. 144, pp. 1231-1234. Abstract.
31. *Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with cytomegalovirus reactivation: immunological characterization of pathogenic T Cells.* **Hashizume H, Takigawa M.** 2005, *Acta Derm Venereol*, Vol. 85, pp. 47–50.
32. *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.* **Garnier A, El Marabet EH, Kwon T.** 2008, *Pediatr Nephrol*, Vol. 23, pp. 667-669.
33. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome following cholestatic hepatitis A: a case report.* **An J, Lee JH, Lee H, Yu E, et al.** 2012, *Korean J of Hepatol*, Vol. 18, pp. 84-88.
34. *Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with a marked increase in anti-paramyxovirus antibody titers in a scleroderma patient.* **Naniwa T, Maeda S, Sawada H, Watanabe Y, et al.** 2007, *Allergol Int*, Vol. 56, pp. 303-308.
35. *Drug induced hypersensitivity and the HLA complex.* **Alfirevic A, Pirmohamed M.** 2011, *Pharmaceuticals*, Vol. 4, pp. 69-90.
36. *High sensitivity of Human Leukocyte Antigen–B*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients.* **Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, et al.** 2008, *Clin Inf Dis*, Vol. 46, pp. 1111-1118.
37. *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir.* **Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM et al.** 2008, *N Engl J Med*, Vol. 358, pp. 568-579.
38. *HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol.* **Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC et al.** 2005, *Proc Natl Acad Sci USA*, Vol. 102, pp. 4134–4139. Abstract.
39. *Human leukocyte antigen genotypes in carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug response in Japanese patients.* **Kashiwagi M, Aihara M, Takahashi Y, Yamazaki E, et al.** 2008, *J Dermatol*, Vol. 35, pp. 683–685.
40. *HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in europeans.* **McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, et al.** 2011, *N Engl J Med*, Vol. 364, pp. 1134-1143.
41. *HLA-B locus in caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity.* **Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, et al.** 2006, *Pharmacogenomics*, Vol. 7, pp. 813-818. Abstract.

42. *Case reports: treatment of nevirapine-associated dress syndrome with intravenous immune globulin (IVIG).* **Fields KS, Petersen MJ, Chiao E, Tristani-Firouzi P.** 2005, *J Drugs Dermatol*, Vol. 4, pp. 510-513.
43. *The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug.* **Kano Y, Shiohara T.** 2009, *Immunol Allergy Clin N Am*, Vol. 29, pp. 481–501.
44. *Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: Two cases.* **Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Pamboukian SV et al.** 2011, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 65, pp. 889-890.
45. *Association d'une encéphalite à herpès virus 6 et d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au triméthoprim-sulfaméthoxazole.* **Mohammedi I, Mausservey C, Hot A, Najioullah F, et al.** 2006, *Rev Med Int*, Vol. 27, pp. 499-501.
46. *Eosinophilic oesophagitis is a component of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome: description of two cases.* **Balatsinou C, Milano A, Caldarella MP, Laterza F, et al.** 2008, *Dig Liver Dis*, Vol. 40, pp. 145-148. Abstract.
47. *Severe DRESS syndrome managed with therapeutic plasma exchange.* **Alexander T, Iglesia E, Park Y, Duncan D et al.** 2013, *Pediatrics*, Vol. 131, pp. e945-949.
48. *Cyclophosphamide therapy for corticoreistant drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in a patient with severe kidney and eye involvement and Epstein-Barr virus reactivation.* **Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F, Yacoub M, et al.** 2010, *Am J Kidney Dis*, Vol. 55, pp. e11-e14.
49. *Severe drug hypersensitivity reaction (DRESS syndrome) to doxycycline.* **Mailhol C, Tremeau-Martinage C, Paula C, Godel C, et al.** 2010, *Ann Dermatol Venerol*, Vol. 137, pp. 40—43.
50. *Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T.** 2010, *Med Clin N Am*, Vol. 94, pp. 743–759.
51. *Acute interstitial nephritis.* **Praga M, Gonzalez E.** 2010, *Kidney Int*, Vol. 77, pp. 956–961.
52. *Drug-induced hypersensitivity syndrome with superficial granulomatous dermatites- a novel finding.* **Fernando SL, Henderson CJ, O'Connor KS.** 2009, *Am J Dermatopathol*, Vol. 31, pp. 611-613.
53. *Minocycline-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrom with persistent myocarditis.* **Shaughnessy KK, Bouchard SM, Mohr MR, Herre JM, et al.** 2010, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 62, pp. 315-318.
54. *Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: fatal recurrence after liver transplantation.* **Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, Wilkens L, et al.** 2009, *Am J Transplant*, Vol. 9, pp. 2197-2202.
55. *Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?* **Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, et al.** 2007, *Br J Dermatol*, Vol. 156, pp. 575-612.

