



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Fait clinique

DRESS syndrome aux antituberculeux : un véritable défi au praticien

DRESS syndrome due to antituberculosis drugs: A real challenge for the practitioner

H. Daflaoui^{a,b,*}, A. Khouna^{a,b}, H. Aburabie^{a,b}, S. Dikhaye^{a,b,c}, N. Zizi^{a,b,c}

^a Service de dermatologie, vénérologie et allergologie, CHU Mohammed VI, Oujda, Maroc

^b Faculté de médecine et de pharmacie Oujda, université Mohammed Premier, Oujda, Maroc

^c Laboratoire d'épidémiologie, de recherche clinique et de santé publique, Oujda, Maroc

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 septembre 2020

Accepté le 23 janvier 2021

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

DRESS syndrome

Antituberculeux

Réintroduction

Toxidermie

RÉSUMÉ

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome est une toxidermie grave avec une mortalité estimée à 10 %. Les antituberculeux sont rarement incriminés. Nous rapportons l'observation d'une patiente de 30 ans présentant un DRESS syndrome induit par les antibacillaires. Elle avait une tuberculose ganglionnaire cervicale. Les lésions dermatologiques sont apparues 10 jours après le début du traitement antituberculeux. Le diagnostic du DRESS syndrome était retenu devant la présence de 4 critères du Régiscar. Le traitement fut arrêté à son admission et elle était mise sous corticothérapie orale. Avec amélioration progressive clinicobiologique. Une réintroduction des antituberculeux était nécessaire et faite avec prudence, permettant de retenir l'imputabilité de l'éthambutol. Le DRESS syndrome aux antibacillaires est rare et sa prise en charge n'est pas codifiée, nécessitant une collaboration multidisciplinaire.

© 2021 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

Drug hypersensitivity syndrome (DRESS syndrome) is severe toxidermia with a high mortality estimated to be 10%. Antituberculosis drugs are rarely incriminated. We report through the observation of a 30 years old female patient, who presented a DRESS syndrome induced by antituberculosis drugs. She has cervical lymph node tuberculosis. The dermatological lesions were appeared 10 days after the start of the antituberculosis drugs. The diagnosis of DRESS syndrome was retained over the presence of 4 criteria of the regISCAR. The treatment was interrupted on admission and we started oral corticosteroids. With progressive clinico-biological improvement. Re-introduction of antituberculosis drugs was necessary and it was done with caution, which allows retaining the imputability of ethambutol. DRESS syndrome to antituberculosis drugs is rare; its management is not codified, requiring multidisciplinary collaboration.

© 2021 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords:

DRESS syndrome

Antituberculosis drugs

Re-introduction

Toxidermia

1. Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome est une toxidermie grave avec une mortalité estimée à 10 % qui est souvent associée à une atteinte viscérale [1]. Les antituberculeux sont rarement incriminés. Nous rapportons l'observation d'une patiente présentant un DRESS syndrome induit par les antituberculeux.

2. Observation

Il s'agit d'une patiente âgée de 30 ans, ayant comme antécédents une anémie ferriprive traitée, une isthmo-lobectomie droite pour un goitre adénomateux. Elle avait une tuberculose ganglionnaire cervicale retenue sur des critères cliniques et histologiques. Elle était mise sous quadrithérapie de RHZE (ERIPK4 1 cp/j) depuis le 19 décembre 2018. Les lésions dermatologiques sont apparues 10 jours après le début du traitement antituberculeux. À l'examen physique, elle était fébrile à 38,3 °C, avec un exanthème maculopapuleux très prurigineux morbilliforme étendu à 80 % de la surface cutanée, il est surmonté par endroit de squames blanchâtres, avec

* Auteur correspondant. Oujda université, BP 4806, 60049 Oujda, Maroc.
Adresse e-mail : hanane.daflaoui@gmail.com (H. Daflaoui).



Fig. 1. Exanthème maculo-papuleux généralisé au niveau du visage.



Fig. 2. Exanthème maculo-papuleux généralisé au niveau du tronc.

un énanthème, une perlèche bilatérale et des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales sensibles (Fig. 1–3).

