

# Syndrome DRESS à la carbamazépine avec réactivation virale à cytomégalovirus

## DRESS Syndrome Associated with Carbamazepine and Cytomegalovirus Viral Reactivation

W. Sellami · I. Ben Mrad · Z. Hajjej · H. Gharssallah · I. Labbène · M. Ferjani

Reçu le 13 octobre 2017 ; accepté le 26 décembre 2017  
© SRLF et Lavoisier SAS 2018

**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 deux observations de deux malades ayant développé un syndrome DRESS, quatre semaines après la prise de carbamazépine associée à une réactivation virale à cytomégalovirus. L'évolution était favorable après l'arrêt du médicament incriminé, sous corticothérapie et traitement par ganciclovir. Au travers de ces deux observations et après revue de la littérature médicale, nous discutons les aspects cliniques, la physiopathologie et le traitement du syndrome DRESS.

**Mots clés** Syndrome DRESS · Carbamazépine · Cytomégalovirus

**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 1–8 weeks of the treatment. In this article, we have reported two cases of two patients who developed a DRESS syndrome associated with carbamazepine and cytomegalovirus reactivation. All symptoms have been resolved after drug withdrawal and treatment with corticoids and ganciclovir. Through these two observations and after review of

the literature, we have discussed the clinical aspects, pathophysiology, and treatment of the DRESS syndrome in this article.

**Keywords** DRESS syndrome · Carbamazepine · Cytomegalovirus

### 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 anticonvulsifs 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) [2,3]. 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 herpes virus-6* (HHV-6) ou *Human herpes virus-7* (HHV-7) [4–8]. Ces réactivations virales et la réponse immune dirigée contre ces réactivations expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font la gravité [9]. Nous rapportons deux cas de syndrome DRESS à la carbamazépine associés à une réactivation virale à CMV.

W. Sellami (✉) · I. Ben Mrad · Z. Hajjej · H. Gharssallah · I. Labbène · M. Ferjani  
Département d'anesthésie-réanimation,  
Hôpital militaire principal d'instruction de Tunis,  
TN-1008 Montfleury, Tunis, Tunisie  
e-mail : drsellamiwalid@yahoo.fr

Université El-Manar, Tunis, Tunisie

Laboratoire de recherche LR12DNO1

## Observation 1

Un homme âgé de 34 ans a été hospitalisé pour érythrodermie fébrile. Ses antécédents étaient marqués par un traumatisme crânien grave à la suite d'un accident de la voie publique, quatre ans auparavant, gardant comme séquelle une épilepsie rebelle, initialement traitée par phénobarbital puis par valproate de sodium, 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 (Fig. 1). 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 (40 °C) sans frissons, normotendu (140/65 mmHg), tachycarde (123 bpm) 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 pustules, 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 avec urée à 15 mmol/l (normale < 5 mmol/l) et créatinine à 136 µmol/l (normale = 53–120 µmol/l), une cytolyse et une cholestase hépatique (SGOT à 107 UI/l [normale = 60 UI/l], SGPT à 197 UI/l [normale = 50 UI/l], phosphatases alcalines à 321 UI/l [normale = 42–121], gamma-glutamyl transférase à 215 UI/l [normale = 7–64] et bilirubinémie à 39 µmol/l [normale < 17 µmol/l]) ainsi qu'un taux de prothrombine à 45 % [normal = 70–100 %]. La numération formule sanguine montrait une hyperleucocytose à 18,9 G/l [normale = 4–12 G/l], une hyperéosinophilie à 0,8 G/l [normale <



**Fig. 1** Exanthème maculopapuleux, prurigineux du dos avec fine desquamation, sans pustules

0,5 G/l] et une thrombopénie à 99 G/l [normale = 150–450 G/l]. La protéinurie des 24 heures était à 100 mg/24 h. Le bilan thyroïdien était normal. La protéine C réactive était à 10 mg/l et la procalcitonine, normale. Le liquide céphalo-rachidien, l'échographie abdominale et l'échographie cardiaque se révélaient normaux. La tomodensitométrie cérébrale montrait une cavité porencéphalique 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, HHV-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 anticytosol des polynucléaires [ANCA] et anticorps antimembrane 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 syndrome DRESS était évoqué. La carbamazépine était immédiatement arrêtée, et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg par jour par voie intraveineuse entamée. 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 *polymerase chain reaction* (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<sup>e</sup> 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.

