



HAL
open science

Caractérisation des récurrences cutanées chez les patients précédemment atteints de DRESS : enquête descriptive uni-centrique

Marlène Vellar

► **To cite this version:**

Marlène Vellar. Caractérisation des récurrences cutanées chez les patients précédemment atteints de DRESS : enquête descriptive uni-centrique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01235083

HAL Id: dumas-01235083

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01235083>

Submitted on 27 Nov 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2015

N°

THESE

pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 30 Octobre 2015

par

VELLAR Marlène

Née le 13 Février 1988 à ROUEN

**Caractérisation des récurrences cutanées chez les patients
précédemment atteints de DRESS, enquête descriptive uni-
centrique**

Président du jury : Monsieur **VERITE Philippe**, Professeur, Université de ROUEN.

Membres du jury : Monsieur **GUERBET Michel**, Professeur, Université de ROUEN.

Monsieur **PICARD Damien**, Dermatologue, Novartis.

Mademoiselle **GAULTIER Mathilde**, Docteur en Pharmacie, Servier

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : Professeur Pierre FREGER

ASSESEURS : Professeur Michel GUERBET
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURSDESUNIVERSITES-PRATICIENSHOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie Chirurgie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	plastique Chirurgie
Mr Bruno BACHY (surnombre)	HCN	pédiatrique
Mr Fabrice BAUER Mme	HCN	Cardiologie
Soumeya BEKRI Mr	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Jacques BENICHOU Mr	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (surnombre)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (surnombre)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (surnombre)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI
Mr Pierre DECHELOTTE

HCN Informatique médicale et techniques de communication
HCN Nutrition

Mme Danièle DEHESDIN (surnombre)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (surnombre)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (surnombre)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie

Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (surnombre)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (surnombre)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (détachement)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRESDECONFERENCEDESUNIVERSITES-PRATICIENSHOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEURAGREGEOUCERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie Mr
Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRESDECONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique Mme
Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie

Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURSASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEURCERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANTHOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie

ATTACHESTEMPORAIRESD'ENSEIGNEMENTETDERECHERCHE Mr

Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique
Mme Caroline LAUGEL	Chimie organique
Mr Souleymane ABDOUL-AZIZE	Biochimie
Mme Maïté NIEPCERON	Microbiologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES
--

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie Mme
Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRESDECONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Chirurgie Expérimentale
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076) Mr
Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

REMERCIEMENTS

À mon président du jury,

Monsieur le Professeur **P. VERITE**
Professeur de Chimie Analytique
Université de Pharmacie de Rouen.

Pour m'avoir accompagné tout au long de ma thèse,
pour m'avoir conseillé dans la progression de mon
travail, pour l'aide que vous m'avez apportée et pour
m'avoir fait l'honneur de présider notre jury.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements.

À mes juges,

Monsieur **D. PICARD**

Dermatologue

Industrie Pharmaceutique

Pour m'avoir guidé tout du long de la réalisation de ce travail, pour tes précieux conseils et ta réactivité.

Je te prie de bien vouloir trouver ici l'expression de mes profonds et respectueux remerciements.

Monsieur **M. GUERBET**

Professeur de Toxicologie

Université de Pharmacie de Rouen

Qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Trouvez ici l'expression de ma gratitude, ainsi que mes remerciements les plus sincères.

Mademoiselle **M. GAULTIER**

Docteur en Pharmacie

Industrie Pharmaceutique

Pour m'avoir soutenu durant ce travail et honoré par ta présence en tant que juge.

Je te prie de bien vouloir trouver ici l'expression de nos profonds et respectueux remerciements.

À mes parents,

Pour votre amour, votre courage et votre soutien à toute épreuve,
À votre présence toutes ces années, et à votre affection constamment renouvelée.

À mes sœurs et beau-frère,

À Aurélie et Julien pour leur soutien. Merci à vous de nous avoir comblés de bonheur avec les arrivées respectives de Sacha et de Marceau.

À Barbara, ton soutien et ta présence,

À Nicolas, pour ta présence, ton soutien et ta gentillesse,

À Baptiste

Pour son soutien, son amour et sa patience au quotidien mais encore plus durant ces derniers mois...

À toute ma famille, et plus particulièrement,

À ma grand-mère, Germaine, pour ton amour, ta gentillesse et ton soutien infailible depuis le début de mes études.

À mes défunts tant regrettés,

À mon grand-père Michel, parti trop tôt, qui aurait sans doute été fier moi en ce jour.

À ma grand-mère Sofia et à mon oncle Candido, que j'aurai tant aimé avoir à mes côtés en ce jour... vous l'aviez tant attendu ...

À mon parrain, Serge,

Pour ton soutien durant mes études et dans mes projets futurs.

À tous mes amis de fac, et notamment,

À Elise et Constance pour ses six belles années étudiantes passées à vos côtés et pour tout ce que l'on partage encore aujourd'hui. Que cela perdure pendant encore de longues années.

À tous mes autres amis et notamment,

À Mathilde, Nathalie et Caroline pour votre soutien et votre présence en toutes épreuves et tout ce que l'on partage au quotidien.

À Raphaëlle pour ton soutien, ton écoute et tes conseils.

À tous les professeurs de l'Université de Pharmacie de Rouen

Pour les enseignements reçus au cours de ses 6 années.

Aux Professeurs MUSETTE et JOLY du Service de Dermatologie du CHU de Rouen

Pour m'avoir accueillie dans votre service et donné l'opportunité d'effectuer ma thèse sur un sujet qui m'a particulièrement passionné.

À toute l'équipe du CRPV de Rouen et tout particulièrement à Aude Roussel

Pour m'avoir guidé dans la réalisation de ce projet.

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs »

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	
GLOSSAIRE	
INTRODUCTION.....	10
CHAPITRE I : LES TOXIDERMIES SEVERES, EXEMPLE DU DRESS - REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE	11
1. LES TOXIDERMIES SEVERES - EXEMPLE DU DRESS.....	12
1.1. Définitions	12
1.2. Epidémiologie descriptive	12
1.3. Epidémiologie analytique	13
1.3.1. Facteurs liés au médicament.....	13
1.3.2. Facteurs liés au patient	14
1.4. Physiopathologie des réactions cutanées	18
1.4.1. Antigénicité	18
1.4.2. Mécanismes immunitaires des toxidermies.....	21
1.5. Syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse ou <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> (DRESS).....	25
1.5.1. Historique	25
1.5.2. Epidémiologie.....	25
1.5.3. Tableau clinique et biologique	25
1.5.4. Evolution et pronostic.....	27
1.5.5. Prise en charge.....	28
1.5.6. Physiopathologie	28
1.5.7. Critères diagnostiques	30
1.5.8. Médicaments responsables	31
1.6. Diagnostic des toxidermies	32
1.6.1. L’interrogatoire.....	32
1.6.2. Tests cutanés (TC).....	33
1.6.3. Test de provocation orale (TPO)	38
1.6.4. Tests biologiques	39
CHAPITRE II : ENQUETE DESCRIPTIVE UNI-CENTRIQUE.....	41
2. ETUDE DESCRIPTIVE UNI-CENTRIQUE :	42
2.1. Background.....	42
2.2. Objectifs.....	42
2.3. Patient et Méthode	42
2.3.1. Patients	42

2.3.2. Méthode.....	43
2.4. Résultats.....	47
2.4.1. Diagnostic de DRESS.....	48
2.4.2. Caractéristiques de la population.....	48
2.4.3. DRESS.....	49
2.4.4. Récidive.....	55
2.5. Discussion.....	60
2.5.1. DRESS.....	60
2.5.2. Récidive.....	63
2.5.3. Limite de l'étude.....	67
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	68
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	69

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - CRITERES D'EVALUATION DES RESULTATS DES TPO (D'APRES ABERER ET AL., 2003).....	39
TABLEAU 2 - SCORE DE DIAGNOSTIC DE DRESS (D'APRES KARDAUN ET AL., 2007).....	45
TABLEAU 3 - INTERPRETATION DU SCORE DE DIAGNOSTIC DE DRESS.....	46
TABLEAU 4 - REPARTITION PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS SUSPECTES DANS L'EPISODE INITIAL DE DRESS.....	53
TABLEAU 5 - REPARTITION PAR CLASSE THERAPEUTIQUE DES MEDICAMENTS INCRIMINES DANS LA SURVENUE DE RECIDIVE.....	57
TABLEAU 6 - REPARTITION PAR PATIENT DES MEDICAMENTS INCRIMINES DANS L'EPISODE INITIAL DE DRESS ET DANS LA OU LES RECIDIVE(S).....	58

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 - CONCEPTS D'HAPTENE, DE PRO-HAPTENE ET D'INTERACTION PHARMACOLOGIQUE AVEC UN RECEPTEUR IMMUN D'APRES PICHLER ET AL., 2003.....	20
FIGURE 2 - PHASE DE SENSIBILISATION ET DE REVELATION : REACTION DE TYPE I.....	22
FIGURE 3- DRESS APRES PRISE D'ANTIEPILEPTIQUE A TYPE D'ERYTHRODERMIE, D'APRES DESCAMPS ET AL., 2011.	26
FIGURE 4- DRESS APRES PRISE D'ANTIEPILEPTIQUE A TYPE D'EXANTHEME MORBILLIFORME, D'APRES DESCAMPS ET AL., 2011.	26
FIGURE 5 - REPARTITION DES CAS SELON LE SCORE DE KARDAUN.....	48
FIGURE 6 - REPARTITION PAR DCI DES MEDICAMENTS SUSPECTES DANS L'EPISODE INITIAL DE DRESS.....	53
FIGURE 7 - REPARTITION PAR DCI DES MEDICAMENTS SUSPECTES DANS LA SURVENUE DE RECIDIVE.....	57

LISTE DES ABBREVIATIONS

AC	: Anticorps
Ag	: Antigène
ALAT	: Alanine Amino Transférase
ASAT	: Aspartate Amino Transférase
CMH	: Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	: Cytomegalovirus
CPA	: Cellule Présentatrice d'Antigène
DCI	: Dénomination commune internationale
<i>DRESS</i>	: <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms</i>
EBV	: Epstein Barr Virus
GGT	: Gamma-glutamyltransférases
<i>HHV</i>	: <i>Human Herpes Virus</i>
<i>HLA</i>	: <i>Human Leukocyte Antigen</i>
HSI	: Hypersensibilité Immédiate
HSR	: Hypersensibilité Retardée
<i>ICDRG</i>	: <i>International Contact Dermatitis Research Group</i>
IDR	: Intradermal Reaction
Ig	: Immunoglobuline
LSN	: Limite Supérieure de la Normale
mL	: millilitres
mm	: millimètres
mmol/l	: millimoles par litre
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAL	: Phosphatase Alcaline
<i>PCR</i>	: <i>Polymerase chain reaction</i>
<i>RAST</i>	: <i>Radio Allergo Sorbent Test</i>
<i>SCARs</i>	: <i>Severe Cutaneous Adverse drug Reactions</i>
TC	: Test cutané
TCR	: Récepteur des lymphocytes T
TP	: Taux de prothrombine
TPO	: Test de Provocation Orale
µmol/L	: micromoles par litre
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine

GLOSSAIRE

Anaphylatoxine : fragment de protéines du complément qui attire les leucocytes par chimiotactisme, et stimule la sécrétion de diverses substances à rôle inflammatoire, pouvant provoquer une anaphylaxie.

Adénopathie : inflammation chronique des ganglions lymphatiques qui sont le point de rencontre des vaisseaux lymphatiques.

Anticorps : protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. Les anticorps sont sécrétés par des cellules dérivées des lymphocytes B : les plasmocytes.

Antigène : macromolécule naturelle ou synthétique qui, reconnue par des anticorps ou des cellules du système immunitaire d'un organisme, est capable de déclencher chez celui-ci une réponse immunitaire.

Asthénie : affaiblissement de l'organisme, fatigue physique.

Balanite : inflammation du gland du pénis.

Basophile : leucocytes (cellules sanguines de la lignée blanche), ayant un rôle dans le système immunitaire.

Chémosis : œdème de la conjonctive (membrane tapissant la face avant de l'œil et l'intérieur des paupières) se caractérisant par un bourrelet de forme circulaire situé autour de la cornée.

Chéilite : inflammation, accompagnée de fissure, des commissures des lèvres.

Cholestase : stase de la bile dans les voies biliaires pouvant provoquer une jaunisse encore appelée ictère. Lorsque l'ictère est présent, on parle de cholestase ictérique ; lorsqu'il est absent, on parle de cholestase anictérique.

Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) : système de reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés. Les molécules du CMH sont à la surface des cellules présentatrices de l'antigène qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer. Chez l'être humain, on parle d'antigène HLA.

Conjonctivite : inflammation de la conjonctive d'origine virale, bactérienne ou allergique.

Cytokines : substances solubles de signalisation cellulaires synthétisées par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules et/ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Cytolyse hépatique : destruction progressive des cellules du foie.

Dermatite : affection de la peau caractérisée par une inflammation cutanée.

Dermatite exfoliante : desquamation de l'épiderme liée à une inflammation de la peau, pouvant être associée à un érythème.

Enzymes protéolytiques : enzymes qui brisent les liaisons peptidiques des protéines.

Erythème : lésion dermatologique courante, qui se manifeste par une rougeur cutanée plus ou moins importante, qui disparaît lorsqu'une pression est effectuée dessus (test de la vitropression).

Erythrodermie : érythème touchant 90 % de la surface cutanée pendant plus de 6 semaines.

Exanthème, éruption cutanée ou rash : apparition de lésions cutanées le plus souvent transitoire.

Glossite : inflammation de la langue, entraînant un gonflement et un changement de couleur et de forme dans les cas graves.

Granzymes : famille de protéines dites des sérines protéases. Les granzymes sont un des moyens d'action des cellules immunitaires cytotoxiques (lymphocytes T et lymphocytes NK) pour lyser leur cible.

Histamine : molécule de signalisation du système immunitaire, de la peau, de l'estomac et du cerveau des vertébrés. C'est un médiateur chimique synthétisé par les animaux dans de nombreux organes.

Hyperéosinophilie : augmentation permanente de la valeur de la numération des polynucléaires éosinophiles au-delà d'un seuil généralement admis de 500 cellules par mm^3 de sang ($0,5 \cdot 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$).

Hyperlymphocytose atypique : apparition dans le sang d'une lymphocytose avec présence de lymphocytes anormaux dits atypiques ou simulés.

Kératinocytes : cellules constituant 90% de la couche superficielle de la peau (épiderme) et des phanères (ongles, cheveux, poils, plumes, écailles). Elles synthétisent la kératine (kératinisation), protéine fibreuse et insoluble dans l'eau, qui assure à la peau sa propriété d'imperméabilité et de protection extérieure.

Kinines : nom générique qui regroupe plusieurs polypeptides du plasma. Ceux-ci sont libérés à partir du kininogène, sous l'action de la kallibréine. Leur métabolisme est dû à la kininase II.

Leucotriènes : lipides appartenant à la famille des eicosanoïdes. Ils sont le produit de l'action de lipoxigénases sur l'acide arachidonique, l'EPA ou bien encore l'acide dihomog- γ -linoléique.

Lipothymie : malaise sans perte de connaissance (ou perte de connaissance incomplète), progressif.

Lymphocytose : anomalie de l'hémogramme caractérisée par un nombre trop élevé de lymphocytes, supérieur à 4 500 par mm³ chez le sujet adulte.

Macrophage : variété de globules blancs volumineux capables d'absorber et de lyser de grosses particules, comme une cellule abîmée, ainsi que des éléments étrangers (bactéries, virus, champignons, etc.) par un procédé appelé phagocytose.

Macule : lésion cutanée visible mais non palpable, sous forme d'une tache cutanée superficielle, de couleur et de taille variables, sans relief, pouvant s'effacer temporairement à la pression. Elle est à différencier d'un purpura.

Mastocyte : cellule granuleuse présente essentiellement dans les tissus conjonctifs, qui se caractérise par la présence dans son cytoplasme de très nombreuses granulations contenant des médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine, la tryptase ou l'héparine.

Méatite : inflammation du méat urinaire.

Néphrite interstitielle : maladie du rein dans laquelle les espaces entre les tubules rénaux enflent d'où inflammation.

Papule : lésion élémentaire dermatologique faite de taches le plus souvent rouges, de taille variable, surélevées, sans contenu liquidien, pouvant confluer en plaques.

Perforine : protéine cytolytique sécrétée par les lymphocytes T CD8⁺ et les lymphocytes NK. Lors de l'exocytose, la perforine s'insère dans la membrane plasmique de la cellule cible et forme un canal en se polymérisant.

