



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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

Revue française d'allergologie xxx (2015) xxx–xxx

REVUE FRANÇAISE
D'**Allergologie**

Note technique

DRESS syndrome induit par la téicoplanine

Teicoplanine-induced DRESS syndrome

C. Loussaief^{a,*}, I. Kooli^a, N. Ben Fradj^b, H. Ben Brahim^a, A. Aouam^a, A. Toumi^a,
K. Aouam^b, M. Chakroun^a

^a Service des maladies infectieuses, CHU Fattouma Bourguiba, 5000 Monastir, Tunisie

^b Laboratoire de pharmacologie clinique, faculté de médecine de Monastir, Monastir, Tunisie

Reçu le 28 juin 2014 ; accepté le 28 janvier 2015

Résumé

Introduction. – Le DRESS syndrome est une affection rare déclenchée par une réaction immunologique à certains médicaments. Le diagnostic est difficile à cause des multiples tableaux cliniques qui peuvent mimer des infections virales ou des maladies auto-immunes. Nous rapportons un cas d'une patiente âgée de 45 ans qui a développé un DRESS syndrome à j21 de téicoplanine prescrite pour le traitement d'une arthrite sternoclaviculaire. Le diagnostic était évoqué devant un pic fébrile à 39 °C, une éruption érythémateuse maculopapuleuse non prurigineuse, diffuse, des adénopathies cervicales, un œdème de la face et un sub-ictère conjonctival. À la biologie, les globules blancs étaient à 19 500/mm³ (éosinophiles à 1600/mm³) avec un syndrome mononucléosique, une cytolysé hépatique à 10 fois la normale et une créatinine sanguine à 159 µmol/L. L'évolution était favorable après arrêt de l'antibiothérapie et une corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j.

© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

Mots clés : DRESS syndrome ; Téicoplanine ; Hyperéosinophilie ; Corticothérapie

Abstract

Introduction. – DRESS syndrome is a rare disorder initiated by an immunological reaction to drugs. The diagnosis is difficult due to multiple clinical presentations that can mimic viral infections or autoimmune diseases. We report a case of DRESS syndrome in a 45-year-old woman, induced by teicoplanin treatment for sternoclavicular arthritis. The diagnosis of DRESS syndrome was retained due to patient presenting a feverish peak at 39 °C, a maculopapular rash, cervical adenopathy, a facial edema and subicterus. Blood samples showed total white blood cell count of 19,500 with a mononucleosis syndrome, an hepatic cytolysis, a creatinine level at 159 µmol/L. The evolution was favorable after stopping antibiotic and initiating corticosteroid therapy 1 mg/kg/d.

© 2015 Published by Elsevier Masson SAS.

Keywords: DRESS syndrome; Teicoplanine; Eosinophilia; Corticosteroid

1. Introduction

Le DRESS syndrome ou *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) est une affection systémique rare qui peut être déclenchée par une réaction immunologique à certains médicaments. C'est une entité dont l'incidence est estimée à un cas sur 1000 à 10 000 expositions médicamenteuses, principalement les anticonvulsivants [1]. Les symptômes de ce syndrome (fièvre, éruption, polyadénopathies et atteintes

* Auteur correspondant.

Adresses e-mail : Loussaief10@yahoo.fr (C. Loussaief), kooli.ikbel@gmail.com (I. Kooli), benfredj.nadia@gmail.com (N. Ben Fradj), hajer.benbrahim@rns.tn (H. Ben Brahim), Aouam_abir@yahoo.fr (A. Aouam), Adnene-toumi@yahoo.fr (A. Toumi), Aouam_k@yahoo.fr (K. Aouam), Mohamed.chakroun@rns.tn (M. Chakroun).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reval.2015.01.045>

1877-0320/© 2015 Publié par Elsevier Masson SAS.

viscérales) peuvent évoquer une infection virale ou une maladie auto-immune. Ainsi, le diagnostic précoce est difficile [1]. C'est une affection grave avec un taux de mortalité qui peut atteindre 10 %. Nous rapportons un cas exceptionnel de DRESS syndrome induit par la téicoplanine.

