



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2013) xxx–xxx

Fait clinique

DRESS syndrome aux antituberculeux

DRESS syndrome due to anti-tuberculosis drugs

H. Moubachir*, I. Idahmed, K. El Ataouna, J.-D. Bourkadi, G. Iraqi

Service de pneumo-phtisiologie, hôpital Moulay Youssef, CHU, Rabat, Maroc

Reçu le 17 décembre 2012 ; accepté le 17 janvier 2013

Résumé

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS syndrome) est une toxidermie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital. Nous rapportons une observation de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse induite par les antituberculeux.

© 2013 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome d'hypersensibilité ; Antituberculeux ; Toxidermie

Abstract

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS syndrome) is a severe cutaneous drug reaction which can be life-threatening. We report a case of this syndrome due to anti-tuberculosis drugs.

© 2013 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: DRESS syndrome; Cutaneous drug reaction; Anti-tuberculosis drugs

1. Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) est une réaction médicamenteuse aiguë associant une éruption cutanée, une hyperthermie, des adénopathies diffuses, une éosinophilie sanguine et des atteintes viscérales variées. Il est potentiellement grave, avec une mortalité estimée à 10 %. Nous rapportons un cas de DRESS syndrome aux antibacillaires, et nous insistons à travers cette observation sur la difficulté d'établir la relation cause effet lorsque plusieurs médicaments sont administrés de manière concomitante comme le cas du régime antituberculeux.

2. Cas clinique

Il s'agit d'un patient âgé de 57 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, mis sous traitement antituberculeux

pour mal de Pott, à base de six mois de rifampicine (10 mg/kg/j), isoniazide (5 mg/kg/j), et deux mois de pyrazinamide (25 mg/kg/j) et ethambutol (20 mg/kg/j). Aux 45^e jours du traitement, le patient a présenté une éruption érythémateuse prurigineuse étendue (Fig. 1 et 2), avec ictère et œdème du visage, évoluant dans un contexte de fièvre chiffrée à 38,5 °C. L'examen clinique n'a pas trouvé d'atteinte muqueuse, ni d'adénopathie. Le bilan biologique a noté une hyperéosinophilie à 11 000 éléments/mm³, une cytolyse hépatique avec ASAT à 180 UI/mL et ALAT à 278 UI/mL. La fonction rénale a été conservée, la sérologie VIH est revenue négative, les sérologies CMV, HBV n'ont pas été réalisées, et la radiographie thoracique n'a pas objectivé d'anomalie. Le diagnostic de DRESS syndrome est retenu devant le délai tardif d'apparition de la symptomatologie après introduction des antituberculeux (six semaines), l'éruption cutanée fébrile, la cytolyse hépatique et l'hyperéosinophilie sanguine franche. Les antituberculeux sont arrêtés. Une biopsie cutanée est réalisée confirmant la toxidermie, la réalisation de tests cutanés est indiquée mais non faite. L'évolution s'est marquée par la disparition des lésions cutanées et normalisation du bilan biologique trois semaines après. Vu la nécessité du traitement antibacillaire, et après

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : moubachirhouda@gmail.com (H. Moubachir).



Fig. 1. Exanthème maculeux du visage sans atteinte muqueuse.

molécules non prises auparavant par le patient (streptomycine, éthionamide), associés à l'ofloxacine et la rifampicine en dernier. L'introduction de la streptomycine (15 mg/kg/j) puis 24 heures après l'ofloxacine (12 mg/kg/j) puis 24 heures après l'éthionamide (15 mg/kg/j) sur quatre jours, puis la rifampicine (10 mg/kg/j) sur quatre jours, s'est déroulée sans aucun incident, le traitement est prévu pour une durée de 12 mois, avec des contrôles réguliers.

3. Première réintroduction

j1RIF 150 mg	Pas d'effet
j2RIF 300 mg	Pas d'effet
j3RIF 600 mg	Pas d'effet
j4RIF 600 mg + ETB 200 mg	Pas d'effet
j5RIF 600 mg + ETB 400 mg	Pas d'effet
j6RIF 600 mg + ETB 800 mg	Éruption cutanée diffuse + hyperéosinophilie à 7200

RIF : rifampicine ; ETB : ethambutol ; PZA : pyrazinamide ; INH : isoniazide.

4. Seconde réintroduction

j1RIF 600 mg	Pas d'effet
j2RIF 600 mg + PZA 400 mg	Lésions érythémateuses + hyperéosinophilie 5460
j3RIF 600 mg	Diminution des lésions
j4RIF 600 mg	Disparition des lésions et normalisation biologique
j5RIF 600 mg + INH 150 mg	Lésions prurigineuses avec hyperéosinophilie à 6726

5. Discussion

Le terme de « DRESS syndrome » a été utilisé pour la première fois en 1996 par Bocquet et al. [1,2]. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité médicamenteuse rare et grave pouvant engager le pronostic vital. Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent un antécédent personnel ou familial de DRESS et une origine afro-américaine [3]. Les médicaments les plus souvent incriminés sont les anti-convulsivants (Carbamazépine[®], Diphénylhydantoïne[®], acide valproïque), l'allopurinol, les antibiotiques (Sulfamides[®], Minocycline[®]) et les antirétroviraux (Efavirenz[®]) [4]. La physiopathologie du DRESS syndrome s'est dernièrement éclairée par la mise en évidence de réactivation de virus du groupe Herpes : Human Herpesvirus 6 (HHV-6), Cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), Human Herpesvirus 7 (HHV-7). Ces réactivations virales et la réponse immune dirigée contre elles expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font toute sa gravité [5,6]. Ces réactivations peuvent être induites par des médicaments sans parenté biochimique [7], cela peut expliquer le cas de notre observation où trois antituberculeux différents ont été incriminés. Il existe plusieurs systèmes de critères diagnostiques pour le DRESS (Tableaux 1–2). Le groupe de travail japonais sur cette affection est le premier à avoir inclus dans ces critères diagnostiques la réactivation d'HHV-6. Deux critères majeurs d'ordre chronologique sont spécifiques du DRESS : le long délai d'apparition après le début de la prise médicamenteuse (typiquement trois semaines à trois mois) et la persistance,