Purpura : lésion hémorragique de la peau ou des muqueuses, de couleur rouge à pourpre, ne s'effaçant pas à la vitropression, due à une extravasation de sang dans le derme.

Pustule : lésion dermatologique courante caractérisée par un soulèvement épidermique contenant du liquide purulent.

Pustule non folliculaire : Pustule n'ayant aucun lien avec les follicules pilosébacés.

Rash érythémateux : cf. érythème

Rash maculopapuleux : éruption le plus souvent rouge (érythémateuse) faite de lésions maculeuses et papuleuses

Rash scarlatiniforme : éruption cutanée caractérisée par des placards érythémateux, rouge foncé, sans intervalle de peau saine, disparaissant à la vitro-pression et évoluant secondairement vers la desquamation.

Splénomégalie : augmentation du volume de la rate.

Syndrome interstitiel pulmonaire : ensemble de signes apparaissant à la radiologie et révélant une atteinte du tissu interstitiel des poumons.

Syndrome mononucléosique : caractérisé par l'apparition dans le sang de nombreux lymphocytes basophiles de grandes tailles. Phénomène généralement décrit dans des maladies infectieuses et regroupant habituellement les signes suivants : mononucléose sanguine, adénopathie, angine, hépato-splénomégalie, éruptions cutanées.

Syndrome néphrotique : affection rénale. Il est la résultante d'une atteinte des capillaires glomérulaires qui voient augmenter leur perméabilité à l'égard des protéines. Les protéines s'échappent dans les urines (protéinurie), ce qui réduit leur concentration dans le plasma (hypoprotéinémie) et partant, réduit la pression oncotique, ce qui se traduit par une accumulation de liquide interstitiel (œdème).

Vascularite : groupe de maladies impliquant l'inflammation des parois des vaisseaux sanguins. Elles sont principalement dues à une migration et attaque anormale de leucocytes et aux dommages qui en résultent.

Urticaire : maladie inflammatoire de la peau caractérisée par des plaques (ou *papules*) rouges ou rosées, superficielles, arrondies, bien limitées et en relief. Ces lésions sont fréquemment associées à des démangeaisons, ou prurit, comme en cas de piqûres d'orties (origine du mot urticaire).

INTRODUCTION

Peu de pathologies dermatologiques en proportion mettent en jeu le pronostic vital des patients. Le spectre de ces réactions cutanées ou toxidermies qualifiées de sévères, comprend les syndromes de Lyell ou de Stevens-Johnson, la pustulose exanthématique aiguë généralisée mais également le syndrome d'hypersensibilité ou « DRESS » (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms).

Le DRESS est un syndrome rare et grave puisque grevé d'un taux de mortalité pouvant atteindre 10% par défaillance multiviscérale. Il survient en général au bout de 2 à 6 semaines de traitement et associe de manière variable fièvre, œdème ferme et persistant du visage, éruption cutanée, adénopathies, atteinte viscérale (hépatique, rénale, pulmonaire), hyperleucocytose et hyperéosinophilie.

La physiopathologie du DRESS n'est pas encore totalement clarifiée, mais elle se précise depuis quelques années, avec la mise en évidence de réactivations de virus du groupe herpétique. Ces réactivations virales et la réponse immune qu'elle engendre expliquent les atteintes d'organes qui font toute la gravité de cette toxidermie. Cette physiopathologie est spécifique du DRESS et non observée au cours des autres réactions médicamenteuses.

L'évolution du DRESS est habituellement favorable après l'arrêt du médicament en cause. Comparé aux autres toxidermies, son évolution peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques malgré l'arrêt du traitement suspecté. Ces récurrences, causées par des molécules de nature biochimique apparentée ou non à la molécule initialement suspectée, sont plus fréquentes chez les patients ayant déjà eu un épisode de DRESS en comparaison aux autres toxidermies.

La consultation de la base de données de pharmacovigilance de Haute Normandie a permis de recueillir des cas de DRESS. Ces cas font l'objet d'une analyse qui a pour but de caractériser les récurrences cutanées chez les patients précédemment atteints de DRESS.

Dans un premier temps, l'exposé qui va suivre se propose de faire le point sur les connaissances actuelles des toxidermies sévères et plus particulièrement du DRESS. La seconde partie sera consacrée à l'étude des cas de Haute Normandie recueillis.

**CHAPITRE I : LES TOXIDERMIES SEVERES, EXEMPLE DU DRESS - REVUE
GENERALE DE LA LITTERATURE**

1. LES TOXIDERMIES SEVERES - EXEMPLE DU DRESS

1.1. Définitions

Le mot allergie vient du grec « allos » qui signifie autre et « ergon » qui signifie action. Il traduit une « réaction inhabituelle de l'organisme à un stimulus généralement inoffensif ».

En 2003, l'Organisation Mondiale de l'Allergie définit « l'allergie médicamenteuse » (appelée maintenant « hypersensibilité médicamenteuse ») comme une réaction d'hypersensibilité au médicament immunologique. Le mécanisme de l'allergie médicamenteuse peut être soit immunoglobuline (Ig) E médiée ou non-immunoglobuline (non-Ig) E médiée, avec des réactions induites par les cellules T fortement représentées dans les réactions non-IgE médiée.

On entend par toxidermies médicamenteuses l'ensemble des effets indésirables cutanéomuqueux secondaires à l'administration par voie entérale, intraveineuse, sous-cutanée ou intramusculaire des médicaments.

En fonction de leur gravité, les toxidermies peuvent être divisées en deux sous-groupes: les toxidermies bénignes et les toxidermies sévères, également appelées « severe cutaneous adverse drug reactions » (SCARs). Le terme *SCARs* inclut le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique, le « drug rash with eosinophila and systemic symptoms » (DRESS) et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (Thong et al., 2010).

1.2. Epidémiologie descriptive

Il n'existe pas d'étude où chaque type de réaction a été analysé de façon précise, grâce à une exploration allergologique exhaustive. Les réactions allergiques médicamenteuses représenteraient jusqu'au tiers des effets secondaires dus aux médicaments ; elles affecteraient 10 à 15 % des patients hospitalisés, représenteraient 2 à 4 % des motifs d'hospitalisation et atteindraient 7 % de la population générale. Les études soulignent toutes la notion de sous-déclaration des effets secondaires dus aux médicaments (Demoly, 2007).

Plus de 90 % des toxidermies sont bénignes. Cependant, les réactions cutanées graves mettant potentiellement la vie du patient en danger sont plus rares, estimées à 1 patient tous les 1 000

patients hospitalisés et représentent 0,1% à 0,3% de l'ensemble des toxidermies (Bocquet et Roujeau, 1997).

L'étude prospective de Thong menée à Singapour durant 2 ans a montré que parmi 90 910 patients hospitalisés, 210 allergies médicamenteuses ont été rapportées. Les atteintes cutanées étaient la présentation clinique la plus fréquente (95,7%) ; une atteinte systémique était présente dans 30% des cas, et 11 patients (5,2%) avaient présenté une réaction sévère de type syndromes de Stevens Johnson et de Lyell. Les auteurs ont conclu à une fréquence d'allergie médicamenteuse chez des patients hospitalisés de 4,2% hospitalisations et une mortalité attribuable de 0,09% (Demoly, 2007). Ces données sont cependant à interpréter avec précaution du fait de la prédisposition génétique des patients asiatiques à développer des réactions allergiques médicamenteuses (voir section 1.3.2.5).

1.3. Epidémiologie analytique

La survenue d'une hypersensibilité médicamenteuse est difficile à prédire ; cependant certains facteurs de risque ont été mis en évidence. Ces facteurs peuvent être liés au médicament et/ou au patient. Les données d'épidémiologie analytique sont dans l'ensemble peu nombreuses (Demoly et al., 2003).

1.3.1. Facteurs liés au médicament

1.3.1.1. La structure chimique

Les propriétés chimiques et le poids moléculaire du principe actif d'un médicament constituent un facteur de risque important. Certains médicaments sont plus allergisants que d'autres mais le niveau de preuve est faible.

Pour être immunogène à l'état natif, une substance doit avoir un poids moléculaire suffisamment important, supérieur à 1 000 Daltons, ce qui est le cas des sérums hétérologues et de certaines enzymes (chymopapaïne...) ou d'hormones (insuline...).

La plupart des autres médicaments ont un poids moléculaire insuffisant et devront donc, pour induire une réponse immune spécifique, se comporter comme des haptènes et se coupler à une protéine porteuse (le plus souvent autologue, comme l'albumine plasmatique).

Seuls certains haptènes ayant des groupements amine ou méthyle sont dits réactifs car ils peuvent se fixer facilement par liaisons covalentes aux protéines circulantes ou cellulaires et

devenir antigéniques, ils sont intrinsèquement réactifs (concept des haptènes ; voir section 1.4.1.1) ; d'autres nécessitent une transformation préalable pour pouvoir manifester un pouvoir immunogénique (concept des pro-haptènes ; voir section 1.4.1.2). La cytotoxicité médicamenteuse propre peut avoir un rôle important dans le déclenchement des réponses immunes (concept du signal de danger ; voir section 1.4.1.4). D'autres médicaments, non réactifs, peuvent toutefois devenir immunogènes en créant une liaison non covalente avec le récepteur de cellule T et les molécules du complexe majeure d'histocompatibilité (CMH), sans présentation antigénique par la cellule présentatrice d'antigène (CPA) (P-I concept ; voir section 1.4.1.5) (Demoly et al., 2003 ; Demoly et al., 2011).

1.3.1.2. La voie d'administration

La voie parentérale est la voie d'administration la plus immunogène, devant les voies locales (pommades, crèmes, collyres...), également très immunogènes du fait, probablement, de l'inflammation locale. La pénicilline et les sulfamides ne sont plus utilisés par voie locale en raison de ce risque (Demoly et al., 2003).

L'administration orale d'un médicament est généralement la voie la plus sûre mais des réactions cutanées sévères ont été décrites. (Demoly et al., 2011).

1.3.1.3. Le degré d'exposition (fréquence, durée, posologie)

La posologie du médicament et ses modalités d'administration influencent la fréquence des réactions. Ainsi, dans les cas d'allergie aux pénicillines ou à l'insuline, il est rapporté que les administrations intermittentes et répétées sont plus sensibilisantes qu'un traitement ininterrompu. Le patient sensibilisé réagit alors à des doses minimales (Demoly et al., 2003).

De plus, l'administration de fortes doses de manière prolongée ou fréquente est plus susceptible de conduire à une réaction d'hypersensibilité que l'administration d'une seule dose importante de manière isolée (Warrington et Silviu, 2011).

1.3.2. Facteurs liés au patient

1.3.2.1. Sexe

La plupart des études démontrent que les femmes développent plus souvent des réactions d'hypersensibilité médicamenteuses que les hommes (65-70% *versus* 30-35%) (Demoly et al., 2003).

D'après Thong et al., ce constat peut être attribuable au fait que les femmes développent en général plus d'effets indésirables que les hommes et / ou que les femmes rapportent en général plus leurs effets indésirables que les hommes (Demoly, 2007).

Aucune différence significative concernant les manifestations cliniques et le taux de mortalité entre les deux sexes n'a cependant été démontrée (Demoly, 2007).

1.3.2.2. Âge

Chez les enfants, les toxidermies sont moins fréquentes que chez les adultes et ont parfois des manifestations cliniques particulières. (Roujeau, 2000). Ceci peut être expliqué par le fait que les enfants n'ont pas eu les expositions antérieures nécessaires au processus de sensibilisation. Toutefois, des études systématiques bien conduites font encore défaut (Demoly et al., 2003). La hiérarchie des médicaments inducteurs est également différente. D'après Weiss et al., les réactions allergiques médicamenteuses chez les enfants sont dans 50% des cas associées aux antibiotiques. Ce pourcentage est cependant à interpréter avec prudence du fait que les enfants reçoivent essentiellement des antibiotiques (Demoly et al., 2007).

Chez les seniors, les données de la littérature divergent. Dans certaines publications (Thong et al., 2010), le risque de développer une toxidermie est similaire aux adultes avec cependant moins de réactions cutanées sévères. Alors que selon d'autres auteurs, le risque est plus accru du fait notamment de la polymédication du sujet âgé (MacMorran et Krahn, 1997).

L'immaturation ou l'involution de la réponse immunitaire sont également discutées et pourraient expliquer l'incidence moins importante de réactions allergiques aux médicaments chez les enfants et les seniors (Demoly et al., 2011).

1.3.2.3. Terrain atopique et antécédents de toxidermies

Les patients atopiques ne semblent pas plus prédisposés à développer des réactions d'hypersensibilité médicamenteuses mais leurs réactions pourraient être plus sévères. Cette notion est cependant controversée ; l'atopie pourrait jouer un rôle dans l'allergie à certains médicaments tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens et la chymopapaïne (Demoly et al., 2003).

Les antécédents de toxidermies semblent prédisposer à la survenue de réactions cutanées ultérieures à la même molécule (en cas de réintroduction) mais aussi à des molécules de la

même famille ou appartenant à des familles différentes (allergies croisées) (Bocquet et Chosidow, 1997).

1.3.2.4. Origine ethnique

Certains groupes ethniques semblent plus à risque de toxidermies médicamenteuses. Prenons l'exemple du DRESS, il a été démontré qu'il est plus fréquent dans la population afro-américaine (Roujeau, 2003) (voir section 1.2.2.5).

1.3.2.5. Prédisposition génétique

Les réactions allergiques médicamenteuses se produisent chez seulement un faible pourcentage de patients traités par un médicament donné. Il est alors probable que des facteurs, à la fois génétiques et environnementaux, soient impliqués dans la prédisposition à développer ou non une réaction allergique à un médicament.

Sur le plan métabolique, les déficits enzymatiques sont impliqués dans l'apparition plus fréquente de réactions cutanées médicamenteuses. L'acétylation hépatique entraîne la formation de métabolites N-acétylés non toxiques. Chez un sujet acétyleur lent, la détoxification des médicaments est ralentie. Il en résulte soit une accumulation du médicament, soit la formation de métabolites toxiques par d'autres voies métaboliques majorant le risque de réaction. Cette notion peut être rapprochée du lien de causalité entre l'incidence des toxidermies et l'augmentation des doses (Bonnetblanc et al., 1995).

Citons l'exemple du DRESS lié aux anticonvulsivants. Une réaction croisée est fréquente entre la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne. Ils sont métabolisés par le cytochrome P450 en un métabolite oxydé. Celui-ci est ensuite détoxifié par l'enzyme « époxyde hydroxylase ». Le déficit génétique en « époxyde hydroxylase » semble donc prédisposer au risque de DRESS aux anticonvulsivants. La transmission autosomique de ce déficit explique la possibilité de cas familiaux et peut être à l'origine de la prédisposition ethnique suggérée par la proportion importante de patients noirs atteints.

Sur le plan immunologique, les personnes porteuses de certains allèles du système d'histocompatibilité HLA seraient prédisposées à développer une hypersensibilité à un médicament donné plus que d'autres.

Nous citerons par exemple :

- HLA-B*1502 dans le syndrome de Stevens-Johnson à la carbamazépine chez les patients thaïlandais et chinois Han (Demoly et al., 2011 ; Thong et al., 2010).
- HLA-B*5801 dans le syndrome de Stevens-Johnson à l'allopurinol dans la population chinoise Han (Demoly et al., 2011 ; Thong et al., 2010).
- HLA-B*5701 dans l'hypersensibilité à l'abacavir chez les patients d'origine caucasienne contaminés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (Stern, 2012 ; Guglielmi et al., 2005).
- HLA-A*3101 dans l'érythème maculopapuleux chez les européens traités par la carbamazépine (Stern, 2012).

1.3.2.6. Statut viral

Le risque de développer une allergie médicamenteuse est dépendant de l'hôte lui-même mais aussi du niveau de stimulation de son système immunitaire au moment de l'administration du médicament.

Les virus interagissent avec le système immunitaire à trois niveaux : durant le métabolisme du médicament, durant la présentation du médicament aux lymphocytes par les cellules dendritiques et durant la production de cytokines et de chimiokines dans la réponse effectrice. (Torres et al., 2009).

Ainsi, les patients infectés par le VIH sont 10 à 100 fois plus touchés par les allergies médicamenteuses que les sujets VIH négatifs. Ces personnes souffriraient par exemple de 10 à 50 fois plus de réactions cutanées au cotrimoxazole et 1 000 fois plus de syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell que les sujets VIH négatif. Cela s'explique pour certains auteurs par l'effet combiné de la fréquence accrue du profil lent d'acétylation par la N-acétyltransferase-2 et un déficit des processus de détoxification (déficit en cystéine et en glutathion) (Coopman et al., 1993 ; Demoly et al., 2003).

