

Fait clinique

Le DRESS syndrome, une réaction d'hypersensibilité aux médicaments, qui reste mal connue des pédiatres

DRESS syndrome, a drug reaction which remains bad known from paediatricians

E. Autret-Leca^{a,b,*}, K. Norbert^c, L. Bensouda-Grimaldi^{a,b}, A.-P. Jonville-Béra^a, E. Saliba^c, J. Bentata^d, M.-A. Barthez-Carpentier^e

^a Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

^b Service de pharmacologie, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 09, France

^c Service de réanimation pédiatrique et néonatalogie, hôpital Gatien-de-Clocheville, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 09, France

^d Service de pédiatrie générale, hôpital Porte-Madeleine, CHR d'Orléans, 1, rue Porte-Madeleine, 45000 Orléans, France

^e Service de neurochirurgie et neurologie, hôpital Gatien-de-Clocheville, CHRU de Tours, 49, boulevard Béranger, 37044 Tours cedex 09, France

Reçu le 27 janvier 2007 ; accepté le 9 juillet 2007

Disponible sur internet le 07 novembre 2007

Résumé

Le DRESS syndrome est une réaction d'hypersensibilité sévère à un médicament, mal connu des pédiatres. Il survient au bout de 1 à 8 semaines de traitement. Il associe de manière variable, fièvre, érythème maculopapuleux, adénopathies, arthralgies, atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire), hyperleucocytose et éosinophilie. L'évolution est habituellement favorable après l'arrêt du médicament en cause. Une fillette âgée de 6,5 ans a présenté un DRESS syndrome associant éruption fébrile, hyperleucocytose, adénopathies et cytolysse hépatique, probablement lié au phénobarbital (Gardéna[®]) et dont le diagnostic n'a été évoqué que 13 jours après le début de l'éruption. L'évolution a été favorable mais émaillée d'une récurrence de l'éruption fébrile avec épanchement pleural. Ce syndrome est décrit avec de nombreux médicaments en particulier les antiépileptiques. La corticothérapie et les immunoglobulines polyvalentes sont proposées mais n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

The DRESS syndrome (Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) is a drug hypersensitivity reaction poorly known by paediatricians. It occurs within 1 to 8 weeks of treatment. Clinical features associate in variable patterns, fever, rash, lymphadenopathies, arthritis and potentially life-threatening damage (hepatitis, nephritis, pneumonitis), hyperleucocytosis and eosinophilia. This condition must be early recognized in order to immediately stop suspect drugs. A 6.5 year old girl had a febrile rash, hyperleucocytosis, lymph nodes and cytolytic hepatitis probably due to phenobarbital. Diagnosis of DRESS syndrome was performed only 13 days after the beginning of the eruption. Evolution was favorable but characterized by the recurrence of the febrile eruption with pleuritis. DRESS syndrome is a well described disease that occurs during treatment with a number drugs, particularly anti-epileptic drugs. Steroid therapy and immunoglobulins are proposed for treatment but have not been evaluated.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome DRESS ; Réaction d'hypersensibilité ; Effet indésirable des médicaments ; Phénobarbital

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr (E. Autret-Leca).

Le DRESS syndrome (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) est une réaction d'hypersensibilité particulièrement sévère à un médicament [1,2] en particulier à certains antiépileptiques [3]. Sa rareté chez l'enfant explique qu'elle reste mal connue des pédiatres comme l'illustre l'observation suivante. Or, le DRESS syndrome ne doit pas être un diagnostic d'exclusion mais au contraire doit être rapidement envisagé afin d'arrêter le plus vite possible le ou les médicaments suspects [4,5].