## Observation 2

Une femme âgée de 52 ans a été hospitalisée dans le service de dermatologie pour éruption cutanée maculopapuleuse localisée au niveau du dos avec fièvre. Dans ses antécédents : rhinite allergique et épilepsie depuis l'enfance traitée initialement par valproate de sodium puis par carbamazépine depuis 27 jours. L'hypothèse d'un syndrome DRESS est avancée devant l'éruption cutanée, l'hyperéosinophilie à 0,99 G/l et la présence de rares lymphocytes activés sur le frottis sanguin. L'état clinique de la patiente se dégrade rapidement, avec un état de choc nécessitant une prise en charge dans le service de réanimation. L'érythrodermie se généralise, un œdème de la face est associé. La présentation clinico-biologique en réanimation évoque un choc septique avec défaillance multiviscérale : insuffisance rénale nécessitant une épuration extrarénale (créatininémie à 350  $\mu\text{mol/l}$ ), insuffisance hépatocellulaire avec élévation des transaminases (SGOT à 300 UI/l, SGPT à 355, chute du taux de prothrombine [TP] à 40 % et du facteur V à 50 % [normale = 70–120 %]) ; le taux de plaquettes était à 85 G/l, les lactates sanguins sont augmentés à 8 mmol/l [normal < 2 mmol/l]. Une assistance ventilatoire et circulatoire est nécessaire. Devant la négativité des prélèvements à visée bactériologique et l'aggravation du tableau clinique complétant le diagnostic du syndrome DRESS initialement évoqué, une corticothérapie à 1 mg/kg par jour est finalement instaurée. Les sérologies des hépatites A, B et C, du VIH, de *Chlamydia pneumoniae* et de *Mycoplasma pneumoniae* ainsi que les hémocultures négatives permettent d'éliminer une infection sévère. Les sérologies du virus d'Epstein-Barr (EBV), du CMV, du virus varicelle-zona (VZV) et du virus HHV-6 (herpèsvirus humain-6) mettent en évidence un contage ancien. Le bilan immunologique était négatif. La 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. La biopsie cutanée était compatible avec une toxidermie (spongiose, exocytose et vésicules intraépidermiques avec infiltrat périvasculaire dermique de type eczématiforme) (Fig. 2). Le ganciclovir à la dose de 10 mg/kg par jour était alors ajouté à la corticothérapie. L'évolution était favorable, les paramètres cliniques (érythrodermie, syndrome confusionnel, défaillance hémodynamique...) et biologiques (insuffisance rénale, insuffisance hépatique, hyperéosinophilie) se normalisent rapidement, permettant la diminution progressive des doses de corticothérapie sans rechute.



**Fig. 2** Biopsie cutanée montrant une toxidermie (spongiose, exocytose et vésicules intraépidermiques avec infiltrat périvasculaire dermique de type eczématiforme [coloration HES, x200])

## Discussion

Ces deux observations correspondent à un syndrome DRESS dont le délai de survenue est compatible avec la prise de carbamazépine. Dans la première observation, 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 du syndrome DRESS à la carbamazépine était établi selon la méthode d'imputabilité de la pharmacovigilance. Le syndrome DRESS 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 [10,11]. Les signes cliniques décrits dans nos deux observations (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 syndrome DRESS était évoqué, et la pneumopathie interstitielle diffuse est rattachée à ce syndrome après avoir éliminé les étiologies possibles infectieuses et immunologiques. Les atteintes systémiques du syndrome DRESS 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 syndrome DRESS est essentiellement associé aux anticonvulsivants aromatiques (carbamazépine, hydantoïne, phénobarbital) et à certains antibiotiques, dont les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole). La carbamazépine avec une incidence de 1/5000 fait partie des médicaments usuels à risque de syndrome DRESS [2]. Selon Descamps et al. [12], plusieurs arguments existent pour considérer le syndrome DRESS comme une maladie principalement virale induite par un médicament sur un terrain de prédisposition génétique non encore déterminé : une similitude entre le tableau clinicobiologique 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 [12]. 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 [9]. 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 DRESS est un syndrome pouvant mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de manifestations systémiques allant jusqu'à la défaillance multiviscérale. Ces atteintes viscérales sont principalement liées à la réponse immune antivirale secondaire aux réactivations virales. La prise en charge du DRESS a pour objectif la surveillance et l'éventuel contrôle de cette réponse immune. Dans certains cas, aucun traitement n'est nécessaire. Il est possible d'imaginer que la réponse immune