Une infection par la famille des *Herpès* virus (Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 6 et 7 (HHV-6 ; HHV-7), Cytomegalovirus (CMV)), mais aussi par le paramyxovirus est également un facteur de risque dans la survenue de toxidermies graves ; notamment de DRESS (Thong et al., 2010).

1.4. Physiopathologie des réactions cutanées

1.4.1. Antigénicité

Les substances chimiques non protéiques, et en particulier les médicaments, ont le plus souvent un poids moléculaire inférieur à 1 000 Daltons. Leur fixation covalente sur des protéines ou sur de plus grosses molécules est nécessaire pour induire une réponse immunitaire de type B ou T. Cette fixation aboutit à une rupture de tolérance vis-à-vis de l'haptène médicamenteux. L'induction d'une réponse immunitaire spécifique du médicament nécessite la présentation d'un complexe médicament/peptide/CMH-I et/ou II aux lymphocytes T précurseurs par des cellules présentatrices d'antigène. La molécule médicamenteuse présente dans le complexe est différente en fonction de la nature du médicament selon que celui-ci est un haptène, un pro-haptène ou un pré-haptène (Rozières et al., 2009).

1.4.1.1. Haptène

Certains composés chimiques sont intrinsèquement réactifs dans des conditions physiologiques, sans l'aide d'enzymes ou de métabolisme ; ils se comportent donc comme des haptènes.

Les haptènes se caractérisent par leur faible poids moléculaire (< 1 000 Daltons) et leur caractère non immunogène. Ils ont la capacité de se lier de manière covalente et stable à une protéine plasmatique porteuse ou « carrier » ; le plus souvent l'albumine. Cette fixation aboutit à une rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis du médicament et rend le complexe immunogène.

Le complexe protéine-haptène est apprêté par les cellules présentatrices de l'antigène pour former des complexes antigéniques haptène / protéine qui seront ré-exprimés à la surface de ces CPA en association avec des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe I ou de classe II. Ceci permet la sélection puis l'activation de lymphocytes T spécifiques du complexe protéine hapténisée / molécule du CMH. Ces lymphocytes seront responsables, lors de contacts cutanés ultérieurs, avec le même composé, du déclenchement d'une réaction inflammatoire cutanée spécifique d'haptène.

Une illustration classique de ce concept est celle de la pénicilline G, qui peut se fixer par l'intermédiaire de son noyau β -lactame sur des acides aminés de protéines et en particulier sur

les lysines. Il s'établit une liaison covalente entre la protéine et le médicament rendant le complexe immunogène (Pichler, 2007).

1.4.1.2. Pro-haptène

La plupart des médicaments ne sont pas chimiquement réactifs dans leur forme native et ne sont pas capables d'engager des liaisons covalentes avec des protéines : ce sont des pro-haptènes. Ils devront être métabolisés, bio-activés. La bio-activation est médiée par les cytochromes P450. Elle est généralement suivie par une bio-inactivation. Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent perturber cette balance et favoriser l'augmentation de la formation de métabolites réactifs et /ou freiner l'élimination du métabolite réactif. Ces métabolites réactifs sont capables de se fixer à des protéines, d'en changer la structure et de devenir ainsi immunogènes. Ils se comportent ensuite comme des haptènes (Pichler, 2007).

L'exemple le plus connu est celui du sulfaméthoxazole : non immunogène à l'état natif ainsi que son principal métabolite, le sulfaméthoxazole acquiert son immunogénicité une fois métabolisé par le cytochrome P450 2C9 en sulfaméthoxazole-hydroxylamine puis en sulfaméthoxazole-nitroso après oxydation. Ce dernier composé peut alors se comporter comme un haptène et se lier de manière covalente aux protéines (Demoly et al., 2003).

Les pro-haptènes donneront préférentiellement des réactions immunitaires de type T ou B. Les manifestations cliniques sont restreintes à l'organe où le métabolisme a eu lieu en l'occurrence soit le foie ou les reins (Gloria, 2011).

1.4.1.3. Pré-haptène

Les molécules chimiques peuvent subir des modifications chimiques suite à diverses causes comme les facteurs environnementaux (la chaleur, la lumière, l'oxydation). Ainsi des processus d'auto-oxydation ont été décrits pour certaines molécules entraînant la génération de métabolites réactifs sans l'intervention d'enzymes du métabolisme. Il est parfois difficile de faire la différence entre pro et pré-haptène du fait d'une implication possible des deux mécanismes dans la génération de la molécule réactive (Rozières et al., 2009).

1.4.1.4. Signal de danger

Le concept de danger, initialement proposé par Paola Matzinger, stipule que la réponse immune ne peut se produire que si les cellules présentatrices d'antigène reçoivent des signaux activateurs provenant de cellules stressées ou lésées. Ainsi, la cytotoxicité induite par le

médicament peut être d'une grande importance dans le déclenchement d'une réaction allergique. La réponse immune dirigée contre un antigène dérivé de médicament requiert donc la présence de signaux co-stimulateurs et de cytokines qui propagent et déterminent le type de réponse. Le signal de danger peut résulter d'un stress chimique, physique ou viral (Demoly et al., 2007).

La théorie du "signal de danger" pourrait aider à comprendre le rôle de certaines infections virales dans la survenue de certaines toxidermies médicamenteuses qui sont plus fréquentes au cours des épisodes infectieux aigus

1.4.1.5. «P-I CONCEPT»

L'équipe du Professeur Pichler a décrit un modèle de stimulation des lymphocytes T appelé « p-i-concept » [pharmacological interaction with immune receptor]. Le médicament ou son métabolite ne serait plus nécessairement fixé sur un « carrier » mais interagirait directement par une liaison non covalente avec le récepteur des lymphocytes T (TCR) ou une molécule du complexe majeure d'histocompatibilité, sans présentation antigénique par la cellule présentatrice d'antigène. L'interaction serait suffisante pour activer le système immunitaire. Ce phénomène peut apparaître dès la première prise médicamenteuse, aucune sensibilisation préalable n'étant requise.

Du fait de ce concept, tous les médicaments sont susceptibles d'induire une réaction d'hypersensibilité (Rozières et al., 2009 ; Picher, 2007).

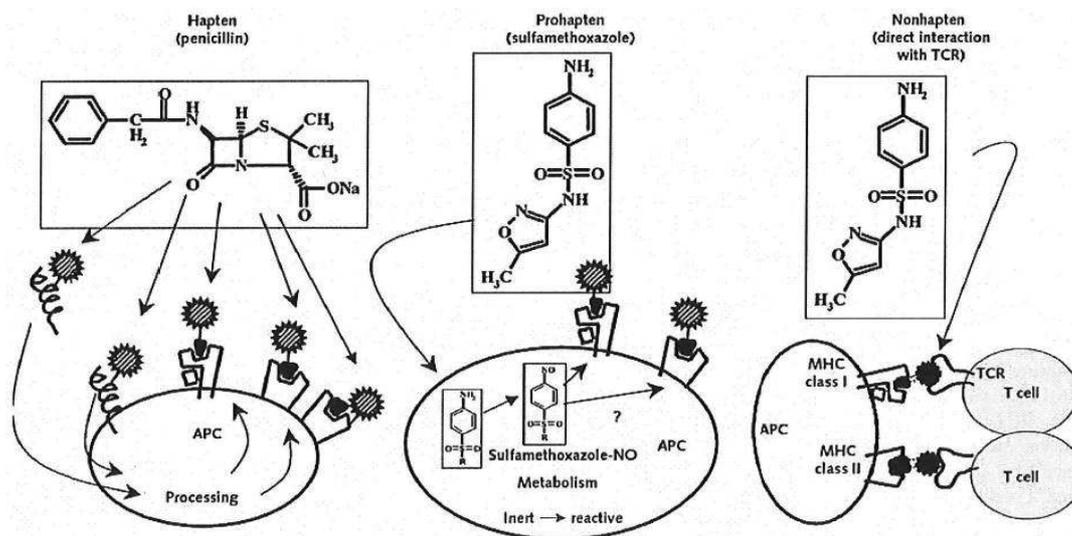


Figure 1 - Concepts d'haptène, de pro-haptène et d'interaction pharmacologique avec un récepteur immunitaire d'après Pichler et al., 2003.

1.4.2. Mécanismes immunitaires des toxidermies

Les mécanismes immunitaires des toxidermies relèvent pour la plupart de la classification de Gells et Coombs qui distingue 4 types d'hypersensibilité :

- L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate (HSI) médiée par les IgE
- L'hypersensibilité de type II ou cytotoxique
- L'hypersensibilité de type III à complexes immuns ou semi-retardée
- L'hypersensibilité de type IV ou hypersensibilité retardée (HSR)

Tous médicaments et substances biologiques confondus, les données de la littérature indiquent que les réactions d'HSI sont les plus fréquentes (40%), suivies par les réactions d'HSR (30%), les réactions d'hypersensibilité de type II (15%) et les réactions d'hypersensibilité semi-retardée (2,5%). Viennent enfin des réactions dont l'immunopathogénie est complexe et incomplètement connue, comme les pneumopathies d'hypersensibilité et les fièvres isolées (12,5 %) (Ponvert, 2005).

Les réactions d'hypersensibilité évoluent en deux phases. Tout d'abord survient la phase d'initiation ou de sensibilisation, correspondant au premier contact de l'organisme avec l'allergène. Elle est asymptomatique et conduit à la synthèse des IgE spécifiques de l'allergène. La phase de sensibilisation peut durer des semaines à des années. Ensuite survient la phase d'élicitation ou phase de révélation, cliniquement symptomatique. Un contact ultérieur avec ce même allergène déclenchera alors une réaction à l'origine des symptômes observés.

1.4.2.1. Réactions à médiation humorale

1.4.2.1.1. Hypersensibilité de type I

L'hypersensibilité immédiate IgE médiée est due à l'interaction d'un antigène (allergène) avec un anticorps IgE spécifique fixé sur les mastocytes et basophiles par leur fraction constante Fc.

De petites quantités d'allergène sont suffisantes pour activer une réaction de type I.

Les symptômes apparaissent très rapidement après l'exposition à l'allergène, en règle générale en 10 à 20 minutes, mais quelque fois moins.

Le mécanisme de cette hypersensibilité se déroule en deux étapes :

- **Phase de sensibilisation :** Le système immunitaire va produire des IgE spécifiques lors du premier contact avec l'allergène. Les IgE produites sont présentes dans le sang circulant et dans les tissus, libres ou fixées à la surface des mastocytes et des polynucléaires basophiles. A la surface de ces cellules, les IgE sont fixées par leur fragment constant Fc à la sous-unité α du récepteur de forte affinité pour les IgE : Fc ϵ RI, laissant la région variable Fab libre pour la reconnaissance de l'allergène correspondant. Il existe un second récepteur de faible affinité pour les IgE : Fc ϵ RII ou CD23. Comme les autres récepteurs à Fc de faible affinité, et à l'inverse de Fc ϵ RI, il ne lie pas les IgE tant que celles-ci ne sont pas couplées à leur allergène. En d'autres termes, CD23 lie des IgE déjà engagées dans des complexes immuns IgE-allergène. Le couple IgE - Fc ϵ RI à la surface de la cellule la rend prête à dégranuler lors d'un nouveau contact avec l'allergène.
- **Phase de révélation :** Lors d'un second contact avec l'allergène (ou un allergène de structure proche dans le cas des allergies croisées), celui-ci se fixe sur les IgE liées aux récepteurs Fc ϵ RI des mastocytes et des polynucléaires basophiles conduisant à l'activation en cascade de ces cellules. Cette fixation provoque une modification de la perméabilité membranaire qui est à l'origine de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles et libération de médiateurs par exocytose notamment l'histamine, leucotriènes, facteurs chimiotactiques, éosinophiles, facteur d'activateur plaquettaire, kinines, sérotonines et enzymes protéolytiques.

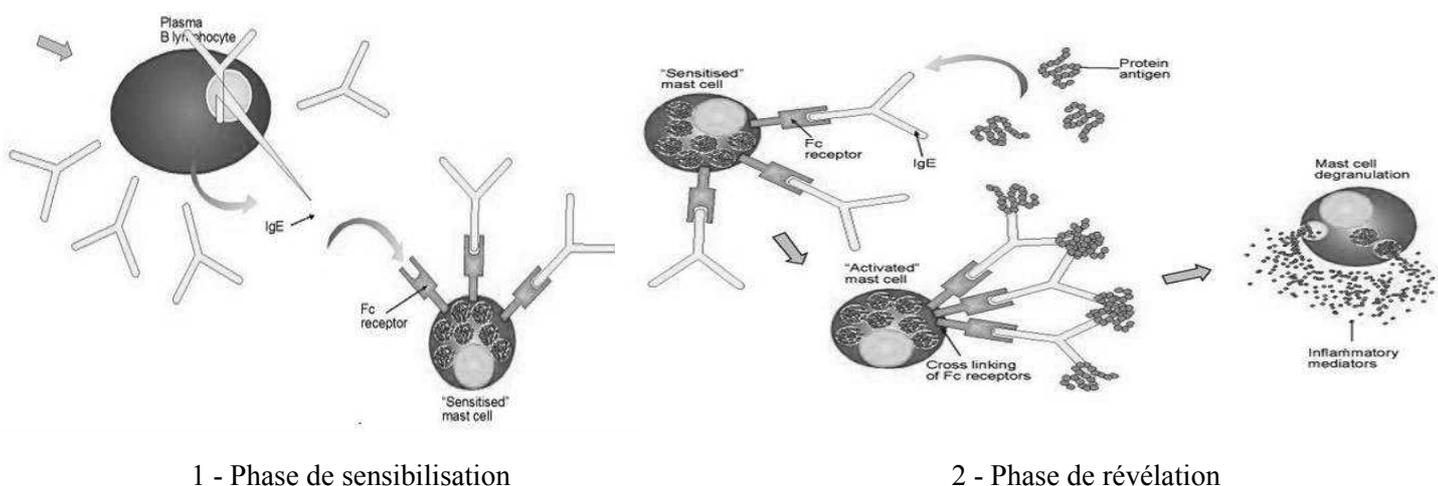


Figure 2 - Phase de sensibilisation et de révélation : Réaction de type I

Ce mécanisme immunologique est responsable de réactions immédiates anaphylactiques de type : chocs anaphylactiques, urticaire-angioedèmes, bronchospasmes.

1.4.2.1.2. Hypersensibilité de type II

C'est un mécanisme de destruction cellulaire. Cette allergie survient lorsqu'un anticorps (AC) circulant de type IgG ou IgM se lie à un antigène (Ag), au minimum bivalent, fixé à la surface d'une cellule (hématie, leucocyte, plaquette). La formation de ce complexe Ag-AC peut soit activer le complément et aboutir à la lyse cellulaire, soit déclencher une réaction de cytotoxicité à médiation humorale par l'intermédiaire d'un anticorps ou d'un fragment de complément qui se lie à un récepteur de phagocytes.

Ce type de réaction induit des pathologies hématologiques comme le purpura thrombocytopenique, avec retentissement cutané.

1.4.2.1.3. Hypersensibilité de type III

Ce type de réaction se produit lorsque les taux d'antigènes et d'anticorps dans l'organisme sont élevés. Les anticorps de type IgG ou IgM se combinent à des antigènes au minimum trivalents formant des complexes immuns. Les complexes antigènes-anticorps sont insolubles et précipitent dans l'organisme.

Les complexes immuns formés peuvent se déposer le long de l'endothélium des vaisseaux (cutanés ou d'autres organes comme les reins, les poumons, le cerveau et les articulations) et dans les tissus adjacents. Ces complexes vont, soit induire l'activation du complément avec libération de fragments C3a et C5a (anaphylatoxines) induisant l'activation et l'accumulation de polynucléaires neutrophiles libérant des enzymes, soit provoquer une agrégation plaquettaire avec formation de microthrombus et libérations d'amines vasoactives depuis les mastocytes et les basophiles.

Cliniquement, se développent des réactions œdémateuses et érythémateuses, une urticaire, ou plus volontiers un purpura. Certaines vascularites, maladies inflammatoires de la paroi des vaisseaux peuvent appartenir à ce type d'hypersensibilité.