1. Observation

Une fillette âgée de 6,5 ans atteinte d'un retard psychomoteur et d'une épilepsie a présenté des crises convulsives généralisées qui ont motivé la prescription de Dépakine® (acide valproïque). Ce traitement, en dépit d'une concentration circulante de 47 mg/l, n'a pu éviter un état de mal épileptique qui a été traité par phénobarbital intraveineux, puis administré par voie orale. Trois semaines plus tard (soit à j21 du traitement par phénobarbital et à M3 du traitement par acide valproïque), est survenue une éruption sur les pieds et les jambes, associée à une hyperthermie entre 38 et 39 °C. L'éruption maculeuse s'est généralisée et s'est accompagnée d'un œdème du visage qui a conduit à arrêter le phénobarbital 4 jours plus tard, tandis que le Dépakine® a été poursuivi. L'évolution des lésions cutanées a fait évoquer initialement un érythème polymorphe (lésions en cocardes), puis un syndrome de Kawasaki (conjonctivite avec œdème du visage) qui a été traité par immunoglobulines polyvalentes (Tégéline®), mais ces diagnostics ont été rapidement éliminés par l'évolution. Les pics fébriles à 39,5 °C ont persisté plusieurs jours tandis que sont apparues des adénopathies inguinales et axillaires, volumineuses et dures ainsi qu'une hépatomégalie et une splénomégalie modérées. Le reste de l'examen clinique était normal. Il existait une hyperleucocytose avec une hyperéosinophilie (GB 24 400/mm³ dont 2300 éosinophiles), une anémie (concentration d'hémoglobine de 10,4 g/dl), un syndrome inflammatoire (CRP sérique à 237 mg/l) et une cytolysé hépatique (ASAT 10 fois la normale, ALAT 5 fois la normale, phosphatases alcalines 1,5 fois la normale, taux de prothrombine 72 %) qui a évolué favorablement en 15 jours. Les hémocultures, les sérologies virales (CMV, EBV, mycoplasme, Parvovirus B19, hépatite A, B et C), les facteurs rhumatoïdes, les anticorps antinucléaires étaient négatifs et le complément n'était pas consommé. Un syndrome d'activation macrophagique a été éliminé devant l'absence de pancytopenie, et l'augmentation du cholestérol (1,43 g/l). En revanche, la ferritine n'a pas été dosée. Le Dépakine® a été substitué 10 jours après le début de l'éruption par du Rivotril®. Un DRESS syndrome a alors été évoqué 13 jours après le début de l'éruption, devant l'association éruption fébrile, hyperleucocytose, adénopathies et cytolysé. Un traitement par prednisolone intraveineuse (Solumédrol®) 40 mg pendant 8 jours suivis de 40 mg oral (Solupred®) pendant 2 jours a été institué. L'évolution a été émaillée d'une récurrence de l'éruption, de la fièvre et de l'insuffisance hépatique modérée (taux de prothrombine à 54 %) associées à un épanchement pleural et à une ascite qui ont évolué favorablement permettant

la sortie de l'hôpital avec comme seul traitement de l'Urbanyl® (clobazam). En accord avec l'avis du centre de pharmacovigilance ont été contre-indiqués l'acide valproïque, le phénobarbital mais aussi, compte tenu du risque de réaction croisée pour le DRESS syndrome, la carbamazépine (Tégrétol®), la diphénylhydantoïne (Dihydant®) et la lamotrigine (Lamictal®) [6]. L'évolution à distance a été marquée par l'impossibilité de contrôler l'épilepsie conduisant à des traitements successifs par Rivotril®, Épitomax® (topiramate), puis Dépakine® sans récurrence du DRESS syndrome, Trileptal® (oxcarbazépine) et Lamictal®. Ce dernier médicament a entraîné au 16^e jour une éruption cutanée isolée conduisant à son arrêt. À noter que la fillette avait été traitée 4 ans plus tôt par Gardénal® (phénobarbital) pendant 1 mois.

2. Commentaires

Cette observation correspond à un DRESS syndrome dont le délai de survenue est compatible avec le rôle du Dépakine®, mais plus évocateur de celui du Gardénal® débuté 3 semaines auparavant. De plus, l'amélioration survenue avant l'arrêt du Dépakine® et surtout l'absence de récurrence d'éruption à la reprise du Dépakine® exclut son rôle et renforce celui du Gardénal®. Le DRESS syndrome survient au bout de 1 à 8 semaines de traitement, d'autant plus tôt que le patient a déjà été sensibilisé par une exposition antérieure au médicament en cause, comme cela était le cas pour le phénobarbital chez cette fillette. Les signes inauguraux sont, comme dans notre observation, une fièvre et un malaise général, éventuellement associés à une pharyngite et à des lymphadénopathies cervicales. Ces signes peuvent faire s'égarer le diagnostic vers une pathologie infectieuse ou une hémopathie, le plus souvent rapidement éliminée par les examens complémentaires (hémoculture, NFS ou ponction médullaire) [1,7]. De même, peut être évoqué un syndrome d'activation macrophagique [8] lorsque la fièvre et le syndrome inflammatoire prédominent, mais l'éruption est plus rare. Il est éliminé par l'absence de pancytopenie, d'une élévation importante de la ferritine et des triglycérides. L'éruption cutanée du DRESS syndrome est le plus souvent un érythème maculeux du tronc et de la face qui se transforme en papules confluentes prurigineuses généralisées. Dans 9 % des cas, ces lésions cutanées sont graves (syndrome de Stevens-Johnson, de Lyell, érythème polymorphe). Un œdème facial et/ou périorbital et une conjonctivite peuvent également s'associer. Une hyperleucocytose et une éosinophilie sont presque constantes. L'atteinte viscérale se manifeste 1 semaine à 1 mois après le début de l'éruption. La plus fréquente est une hépatite, d'autant plus sévère (mortalité 12–50 %) que le médicament en cause est poursuivi [1,5]. Mais une atteinte rénale, pulmonaire et des arthralgies sont possibles. L'évolution est habituellement favorable après l'arrêt du médicament en cause mais une évolution en 2 temps est possible.