2. Observation

Madame H.K. âgée de 45 ans, célibataire sans antécédents pathologiques particuliers, était admise pour une tuméfaction inflammatoire en regard de l'articulation sternoclaviculaire dans un contexte fébrile évoluant depuis 6 jours. Les globules blancs étaient à $15\,000/\text{mm}^3$ à prédominance de polynucléaires neutrophiles (85 %) et la CRP à 156 mg/L. La TDM de l'articulation sternoclaviculaire avait confirmé le diagnostic d'arthrite sternoclaviculaire. La ponction articulaire avait ramené un liquide d'aspect trouble dont la culture était négative. La patiente était mise sous oxacilline 9 g/j associée à la gentamicine 3 mg/kg/j. L'évolution après 4 jours d'antibiothérapie était marquée par la persistance des signes inflammatoires locaux et la fièvre, d'où le changement par téicoplanine 12 mg/kg/j pendant 48 heures puis 6 mg/kg/j. Après 3 jours d'antibiothérapie, la patiente était devenue apyrétique avec une régression des signes inflammatoires locaux. Le taux des globules blancs et la CRP s'étaient normalisés respectivement à j8 et à j12 d'antibiothérapie. À j21 de téicoplanine, la patiente avait présenté un pic fébrile à 39°C , une éruption érythémateuse maculopapuleuse non prurigineuse, diffuse, des adénopathies cervicales, un œdème de la face et un sub-ictère conjonctival. Les globules blancs étaient $19\,500/\text{mm}^3$ (éosinophiles à $1600/\text{mm}^3$) avec un syndrome mononucléosique, une cytolysé hépatique à 10 fois la normale, une créatinine sanguine à $159\,\mu\text{mol/L}$. Les hémocultures et les sérologies de VIH, VHB, VHA, VHC, mycoplasmes, *Chlamydia* étaient négatives, le bilan immunologique (ANN, facteurs rhumatoïdes, complément sérique, ANCA) était négatif. La TDM de l'articulation sternoclaviculaire avait montré une amélioration de l'arthrite. L'échographie cardiaque était normale. La biopsie cutanée avait montré une spongieuse et des vésicules intra-épidermiques avec exocytose lymphocytaire, un derme superficiel œdémateux avec infiltrat inflammatoire lymphohistiocytaire. Le diagnostic de DRESS syndrome induit par la téicoplanine était retenu devant les critères cliniques : la prise de médicament imputable avec délai de 21 jours, la fièvre, l'éruption érythémato-maculopapuleuse diffuse, les adénopathies cervicales, l'œdème de la face ; les critères biologiques : l'hyperéosinophilie à $1600\text{ éléments}/\text{mm}^3$, le syndrome mononucléosique, l'atteinte hépatique et rénale et anatomopathologique : la toxidermie à la biopsie cutanée. L'antibiothérapie était arrêtée et la malade était mise sous corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/j. L'évolution était marquée par l'apyrexie après 5 jours, une disparition de l'exanthème après 15 jours, une normalisation de la NFS après 16 jours, du bilan hépatique et de la fonction rénale après 21 jours.

Notre observation correspond à un DRESS syndrome dont le délai de survenu (3 semaines) est compatible avec le rôle de

la téicoplanine. L'amélioration des symptômes survenue après l'arrêt de l'antibiotique confirme cette hypothèse.

3. Discussion

Le DRESS syndrome est un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse grave qui associe une atteinte cutanée, hématologique et viscérale pouvant engager le pronostic vital [1]. Le DRESS syndrome associe à la phase d'état une fièvre élevée ($39\text{--}40^\circ\text{C}$), un œdème du visage souvent inaugural et une éruption cutanée maculopapuleuse prurigineuse évoluant vers l'érythrodermie avec une desquamation ou des pustules amicrobiennes [1]. Il survient au bout de 1 à 8 semaines du début de traitement. La présence d'anomalies hématologiques à la biologie peut faire égarer le diagnostic vers une affection virale ou une hémopathie [2]. Ainsi, il est important d'effectuer des examens complémentaires pour éliminer certains diagnostics.