1.4.2.2. Réactions à médiation cellulaire : les hypersensibilités de type IV

La classification de Gell et Coombs a été établie dans les années 1960, bien avant que soit réalisée une analyse approfondie des cellules T et de leur hétérogénéité fonctionnelle. Entre temps, des recherches immunologiques ont révélé que les réactions immunitaires impliquant

les anticorps nécessitent l'implication des lymphocytes T, et que ces cellules T étaient capables de déclencher plusieurs formes d'inflammation. Ainsi, la classe IV de la classification de Gell et Coombs a été récemment subdivisée en 4 sous-catégories, de IVa à IVd, prenant en compte les différentes cytokines sécrétées par les lymphocytes T et la distinction entre les cellules Th1 et Th2.

- La réaction de type IVa correspond à une réaction immune de type Th1. Les Th1 activent les macrophages en sécrétant de grandes quantités d'interféron gamma, engendrent la production des isotypes d'anticorps fixant le complément impliqués dans les réactions de type II et III. Ils sont enfin co-stimulateurs des réponses des cellules T CD8 et des réponses pro-inflammatoires (TNF- α , IL-12). Les cellules T promeuvent donc ces réactions via l'interféron gamma et d'autres cytokines comme le TNF- α , IL-18...
- La réaction de type IVb correspond à une réponse immune de type Th2. Ces derniers sécrètent les cytokines IL-4, IL-13 et IL-5, provoquant la production par les cellules B d'immunoglobulines IgE et IgG4, l'inactivation des macrophages et les réponses immunes mastocytaires et éosinophiles. La production de l'IL-5 par les Th2 engendre une réaction inflammatoire éosinophile typique de nombreuses hypersensibilités médicamenteuses.
- La réaction de type IVc renvoie au rôle effecteur des cellules T elles-mêmes. Elles migrent au niveau du tissu et tuent les cellules tissulaires (hépatocytes, kératinocytes) par un mécanisme faisant intervenir la perforine, le granzyme B et Fas/FasL. Ce type de réaction semble prédominer dans les réactions cutanées bulleuses, où les lymphocytes T CD8 détruisent les kératinocytes, comme c'est le cas dans le DRESS.
- La réaction de type IVd concerne l'action coordinatrice des cellules T quant à l'émergence d'une réaction inflammatoire neutrophile stérile.

Ainsi, même si toutes les réactions sont régulées par les lymphocytes T, la réaction d'hypersensibilité repose soit sur les anticorps (type I à III), soit sur les lymphocytes T et les fonctions résultant des cytokines qu'ils sécrètent (type IVa à IVd). Ces réactions sont toutefois étroitement liées, considérant par exemple la maturation des cellules B en cellules productrices d'IgE ou IgG dépendant de l'aide des cellules T.

1.5. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)*

1.5.1. Historique

En 1950, Chaiken et al. rapportent pour la première fois l'association d'une dermatite exfoliante, d'une atteinte hépatique et d'une fièvre chez un malade prenant de la phénytoïne. MacGeachy et al. décrivent ensuite un cas de syndrome d'hypersensibilité au phénobarbital. En 1988, le terme de syndrome d'hypersensibilité aux anticonvulsivants naît.

En 1996, Bocquet, Bagot et Roujeau proposent le terme de « Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms » (Sparsa et al., 2000).

Le terme DRESS est alors défini et se caractérise par une fièvre, une éruption cutanée, l'infiltration de l'éruption avec en particulier un œdème du visage, des adénopathies diffuses (dans au moins deux aires ganglionnaires), une atteinte viscérale et une hyperéosinophilie.

L'existence de ce syndrome sans atteinte cutanée a rapidement fait évoluer cet acronyme vers la dénomination de Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Syndrome (DRESS) (Ranchon et al., 2009).

1.5.2. Epidémiologie

Le DRESS syndrome est une toxidermie médicamenteuse rare, mais potentiellement mortelle. Son incidence est estimée à 1/1000 à 1/10 000 avec les sulfamides antibactériens et les anticonvulsivants aromatiques (Bocquet et Roujeau, 1997 ; Duong et Valeyrie-Allanore, 2010), mais pourrait être nettement supérieure chez les patients d'origine afro-américaine (Lebrun-Vignes et al., 2015).

1.5.3. Tableau clinique et biologique

Les symptômes apparaissent brutalement, en 2 à 6 semaines ; parfois jusqu'à trois mois pour Kleier et al. ; après le début du traitement responsable (Sparsa et al., 2000), ce qui peut être une cause de diagnostic retardé, voire de non reconnaissance d'une étiologie médicamenteuse (Ranchon et al., 2009). Ce délai peut être beaucoup plus court en cas de réexposition à un médicament (Ranchon et al., 2009 ; Sparsa et al., 2000).

Cliniquement, le syndrome d'hypersensibilité se caractérise par une altération importante de l'état général associant asthénie, anorexie, hypotension, lipothymie voire même état de choc et une fièvre élevée. L'examen dermatologique met en évidence un œdème ferme et persistant

du visage associé à une éruption cutanée (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010). L'éruption cutanée est fréquente mais peut être absente dans 13% des cas, rendant le diagnostic particulièrement difficile (Sparsa et al., 2000).

Cette éruption est, comme dans la plupart des toxidermies, très polymorphe. Elle débute au niveau de la partie supérieure du corps et peut ensuite s'étendre sur tout le corps et recouvrir plus de 50% de la surface corporelle. Il peut s'agir d'un rash érythémateux, maculopapuleux, scarlatiniforme, ou d'une érythrodermie s'associant parfois à un purpura, une infiltration cutanée distale, parfois des pustules non folliculaires, et une desquamation en larges lambeaux (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).



Figure 4- DRESS après prise d'antiépileptique à type d'exanthème morbilliforme, d'après Descamps et al., 2011.



Figure 3- DRESS après prise d'antiépileptique à type d'érythrodermie, d'après Descamps et al., 2011.

L'atteinte des muqueuses est plus rare, constatée dans 10 à 60,7 % des cas selon les études. Elle concerne les muqueuses orales (glossite, pharyngite, chéilite), génitales (méatite, balanite, œdème vulvaire) et oculaires (conjonctivite, chémosis) (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).

Le reste de l'examen clinique peut mettre en évidence des adénopathies de plus de 1 cm sur au moins deux sites (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010). Une polyadénopathie superficielle bilatérale symétrique est retrouvée dans 30% à 80% des cas (Ranchon et al., 2009).

Les atteintes viscérales font toute la gravité du DRESS. Parmi ces dernières l'atteinte hépatique est la plus fréquente (80% des cas). Elle se présente sous la forme d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. Les formes les plus graves sont marquées par

une hépatite fulminante (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010 ; Ranchon et al., 2009 ; Sparsa et al. 2000).

L'atteinte rénale caractéristique du DRESS est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë dans 30% des cas. L'atteinte respiratoire est présente dans 15% des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle à éosinophiles, caractérisée par une dyspnée avec toux sèche et une détresse respiratoire (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).

Une atteinte cardiaque à type de péricardite ou de myocardite est moins fréquente mais devrait être recherchée systématiquement en raison de sa gravité et notamment en cas d'hyperéosinophilie majeure (Ranchon et al., 2009).

D'autres organes peuvent être la cible d'un DRESS mais leurs atteintes sont plus rares (myocardites, atteintes neurologiques centrales, myosites, thyroïdites, pancréatiques...) américaine (Lebrun-Vignes et al., 2015 ; Ranchon et al., 2009).

Biologiquement, l'atteinte hématologique se caractérise le plus souvent par une hyperéosinophilie ($> 1\ 500/\text{mm}^3$). Cependant cette dernière n'est pas constante (absente dans 20 à 30% des cas) (Kardaun et al., 2007). Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constitué de lymphocytes activés basophiles peut aussi être constaté dans 50 à 60% des cas. Des anomalies biologiques spécifiques de l'atteinte viscérale sont également observées (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010 ; Ranchon et al., 2009).

1.5.4. Evolution et pronostic

L'évolution du DRESS peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques, expliquées en partie par les réactivations virales successives HHV-6, HHV-7, EBV, CMV.

Une amélioration est souvent observée au bout de deux semaines après l'arrêt du traitement incriminé.

Les atteintes viscérales font toute la gravité de ce syndrome. Elles peuvent mimer un sepsis sévère et être responsable d'une mortalité dans 10% des cas. Une hyperéosinophilie très importante et l'existence de pathologies sous-jacentes sont associées à un plus mauvais pronostic. Par ailleurs, quelques auteurs suggèrent que chez ces patients, il existerait un risque

accru de survenue d'une maladie auto-immune (lupus, hypothyroïdie...) après résolution du DRESS (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010 ; Ranchon et al., 2009).

1.5.5. Prise en charge

Une prise en charge du DRESS a été proposée par le Groupe toxidermie de la Société française de dermatologie (Descamps et al., 2010).

L'arrêt précoce de tous les médicaments potentiellement imputables est primordial, mais souvent insuffisant pour conduire à la régression des symptômes.

Le traitement du DRESS est classiquement représenté par la corticothérapie. Elle permet de contrôler la réponse immune. La corticothérapie locale avec des corticoïdes de classe III ou IV associée aux antihistaminiques est proposée dans les DRESS sans gravité tandis que la corticothérapie générale s'impose en urgence dans les formes sévères. Il n'y a pas aujourd'hui de critères établis pour définir un DRESS sévère justifiant la corticothérapie générale. Une atteinte systémique importante (élévation des transaminases à cinq fois la normale, atteinte pulmonaire, rénale, pancréatite, cardiaque ...) justifie une corticothérapie générale jusqu'à normalisation des paramètres avec décroissance très progressive des doses de corticoïdes.

Dans les formes sévères avec risque vital (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire), est proposée l'association de la corticothérapie générale avec les immunoglobulines intraveineuses polyvalentes.

En cas de démonstration d'une virémie important mesurée par *polymerase chain reaction* (PCR) quantitative, un traitement antiviral (ganciclovir, cidofovir) pourra être proposé en association avec la corticothérapie générale.

Quel que soit le degré d'atteinte, une surveillance rapprochée et prolongée d'au moins trois mois après la disparition des dernières manifestations cliniques sera effectuée du fait de fréquents rebonds et du risque de poussées évolutives (Descamps et al., 2011).

1.5.6. Physiopathologie

Différentes hypothèses physiopathologiques sont discutées associant une réaction d'hypersensibilité retardée à une réactivation virale. La physiopathologie de l'hypersensibilité retardée se caractériserait par une réaction de type IVb et IVc selon la classification de Gell et Coombs où les lymphocytes activés contribuent, par la libération d'IL-5, au recrutement de

polynucléaires éosinophiles, cellules le plus fortement impliquées dans ce type de toxidermie (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).

Cependant, au cours de ces dernières années, la physiopathologie du DRESS s'est précisée, par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpès : human herpès virus 6 (HHV-6), human herpès virus 7 (HHV-7), Cytomegalovirus (CMV) et Epstein-Barr virus (EBV). Ces réactivations virales et la réponse immune dirigée contre ces réactivations expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS, et, en particulier, les manifestations systémiques qui en font toute sa gravité (Descamps et al., 2011).

Les arguments en faveur de la responsabilité des réactivations virales dans la survenue de DRESS sont les suivants (Descamps et al., 2011) :

- La similitude clinique entre le tableau clinicobiologique du DRESS et les primo-infections virales ou réactivations virales sévères ; en particulier à Herpes virus.
- La mise en évidence d'une virémie HHV-6 principalement mais aussi à HHV-7, EBV et CMV avec des techniques fiables (PCR) à la phase initiale ou lors des poussées évolutives du DRESS.
- La mise en évidence du virus au niveau des atteintes viscérales du DRESS. Le génome viral a pu être mis en évidence dans le liquide céphalorachidien en cas de méningoencéphalite ou dans le tissu hépatique en cas d'hépatite fulminante.
- Une réponse lymphocytaire T dirigée contre les antigènes viraux.
- Une possible action immunomodulatrice des médicaments favorisant la réactivation virale. Certains auteurs considèrent que la réactivation virale est la réponse immunitaire T dirigée contre le médicament causal. Si le lien entre médicament et réactivation virale ne se fait pas par une étape intermédiaire de toxidermie immunologique, il reste à expliquer le lien entre la prise médicamenteuse et la survenue de la réactivation virale. Il est alors supposé que certains médicaments favorisent après un délai nécessaire de 3 à 6 semaines un état immunologique favorisant cette réactivation. Cela permettrait de comprendre le délai inhabituellement long de survenue du DRESS après le début du traitement, nécessaire à l'établissement de cette réactivation.
- Une démonstration de l'action directe de médicaments inducteurs de DRESS sur la réplication virale *in vitro* de HHV-6. Il a été récemment démontré *in vitro* sur une

lignée cellulaire lymphocytaire T utilisée pour cultiver le virus HHV-6 que certains médicaments connus pour être inducteurs de DRESS (valproate de sodium, carbamazépine par exemple) induisaient une augmentation de la réplication de HHV-6.

- Un rôle aggravant de l'amoxicilline à la phase initiale du DRESS comme observé au cours de la mononucléose infectieuse.

De plus, une large étude prospective française clinique, immunologique et virologique menée par Picard et al. sur 40 cas de DRESS a permis d'apporter des arguments majeurs sur la responsabilité des réactivations virales dans ce syndrome. Elle a confirmé la fréquence des réactivations à herpès virus chez 76% des patients et démontré que la réponse lymphocytaire T cytotoxique de type Th1 était dirigée principalement contre des antigènes viraux et non contre les médicaments. Cette physiopathologie est spécifique du DRESS et non observée au cours des autres toxidermies. (Picard et al., 2010).

Il semblerait donc que les réactivations virales sont induites par la prise prolongée des médicaments connus pour avoir des propriétés immunomodulatrices sur un terrain prédisposé génétiquement. Cette immunomodulation est d'ailleurs illustrée par la présence d'une hypogammaglobulinémie au début du DRESS régressant à l'arrêt du médicament.

Le lien entre médicament et réactivation virale reste encore à préciser. L'hypothèse la plus probable est l'association de plusieurs conditions, à la fois un terrain de susceptibilité génétique, et l'administration d'un médicament favorisant le passage d'une infection virale

1.5.7. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques proposés initialement reposaient sur l'association d'une éruption cutanée, d'une éosinophilie supérieure à $1\ 500/\text{mm}^3$ et/ou de la présence de lymphocytes atypiques et d'au moins une atteinte viscérale. Néanmoins l'inconsistance de l'éruption cutanée et de l'hyperéosinophilie rendent le diagnostic délicat. C'est pourquoi, le groupe RegiSCAR a récemment proposé une grille où la présence d'au moins trois critères est nécessaire : éruption cutanée, hyperthermie supérieure à 38°C , polyadénopathie, atteinte viscérale, présence de lymphocytes hyperbasophiles, hyperéosinophilie ou thrombopénie (Kardaun et al., 2007 ; Duong et Valeyrie-Allanore, 2010 ; Lebrun-Vignes et al., 2015).

Une autre grille proposée par un groupe japonais associe à ces critères la présence d'une réactivation du virus HHV-6 détecté par PCR dans le sang (Kardaun et al., 2007).

1.5.8. Médicaments responsables

Le DRESS a initialement été rapporté avec la prise d'anti-comitiaux. Les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital, valproate de sodium, lamotrigine), les sulfamides (dapsons, sulfasalazine, salazopirine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline sont les médicaments les plus souvent imputables (Descamps, 2011).

Dans une revue de la littérature réalisée par Cacoub et al., 44 médicaments ont été mis en cause chez 172 patients, dont certains étaient plus fréquemment impliqués : carbamazépine (27%), allopurinol (11%), lamotrigine (6%), phénobarbital (6%), sulfasalazine (6%) (Cacoub et al. 2011).

D'autres médicaments peuvent être en cause : abacavir, β -lactamines, antiinflammatoires non stéroïdiens, valproate de sodium, vancomycine.

1.6. Diagnostic des toxidermies

1.6.1. L'interrogatoire

La première étape du diagnostic d'une allergie médicamenteuse est l'interrogatoire. Il permet au médecin d'établir la probabilité d'une toxidermie médicamenteuse et d'envisager un bilan dermato-allergologique afin de confirmer le diagnostic.

Durant cet interrogatoire, le médecin doit : (Demoly, 2008)

- Réaliser le diagnostic dermatologique clinique avec description précise des lésions cutanées, muqueuses et phanériennes.
- Etablir les antécédents médicaux, chirurgicaux, immuno-allergiques (terrain atopique) et familiaux du patient.
- Etablir la chronologie d'apparition des symptômes : contacts antérieurs avec le médicament en cause, délai d'apparition de l'éruption après la première et la dernière prise, effet de l'arrêt du médicament. Un délai évocateur existe selon le type de réaction allergique rencontré.
- Etablir l'historique et la chronologie de toutes les prises médicamenteuses. Pour chaque médicament, il faut connaître les dates de début et de fin de traitement, la posologie, le nom commercial précis, la forme galénique, le dosage exact ; ceci permettra d'obtenir la composition des médicaments (principe actif et excipients). La chronologie des médicaments est parfois difficile à établir mais primordial.
- Rechercher systématiquement les prises oubliées d'antalgiques, les traitements antigrippaux, les laxatifs, les hypnotiques, les oestroprogestatifs, les herbes médicinales ...
- Interroger le patient sur ses habitudes de vie quotidienne (habitat, profession, loisirs, habitudes vestimentaires et alimentaires, exposition solaire ...) afin d'infirmer un autre type d'allergie ou des réactions croisées.