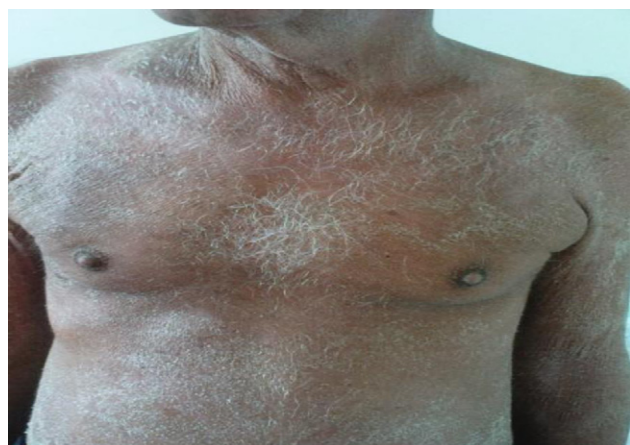


Fig. 2. Exanthème diffus du tronc.

stabilisation clinique et biologique, une réintroduction (première réintroduction) progressive des antituberculeux les moins incriminés, sous surveillance médicale, en commençant par la rifampicine à faible dose (150 mg) puis à dose complète (600 mg), s'est déroulée sans incident, l'introduction de l'ethambutol à faible dose (200 mg), avec augmentation progressive des doses, fait apparaître au troisième jour, à la dose de (800 mg) une éruption cutanée avec hyperéosinophilie à 7200 éléments/mm³, le traitement est alors arrêté, les lésions ont régressé avec normalisation du bilan biologique après dix jours ; l'imputabilité de l'ethambutol est retenue ; une seconde réintroduction en commençant par la rifampicine à dose complète s'est déroulé sans incident, à l'introduction du pyrazinamide à faible dose (400 mg), des lésions cutanées crouteuses et généralisés sont apparus avec hyperéosinophilie à 5460 éléments/mm³, justifiant l'arrêt du pyrazinamide, avec disparition des lésions et normalisation de l'éosinophilie après deux jours ; la réintroduction s'est poursuivie avec l'isoniazide à faible dose (150 mg), le patient a présenté un prurit généralisé avec rougeur cutanée diffuse associée à une hyperéosinophilie sanguine à 6726 éléments/mm³. Le traitement est alors interrompu. La décision thérapeutique a été de traiter par les

Tableau 1

Critères diagnostiques classiques du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

Suspicion de réaction médicamenteuse
Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/L$) et/ou lymphocytes atypiques
Au moins deux atteintes viscérales (incluant la peau)
Adénopathies diffuses
Hépatite (transaminases $> 2N$)
Pneumopathie interstitielle
Néphropathie
Péricardite ou myocardite

Tableau 2

Critères du groupe d'étude japonais du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS).

Exanthème maculopapuleux > 3 semaines après prise d'un médicament à risque
Manifestations cliniques persistantes > 2 semaines après arrêt d'un médicament à risque
Fièvre ($> 3^\circ C$)
Élévation des transaminases (ALAT > 100 unités/L)
Une des anomalies suivantes du nombre des leucocytes
Hyperleucocytose ($> 11 \times 10^9/L$)
Lymphocytes atypiques ($> 5\%$)
Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/L$)
Polyadénopathies
Réactivation HHV-6
Cinq critères présents : DIHS atypique, sept critères présents : DIHS typique

voire l'aggravation des manifestations après l'arrêt du médicament responsable [8]. La prise en charge du DRESS, en dehors de l'arrêt du médicament incriminé, n'est pas bien codifiée. Elle dépendra des éléments clinico-biologiques et évolutifs. Ainsi dans certain cas, aucun traitement n'est nécessaire, alors que dans d'autres cas un traitement par corticothérapie générale et/ou immunoglobulines intraveineuses et/ou les antiviraux (ganciclovir) peut être nécessaire [8]. S'il est absolument nécessaire d'utiliser un médicament

potentiellement responsable, il devrait être administré avec prudence en commençant par une petite dose [9]. La survenue de poussées évolutives à distance n'est pas rare même en absence de toute nouvelle prise médicamenteuse justifiant une surveillance biologique prolongée [8].

6. Conclusion

Le DRESS occupe une place très particulière au sein des toxidermies, qui justifie une prise en charge spécifique et prolongée. Il s'agit, à notre connaissance, du second cas de DRESS secondaire aux antituberculeux.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : à la recherche de son identité. *Ann Dermatol Vénereol* 1998;125:309–10.
- [2] 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;1:250–7.
- [3] Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Vénereol* 2004;131:293–7.
- [4] Roujeau JC, et al. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123–9.
- [5] Atadokpede F, Sehonou J, et al. DRESS syndrome induit par l'isoniazide et hépatite fulminante à hépatite B. *Ann Dermatol Vénereol* 2011;138:A202–3.
- [6] Descamps V, et al. Le syndrome d'hypersensibilité (DRESS) n'est qu'une maladie virale. *Rev Fr Allergol* 2010;50:171–3.
- [7] Joly P. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : une réactivation virale endogène et non une allergie ! *Rev Med Interne* 2011;32:1–2.
- [8] Descamps V, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Vénereol* 2010;137:703–8.
- [9] Jung ES, Choi B, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome induced by ethambutol and rifampin. *Infect Chemother* 2012;44(3):197–200.