Le bilan biologique a objectivé une hyperéosinophilie à $1278/\text{mm}^3$, avec une lymphopénie $970/\text{mm}^3$ et sans atteintes viscérales associées. Les sérologies virales hépatiques, VIH, CMV, EBV étaient négatives. La biopsie cutanée était en faveur d'une toxidermie. Le diagnostic de DRESS syndrome était retenu. Le traitement antibacillaire fut arrêté et elle était mise sous corticothérapie orale



Fig. 3. Image clinique montrant un exanthème maculo-papuleux généralisé au niveau des membres inférieurs.

à base de prédnisone à raison de $0,5 \text{ mg/kg/jour}$ pendant 10 jours associée aux émollients, avec une amélioration progressive clinico-biologique.

La réintroduction des antituberculeux était débutée le 22 janvier 2019 après disparition des signes cliniques et sous surveillance médicale, nécessitant un séjour hospitalier de 15 jours. En commençant par la rifampicine à faible dose (150 mg) puis à dose complète (600 mg) sans incident. Ensuite, une réintroduction de l'éthambutol à faible dose (200 mg) a été faite, avec la réapparition d'une éruption cutanée prurigineuse deux jours plus tard. Le traitement fut alors arrêté avec une régression des lésions 7 jours plus tard.

3. Discussion

La tuberculose est une maladie endémique dans notre pays, qui reste curable sous traitement antituberculeux avec une stratégie thérapeutique mondiale bien standardisée.

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS syndrome a été décrit pour la première fois en 1996 par Bocquet et al. [2]. Ce syndrome représente un groupe de réactions indésirables cutanées sévères avec atteinte multiviscérale. Il est caractérisé par la prédominance de l'atteinte cutanée et hépatique, avec un délai moyen de survenu entre 2 à 6 semaines. Le diagnostic précoce et l'arrêt du traitement responsable constituent les piliers de la prise en charge.

Il existe plusieurs consensus sur les critères diagnostiques dont celui du registre européen des toxidermies sévères « Le RégiSCAR » et du collège anglo-saxon et Japonais appelé DiHS « Drug-induced Hypersensitivity syndrome » (Tableaux 1 et 2) [3].

Tableau 1
Critères RegiSCAR d'inclusion de DRESS syndrome.

Hospitalisation
Suspicion de lien entre la réaction et un médicament
Rash aigu*
Fièvre > 38 °C*
Adénopathie dans au moins 2 sites distincts*
Anomalie de la formule sanguine (lymphopénie ou lymphocytose*, éosinophilie*, thrombocytopénie*)

Trois critères sur les quatre marqués par une étoile sont nécessaires pour poser le diagnostic.

Tableau 2
Les critères diagnostiques du groupe japonais de consensus *Drug induces Hypersensitivity Syndrom* (DiHS) ou DRESS syndrome.

Rash maculopapuleux apparaissant plus de trois semaines après le début de traitement médicamenteux incriminé
Persistance des symptômes deux semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux incriminé
Fièvre > 38 °C
Trouble de la fonction hépatique (ALAT > 100 UI/L)
Anomalies leucocytaires
Hyperleucocytose (> 11 × 10 ⁹ /L)
Lymphocytes atypiques (> 5 %)
Hyperéosinophilie (> 1,5 × 10 ⁹ /L)
Lymphadénopathie
Réactivation HHV-6

DiHS typique : la présence de 7 critères ; DiHS atypique : la présence des 5 premiers critères.

Le diagnostic de DRESS syndrome était retenu chez notre patiente devant la présence de 4 critères de Régiscar, une atteinte cutanée évocatrice, la fièvre, la présence de poly-adénopathies et l'hyperéosinophilie.

L'incrimination des antituberculeux est rarement rapportée dans la littérature, d'une fréquence d'environ 3 % [4]. Les médicaments les plus incriminés sont la rifampicine et l'isoniazide. L'imputabilité de l'éthambutol est la moins fréquente avec seulement 4 cas rapportés [5–8].

L'éthambutol est un médicament relativement bien toléré. L'effet indésirable majeur est ophtalmologique avec des névrites optiques rétrobulbaires [9]. Ses complications cutanées comprennent la chute de cheveux, l'hyperhydrose, l'urticaire, l'érythème polymorphe, l'érythème pigmenté fixe [10], l'œdème de Quincke, des éruptions bulleuses et exceptionnellement la nécrose épidermique toxique [11,12].