L'interrogatoire recherche également tout signe de gravité dont la présence doit faire suspecter, rechercher et rapidement traiter un choc anaphylactique, un œdème laryngé, un syndrome de Lyell ou de Stevens-Johnson, ou un syndrome d'hypersensibilité. La présence de ces signes de gravité doit faire réaliser quelques dosages biologiques et arrêter immédiatement le traitement (Demoly, 2008).

Les sociétés européennes de dermatologie, d'allergologie et d'immunologie ont proposé une prise en charge diagnostique standardisée. Un questionnaire a été établi, constituant un outil pratique. Il associe des questions et des enquêtes importantes pour la phase aiguë, ainsi que la phase de rémission. Il met l'accent sur l'état clinique du patient et comprend certains marqueurs biologiques qui présentent un intérêt potentiel dans les toxidermies (Demoly, 1999). (Annexe 1)

1.6.2. Tests cutanés (TC)

L'allergie médicamenteuse est un diagnostic souvent évoqué mais rarement porté avec certitude. A l'inverse, ce diagnostic est parfois porté par excès. Dans tous les cas, un bilan allergologique est indispensable afin de mettre en place les mesures de prévention adéquates. Il permet souvent de trouver l'agent responsable et de proposer des alternatives (Demoly et al., 2002).

Les tests cutanés, véritables outils d'investigation des toxidermies, relèvent encore du domaine de la recherche clinique et doivent être réalisés dans des services de dermatologie allergologique spécialisés. Ils viennent confirmer un diagnostic évoqué par un interrogatoire et un examen clinique très détaillés. Les principaux tests allergologiques utilisés sont :

- les patch-tests pour l'hypersensibilité retardée,
- les prick tests pour l'hypersensibilité immédiate
- les tests intradermiques (IDR) réservés aux explorations médicamenteuses.

Il n'existe pas d'étude démontrant le délai optimal entre l'histoire clinique et l'exploration d'une suspicion d'allergies médicamenteuses par TC. Malgré l'absence de preuve, beaucoup recommandent de faire les tests entre 6 semaines et 6 mois après la rémission de l'allergie médicamenteuse (Co Minh et al., 2005 ; Comte et al. 2012).

1.6.2.1. Recommandations

Le respect des contre-indications des TC garantit la fiabilité de l'enquête allergologique. Il permet d'éviter un grand nombre de faux négatifs et de faux positifs. Les TC doivent être réalisés en dehors de tout traitement par certaines classes médicamenteuses : antihistaminiques, β -bloquants (qui risquent de diminuer l'effet thérapeutique de l'adrénaline injectée en cas de choc anaphylactique pendant les TC), corticoïdes...

Le jour des tests, le patient ne doit pas avoir d'infection, l'exploration des allergies médicamenteuses se faisant, chaque fois que cela est possible, à distance de toute pathologie non contrôlée.

Certains patients sont considérés comme des patients à risque de réactions pendant les TC. Ce sont les sujets ayant eu une réaction clinique sévère, ou une pathologie concomitante : maladie cardiovasculaire, respiratoire, ou un traitement par β -bloquant. Une évaluation des risques et des bénéfices sera effectuée pour décider de l'éventuelle exploration de l'allergie par exemple aux β -lactames dans un tel contexte. On évitera de tester les femmes enceintes, sauf si la situation l'exige (Co Minh et al., 2005).

1.6.2.2. Tests cutanés à réaction retardée : les tests épicutanés ou « patchs tests »

Les patch-tests ont un intérêt dans les réactions médicamenteuses par voie systémique faisant intervenir une hypersensibilité à médiation cellulaire (réaction de type IV selon la classification de Gell et Coombs).

Le principe des patch-tests repose sur la réexposition de la peau à la (aux) molécule(s) que l'on suspecte comme étant cause de l'hypersensibilité. Le produit appliqué pénètre lentement à travers la peau et traverse progressivement les différentes couches épidermiques et le derme où il est pris en charge par le système immunitaire. L'exposition prolongée provoquée par l'occlusion de l'épidermotest permet une excellente expression clinique de l'hypersensibilité retardée cellulaire de type IV.

Les Guidelines recommandent d'effectuer les patch-tests au niveau de la partie supérieure du dos. De ce fait, les bandes de tests sont appliquées et fixées verticalement sur le dos, en rangées parallèles

Le médicament doit être utilisé sous sa forme commercialisée (comprimé pilé, contenu de gélule, solution injectable ou buvable..) tel quel et dilué à 30% dans de l'eau ou dans de la vaseline blanche en fonction de la stabilité du principe actif. La dilution à 30% est la plus haute concentration permettant d'avoir une bonne distribution du médicament dans son véhicule et donc une homogénéisation de la préparation utilisée pour le test (Raison-Peyron, 2009).

Lorsque l'on teste des médicaments purs, la dilution recommandée est de 10% dans la vaseline et dans l'eau. Ces concentrations élevées ont été choisies pour maximiser les résultats de ce test. Cependant, elles augmentent le risque de récurrence de l'éruption.

Lorsque l'on évalue des réactions graves, telles que l'érythème polymorphe, les syndromes de Stevens-Johnson ou de DRESS par exemple, les concentrations doivent être initialement de 0,1%. En cas de réponse négative la concentration est augmentée à 1% et finalement à 10% (Co Minh et al., 2005).

Les patch-tests sont toujours réalisés en association avec 2 témoins négatifs qui sont une cupule vide et une cupule avec l'excipient utilisé dans le but d'éliminer une allergie de contact à l'un des constituants du matériel de test ainsi que 2 patch-tests au Lauryl sulfate de sodium à 0,5 et 0,25 % comme témoin de l'irritabilité de la peau du patient testé.

Les tests doivent être maintenus en place durant au moins 48 heures. La lecture est faite, à 30 minutes après l'ablation du test puis à 48, 72 ou 96 heures, voire à 7 jours en cas de négativité de ces tests et pour les corticoïdes. Il est intéressant de s'assurer que la réaction après 24 heures d'application et la même que celle observée après 72 heures.

Les résultats sont évalués en utilisant la cotation des épidermotests élaborée par l'International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) en 1979 : (Brockow et al., 2002)

(-) : Réaction négative

(+ ?) : Erythème discret : réaction douteuse

(+) : Erythème, infiltration discrète, parfois papules : faible réaction

(++) : Erythème, infiltration, papules et vésicules : réaction importante

(+++) : Erythème intense, infiltration, confluence des vésicules, parfois bulles : réaction très importante ;

(Ir) : Aspect irritatif

(NT) : Non testé

1.6.2.3. Tests cutanés à réaction immédiate

1.6.2.3.1. Les prick-tests

Décrite pour la première fois en 1924 par Lewis et Grant et développée après sa modification par Pepys dans les années 1970, la technique du prick-test est réalisée pour explorer des mécanismes d'hypersensibilité immédiate médiée par les IgE.

Les prick-tests sont à effectuer de préférence sur la partie antérieure de l'avant-bras avec une distance minimale de 2-3 centimètres entre deux tests. Par une petite puncture cutanée le médicament va être emmené dans le derme superficiel au contact des mastocytes.

Ces tests utilisent soit le médicament à l'identique soit ses différents principes actifs et excipients, purs ou dilués.

Il est nécessaire d'effectuer un témoin positif (en général l'histamine ou le phosphate de codéine) et un témoin négatif (liquide de dilution des allergènes). Le témoin positif permet de s'assurer que le patient n'a pas pris de médicament (antihistaminique par exemple) pouvant bloquer les réactions cutanées.

On considèrera le test positif lorsqu'une papule de diamètre supérieur à 3 mm ou d'une papule de la plus de la moitié de celle du témoin positif est observée 20 minutes après la réalisation du prick-test, avec un contrôle retrouvé négatif en parallèle (Co Minh et al., 2005).

1.6.2.3.2. Les intradermo-réactions (IDR)

Décrit par Mantoux, ce test est adapté à la révélation clinique des différents mécanismes d'hypersensibilité tant immédiats, que semi-retardés et retardés. Ils sont réservés à l'exploration des accidents médicamenteux par voie systémique et ne sont pratiqués que par des centres très spécialisés dans l'exploration de ces accidents iatrogènes.

Ces tests nécessitant une stricte surveillance hospitalière, ne sont effectués que si le prick-test est négatif au bout de 20 minutes, et sont contre-indiqués si le patient a précédemment développé un érythème multiforme, un syndrome de Stevens-Johnson ou de Lyell, un DRESS.

L'avantage des IDR par rapport aux tests précédents réside dans leur bonne sensibilité, néanmoins leurs inconvénients est un risque accru de faux positifs et un plus grand risque de réactions systémiques.

Les tests seront effectués à la surface du muscle extenseur du bras avec un faible volume (0,4 mL) provoquant une papule de 4 à 6 mm de diamètre. Le contrôle de ce test sera effectué avec une solution saline. Le premier test est effectué à une dilution de 10^{-4} . Les IDR suivants sont faites de façon croissante en montant d'une dilution à chaque palier allant jusqu'au médicament pur et en respectant un intervalle de 30 minutes.

Les lectures sont effectuées de façon répétée à 30 minutes, 6 heures et 24 heures et de façon également très retardée avec des durées allant de 72 à 96 heures.

Les signes vitaux sont surveillés durant toute la durée du test et pendant les six heures suivantes.

Après lecture à 30 minutes, le test sera à considérer comme positif si une papule supérieure ou égale à 10 mm est observée et mettra en évidence un mécanisme d'hypersensibilité immédiate. En cas de positivité tardive (révélant un mécanisme d'hypersensibilité semi-retardée ou retardée), on appréciera le diamètre de la papule mais également son aspect selon la cotation de l'ICDRG (précédemment décrite pour les patch-tests) (Co Minh et al., 2005).

1.6.2.4. Limites des tests cutanés (Sasseville, 2005)

1.6.2.4.1. Faux négatifs

Un test cutané négatif n'exclut pas la responsabilité du médicament. En effet, différents facteurs peuvent expliquer la négativité d'un test cutané.

- Le médicament peut ne pas avoir atteint en quantité suffisante les cellules immunocompétentes pour provoquer une réponse visible du fait de sa trop faible concentration ou de son véhicule inapproprié.
- Une exposition préalable aux ultraviolets diminue le nombre de cellules de Langerhans et donc la réactivité de la peau.
- Des molécules passent parfois difficilement la barrière épidermique : c'est le cas par exemple des collyres médicamenteux. Il est alors utile d'éliminer quelques couches cellulaires de la couche cornée (en collant et décollant quelques fois sur l'emplacement des tests un sparadrap = stripping).
- Lecture initiale trop précoce.
- Technicité pratiquée dans un intervalle trop court / trop long par rapport à l'évènement cutané.

- La réaction peut avoir été causée par un métabolite du médicament testé, par des interactions médicamenteuses ou par des effets toxiques non immunologiques.
- Patient sous antihistaminiques ou corticoïdes.

1.6.2.4.2. Faux positifs

Certaines conditions peuvent fausser la positivité d'un test cutané.

- Réaction d'irritation qui peut être due aux propriétés irritantes des allergènes et / ou à l'occlusion prolongée nécessaire lors des patch tests.
- Substances histaminolibératrices.
- Médicaments contenant du lauryl sulfate de sodium, misoprostol, colchicine (lors de patch tests).
- Réaction peut être due à une sensibilisation de contact à un ingrédient de l'excipient.
- Facteur psychologique.

1.6.3. Test de provocation orale (TPO)

Lorsque le médicament n'est pas disponible sous une forme réactive, c'est-à-dire que seuls ses dérivés métaboliques sont immunogènes ou lorsque les tests cutanés sont négatifs ou ne peuvent pas être pratiqués, seuls les tests de provocation permettent de poser le diagnostic.

Ce test a une grande sensibilité mais en raison des risques encourus, il n'est réalisé qu'après avoir estimé le rapport bénéfice/risque du patient et ne devrait pas être réalisé si le médicament responsable est peu utilisé, si les alternatives thérapeutiques à ce traitement sont nombreuses ou lorsque la réaction a été grave (décollements cutanés, atteintes muqueuses faisant suspecter une dermatose bulleuse, érythème maculopapuleux extensif avec fièvre élevée, hyper-éosinophilie, cytolysé hépatique faisant suspecter une atteinte sévère de type DRESS, pustulose exanthématique aiguë généralisée et toute atteinte d'organes, vascularite) (Demoly et al., 2003).

Le test de provocation ne peut être réalisé qu'en milieu hospitalier, afin d'être encadré par du personnel médical et paramédical spécialisé.

Le TPO est effectué à distance de l'évènement et utilise le même médicament et la même voie d'administration que la prise inaugurale. Bien qu'il soit recommandé de réadministrer le médicament par la même voie d'administration que la prise inaugurale, la voie orale reste tout

de même la voie privilégiée si elle existe lors d'une réaction à une injection. Ceci est dû au fait que l'absorption est plus lente et par conséquent l'apparition des effets indésirables peut être pris en charge plus tôt que lors d'un test de provocation par voie parentérale.

La dose initiale administrée dépend du type de la réaction précédente. En cas de réaction d'hypersensibilité immédiate, la dose initiale administrée sera comprise entre 1 : 10000 et 1 : 10 de la dose thérapeutique alors que lors de réaction d'hypersensibilité retardée, la dose initiale ne devra pas être supérieure à 1 : 100 de la dose thérapeutique. L'intervalle entre deux doses à respecter est de 30 minutes mais ce délai peut varier (médicament, situations particulières).

Un test de provocation orale est dit positif lorsque les symptômes initiaux réapparaissent (Aberer et al., 2003).

Une interprétation des résultats a été élaborée et considérée dans les guidelines. (Table 1.5.4)¹

Tableau 1 - Critères d'évaluation des résultats des TPO (d'après Aberer et al., 2003)

Symptômes / Réactions	Evaluation				
	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Réaction identique	Oui	Oui	Oui	Non	Non
Augmentation de l'étendue et de la sévérité	Oui	Non	Non	-	-
Diminution du délai					
Sévérité, localisation, délai Identiques	-	Oui	Non	-	-
Prédisposition	-	-	-	Oui	Non
Interprétation	P3	P2	P1	S	N

P3 : Positivité forte ; P2 : Positivité modérée ; P1 : Positivité faible ; S : Positivité suggestive mais non concluante ; N : Positivité exclue

1.6.4. Tests biologiques

Un bilan biologique est indispensable à la prise en charge d'une toxidermie et sera adapté à chaque type de toxidermie. Il comprend une numération formule sanguine, la mesure de la vitesse de sédimentation, le dosage des phosphatases alcalines, des transaminases, de la bilirubine, de l'urée et de la créatinine. Certaines virologies seront recherchées du fait de leur intérêt dans certaines toxidermies.

La place des tests biologiques dans la démarche diagnostique de l'allergie médicamenteuse reste encore à définir. Peu ont été validés et leur reproductibilité et leurs valeurs prédictives doivent encore être établies.

Les tests biologiques à disposition orientant vers un mécanisme IgE-dépendant sont :

- La recherche d'IgE spécifique ou radioallergosorbent technique RAST
- Les tests d'histaminolibération sur sang total en présence de médicaments : ces tests sont bien corrélés avec les tests cutanés et les IgE spécifiques pour l'allergie aux curares, mais ne sont pas assez sensibles pour les autres médicaments.
- Le dosage de tryptase, enzyme libérée par les mastocytes beaucoup plus stable que l'histamine, peut être pratiqué pour confirmer une dégranulation mastocytaire dans le cadre d'une réaction d'hypersensibilité de type I. Cependant un prélèvement doit avoir été effectué dans les six heures suivant la réaction.
- Les tests de dégranulation des basophiles ne sont pas assez fiables compte tenu du faible nombre de basophiles circulants.
- Les tests de libération des sulfidoleucotriènes restent à valider.

