

DRESS syndrome à la carbamazépine avec réactivation du cytomégalovirus

DRESS syndrome associated with carbamazepine and cytomegalovirus reactivation

W. Sellami · H. Gharssallah · N. Hichri · S. Thabet · I. Labbène · M. Dridi · M. Ferjani

Reçu le 16 décembre 2010 ; accepté le 11 mars 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) est une toxidermie grave associée à un nombre limité de médicaments. Il survient au bout d'une à huit semaines de traitement. Nous rapportons l'observation d'un homme âgé de 36 ans ayant développé un DRESS syndrome, quatre semaines après la prise de carbamazépine associée à une réactivation virale à cytomégalovirus (CMV). L'évolution était favorable après l'arrêt du médicament incriminé, sous corticothérapie et traitement par ganciclovir. Au travers de cette observation et après revue de la littérature, nous discutons les aspects cliniques, la physiopathologie et le traitement du DRESS syndrome. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés DRESS syndrome · Toxidermie · Cytomégalovirus · Carbamazépine

Abstract Drug-induced hypersensitivity or *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) syndrome is a severe skin adverse drug reaction induced by a limited number of drugs. DRESS syndrome occurs within 1 to 8 weeks of the treatment. We report a 36-year-old man who presented a DRESS syndrome associated with carbamazepine and cytomegalovirus reactivation. All symptoms resolved after drug withdrawal and treatment with corticoids and ganciclovir. The DRESS syndrome features, pathophysiology, and treatment are discussed based on the available literature. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

W. Sellami · H. Gharssallah (✉) · N. Hichri · S. Thabet · I. Labbène · M. Ferjani
Service d'anesthésie-réanimation,
hôpital militaire de Tunis, 1008 Tunis, Tunisie
e-mail : gharssallahhedi@yahoo.fr

M. Dridi
Service de pharmacie interne,
hôpital militaire de Tunis, 1008 Tunis, Tunisie

Keywords DRESS syndrome · Skin drug-induced reaction · Cytomegalovirus · Carbamazepine

Introduction

La plupart des toxidermies sont considérées comme des réactions d'hypersensibilité ; néanmoins, le terme de « syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse » ou *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) est réservé à une réaction idiosyncrasique rare, particulièrement sévère, décrite le plus souvent avec les anticonvulsivants aromatiques. Le DRESS décrit initialement par Bocquet et al. [1] est une toxidermie aiguë et grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital [2]. Le diagnostic est maintenant bien connu et repose sur un faisceau d'arguments associant de façon variable une éruption cutanée généralisée à type d'exanthème maculopapuleux, une fièvre, un œdème facial périorbitaire, une polyadénopathie superficielle bilatérale, une hyperleucocytose, une hyperéosinophilie sanguine et une atteinte viscérale (hépatique, rénale et pulmonaire) [3,4]. Récemment, sa physiopathologie s'est éclairée par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpès : cytomégalovirus (CMV), *Epstein-Barr virus* (EBV), *human herpesvirus-6* (HHV-6) ou *human herpesvirus-7* (HHV-7) [5–9]. Ces réactivations virales et la réponse immunitaire dirigée contre ces réactivations expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font la gravité [10]. Nous rapportons un cas de DRESS syndrome à la carbamazépine associé à une réactivation du CMV.

Observation

Un homme, âgé de 36 ans, a été hospitalisé en avril 2010 pour érythrodermie fébrile. Ses antécédents étaient marqués par un traumatisme crânien suite à un accident de la voie

publique en 2007, avec un hématome extradural ayant nécessité une contusectomie avec volet décompressif, associé à une fracture du tiers inférieur du péroné et de la malléole interne gauche ayant justifié une ostéosynthèse. Le patient avait gardé une épilepsie séquellaire rebelle initialement traitée par phénobarbital puis acide valproïque, puis par l'association de phénobarbital et de carbamazépine pour la survenue d'un état de mal convulsif. Quatre semaines après le début de la prise de carbamazépine, apparaissait une éruption maculopapuleuse prurigineuse, initialement au niveau abdominal et thoracique. Progressivement, cette éruption s'étendait aux membres, aux paumes, aux plantes puis au visage, et ce en trois jours.

À l'examen d'entrée, le patient était fébrile (39 °C) sans frissons, normotendu (130/70 mmHg), tachycarde (125/mn) et dyspnéique avec présence de signes de lutte, de cyanose, de sueurs et de râles bronchiques ronflants à l'auscultation. L'examen neurologique était normal sans signes méningés. Il existait un exanthème maculopapuleux, prurigineux généralisé avec fine desquamation, sans pustule, associé à une infiltration œdémateuse de la face et des régions périorbitaires. Le reste de l'examen trouvait une polyadénopathie axillaire et inguinale bilatérale sans hépatosplénomégalie ni signes d'hépatopathie chronique.