Il n'existe aucun *gold standard* pour porter le diagnostic. Néanmoins, des consensus se basant sur les critères de DRESS syndrome ont été proposés. Nous rapportons les critères selon le groupe japonais (Tableau 1) [3,4]. Selon cette classification, sept critères sont présents pour notre patiente. Un autre score a été utilisé par le groupe de référence Regiscar et prend en compte les différents critères clinico-biologiques du DRESS syndrome (Tableau 2). Il est le score le plus utilisé pour évaluer la gravité du DRESS syndrome [5]. Pour notre patiente ce score est à 8, ce qui est en faveur d'une gravité maximale.

Plusieurs antibiotiques peuvent induire un DRESS syndrome essentiellement les sulfamides, minocycline, amoxicilline-acide clavulanique, céfixime et streptomycine (Tableau 3) [4,6]. L'association avec les glycopeptides est rare (4 %) [3,4]. En effet, les effets secondaires imputables à la téicoplanine ne sont ni fréquents ni sévères : rash cutané (2 %), fièvre (1,5 %), bronchospasme (0,3 %), douleur au point d'injection (1,5 %), élévation transitoire des transaminases et/ou des phosphatases alcalines (2 %), élévation transitoires de la créatinine (0,5 %), troubles digestifs et neurosensoriels non spécifiques (1 %). Des effets secondaires hématologiques étaient parfois décrits à type d'hyperéosinophilie (3 %), thrombopénie (0,1 %),

Tableau 1
Listes de critères du groupe japonais de syndrome de DRESS.

Critères du groupe japonais de consensus sur le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. Sept critères sont nécessaires pour poser le diagnostic (ou les cinq premiers pour le diagnostic de syndrome atypique)
Rash maculopapuleux apparaissant plus de 3 semaines après le début du traitement médicamenteux incriminé
Persistance des symptômes 2 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux incriminé
Fièvre $> 38^\circ\text{C}$
Métabolisme hépatique perturbé (ALAT $> 100\text{ U/L}$) ou toute autre défaillance d'organe
Anomalies leucocytaires
Leucocytose ($> 11 \times 10^9/\text{L}$)
Lymphocytes atypiques ($> 5\%$)
Lymphadénopathie
Réactivation de l'Herpesvirus humain type 6

Tableau 2
Score Euroscar pour évaluation de la probabilité du DRESS syndrome.

Score	–1	0	1	2	Min	Max
Fièvre > 38,5	Non/U	Oui			–1	0
Polyadénopathies		Non/U	Oui		0	1
Éosinophilie		Non/U			0	2
Éosinophiles			700–1499	> 1500		
Éosinophiles si GB < 4000/mm ³			10–19,9 %	> 20 %		
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée					–2	2
% de surface corporelle		Non/U				
Évocatrice de DRESS	Non	U	> 50 %			
Biopsie cutanée en faveur	Non	Oui/U	Oui			
Atteinte viscérale					0	2
Foie		Non/U	Oui			
Rein		Non/U	Oui			
Poumon		Non/U	Oui			
Muscle/cœur		Non/U	Oui			
Pancréas		Non/U	Oui			
Autres organes		Non/U	Oui			
Régression > 15 jours	Non/U	Oui			–1	0
Évaluation d'autres causes					0	1
Facteurs antinucléaires						
Hémocultures						
Sérologies VHA, VHB, VHC						
Chlamydiae, mycoplasme						
Si non + ou > 3 négatif			Oui			
Score final					–4	9

U : non connu.

leuconeutropénie (0,33 %) et quelques cas de bicytopénie [7]. Pour le DRESS syndrome induit par la téicoplanine, uniquement 5 cas étaient rapportés dans la littérature. La première observation est celle de Perrett et McBride [8] en 2004 à propos d'un patient âgé de 47 ans traité pour une septicémie à SARM. La dernière observation est celle de Hsiao [9] à propos d'une femme âgée de 47 ans admise pour une spondylodiscite cervicale, traitée en première intention par la vancomycine puis relayée par la téicoplanine en raison de l'apparition d'une neutropénie. L'imputabilité dans les 5 cas a été classée comme probable. Notre observation comporte plus de critères en faveur du DRESS syndrome.