Le test référent pour les réactions d'hypersensibilités de type IV est le test de transformation lymphoblastique ou test d'activation lymphocytaire en présence du médicament, mesurée par l'incorporation de thymidine tritiée. Il permet d'identifier une réponse spécifique des lymphocytes T à un antigène donné par mesure de leur prolifération *in vitro* en réponse à une stimulation antigénique. Il est très peu réalisé en routine car sa réalisation pratique est difficile (Demoly et al. 2002).

Le résultat des explorations biologiques doit être interprété avec prudence : un test négatif n'exclut pas la responsabilité d'un médicament tandis qu'un test positif montre une sensibilisation à la substance mais ne fait pas la preuve de sa responsabilité. Elles permettent parfois d'apprécier la gravité de la réaction, d'orienter vers un mécanisme immuno-pathogénique mais très rarement d'identifier le médicament responsable (Demoly et al., 2007).

CHAPITRE II : ENQUETE DESCRIPTIVE UNI-CENTRIQUE

2. ETUDE DESCRIPTIVE UNI-CENTRIQUE :

2.1. Background

Le « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » (DRESS) justifie une surveillance prolongée. Une vigilance particulière s'impose lors de l'introduction de nouveaux traitements. Des récurrences cutanées sont possibles à l'introduction de molécules de nature biochimique apparentée (réactivité croisée) mais également à l'introduction de molécules de nature biochimique non apparentée, illustrant la singularité des mécanismes pathogéniques du DRESS en comparaison des autres toxidermies (Chebbi et al., 2014).

2.2. Objectifs

Objectif principal

Caractériser le profil et la fréquence des récurrences cutanées chez les patients précédemment atteint de DRESS.

Objectif secondaire

Caractériser le profil des patients atteints de DRESS.

2.3. Patient et Méthode

Il s'agit d'une étude descriptive uni-centrique rétrospective portant sur des observations de pharmacovigilance de DRESS.

2.3.1. Patients

Recueil des données - Critères d'inclusion

Les données ont été extraites de la base de données de pharmacovigilance de Haute Normandie détenue par le Centre Régional de Pharmacovigilance et d'information sur le médicament de Rouen ; localisé au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, sur le site de l'hôpital de Charles Nicolle ; et sur une période de 15 ans (Janvier 1995 - Décembre 2010). Les cas patients ont été récupérés à l'aide des mots-clés suivants : DRESS, hyperéosinophilie, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse.

Critères de non-inclusion

Les dossiers médicaux des cas sélectionnés qui n'ont pu être obtenus auprès des archives des hôpitaux de Haute Normandie ont été exclus de l'analyse.

2.3.2. Méthode

Pour chaque cas extrait de la base de données de pharmacovigilance, nous avons eu accès au dossier médical du patient.

La consultation des dossiers médicaux, réalisée de manière rétrospective, nous a permis de répartir les dossiers en deux catégories :

- dossiers retenus pour l'analyse : correspondant aux dossiers médicaux des patients ayant au moins un épisode d'éruption cutanée après l'épisode de DRESS,
- dossiers non retenus pour l'analyse : correspondant aux dossiers médicaux des patients pour lesquels aucune notion d'éruption cutanée après l'épisode de DRESS n'est mentionnée.

L'analyse approfondie des dossiers retenus a permis de recueillir les données suivantes:

- caractéristiques du patient
 - date de naissance
 - sexe
 - antécédents personnels et plus précisément antécédents d'allergie médicamenteuse
- histoire du DRESS
 - date de survenue
 - signes cliniques et biopsie cutanée, si disponible. Les critères relevés sont : présence de fièvre, une atteinte cutanée, un œdème de la face, une atteinte viscérale, une hyperéosinophilie, une ou des adénopathie(s)
 - médicament(s) suspect(s)
 - délai d'apparition
 - traitement
 - évolution et délai de régression
- histoire de la récurrence
 - date de survenue

- signes cliniques et biopsie cutanée, si disponible
- médicament(s) suspect(s)
- délai d'apparition après l'épisode initial de DRESS
- délai d'apparition après l'introduction du ou des médicament(s) suspect(s)
- traitement
- évolution et délai de régression

Notre étude étant rétrospective, certaines données n'ont pu être exploitées et n'ont donc pas été retenues.

L'analyse approfondie de chaque dossier, nous a également permis d'attribuer un score de diagnostic de DRESS. Le diagnostic de DRESS a été établi selon les critères proposés par Kardaun et al. Ces critères incluent un exanthème associé à un œdème du visage, une atteinte viscérale (atteinte hépatique, pneumopathie interstitielle, néphrite interstitielle, insuffisance cardiaque...) et des anomalies hématologiques notamment l'hyperéosinophilie et/ou la présence de lymphocytes atypiques (Kardaun et al., 2007).

Ce score permet en fonction de différents critères, d'établir un score final compris entre -4 et 9. En fonction du score final, 4 niveaux de DRESS ont été définis : exclu, possible, probable et certain. Seront retenus pour notre étude, uniquement les cas avec un score final permettant de définir le DRESS comme probable ou certain.

Analyse statistique

L'analyse des données a consisté en une analyse descriptive des données cliniques recueillies. A l'aide du logiciel Microsoft Office Excel 2007, nous avons conçu un tableau regroupant toutes ces données, ainsi nous avons obtenu une base de données informatisée, simple, qui a permis d'une part l'indexation de tous nos dossiers par numéro et d'autre part un travail de statistique simple et précis. (Annexe 2)

Les données quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm écart type et les données qualitatives en nombre et pourcentage.

Les normes biologiques variant d'un laboratoire à un autre, le document de Kratz a été utilisé comme référence (Kratz et al., 2004).

Tableau 2 - Score de diagnostic de DRESS (d'après Kardaun et al., 2007)

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/I	Oui			-1	0
Adénopathies		Non/I	Yes		0	1
Eosinophilie		Non/I			0	2
Taux d'éosinophiles			$0,7-1.499. 10^9.L^{-1}$	$\geq 1,5.10^9.L^{-1}$		
Taux d'éosinophiles, si leucocytes $< 4,0.10^9.L^{-1}$			10 – 19,9%	$\geq 20\%$		
Lymphocytes atypiques		Non/I	Oui		0	1
Atteinte cutanée					-2	2
Eruption cutanée étendue (% surface cutanée)		Non/I	$>50\%$			
Eruption cutanée suggérant un DRESS	Non	I	Oui			
Biopsie suggérant un DRESS	Non	Oui/I				
Atteinte viscérale*					0	2
Foie		Non/I	Oui			
Reins		Non/I	Oui			
Poumon		Non/I	Oui			
Muscle / Cœur		Non/I	Oui			
Pancréas		Non/I	Oui			
Autres organes		Non/I	Oui			
Guérison ≥ 15 jours	Non/I	Oui			-1	0
Evaluation des autres causes						
Anticorps antinucléaire						
Hémoculture						
Sérologies HVA/HVB/HVC, Chlamydia / mycoplasme						
Si aucune sérologie positive et ≥ 3 parmi celles citées ci-dessus négatives			Yes		0	1
Score final					-4	9

I : Inconnu / Inclassifiable

* : après exclusion des autres explications ; 1 : atteinte d'un organe ; 2 : atteinte de deux organes et plus.

HVA : hépatite A ; HVB : hépatite B ; HVC : hépatite C

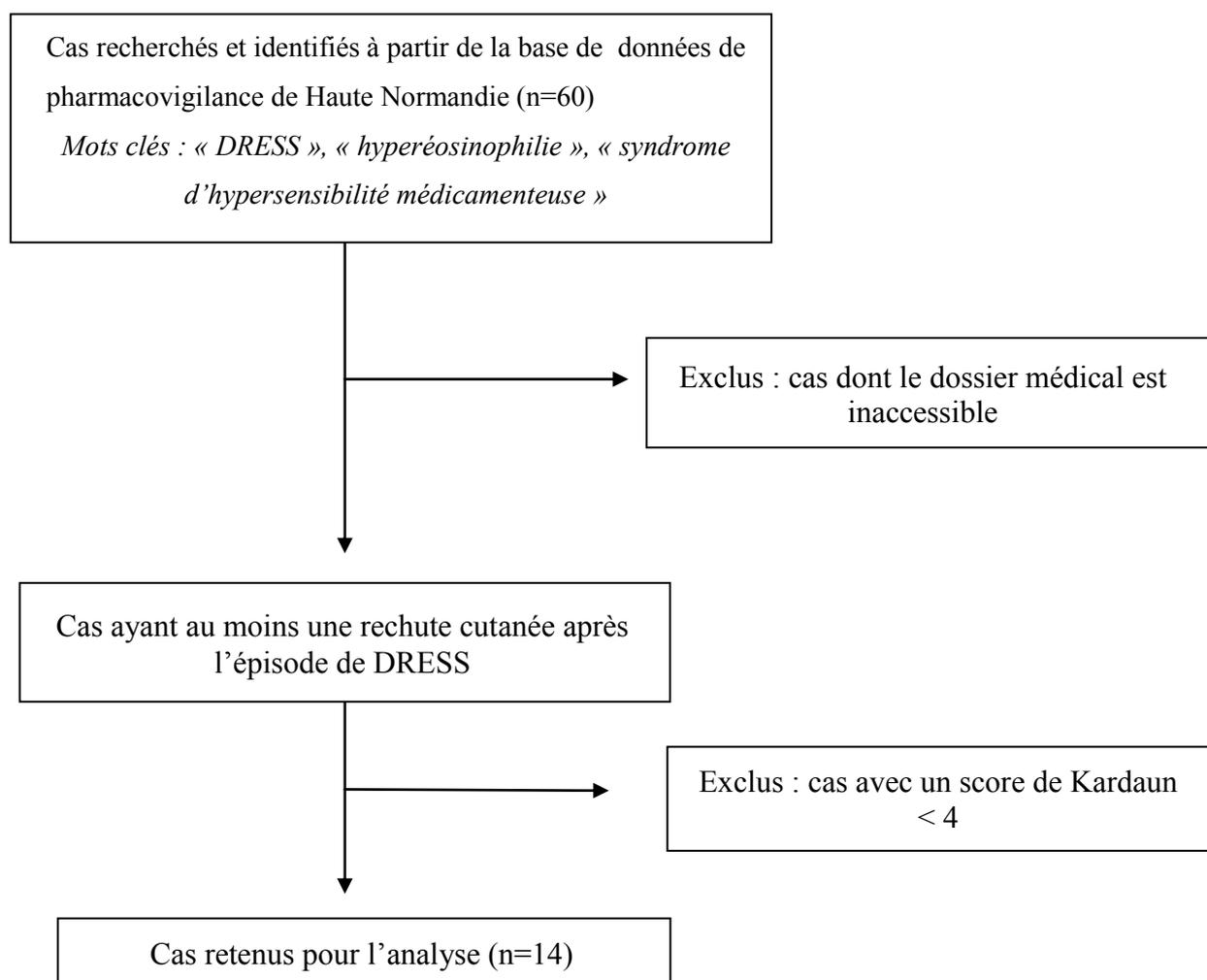
**Tableau 3 - Interprétation du score de diagnostic de DRESS
(d'après Kardaun et al. 2007)**

Score final	Diagnostic
< 2	DRESS exclu
entre 2 et 3	DRESS possible
entre 4 et 5	DRESS probable
> 5	DRESS certain

2.4. Résultats

Soixante dossiers médicaux de DRESS furent consultés suite à la recherche dans la base de données de pharmacovigilance. Parmi eux, 14 (23%) ont été retenus et sont répertoriés dans l'Annexe 2 (i.e. patients ayant eu une réaction cutanée après l'épisode de DRESS). Toute l'analyse descriptive qui suit se fera sur ces 14 cas.

Flow chart :

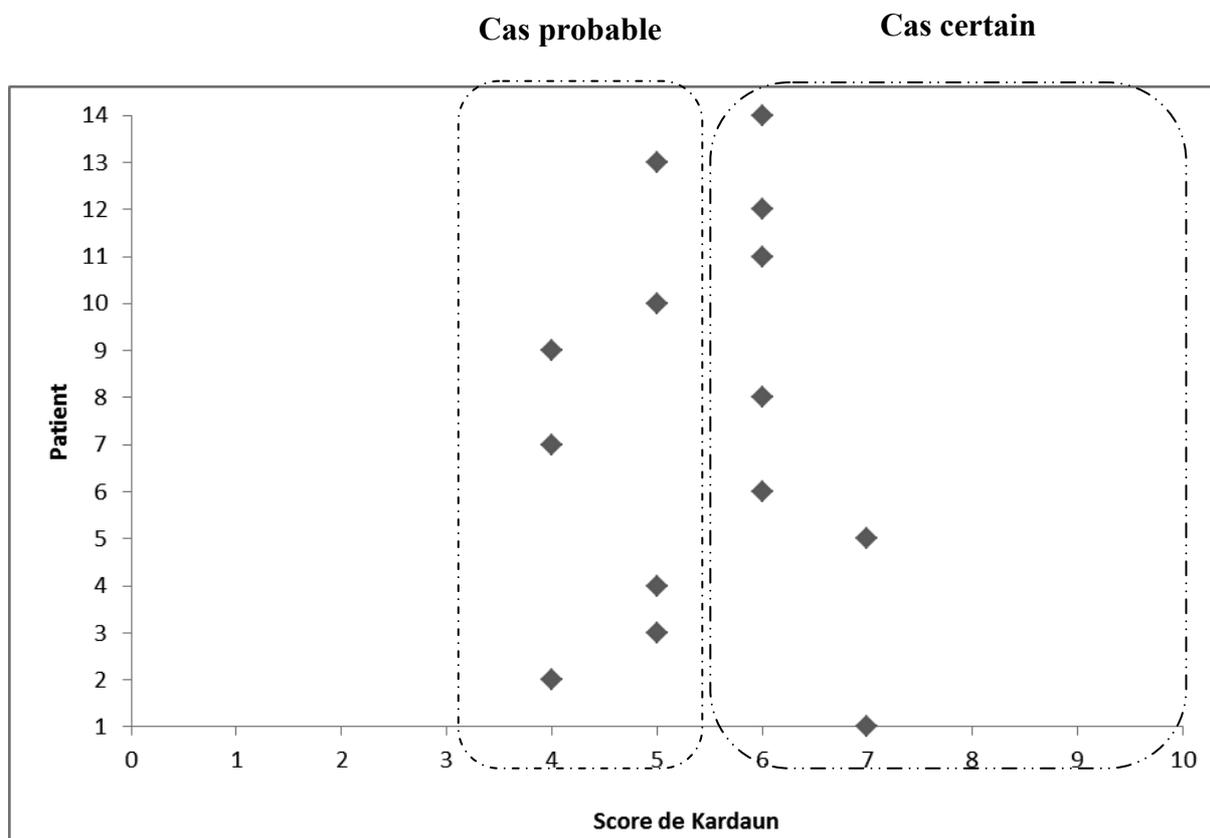


2.4.1. Diagnostic de DRESS

Parmi les 14 dossiers retenus, 7 cas (50%) sont des cas probables de DRESS et 7 cas (50%) sont des cas certains de DRESS.

La répartition des cas en fonction de leur score de Kardaun est donnée dans la Figure 5.

Figure 5 - Répartition des cas selon le score de Kardaun



2.4.2. Caractéristiques de la population

2.4.2.1. Sexe

Notre population se répartit en 7 femmes (50%) et 7 hommes (50%). Le sexe ratio homme / femme est donc de 1:1.

Le plus jeune patient est une jeune fille âgée de 13 ans et le patient le plus âgé est une femme de 77 ans.

2.4.2.2. Âge

La répartition de l'âge des femmes se situe entre 13 et 77 ans, avec une médiane de 45 ans. Celle des hommes se situe entre 16 et 73 ans, avec une médiane de 70 ans.

La moyenne d'âge est donc de 51,8 ans [min 13 ; max 77].

2.4.2.3. Antécédent d'allergie médicamenteuse

Des antécédents d'allergies médicamenteuses étaient rapportés chez 3 des 14 patients (21,4%). Deux patients étaient allergiques aux pénicillines [#6 et #8] et un patient était allergique aux pénicillines et aux produits de contraste iodés [#13].

2.4.3. DRESS

2.4.3.1. Manifestations cliniques

L'examen clinique des patients retrouvait une fièvre (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) associée à une éruption cutanée chez 13 patients (93%) ; la notion d'épisode fébrile était non disponible chez un patient.

Les lésions cutanées étaient à type de rash maculopapuleux chez 3 patients, dermatite exfoliative chez 3 patients, érythrodermie accompagnée de pustules chez 2 patients, érythrodermie associé à un purpura chez 1 patient, érythrodermie avec des bulles chez 1 patient et érythrodermie chez 4 patients.

Un œdème de la face était présent chez 9 patients (69% ; parmi les cas renseignés). Dans un cas, cette information n'était pas précisée dans le dossier médical du patient.