a été efficace pour contrôler la réactivation virale. Dans d'autres cas, la réponse immune est délétère, et un traitement corticoïde permet de la contrôler de façon satisfaisante. Mais chez quelques patients surviennent des poussées évolutives qui témoignent d'un contrôle insuffisant de la réactivation virale. Il apparaît souhaitable alors d'ajouter un traitement antiviral. Enfin, certaines manifestations viscérales graves justifient un traitement spécifique. Les critères de sévérité des atteintes viscérales sont indicatifs et à réévaluer en fonction de chaque patient. Le traitement actuel repose, en premier lieu, sur l'arrêt immédiat du traitement suspect. Une prise en charge hospitalière est le plus souvent nécessaire, en l'absence de signes de gravité : dermocorticoïdes (forts ou très forts), émoullients, antihistaminiques de type 1 ; en présence de signes de gravité (transaminases >5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.) : corticothérapie générale à 1 mg/kg par jour de prednisone ; en présence de signes de menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire) : corticothérapie générale associée à des immunoglobulines intraveineuses (IGIV) à la dose de 2 g/kg par cure à répartir sur cinq jours [13]. Les IGIV ne doivent pas être proposées sans corticothérapie générale associée. En présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure : associer corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir) et/ou IGIV et mettre en place une surveillance rapprochée, car ces patients sont vraisemblablement plus à risque de développer des formes graves de DRESS et des poussées évolutives [4]. Alors que, dans la majorité des cas de syndrome DRESS, 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 le premier 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 [13]. Il faut noter que les sérologies, comme dans nos deux observations, peuvent être faussement rassurantes [15]. Enfin, la cortico dépendance, constatée dans la première observation et rapportée dans la littérature médicale [11], serait un argument de plus en faveur de la part immunologique dans la pathogénie du syndrome DRESS.

## Conclusion

Le syndrome DRESS 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.

**Liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## 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: 250–257
2. 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: 1083–1084
3. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, (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: 609–611
4. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Avenel-Audrane M, (2010) Prise en charge du *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*. *Ann Dermatol Venereol* 137: 703–708
5. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, (1998) Human herpesvirus-6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134: 1108–1112
6. Descamps V, Ranger-Rogez S, (2014) DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 81: 15–21
7. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, Belaïch S, Crickx B, (2001) Association of human herpesvirus-6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137: 301–304
8. Eshki M, Allanore L, Musette P, (2009) Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms: a cause of severe or unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 145: 67–72
9. Shiohara T, Kano Y, (2007) A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 33: 124–133
10. Queyrel V, Catteau B, Michon-Pastrel U, (2001) DRESS syndrome à la sulfasalazine et à la carbamazépine : à propos de deux cas. *Rev Med Interne* 22: 582–586
11. Begon E, Roujeau JC, (2004) Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Venereol* 131: 293–297
12. Descamps V, Mardvirin L, Janela B, (2010) Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Rev Fr Allergol* 50: 171–313
13. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T, (2005) Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 209: 165–167
14. Bocquet H, Roujeau JC, (1997) Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Rev Fr Allergol Immunol Clin* 37: 654–659
15. Segondy M, (2002) Diagnostic des infections virales à CMV chez les sujets immunocompétents. *Rev Fr Lab* 345: 23–27