Sur le plan physiopathologique, plusieurs hypothèses ont été avancées dont l'hypersensibilité médicamenteuse, l'auto-immunité et la réactivation virale [3]. Toutefois l'hypothèse la plus probable est la réactivation des virus du groupe Herpèsvirus (HHV6, CMV, EBV, HHV7). En effet, une fois le médicament administré, il y a une réactivation et une réplication active du virus. Le système immunitaire stimulé induira, alors, la prolifération oligoclonale des lymphocytes T spécifiques. Par la suite, ces lymphocytes permettront la sécrétion des anticorps et la formation d'une réponse inflammatoire. Ainsi il y a apparition des différentes atteintes : cutanées, hématologiques et viscérales [4]. Le HHV6 est le plus incriminé. Une corrélation a été établie entre la sévérité de la présentation clinique et le développement d'une réponse immune antivirale spécifique de HHV6 [9]. Pour notre patiente, on n'a pas pu mettre en évidence ce virus puisque la PCR n'était pas pratiquée.

Les autres virus EBV, CMV et HHV7 sont également réactivés au décours du DRESS [9]. Comme HHV6, ils pourraient

Tableau 3
Médicaments pouvant induire un DRESS syndrome [4].

Médicaments imputés
Carbamazépine
Allopurinol
Phénobarbital
Sulfalazine
Névirapine
Phénytoïne
Abacavir
Mexilétine
Vancomycine
Dapsone
Oxacarbazépine
Minocycline
Sulfaméthoxazole
Hydroxychloroquine
Salazopyrine
Ibuprofène
Strontium ranélate
Amitriptyline
Amoxicilline et acide clavulanique
Aspirine
Atorvastatine
Captopril
Céfadroxil
Célécoxib
Chlorambucil
Clomipramine
Clopidogrel
Codéine (phosphate)
Cotrimoxazole/céfixime
Cyanamide
Diaphénylsulfone
Éfalizumab

Tableau 3 (Suite)

Ésoméprazole
Imatinib
Lamotrigine
Olanzapine
Phénylbutazone
Quinine et thiamine
Sodium méglumine ioxitalamate
Sodium valproate/éthosuximide
Spironolactone
Streptomycine
Tribénoside
Zonisamide

participer aux manifestations cliniques du DRESS, aux rechutes et à la prolongation de la maladie. Cependant, le mécanisme exact de ce phénomène reste inconnu et peut être lié soit à une immunodépression induite soit à une hypogammaglobulinémie [4].

À côté de l'arrêt de l'agent causal, une corticothérapie peut être débutée, parfois on y associe une cure d'immunoglobuline ou un traitement anti-viral. Ces derniers traitement sont indiqués dans le cas où la réactivation virale est certaine [9]. Cependant, il n'y a pas encore de conduite consensuelle face à ce syndrome [4]. Ainsi, la mortalité reste élevée (10 %). Elle est secondaire à l'atteinte viscérale grave et irréversible malgré l'arrêt du traitement causal et l'association de traitement spécifique [1].

4. Conclusion

Le DRESS syndrome est une complication possible à la téicoplanine. Les cliniciens doivent y penser devant une sémiologie évocatrice et doivent arrêter l'antibiothérapie imputée.

Déclaration d'intérêts

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

Participation des auteurs : tous les auteurs ont participé à l'écriture de cet article.

Références

- [1] Oliveira YS, IbaBa J, Sadibi LC, Boulvin S, Mba Angoue JM, Lasser L, et al. DRESS syndrome à la phénytoïne. *J Readapt Med* 2014;280: 1–3.
- [2] Fleming P, Marik PE. The DRESS syndrome: the great clinical mimicker. *Pharmacotherapy* 2011;31:332.
- [3] Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156: 1083–4.
- [4] Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine* 2014;81:15–21.
- [5] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Response to Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:575–612.
- [6] Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:165–71.
- [7] Brichignac X, Boibieux A, Bernard P, Peyramond D. Toxicité hémato-logique sévère de la téicoplanine: deux observations. *Med Mal Infect* 1997;27:1036–7.
- [8] Perrett CM, McBride SR. Teicoplanin induced drug hypersensitivity syndrome. *BMJ* 2004;328:1292.
- [9] Hsiao SH, Chen HH, Chou CH, Lin WL, Liu Yeh PY, Wu TJ. Teicoplanin-induced hypersensitivity syndrome with a preceding vancomycin-induced neutropenia: a case report and literature review. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:729–32.