



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Revue française d'allergologie xxx (2019) xxx–xxx

Fait clinique

DRESS syndrome au clobazam chez l'enfant : un nouveau cas

DRESS syndrome induced by clobazam in a child: A new case

R. Razanapinaritra*, FZ. El Fetoiki, F. Hali, S. Chiheb

Service de dermatologie et de vénéréologie, faculté de médecine et de pharmacie, CHU Ibn Rochd, université Hassan II, Casablanca, Maroc

Reçu le 20 novembre 2018 ; accepté le 20 janvier 2019

Résumé

Introduction. – Le DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) est une toxidermie rare, mais peut mettre en jeu le pronostic vital. Les antiépileptiques sont souvent responsables de ce syndrome, mais très rarement le clobazam. Notre observation illustre un nouveau cas de DRESS syndrome au clobazam.

Observation. – Enfant de 13 ans, suivie pour un trouble du comportement avec retard mental depuis l'âge de six ans, mise sous rispéridone pendant deux ans, puis relayée par le clobazam, suite à la survenue de crises convulsives, un mois avant son hospitalisation. Elle a présenté trois semaines après l'introduction du clobazam : un exanthème maculo-papuleux morbilliforme prurigineux, avec œdème facial (surtout palpébral), une polyadénopathie, dans un contexte de fièvre à 39 °C. Un bilan biologique a montré une hyperéosinophilie et une atteinte hépatique (transaminases hépatiques 5 fois la normale). Le diagnostic de DRESS syndrome au clobazam a été retenu, devant un score de RegiSCAR côté à 4 et des critères chronologiques compatibles. La patiente a été mise sous corticothérapie per os à raison de 0,5 mg/kg/j et un traitement topique (émollient). Une bonne évolution clinico-biologique a été constatée dès le septième jour de traitement per os et arrêt du traitement suspecté.

Discussion. – À l'exception du clobazam, les antiépileptiques seraient la seconde cause de DRESS chez l'enfant, après les antibiotiques. Aussi, le clobazam a toujours été le traitement anticonvulsivant de sécurité, par la rareté de ses effets secondaires. Quelques rares cas de nécrolyses toxiques épidermiques ont été rapportés. Le DRESS syndrome au clobazam chez l'enfant est rarement décrit.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Clobazam ; DRESS syndrome ; Toxidermie ; Enfant ; Agents anticonvulsivants

Abstract

Introduction. – Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome is a rare and potentially life-threatening adverse drug reaction. Antiepileptic drugs are the most frequently reported cause of DRESS, especially carbamazepine, lamotrigine and phenobarbital, but infrequently clobazam. We report a new case of DRESS syndrome induced by clobazam in a child.

Patients and methods. – A 13-year-old girl with a history of a behavioral disorder with mental retardation since the age of six years had been taking risperidone for two years, followed by clobazam, after the onset of convulsive seizures one month before she was hospitalized. Three weeks after initiation of clobazam she presented an erythematous morbilliform rash with facial edema (chiefly palpebral), polyadenopathy and fever of 39 °C. Laboratory tests showed hypereosinophilia, liver damage (elevated liver transaminases at 5 × ULN). Based on the diagnostic criteria and chronology, a diagnosis was made of DRESS syndrome induced by clobazam. The patient was started on systemic steroid therapy at 0.5 mg/kg/day. An improvement in clinical symptoms and laboratory abnormalities was noted after 7 days of treatment and immediate withdrawal of the suspected drug.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : rojofinaritra@gmail.com (R. Razanapinaritra).

Discussion. – Antibiotics appear to be the main culprit in DRESS syndrome in children, followed by antiepileptic drugs other than clobazam, which has consistently been the safest anticonvulsant in terms of the rarity of side effects. However, a very small number of cases of toxic epidermal necrolysis has been reported. Reports of DRESS syndrome with clobazam in are very infrequent.