Des adénopathies périphériques ont été notées chez 9 patients (90% ; parmi les cas renseignés). Dans quatre cas, cette information n'était pas précisée dans le dossier médical des patients.

La notion concernant une potentielle atteinte des muqueuses n'a pas été retrouvée dans les dossiers médicaux de nos patients.

2.4.3.2. Signes biologiques et examen anatomopathologique

Les examens biologiques ont montré une anomalie de la numération de la formule sanguine chez tous nos patients avec :

- une élévation des taux plasmatiques des leucocytes (i.e. hyperleucocytose) dans 7 cas, avec un nombre moyen de globules blancs de $21,3 \pm 9,4$ G/L ; parmi les valeurs connues [min : 13,1 G/L ; max : 35,9 G/L],
- une augmentation des polynucléaires éosinophiles circulants (i.e. hyperéosinophilie) chez 12 patients, avec un nombre moyen de polynucléaires éosinophiles de $6,1 \pm 5,9$ G/L [min : 1,53 G/L ; max : 17,5 G/L],
- une augmentation des lymphocytes circulants (i.e. hyperlymphocytose) dans 3 cas avec le taux disponible chez deux des trois patients à 26 G/L et à 5,8 G/L,
- une augmentation des monocytes circulants (i.e. monocytose) chez 1 patient (valeur non spécifiée).

2.4.3.2.1. Atteintes viscérales

Au moins une atteinte viscérale était observée chez 13 des 14 patients de notre étude (93%). Les atteintes viscérales les plus fréquemment rencontrées étaient l'atteinte hépatique (n=9) et l'atteinte rénale (n=9).

2.4.3.2.1.1. Hépatique

Neuf patients de notre étude (soit 64%) ont eu une atteinte hépatique.

Une élévation isolée des taux plasmatiques des transaminases hépatiques [i.e. Aspartate Amino Transférase (ASAT) et Alanine Amino Transférase (ALAT)] était observée chez 4 patients (45%). Ces taux étaient de 2 à 17 fois à la limite supérieure de la normale [LSN] (moyenne de 6,3 LSN pour ALAT et de 3,4 LSN pour ASAT).

Chez les 5 autres patients, ont été reportés :

- une élévation des taux plasmatiques des transaminases hépatiques (10 LSN) associée à une élévation des taux plasmatiques de la phosphatase alcaline [PAL] (2 LSN), dans 1 cas,
- une élévation des taux plasmatiques de la PAL a été observée (1154 IU/L soit 9,6 LSN) associée à une élévation des taux plasmatiques de la bilirubine (196 $\mu\text{mol/L}$ soit

11,5 LSN) et une élévation des taux plasmatiques des gamma-glutamyltransférases [GGT] à 3 fois la normale dans 1 cas,

- chez 1 patient, les perturbations du bilan hépatique i.e. : une élévation des taux plasmatiques des transaminases hépatiques (617 IU/L soit 17,6 LSN pour ASAT et 371 IU/L soit 10,6 LSN pour ALAT) accompagnée d'une élévation des taux plasmatiques de la PAL (263 UI/L soit 2,2 LSN), d'une élévation des taux plasmatiques des GGT (617 IU/L soit 6,6 LSN), d'une diminution du taux de prothrombine (TP) à 46% (valeur usuelle 70 - 100%), évocatrice d'une insuffisance hépatocellulaire (absence de prise d'anti-vitamines K),
- chez les 2 derniers patients, une cholestase a été rapportée chez 1 patient et une hépatite cholestatique avec un TP à 60% chez le dernier sans aucune valeur biologiques venant supporter ces deux diagnostics.

2.4.3.2.1.2. Rénale

Une atteinte rénale a été objectivée chez 9 patients (soit 64%). Une élévation des taux plasmatiques de créatinine a été observée chez 8 patients, avec une créatininémie moyenne à 200,1 $\mu\text{mol/L}$ (de 133 à 277 $\mu\text{mol/L}$) soit 1,5 LSN. Aucune valeur biologique rénale n'a été rapportée chez un patient mais le diagnostic de syndrome néphrotique a été posé.

Un patient ayant une créatinine sanguine à 147 $\mu\text{mol/L}$ (soit 1,1 LSN) avait aussi une élévation du taux plasmatique d'urée à 18,5 mmol/L (soit 2,2 LSN).

2.4.3.2.1.3. Pulmonaire

Une atteinte pulmonaire a été observée chez 5 patients (soit 36%). La radiographie du thorax a révélé un infiltrat réticulo-nodulaire évoquant un syndrome interstitiel pulmonaire chez 3 patients. Chez les 2 patients restants, il est rapporté une pneumopathie dans le premier cas et un coma hypercapnique faisant suite à une insuffisance de la ventilation pulmonaire chez le dernier patient.

2.4.3.2.1.4. Biopsie cutanée

Parmi les informations disponibles, une biopsie cutanée avait été pratiquée chez 7 des 14 patients (50%). Les résultats des biopsies cutanées effectuées chez ces 7 patients ont tous été en faveur d'une toxidermie avec le diagnostic de DRESS posé chez 3 patients (43%).

2.4.3.3. Eléments chronologiques

Le délai de survenue des premiers symptômes du DRESS a varié de 5 jours à 6 semaines après l'introduction du ou des médicament(s) incriminé(s), soit un délai médian et moyen entre l'introduction du médicament incriminé et l'apparition des premiers signes de 22 jours et de 24 ± 12 jours, respectivement.

Dans tous les cas, sauf chez un patient dont l'information était inconnue, l'évolution était favorable dans un délai au moins supérieur à 15 jours suivant l'interruption de la prise du ou des médicament(s) suspecté(s).

Aucun décès n'a été observé.

2.4.3.4. Médicaments incriminés

La responsabilité d'un seul médicament était retenue chez 11 patients. Plusieurs médicaments ont été mis en cause chez 3 patients (patients #5, #12 et #13). Parmi ces trois derniers patients, 2 molécules sont suspectées dans 2 cas alors que 4 molécules sont suspectées dans le dernier cas.

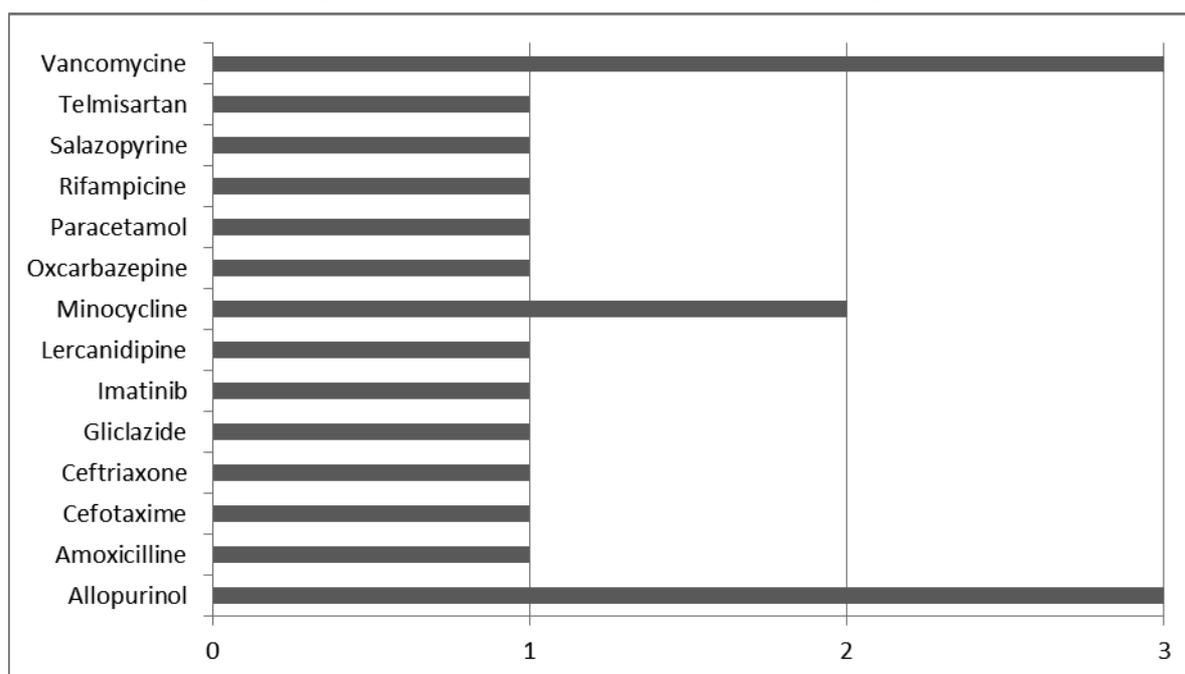
Au total, 19 médicaments sont suspectés dans la survenue de l'épisode initial de DRESS dont 14 principes actifs. Les médicaments incriminés étant divers, leur répartition par classe thérapeutique et par dénomination commune internationale (DCI) est présentée dans le Tableau 4 et la Figure 6, respectivement.

Les médicaments les plus fréquemment incriminés dans notre étude sont : la vancomycine (n= 3), l'allopurinol (n=3) et la minocycline (n=2).

Tableau 4 - Répartition par classe thérapeutique des médicaments suspectés dans l'épisode initial de DRESS

Classe thérapeutique		Répartition
Antibiotiques	n(%)	8 (42,0)
Hypouricémiant	n(%)	3 (15,7)
Antihypertenseurs	n(%)	2 (10,5)
Antinéoplasiques	n(%)	1 (5,3)
Antiépileptiques	n(%)	1 (5,3)
Hypoglycémiant	n(%)	1 (5,3)
Antipyrétiques	n(%)	1 (5,3)
Antituberculeux	n(%)	1 (5,3)
Antiinflammatoires	n(%)	1 (5,3)

Figure 6 - Répartition par DCI des médicaments suspectés dans l'épisode initial de DRESS



2.4.3.5. Traitement

Sur le plan thérapeutique, la prise en charge se basait principalement sur un traitement symptomatique à base d'une corticothérapie systémique (i.e. voie orale ou parentérale) ou locale pouvant être associée à un traitement antihistaminique.

2.4.3.6. Tests cutanés

Aucune notion de tests cutanés après l'épisode initial de DRESS a été retrouvée dans les 14 dossiers médicaux.

2.4.4. Récidive

Après l'épisode initial de DRESS, les patients ont été confrontés à une ou plusieurs récurrence(s). Au total, 22 récurrences cutanées se sont produites chez nos 14 patients. Huit patients avaient une seule récurrence alors que plusieurs récurrences ont été notées chez 6 patients (2 récurrences chez 4 patients et 3 récurrences chez 2 patients).

2.4.4.1. Manifestations cliniques

La description des manifestations cliniques est détaillée en fonction du nombre de récurrence.

L'examen clinique des patients ayant eu une seule récurrence (n=8) retrouvait une fièvre (température $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) associée à une éruption cutanée chez 3 patients (37%).

L'examen cutané retrouvait un exanthème maculopapuleux chez 4 patients, une érythrodermie chez 2 patients, un rash associé à des pustules chez 1 patient et un érythème du visage et du décolleté chez 1 patient. Des adénopathies étaient retrouvées chez 3 patients (information non précisée dans 1 cas). Un œdème de la face était présent chez un patient.

L'examen clinique des 4 patients ayant eu 2 récurrences retrouvait :

- Une éruption eczématiforme accompagnée d'adénopathies lors de la 1^{ère} récurrence et un exanthème maculopapuleux associé à de la fièvre et des adénopathies lors de la 2^{ème} récurrence,
- Un exanthème maculopapuleux étendu à plus de 50% de la surface corporelle lors de la 1^{ère} récurrence et une dermatite urticariforme discrète eczématiforme lors de la 2^{ème} récurrence,
- Une récurrence plus sévère de la manifestation cutanée initiale (lors du DRESS ; rash maculopapuleux) associée à un œdème de la face lors de la 1^{ère} et 2^{ème} récurrence,
- Un exanthème maculopapuleux associé à un œdème de la face et à une fièvre lors de la 1^{ère} récurrence et une érythrodermie avec atteinte des muqueuses lors de la 2^{ème} récurrence.

L'examen clinique des 2 patients ayant eu 3 récurrences retrouvait :

- Une érythrodermie avec desquamation des membres supérieurs et du décolleté associé à de la fièvre, un œdème de la face et des adénopathies lors de la 1^{ère} récurrence ; une

érythrodermie pustuleuse non prurigineuse avec de la fièvre et des adénopathies lors de la 2^{ème} récurrence et 3^{ème} récurrence,

- Un exanthème maculopapuleux lors des 3 récurrences (absence de fièvre, œdème de la face et d'adénopathies).

2.4.4.2. Atteintes viscérales

Parmi notre série de 14 patients, leurs récurrences avaient été accompagnées d'atteintes viscérales chez trois d'entre eux (21%). Les atteintes viscérales étaient à type d'atteinte rénale chez deux patients (insuffisance rénale aiguë) et d'atteinte de la rate (splénomégalie) chez un patient.

2.4.4.3. Anomalies biologiques associées observées

Les examens biologiques ont montré une augmentation du nombre de polynucléaires éosinophiles circulants chez 7 de nos patients avec un nombre moyen de polynucléaires éosinophiles circulants de $3 \pm 1,4$ G/L [min : 0,9 G/L ; max : 4 G/L]. A noter que chez le patient #8, une augmentation des polynucléaires éosinophiles a été observée dans 2 de ses récurrences avec un nombre total de récurrences de 3.

Chez deux patients, une insuffisance rénale aiguë était observée avec une valeur de la créatininémie de 314 $\mu\text{mol/L}$ (soit 2,4 LSN) associée à un taux plasmatique d'urée à 19,3 mmol/L (soit 2,3 LSN) chez le patient #8 et une valeur de la créatininémie de 263 $\mu\text{mol/L}$ (soit 2,0 LSN) chez le patient #13.

2.4.4.4. Eléments chronologiques

Le délai d'apparition des récurrences après l'épisode initial de DRESS était compris entre 2 jours et 49 mois avec un délai médian de 4,5 mois.

Le délai de survenue des récurrences entre l'introduction des médicaments incriminés et les lésions cutanées, signes de récurrence, a varié de 1 à 90 jours ; soit un délai médian et moyen de 3 jours et de 11 ± 23 jours, respectivement.

Dans tous les cas, sauf chez un patient dont l'information était inconnue, l'évolution était favorable dans un délai au moins supérieur à 15 jours suivant l'interruption de la prise du ou des médicament(s) suspecté(s).

Aucun décès n'a été observé.

2.4.4.5. Médicaments incriminés

Au cours des 22 récurrences chez les 14 patients de notre série, 23 médicaments ont été retenus. Chez un patient, une de ses récurrences n'était pas imputée à un médicament mais à une diminution de la corticothérapie initialement introduite comme traitement symptomatique de l'épisode initial de DRESS (patient #5).

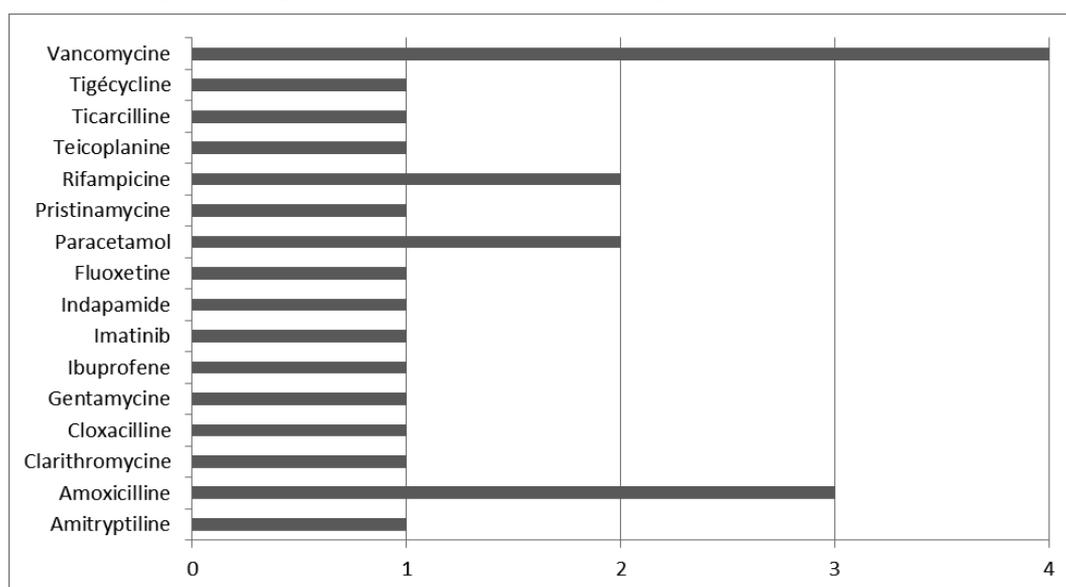
Les médicaments les plus fréquemment incriminés dans la survenue de récurrence sont : la vancomycine (n= 4) et l'amoxicilline (n=3). Les médicaments incriminés étant divers, leur répartition par classe thérapeutique et par DCI est présentée dans le Tableau 5 et la Figure 7, respectivement.