Notre patiente prend les antituberculeux sous forme combinée de quatre molécules, l'identification de la molécule responsable est possible par les tests allergologiques ou par le test de réintroduction. Il n'y a pas d'étude réalisée sur un grand nombre de patients pour déterminer l'intérêt de ces tests dans le DRESS syndrome, il existe des cas rapportés avec des patch-tests positifs aux antituberculeux [5]. Le DRESS syndrome est très irritatif au début, lors des tests cutanés, la reproduction d'un exanthème généralisé est possible avec un intervalle de survenue plus court, il est parfois associé à une réaction systémique. Cela est possible même à des doses faibles, ce qui impose de respecter un délai minimal de 6 mois entre la résolution de l'éruption et la réalisation de tests allergologiques [7,13,14].

Dans notre cas, l'imputabilité de l'éthambutol était retenue grâce au test de réintroduction, ce dernier doit être fait avec

prudence, en administrant les antituberculeux sous formes séparées molécule par molécule, en milieu hospitalier avec toutes les mesures possibles de réanimation.

Enfin, la conduite à tenir dans les réactions d'hypersensibilités aux antituberculeux combinés peut comprendre la désensibilisation médicamenteuse, l'exclusion définitive ou la substitution par les antituberculeux de 2^e ligne [15].

4. Conclusion

Le DRESS syndrome aux antibacillaires est rare et sa prise en charge n'est pas codifiée, nécessitant une collaboration multidisciplinaire.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australasian J Dermatol* 2014;55:15–23.
- [2] Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : à la recherche de son identité. *Ann Dermatol Vénereol* 1998;125:309–10 [Les annales dermatologie vénéréologie. Masson. 1998;125(309):10].
- [3] Pharmacovigilance PF. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. A case of herpes zoster in a child with congenital insensitivity to pain with anhidrosis. *Br J Dermatol* 2007;156:1083–4, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x>.
- [4] Chen YC, Chiu HC. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146(12):1373–9.
- [5] Lee JH, Park H, Heo J, Kim TO, Kim GH, Kang DH, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and antituberculosis. *Drugs* 2008;521–5.
- [6] Report C, Jung ES, et al. DRESS syndrome induced by ethambutol and rifampin. *Infect Chemother* 2012;44(3):197–200, <http://dx.doi.org/10.3947/ic.2012.44.3.197>.
- [7] Bopaka RG, Khattabi WEI, Afif H, Aichane A, Bouayad Z. Le « DRESS » syndrome aux antituberculeux [The “DRESS” syndrome in antituberculosis drugs]. *Rev Pneumol Clin [Internet]* 2014;4–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneumo.2013.10.004>.
- [8] Coster A, Aerts O, Herman A, Marot L, Horst N, Kenyon C, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome caused by first-line antituberculosis drugs: two case reports and a review of the literature. *Contact Dermatitis* 2019;81:325–31, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.13296> [Epub 2019 May 22].
- [9] Mokni IA, Hemissi K, Naceur I, Loukil M, Ghrairi H. Les effets indésirables du traitement antituberculeux. Efficacité du traitement antituberculeux chez les patients vivant avec le VIH à Abidjan. Connaissance, attitudes et perceptions sur la tuberculose chez le personnel paramédical dans une ville. *Rev Mal Respir [Internet]* 2018;36:A263, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2018.10.612>.
- [10] Kone Z, Daix AT, Ohui E, Gbery I, Domoua K. Érythème pigmenté fixe secondaire à la prise d'éthambutol [Fixed drug eruption after taking ethambutol]. *Rev Mal Respir [Internet]* 2015;32:48–51, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmr.2014.03.011>.
- [11] Perriot J, Eschalière A. Les effets indésirables des antituberculeux ; prise en charge [Managing the adverse events of antitubercular agents]. *Rev Mal Respir [Internet]* 2011;28:542–55.
- [12] Pegram PS, Bar PRO. Ethambutol-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Intern Med* 1981;141:1677–8.
- [13] Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies [Drug patch-tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Vénereol* 2009;136:635–44.
- [14] Wj P, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C, et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *Forum Med Suisse* 2011;11:879–84.
- [15] Ben Saad S, Essebaa S, Ben Mansour A, Guediri N, Jebali R, Daghfous H, et al. Réaction d'hypersensibilité à plusieurs antituberculeux : impasse thérapeutique ou défi relevé. *Rev Fr Allergol [Internet]* 2020;60(4):350–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2020.02.141>.