© 2019 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Clobazam; DRESS syndrome; Adverse Drug Reaction (ADR); Child; Anticonvulsants

1. Introduction

Le DRESS syndrome (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ou le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse est classée parmi les toxidermies graves, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Les atteintes systémiques font sa gravité [1]. Les principaux médicaments responsables sont essentiellement l'allopurinol, les anticonvulsivants [1,2] dont la carbamazépine, le phénobarbital, le valproate de sodium, la phénytoïne et, très rarement, le clobazam. Le clobazam est un dérivé 1,5-benzodiazépine, connu pour ses propriétés anticonvulsivantes et anxiolytiques [3]. Il est largement prescrit en traitement adjuvant dans l'épilepsie, mais aussi parfois en cure courte en monothérapie. On lui attribue très peu d'effets secondaires et notre observation illustre un nouveau cas de DRESS syndrome au clobazam chez l'enfant.

2. Observation médicale

Il s'agissait d'une enfant âgée de 13 ans, suivie pour un trouble du comportement avec retard mental depuis l'âge de six ans. Elle a été mise sous rispéridone pendant deux ans, avec une stabilité clinique. Un mois avant son hospitalisation, l'enfant présentait de crises convulsives, motivant les parents à consulter. Elle a été mise sous clobazam en monothérapie, avec arrêt de la rispéridone. Elle a présenté trois semaines après l'introduction du clobazam : une éruption maculo-papuleuse morbiliforme (atteignant plus de 50 % de la surface corporelle) prurigineuse au niveau des membres (Fig. 1), du tronc, du dos et du visage, avec œdème facial (surtout palpébral) (Fig. 2), et une polyadénopathie, évoluant dans un contexte de fièvre à 39 °C.

Un bilan biologique a montré : une hémoculture stérile, une hyperéosinophilie à 1700 éléments/mm³, une atteinte hépatique (transaminases hépatiques × 5 fois la normale : ALAT = 135 U/L et ASAT = 175 U/L). Les sérologies virales des hépatites (HAV, HVB, HVC) et la recherche des facteurs antinucléaires étaient négatives. La fonction rénale était conservée et on ne notait pas de syndrome d'activation macrophagique. L'histologie cutanée a montré une dermite périvasculaire non spécifique. Aux termes de ces données et avec une étude pharmacologique bien menée, le diagnostic de DRESS syndrome au clobazam a été retenu, devant un score de RegiSCAR coté à 4 (Tableau 1) et des critères chronologiques compatibles. La patiente a été mise sous corticothérapie per os à raison de 0,5 mg/kg/j et un traitement topique (émollient). Ce traitement



Fig. 1. Léger œdème palpébral, avec un érythème.



Fig. 2. Exanthème papuleux érythémateux au niveau des membres.

a été maintenu pendant six mois avec dégression progressive. Une bonne évolution clinico-biologique a été constatée dès le septième jour de traitement per os et arrêt du traitement suspecté.

Tableau 1

Critères du groupe REGISCAR : classement du DRESS comme certain, probable, possible ou exclu [1].

Score	–1	0	1	2	Minimum	Maximum
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/U	Oui			–1	0
Polyadénopathies		Non/U	Oui		0	1
Éosinophilie		Non/U			0	2
Éosinophiles			$0,7\text{--}1,499 \times 10^9/\text{L}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$		
Éosinophiles, si leucocytes $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$			$10\text{--}19,9 \%$	$\geq 20 \%$		
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée					–2	2
Étendue du rash, (% surface corporelle)		Non/U	$>50 \%$			
Rash évocateur de DRESS	Non	U	Oui			
Biopsie cutanée en faveur du DRESS	Non	Oui/U				
Atteinte viscérale ^a					0	2
Foie		Non/U	Oui			
Rein		Non/U	Oui			
Poumon		Non/U	Oui			
Muscle/cœur		Non/U	Oui			
Pancréas		Non/U	Oui			
Autre organe		Non/U	Oui			
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			–1	0
Évaluation d'autres causes						
Facteurs antinucléaires						
Hémoculture						
Sérologies pour HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/Mycoplasma						
Si non positif ou ≥ 3 négatif			Oui		0	1
Score total					–4	9

U : non connu ; HAV : hépatite A virus ; HBV : hépatite B virus ; HCV : hépatite C virus. Score final < 2 , exclu ; score final 2–3, possible ; score final 4–5, probable ; score final > 5 , certain.