Le DRESS syndrome est décrit avec de nombreux médicaments en particulier avec les antiépileptiques surtout la diphénylhydantoïne, le phénobarbital ou la carbamazépine. L'incidence de la survenue de ce syndrome associé à ces 3

antiépileptiques est estimée à 1/5000 à 10 000 patients traités. En dehors de ces antiépileptiques, les médicaments incriminés en pédiatrie sont d'autres antiépileptiques comme l'acide valproïque [9] et surtout la lamotrigine (Lamictal®) [10–12] mais aussi la minocycline et le dapsone [5]. Le DRESS syndrome est indépendant de la dose et de la concentration du médicament [13]. Le risque élevé de réaction croisée avec les antiépileptiques ayant un noyau aromatique (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine) incite en cas de DRESS syndrome, à contre-indiquer la substitution de ces médicaments entre eux [13] mais aussi la lamotrigine (Lamictal®) fréquemment à l'origine d'un DRESS par le biais de ses métabolites [14]. Le rôle de virus comme l'Herpes [15], et le CMV [16] a été envisagé ainsi que celui du statut acétyleur lent vis-à-vis de certains médicaments [17,18].

Une corticothérapie est parfois proposée mais n'a pas fait l'objet d'une évaluation [19]. Il en est de même pour les immunoglobulines [20].

Le DRESS syndrome reste mal connu des pédiatres. Il doit être évoqué devant la survenue d'une éruption cutanée avec fièvre et polyadénopathies, associée à une atteinte d'un ou plusieurs organes, en même temps que sont éliminés d'autres diagnostics plus fréquents chez l'enfant. La précocité du diagnostic est fondamentale pour arrêter le ou les médicaments suspects.

Références

- [1] Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg* 1996;15:250–7.
- [2] Howard PA, Engen PL, Dunn MI. Phenytoin hypersensitivity syndrome: a case report. *DICP* 1991;25:929–32.
- [3] Bessmertny O, Hatton RC, Gonzalez-Peralta RP. Antiepileptic hypersensitivity syndrome in children. *Ann Pharmacother* 2001;35:533–8.
- [4] Bosdure E, Cano A, Roquelaure B, et al. Oxcarbazépine et syndrome DRESS : un cas pédiatrique révélé par une hépatite fulminante. *Arch Pediatr* 2004;11:1073–7.
- [5] Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001;108:485–92.
- [6] Beran RG. Cross-reactive skin eruption with both carbamazépine and oxcarbazépine. *Epilepsia* 1993;34:163–5.
- [7] Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285–90.
- [8] Pradalier A, Teillet F, Molitor JL, et al. Syndrome d'activation macrophagique (syndrome d'hémophagocytose). *Pathol Biol* 2004;52:407–14.
- [9] Arevalo-Lorido JC, Carretero-Gomez J, Bureo-Dacal JC, et al. Antiepileptic drug hypersensitivity syndrome in a patient treated with valproate. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:415–6.
- [10] Bavdekar SB, Muranjan MN, Gogtay NJ, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: lymphocyte toxicity assay for the confirmation of diagnosis and risk assessment. *Ann Pharmacother* 2004;38:1648–50.
- [11] Mylonakis E, Vittorio CC, Hollik DA, et al. Lamotrigine overdose presenting as anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Ann Pharmacother* 1999;33:557–9.
- [12] Veyrac G, Marcade G, Chiffolleau A, et al. Caractéristiques du syndrome d'hypersensibilité à la lamotrigine : revue à partir d'un cas observé au CRPV de Nantes. *Thérapie* 2002;57:289–96.
- [13] Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome : incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21:489–501.
- [14] Veyrac G, Marcade G, Chiffolleau A, et al. Caractéristiques du syndrome d'hypersensibilité à la lamotrigine : revue à partir d'un cas observé au CRPV de Nantes. *Thérapie* 2002;57:289–96.
- [15] Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301–4.
- [16] Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:1231–4.
- [17] Leeder JS, Riley RJ, Cook VA, et al. Human anticytochrome P450 antibodies in aromatic anticonvulsant-induced hypersensitivity reactions. *J Pharmacol Exp Ther* 1992;263:360–7.
- [18] Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357–64.
- [19] Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
- [20] Morand JJ, Lightburn E, Coton T, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse rapidement résolutif après perfusion d'immunoglobulines humaines. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1351–3.