56. *Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS).* **Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al.** 2010, *Ann Dermatol Venereol*, Vol. 137, pp. 703—708.
57. *Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin.* **Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, et al.** 1991, *Am J Med*, Vol. 91, pp. 631-634.
58. *Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review.* **Gentile I, Talamo M, Borgia G.** 2010, *BMC Infectious Dis*, Vol. 10, p. 49.
59. *Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity.* **Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, Depta JP, et al.** 2003, *J Allergy Clin Immunol*, Vol. 111, pp. 1393-1403. Abstract.
60. *Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption.* **Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R et al.** 2007, *Allergy*, Vol. 62, pp. 1439-1444. Abstract.
61. *Allopurinol hypersensitivity syndrome revisited.* **Elsay T, Kaminsky D, Tracy M, Mehler PS,.** 1995, *WJM*, Vol. 162, pp. 360-361.
62. *DRESS with delayed onset acute interstitial nephritis and profound refractory eosinophilia secondary to Vancomycin.* **O'Meara P, Borici-Mazi R, Ross Morton A, Ellis AK,.** 2011, *Allergy Asthma Clin Immunol*, Vol. 7, p. 16.
63. *High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H,.** 2012, *Acta Derm Venereo*, Vol. 92, pp. 100-101.
64. *Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenytoin.* **Santhamoorthy P, Alexander KJ, Alshubaili A,.** 2012, *Ann Indian Acad Neurol*, Vol. 15, pp. 320-322.
65. *Poor benefit/ risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS.* **Joly P, Janela B, Tetart F, et al.** 2012, *Arch Dermatol*, Vol. 148, pp. 543-544.
66. *DRESS syndrome associé à une pan-uvéïte bilatérale: à propos d'un cas.* **Schauer P, Salaun N, Bazin S, Labrouze JM, Bourguignon G.** 2006, *J Fr Ophtalmol.*, Vol. 29, pp. 659-664. Abstract.
67. *DRESS syndrome Part I. Clinical perspectives.* **Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA.** 2013, *J Am Acad Dermatol*, Vol. 68, pp. 1-11.
68. *DRESS syndrome à la ciprofloxacine.* **Sahnoun R, El Aïdli S, Zaïem A, Lakhoua G, et al.** 2015, *Nephrol Ther*, Vol. 11, pp. 111-113.
69. *Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome.* **Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T,.** s.l. : Toxicology, 2005, Vol. 209, pp. 165-167.
70. *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs.* **Lee JH, Park HK, Heo J, Kim TO,.** 2008, *J Korean Med Sci*, Vol. 23, pp. 521-525.

71. *Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan.* **Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, et al.** 2008, JEADV, Vol. 22, pp. 1044–1049.

72. *Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).* **Begon E, Roujeau JC.** 3, March 2004, Ann Dermatol Vénéréol, Vol. 131, pp. 293-297.

14. ANNEXES

Annexe 1.

Critères diagnostiques du DRESS du groupe RegiSCAR⁵⁶

Hospitalisation

Réaction suspectée induite par un médicament

Eruption cutanée^a

Fièvre >38°C^a

Adénomégalies touchant au moins 2 sites^a

Atteinte d'au moins un organe interne^a

Anomalies hématologiques

Lymphocytes supérieurs ou inférieurs au seuil du laboratoire^a

Eosinophiles supérieurs au seuil du laboratoire (en pourcentage ou valeur absolue)^a

Plaquettes inférieures au seuil du laboratoire^a

^aAu moins 3 critères requis

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



RESUME

Le syndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) est une réaction d'hypersensibilité retardée rare, sévère et potentiellement mortelle induite par un médicament. L'incidence n'est pas déterminée et probablement sous estimée. Elle est estimée à 1/1000 à 1/10000 dans les formes associées aux anti convulsivants aromatiques.

Les manifestations surviennent dans un délai de 3 à 12 semaines après une exposition à un médicament dont les principales classes sont les anticonvulsivants, l'allopurinol, la minocycline, les pénicillines et la sulfasalazine. L'évolution peut être prolongée ou compliquée d'une ou plusieurs rechutes malgré l'arrêt de la drogue responsable.

Le syndrome DRESS résulte d'une interaction complexe entre le médicament, un virus de la famille des herpes virus et une dysrégulation immunitaire sur un terrain de prédisposition génétique suspecté.

Il est typiquement responsable d'une éruption cutanée, d'une atteinte hématologique et multi viscérale faisant la gravité de la maladie. Les atteintes viscérales intéressent majoritairement le foie, et à un moindre degré le rein, les poumons, le cœur, le système nerveux central, et le pancréas. La mortalité du DRESS syndrome peut atteindre 10 %- 20 % selon les séries.

L'atteinte rénale est la seconde atteinte d'organe la plus fréquente. Elle est retrouvée dans environ 10% à 25% des cas, et consiste en une insuffisance rénale aiguë associée à une protéinurie, parfois une hématurie microscopique. La biopsie retrouve le plus souvent une néphrite tubulo interstitielle. Cette atteinte est généralement modérée avec une récupération quasi totale dans la plupart des cas. Elle nécessite dans certain cas une épuration extra rénale transitoire.

Le pronostic du syndrome DRESS apparaît lié à la précocité du diagnostic, qui doit être rapidement évoqué. Le traitement, encore mal codifié, repose sur l'arrêt du médicament suspecté, et la corticothérapie dans les formes sévères avec atteintes d'organe. La place des immunomodulateurs, des agents immunosuppresseurs et des stratégies antivirales reste à définir.

MOTS CLES : Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, drug induced hypersensitivity syndrome, DRESS, néphrite tubulo interstitielle aiguë