^a Après exclusion de tout autre diagnostic : 1 : un organe ; 2 : deux organes ou plus.

3. Discussion

Le clobazam est aussi connu sous le nom chimique : 7-chloro-1-méthyl-5-phényl-1,5-benzodiazépine [3]. Il appartient à la classe des benzodiazépines, et est surtout connu pour ses propriétés : anticonvulsivantes, et anxiolytiques. Son utilisation dans le traitement de l'anxiété a été reconnue dès 1970 en Australie et en 1974 en France [3]. Il est indiqué dans le traitement de l'épilepsie en adjuvant ou en monothérapie, mais aussi comme traitement de référence pour le syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant de plus de 2 ans depuis 2011 [3,4].

On lui attribue une absorption rapide et complète, avec peu d'interactions médicamenteuses et un effet moins sédatif que les autres dérivés de la benzodiazépine [4]. Utilisé en monothérapie dans l'épilepsie stable, il semble plus efficace chez l'enfant, comparé à la carbamazépine et la phénytoïne [4].

Une revue systématique avec près de 50 études incluant 3000 patients (adultes et enfants) traités par clobazam a révélé très peu d'effets secondaires, à type de vertiges, sédation et ataxie [5]. Chez l'enfant, on décrit surtout : la somnolence, l'hyperkinésie, des troubles du comportement, la diplopie et l'ataxie [6]. Un cas atypique d'œdème des extrémités chez l'enfant a été décrit suite à la prise de Clobazam seul, après six semaines de traitement, sans autres anomalies cliniques ou biologiques [6]. Les effets secondaires cutanés sont peu décrits. Cependant, des cas de nécroses toxiques épidermiques (syndrome de Lyell) et de Stevens-Johnson au clobazam ont été

observés [7]. Les toxidermies à type de DRESS syndrome au clobazam sont rarement décrites. Un cas a été rapporté par la Food and Drug Administration (FDA) en 2011, dans le cadre d'une étude randomisée de phase III évaluant l'efficacité et la sécurité du clobazam dans le traitement du syndrome de Lennox-Gastaut chez l'enfant de plus de deux ans [8]. Notre observation illustre un nouveau cas de DRESS syndrome au clobazam chez l'enfant.

Les toxidermies graves chez l'enfant sont rares, mais peuvent entraîner une mortalité et une morbidité élevées dans cette population. En 2017, une étude turque multicentrique étudiant les toxidermies graves chez l'enfant, a révélé que les antibiotiques étaient les premiers responsables de DRESS syndrome chez l'enfant, suivis par les antiépileptiques (surtout la carbamazépine), l'allopurinol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Dans cette étude, le clobazam était incriminé dans un cas de Steven-Johnson, et les DRESS au clobazam seraient plus fréquents chez les filles que chez les garçons. Le délai moyen d'apparition des symptômes était de 11 jours, contre 22 jours dans la plupart des articles [9]. En général, le DRESS se manifeste entre deux à six semaines après l'introduction du traitement incriminé, mais peut s'installer rapidement et être d'emblée sévère [10]. Dans notre observation, ce délai était de 21 jours. Les atteintes viscérales peuvent être multiples et mortelles, avec une prédominance de l'atteinte hépatique dans 60–80 % des cas et une insuffisance rénale dans 10–30 % [9]. Une mortalité avoisinant 10 % dans le DRESS syndrome, justifie la nécessité

d'un diagnostic précoce avec une prise en charge adaptée. Le diagnostic du DRESS syndrome est posé devant des critères clinico-biologiques bien définis (critères du groupe REGIS-CAR : Tableau) et des éléments chronologiques.