Le bilan sanguin montrait une insuffisance rénale aiguë de type fonctionnel avec urée à 15 mmol/l et créatinine à 136 µmol/l, une cytolysse et une cholestase hépatique (ASAT à 107 UI/l, ALAT à 197 UI/l, phosphatases alcalines à 321 UI/l, gamma-glutamyl transférase à 215 UI/l et bilirubinémie à 39 µmol/l) ainsi qu'un taux de prothrombine à 45 %. La numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose à 18 900/mm³, une hyperéosinophilie à 800/mm³, une monocytose à 1 100/mm³ et une thrombopénie à 99 000/mm³. La protéinurie des 24 heures était négative. Le bilan thyroïdien était normal. La protéine C réactive était à 10 mg/l et la procalcitonine normale. Le liquide céphalorachidien, l'échographie abdominale et l'échographie cardiaque se révélaient normaux. La tomodensitométrie cérébrale montrait une cavité poren-céphalique séquellaire sans lésion récente. La tomodensitométrie thoracique montrait une pneumopathie interstitielle sans adénopathies médiastinales ni réaction pleurale associée.

Devant cette érythrodermie fébrile, un bilan infectieux était pratiqué : les sérologies des hépatites virales et du VIH étaient négatives, les sérologies du groupe Herpès (EBV, CMV, HHV-6 et -7 et Herpès simplex) en faveur d'une infection ancienne (IgG positives et IgM négatives) et les prélèvements bactériologiques négatifs. L'enquête infectieuse a été complétée par les sérologies des bactéries atypiques (*Chlamydia*, *Mycoplasma* et *Legionella*) et par l'antigénurie de *Legionella*, toutes négatives. L'intradermoréaction à la tuberculine était négative. Un bilan auto-immun à la recherche

d'une vascularite et d'une connectivite (facteurs antinucléaires, facteur rhumatoïde, latex Waaler-Rose, anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires [ANCA] et anticorps anti-membrane basale glomérulaire [MBG]) était aussi négatif. La biopsie cutanée était compatible avec une toxidermie (spongieuse, exocytose et vésicules intraépidermiques avec infiltrat périvasculaire dermique de type eczématiforme).

Le patient était intubé et ventilé pour détresse respiratoire en rapport avec une pneumopathie interstitielle. Devant la prise récente de carbamazépine, la symptomatologie clinique, le bilan biologique et la biopsie cutanée, le diagnostic de DRESS syndrome était évoqué. La carbamazépine était immédiatement arrêtée et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour par voie i.v. débutée. L'évolution initiale était marquée par une diminution de l'intensité de l'éruption avec apparition d'une fine desquamation diffuse et une amélioration du bilan biologique au prix d'une aggravation initiale de la pneumopathie.

Devant cette aggravation, soit six semaines après l'instauration de la carbamazépine et devant l'absence d'étiologie bactérienne évidente, une recherche systématique par PCR quantitative d'une virémie HHV-6, HHV-7, EBV et CMV était faite. Seule la PCR quantitative sur sang total à la recherche d'ADN du CMV était positive, signant une réactivation virale. Le lavage bronchoalvéolaire n'avait pas pu être réalisé. Le ganciclovir à la dose de 10 mg/kg par jour était alors ajouté six jours plus tard à la corticothérapie.

Par la suite, lors de la diminution de la corticothérapie à 20 mg/j, une réaggravation de la symptomatologie et une élévation des enzymes hépatiques étaient notées. La corticothérapie était alors reprise à 1 mg/kg par jour, et les symptômes s'amendaient progressivement. Le patient était extubé au 18^e jour. À deux mois, toutes les anomalies avaient régressé, le patient étant traité par 5 mg/j d'équivalent prednisolone avec un recul de sept mois à ce jour.

Discussion

Cette observation correspond à un DRESS syndrome dont le délai de survenue est compatible avec la prise de carbamazépine. La prescription antérieure de phénobarbital et l'absence de survenue de toxidermie à ce moment-là excluaient son rôle et renforçaient celui de la carbamazépine. Le diagnostic de DRESS syndrome à la carbamazépine était établi selon la méthode d'imputabilité de la pharmacovigilance.

Le DRESS syndrome est une toxidermie aiguë et sévère, dont le délai moyen d'apparition des symptômes est de deux à huit semaines après introduction du médicament causal [1]. Ce délai de survenue est plus long que celui des autres toxidermies et constitue un élément d'orientation diagnostique mais aussi une cause de diagnostic retardé [11,12]. Les

signes cliniques décrits dans notre observation (fièvre, éruption cutanée généralisée à type d'exanthème maculopapuleux et adénopathies associées aux atteintes viscérales) pouvaient faire évoquer une pathologie infectieuse, une hémopathie, une connectivite ou une vascularite, dont le diagnostic était éliminé par la négativité des examens complémentaires. Devant la prise récente de carbamazépine, la symptomatologie clinique, le bilan biologique et la réactivation virale du CMV, le diagnostic de DRESS syndrome était évoqué et la pneumopathie interstitielle diffuse rattachée à ce syndrome après avoir éliminé les étiologies possibles infectieuses et immunologiques.