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition d'un DRESS restent en grande partie inconnus à ce jour. Le rôle du médicament inducteur et un terrain de prédisposition génétique semblent primordiaux, mais une réactivation virale concomitante (secondaire à la prise médicamenteuse ?) est mise en évidence chez un grand nombre de patients. Il s'agit le plus souvent d'un virus du groupe herpes (HHV6, HHV7, EBV, CMV). L'interaction exacte entre le médicament ou ses métabolites, le système immunitaire et le virus est mal caractérisée. La longue durée entre la première prise médicamenteuse et le début du DRESS serait la conséquence de la période nécessaire pour réactiver et amplifier la réplication virale. Il a été montré que la réactivation virale pouvait persister plusieurs semaines après le début du DRESS ce qui pourrait être un élément expliquant la persistance des symptômes plusieurs semaines/mois après l'arrêt du médicament causal [1,10].

Le traitement du DRESS syndrome n'est pas encore bien codifié. Il repose en général sur l'arrêt du traitement incriminé, après une enquête pharmacologique et un calcul de l'imputabilité. Aussi peuvent être instaurés : l'application de dermocorticoïdes, voire des corticoïdes per os pendant plusieurs mois, en fonction de la sévérité des atteintes. L'utilisation des immunoglobulines intraveineuses associées aux corticoïdes a été également décrite [1,9]. Un suivi étroit est nécessaire, dans la dégression progressive de la corticothérapie per os pour éviter des poussées évolutives, mais aussi l'apparition différée d'autres atteintes viscérales [1].

Chez notre patiente, l'atteinte hépatique et les manifestations cutanées ont été maîtrisées par une corticothérapie orale à raison de 0,5 mg/kg/j, avec une dégression progressive sur un total de 6 mois. On n'a pas noté de récurrences chez elle, ni d'autres atteintes viscérales, avec un recul de un an.

4. Conclusion

Le clobazam a toujours été le traitement anticonvulsivant de sécurité pour les patients, surtout les enfants, par la rareté de ses effets secondaires que lui confèrent ses propriétés pharmacocinétiques et sa structure biochimique. La survenue d'un DRESS syndrome au clobazam chez l'enfant reste un phénomène exceptionnel, relaté par notre observation atypique. Néanmoins, d'autres études plus approfondies de cette molécule sont nécessaires pour assurer sa prescription de routine chez les enfants.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Vincent Descamps SR-R. DRESS syndrome. Rev Rhumatisme 2014.
- [2] Rabenkogo A, Vigue MG, Jeziorski E. DRESS syndrom. Arch Pediatr 2015;22(1):57–62.
- [3] Gauthier AC, Mattson RH. Clobazam: a safe efficacious, and newly rediscovered therapeutic for epilepsy. CNS Neurosci Ther 2015;21(7):543–8.
- [4] Mahmoud SH, Rans C. Systematic review of clobazam use in patients with status epilepticus. Epilepsia Open 2018;3(3):323–30.
- [5] Ng YT, Collins SD. Clobazam. Neurotherapeutics 2007;4(1):138–44.
- [6] Incecik F, Ozcanyuz DG. Unusual side effects due to clobazam: a case report with edema of the extremities. Acta Neurol Belg 2018;118(3):521–2.
- [7] Redondo P, Vicente J, Espana A, Subira ML, De Felipe I, Quintanilla E. Photo-induced toxic epidermal necrolysis caused by clobazam. Br J Dermatol 1996;135(6):999–1002.
- [8] Samson K. FDA approves clobazam for reducing lennox-gastaut seizures. Neurology Today 2011;11(21):42.
- [9] Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in pediatric patients: a multicenter study. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5(3):757–63.
- [10] Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. Br J Dermatol 2013;169(5):1071–80.