Les atteintes systémiques du DRESS syndrome sont variées : hépatite aiguë rarement fulminante, pneumopathie interstitielle, rares cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë, myocardite ou péricardite à éosinophiles, néphrite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, neuropathie centrale ou périphérique, thyroïdite et pancréatite aiguë. L'atteinte hépatique est présente dans plus de 50 % des cas. Elle se manifeste par une hépatite aiguë pouvant durer plusieurs semaines à l'arrêt du médicament. Elle est généralement peu sévère mais quelques cas d'insuffisance hépatocellulaire avec évolution mortelle ont été rapportés [2]. Le DRESS syndrome est essentiellement associé aux anticonvulsivants aromatiques (carbamazépine, hydantoïne, phénobarbital) et à certains antibiotiques dont les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole). La carbamazépine avec une incidence de 1/5 000 fait partie des médicaments usuels à risque de DRESS syndrome [2]. Selon Descamps et al. [13], plusieurs arguments existent pour considérer le DRESS syndrome comme une maladie principalement virale induite par un médicament sur un terrain de prédisposition génétique non encore déterminé : une similitude entre le tableau clinico-biologique du DRESS et des infections aux virus Herpès, une mise en évidence d'une réactivation virale, la présence du virus au niveau des atteintes viscérales du DRESS, une possible action immunomodulatrice des médicaments associés au DRESS favorisant la réactivation virale ainsi qu'une réponse lymphocytaire T dirigée contre les antigènes viraux avec un profil du répertoire T proche de celui observé dans les infections à EBV.

Certains auteurs considèrent que la réactivation virale est la conséquence de la réponse immunitaire T dirigée contre le médicament causal [13]. Cette réponse apparaît toutefois principalement dirigée contre les antigènes viraux. Si le lien entre médicament et réactivation virale ne se fait pas par une étape intermédiaire de toxidermie immunologique, il reste à expliquer le lien entre la prise médicamenteuse et la survenue de la réactivation virale. Peu de médicaments sont associés au DRESS. Ils comprennent principalement les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, valproate de sodium, phénytoïne), l'allopurinol, la minocycline, la disulone et la salazopyrine. Ces médicaments n'ont

aucune parenté biochimique. Ils sont connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices et sont parfois utilisés en dehors de leur indication initiale comme agent à visée immunologique (minocycline, disulone, salazopyrine). De même, les antiépileptiques cités sont connus pour être à l'origine d'une hypogammaglobulinémie [10]. Il est donc possible que ces médicaments induisent, après un délai de trois à six semaines, un état immunologique favorisant cette réactivation. Cela permet de comprendre le délai inhabituellement long de survenue du DRESS après le début de la prise du traitement nécessaire à l'établissement de cette réactivation.

Le traitement actuel repose, en premier lieu, sur l'arrêt immédiat du traitement suspect. Une prise en charge hospitalière est le plus souvent nécessaire. Alors que dans la majorité des DRESS syndromes, la corticothérapie locale ou générale permet de contrôler les manifestations par son action contre la réponse immune antivirale [14], il existe toutefois un effet rebond, et dans les formes sévères, le pronostic vital peut être engagé avec une évolution vers une défaillance multiviscérale dont la mortalité globale est évaluée à 10 %. Dans notre cas, l'aggravation transitoire de l'atteinte pulmonaire sous corticoïdes seuls avait justifié la recherche systématique par PCR quantitative d'une virémie afin de proposer un traitement spécifique supplémentaire [15]. Il faut noter que les sérologies, comme dans notre observation, peuvent être faussement rassurantes [16]. Enfin, la corticodépendance, constatée dans notre cas et rapportée dans la littérature [12], serait un argument de plus en faveur de la part immunologique dans la pathogénie du DRESS syndrome.

Conclusion

Le DRESS syndrome est une entité rare, imprévisible et importante à connaître du fait de sa gravité potentielle, de son risque évolutif et de la sanction thérapeutique qui s'impose, à savoir l'arrêt du médicament en cause et la recherche d'une réactivation virale. La notification de ces cas aux centres de pharmacovigilance, en plus d'une aide dans l'identification du médicament suspect, permet un recensement de ces atteintes et participe à une meilleure connaissance de cette pathologie iatrogène.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC (1996) Drug-induced pseudo-lymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 15:250-7

2. Roujeau JC, Stern RS (1994) Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331:1272–85
3. Shiohara T, Lijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K (2007) The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 156:1083–4
4. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al (2007) Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 156:609–11
5. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al (1997) Human herpesvirus-6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 137:605–8
6. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al (1998) Human herpesvirus-6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134:1108–12
7. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al (1998) Severe hypersensitivity syndrome to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Arch Dermatol* 134:1113
8. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al (2001) Association of human herpesvirus-6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137:301–4
9. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al (2009) Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms: a cause of severe of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 145:67–72
10. Shiohara T, Kano Y (2007) A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 33:124–33
11. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pastrel U, et al (2001) DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de 2 cas. *Rev Med Interne* 22:582–6
12. Begon E, Roujeau JC (2004) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Venerol* 131:293–7
13. Descamps V, Mardvirin L, Janela B, et al (2010) Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Rev Fr Allergol* 50:171–3
14. Bocquet H, Roujeau JC (1997) Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 37:654–9
15. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T (2005) Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 209:165–7
16. Segondy M (2002) Diagnostic des infections virales à CMV chez les sujets immunocompétents. *Rev Fr Lab* 345:23–7