Tableau 5 - Répartition par classe thérapeutique des médicaments incriminés dans la survenue de récurrence

Classe thérapeutique	n(%)	Répartition
Antibiotiques	n(%)	14 (61,0)
Antidépresseurs	n(%)	2 (8,7)
Antituberculeux	n(%)	2 (8,7)
Antipyrétiques	n(%)	2 (8,7)
Antihypertenseurs	n(%)	1 (4,3)
Antinéoplasiques	n(%)	1 (4,3)
AINS	n(%)	1 (4,3)

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

Figure 7 - Répartition par DCI des médicaments suspectés dans la survenue de récurrence



La répartition des médicaments incriminés dans l'épisode initial de DRESS ainsi que dans la ou les récurrence(s) et par patient est présentée dans le Tableau 6.

Tableau 6 - Répartition par patient des médicaments incriminés dans l'épisode initial de DRESS et dans la ou les récurrence(s)

Episode Patient	DRESS	Récurrence n° 1	Récurrence n°2	Récurrence n°3
#1	Minocycline	Paracétamol	Paracétamol	-
#2	Oxcarbapénème	Amoxicilline	-	-
#3	Salazopyrine	Amoxicilline	-	-
#4	Vancomycine	Amitriptyline	-	-
#5	Allopurinol/Ceftriaxone/ Lercanidipine/Gliclazide	Tygecycline	Diminution de la corticothérapie	-
#6	Cefotaxime	Vancomycine	Teicoplanine	-
#7	Paracétamol	Cloxacilline + Gentamycine	Pristinamycine	-
#8	Allopurinol	Ticarcilline	Vancomycine	Vancomycine
#9	Rifampicine	Rifampicine	Clarithromycine	Rifampicine
#10	Minocycline	Fluoxétine Ibuprofène	-	-
#11	Vancomycine	Amoxicilline	-	-
#12	Amoxicilline/Telmisartan	Indapamide	-	-
13	Vancomycine	Vancomycine	-	-
#14	Imatinib/Allopurinol	Imatinib	-	-

2.4.4.6. Traitement

La prise en charge thérapeutique reposait principalement par l'éviction du médicament incriminé et par l'instauration d'une corticothérapie par voie orale ou locale.

2.4.4.7. Tests cutanés médicamenteux

Des tests cutanés ont été réalisés chez un seul patient (7%) [patient #2] sous la forme de patch-tests et de tests intradermiques. Les TCs ont été effectués 6 mois après la réaction cutanée. Ils se sont révélés négatifs, cependant, par mesure de précaution, le médecin a recommandé au patient une éviction totale du médicament incriminé.

2.5. Discussion

Dans cette étude, le diagnostic de DRESS a été évoqué devant une sémiologie répondant aux critères diagnostiques proposés par Kardaun et al. (Kardaun et al, 2007). Dans notre série, l'incidence est de 0,93 cas / an étudiée sur une période de 15 ans.

Cette série n'a pas montré de lien entre le sexe et la survenue de DRESS puisque le sexe ratio homme/femme est de 1:1. De plus, il n'a pas été démontré de lien entre la survenue de toxidermie, en l'occurrence dans cette série de DRESS, et les âges extrêmes puisque notre population est assez hétérogène avec un moyenne d'âge de 51,8 années.

2.5.1. DRESS

L'éruption cutanée, observée chez tous nos patients est le signe clinique le plus fréquent. Dans notre étude, il s'agit le plus souvent d'une érythrodermie ou encore d'un rash maculopapuleux difficilement distinguable d'une toxidermie bénigne comme décrit dans la littérature. On peut observer des lésions bulleuses, pustuleuses ou un purpura chez 29% de nos patients.

La fièvre présente chez 93% de nos patients coïncide le plus souvent avec l'éruption cutanée. L'association d'un œdème de la face, notée chez 9 de nos patients est évocatrice. Les adénopathies périphériques sont habituellement retrouvées au cours du DRESS : 30 à 80% des cas dans la littérature, 90% des cas dans notre étude, parmi les cas renseignés.

Aucune atteinte des muqueuses n'a été observée durant cette étude, cependant cette atteinte est plus rare, constatée dans moins de 10% des cas ; et n'est pas toujours recherchée.

Sur le plan biologique, des anomalies de la numération de la formule sanguine sont retrouvées. Elles comprennent classiquement une hyperleucocytose et une hyperéosinophilie caractéristique du syndrome, présente chez 86% de nos patients.

L'atteinte multiviscérale distingue le DRESS des réactions cutanées médicamenteuses communes et le classe dans la catégorie des réactions cutanées médicamenteuses graves avec une mortalité globale évaluée à 10% par défaillance viscérale ou multiviscérale. Les atteintes viscérales, signe de gravité de ce syndrome, sont dominées dans 80% des cas par les hépatites cytolytiques et/ou cholestatiques. (64% dans notre étude).

La cytolysse retrouvée peut être intense avec des chiffres de transaminases atteignant 10 à 20 fois la normale (Chebbi et al., 2014). Il existe différents grades de cytolysse selon l'intensité de la cytolysse d'après l'échelle du AIDS Clinical Trial Group scale of liver toxicity (Nunez et Soriano, 2005). Selon cette échelle, les malades ayant des transaminases normales avant l'introduction du traitement développent une hépatite médicamenteuse quand les ASAT ou les ALAT augmentent. En fonction de l'élévation des ASAT et ASAT on peut retrouver 4 grades :

- Grade 1 : élévation des ASAT/ALAT < 2,4 LSN.
- Grade 2 : $2,5 < \text{ASAT/ALAT} < 4,9$ LSN.
- Grade 3 : $5 < \text{ASAT/ALAT} < 9,9$ LSN.
- Grade 4 : élévation des ASAT/ALAT ≥ 10 LSN.

Dans notre série, parmi les patients pour lesquels les valeurs des transaminases sont connues (n=6), les cytolyses sont de grade 4 chez 3 patients, de grade 2 chez 2 patients et de grade 1 chez 1 patient.

Une détérioration de la fonction hépatique avec baisse du taux de prothrombine signe une forme grave, parfois mortelle (Chebbi et al., 2014). Dans notre étude, une diminution du taux de prothrombine est rapportée chez deux patients (TP à 60% et 46%) avec une évolution favorable dans les deux cas.

Une néphrite interstitielle est l'atteinte rénale caractéristique du DRESS. Elle évolue vers l'insuffisance rénale aiguë dans un tiers des cas (1 cas dans notre série). L'atteinte respiratoire à type de pneumopathie interstitielle, rapportée chez 15% des cas a été retrouvée dans notre étude chez 36% des patients.

Les autres atteintes viscérales (myocardite, péricardite, méningo-encéphalite, musculaires ou thyroïdiennes) rapportées dans la littérature comme plus rares n'ont pas été rencontrées au cours de notre étude.

L'étude anatomopathologique permet d'orienter vers le diagnostic de DRESS sans pour autant en être spécifique (Chaabane et al., 2010). En effet, dans notre projet, une biopsie cutanée a été réalisée chez 7 patients et le diagnostic précis de DRESS a été posé dans 3 cas.

D'un point de vue chronologique, le délai moyen de survenue des premiers signes cutanés concordait avec les données de la littérature. En effet, typiquement, d'après les

données de la littérature, le tableau clinique débute entre deux à six semaines après l'initiation du médicament en cause ; 24 ± 12 jours dans notre étude.

De nombreux médicaments peuvent être impliqués dans la survenue d'une DRESS, notamment des antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), l'allopurinol, des antirétroviraux (névirapine), des antibiotiques (minocycline) et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène, phénylbutazone) (Descamps, 2011 ; Chebbi et al, 2014). Pour nos patients, les médicaments les plus fréquemment incriminés étaient la vancomycine, la minocycline et l'allopurinol.

L'évolution du DRESS est favorable dans tous les cas suite à l'interruption rapide du médicament en cause et à un traitement symptomatique à base de corticoïdes et d'antihistaminiques. Le délai moyen de guérison est très mal connu dans notre étude. Bien que l'information sur ce délai soit présente chez 86% des patients, il n'est pas possible de calculer un délai moyen. Cependant, nous savons qu'il est pour tous nos patients supérieur à 15 jours comme décrit dans la littérature.

Malgré cette évolution souvent favorable, l'évolution du DRESS peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).

2.5.2. Récidive

Nous notons que dans la plupart des cas, les récurrences font suite à l'introduction de molécules non liées ou structurellement différentes que les molécules suspectées dans l'épisode initial de DRESS. Les molécules les plus fréquemment rencontrées dans les épisodes de récurrences sont des molécules décrites dans la littérature comme immunogènes (i.e. bêtalactamines, vancomycine, paracétamol). Il est intéressant de remarquer que chez un patient, une de ses récurrences n'est pas imputée à un médicament mais à une diminution de la corticothérapie systémique introduite en traitement symptomatique de l'épisode initial de DRESS. Ce phénomène a été décrit dans la littérature « la survenue de poussées évolutives à distance n'est pas rare même en absence de toute nouvelle prise médicamenteuse, en particulier, lors de la décroissance de la corticothérapie générale qui doit être progressive » (Duong et Valeyrie-Allanore, 2010).

La question de la récurrence de l'éruption cutanée d'origine médicamenteuse avec des molécules non liées ou structurellement différentes, soulève la question de savoir comment ces molécules peuvent déclencher des réponses immunitaires. En effet, dans notre série, les récurrences surviennent principalement au cours de la phase précoce ou pendant les premiers mois suivants le DRESS (délai médian de 4,5 mois) et sont généralement associées à une nouvelle prise médicamenteuse, qui, principalement appartenait à la classe des antibiotiques. Le mécanisme suggéré pourrait être une activation persistante du système immunitaire lors de l'épisode initial de DRESS se traduisant par l'expression excessive des cytokines induisant une présentation antigénique exagérée diminuant ainsi le seuil de tolérance de certains médicaments potentiellement immunogènes dont les antibiotiques dans notre étude (Chaabane et al., 2010).

Plusieurs publications ont suggéré une possible interaction entre le médicament et une primo-infection ou une réactivation virale des virus de la famille des *herpès* virus (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV) qui contribuerait au développement du DRESS (Descemps et al., 2011 ; Picard et al., 2010). De plus, il est reporté que l'évolution du DRESS peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques, expliquées en partie par les réactivations virales successives des virus de la famille des *herpès* virus (Duong et Valeyrie-Allanore., 2010). Il semblerait donc que les réactivations virales du groupe des *herpès* virus interviendraient à la fois dans le phénomène de DRESS et dans ses possibles

récurrences. Afin de déterminer cela, il serait intéressant de connaître le statut viral de chacun de nos patients au moment du DRESS et à chacune(s) de sa/ses récurrence(s). Cependant, la réalisation de sérologie et de PCR à *herpès* virus n'ont pas été pratiquées dans notre étude. Les rechutes précoces ou flareups observées dans notre étude, pourraient être expliquées par l'activation immunitaire persistante induite par des vagues successives de réactivations virales observées dans le DRESS. En effet, le contexte d'activation immunitaire persistante après l'épisode initial de DRESS associée à une réactivation virale persistante, récurrente et prolongée pourrait favoriser les récurrences des éruptions cutanées.

Nous pouvons également nous poser la question d'une polysensibilisation médicamenteuse systémique chez nos patients. Le concept de polysensibilisation médicamenteuse systémique décrit pour la première fois par Sullivan et al. en 1989 se définit comme une entité clinique caractérisée par des réactions vis-à-vis de plus d'une classe de médicaments différents, à la fois au plan pharmacologique et structurel, et prouvés par des tests allergologiques. Il se diffère donc des phénomènes de réactivité croisée (entre molécules structurellement similaires, avec des voies métaboliques ou des mécanismes pharmacologiques communs) et des « flareup reactions » (exacerbation d'une hypersensibilité médicamenteuse) (Chiriak et al., 2013 ; Studer et al., 2012).

De plus, il semblerait que la notion de polysensibilisation médicamenteuse systémique soit plus fréquente chez les patients ayant précédemment eu des réactions cutanées sévères (SCARs) et en particulier des DRESS (Gex-Collet et al., 2005 ; Chiriak et al., 2013). Le mécanisme de ce syndrome est incertain. Cependant dans la littérature plusieurs hypothèses sont évoquées. D'après Daubner et al., il y aurait un déséquilibre du système immunitaire provoqué par une activation excessive de cellules T effectrices ou bien alors un nombre insuffisant ou une dérégulation de la fonction des cellules T régulatrices. De son côté, Takahashi et al. ont rapporté une expansion significative de la fonction des cellules T régulatrices pendant la phase aiguë de DRESS qui serait suivie par une diminution de la fonction des cellules T régulatrices déficiente après la récupération du DRESS (Chiriak et al., 2013).

Aucun type particulier de réaction cutanée lors des récurrences n'a pu être mis en évidence d'après notre étude peut-être en raison du nombre limité de patients et aux

informations limitées disponibles sur le tableau clinique des récurrences pouvant tous les deux être liés à la conception rétrospective de cette étude.

La valeur diagnostique et prédictive des tests cutanés à lecture immédiate est bonne. Selon la littérature, ces tests permettent d'identifier 85 à 95 % des individus ayant une hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines, le risque de récurrence variant entre 50 % et plus de 80 % lorsqu'ils sont positifs, et étant faible (< 2,5 à 15 %) lorsqu'ils sont négatifs (Ponvert C, 2005).

D'autre part, la sensibilité et la spécificité des tests cutanés à lecture retardée aux bêtalactamines sont imparfaites, et leur valeur diagnostique et prédictive n'est pas encore parfaitement validée (Ponvert C, 2005 bis).

Le bilan d'hypersensibilité immédiate aux bêtalactamines ne doit pas être effectué trop tôt après la réaction. En effet, une sensibilisation est détectable chez près de 90 % des individus, au cours ou au décours immédiat d'un traitement bien toléré par des bêtalactamines. Il semble s'agir d'une sensibilisation non pathogène transitoire, qui disparaît pendant les 3 à 6 mois suivants chez la grande majorité des individus. Le taux de sensibilisation, très faible au décours de la réaction, augmente progressivement, pour atteindre son maximum 3 à 6 mois plus tard. On estime donc que la période optimale pour effectuer le bilan allergologique se situe entre la sixième semaine et le 3^{ème} et le 6^{ème} mois après la réaction (Comte et al. 2012).

Dans notre étude, malgré la négativité des tests cutanés à l'amoxicilline six mois après la réaction, l'éviction à vie de cet antibiotique a été préconisée. Cependant nous n'avons aucune information quant à la conduite à tenir concernant la prescription des autres pénicillines et des céphalosporines (antibiotiques de la famille des bêtalactamines) chez ce patient. En effet, si on suspecte, malgré des tests cutanés négatifs, une allergie au noyau β -lactame, l'ensemble des pénicillines sont à éliminer. Cependant, si on suspecte une allergie à la chaîne latérale de l'amoxicilline, seuls les amoxicillines et les amino-céphalosporines céfatrizine et céfadroxil (ou céfalexine et céfador), sont à exclure. Les allergies croisées avec les céphalosporines sont peu fréquentes (6 à 15%) et sous couvert d'un test oral sous surveillance hospitalière, une céphalosporine peut être administrée. Jusqu'à ce test, le patient est considéré comme allergique à l'ensemble des bêtalactamines et sur les informations disponibles pour notre patient, c'est ce cas de figure le plus probable (Mertes et al., 2007).

Au cours du bilan allergologique de notre patient, le test de provocation orale et le dosage des IgE spécifiques n'ont pas été réalisés. Le dosage des IgE spécifiques suite à une réaction aux bêtalactamines n'est pas indiqué en première intention en raison d'un manque de sensibilité. Il peut cependant avoir sa place en cas de discordance entre les tests cutanés négatifs et une clinique fortement évocatrice (HAS, 2005). Concernant, le test de provocation orale, malgré une grande sensibilité de ce test, il peut s'avérer dangereux chez les patients ayant eu des réactions d'hypersensibilité sévères (Aberer et al., 2003).

2.5.3. Limite de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective et par conséquent, une étude uniquement descriptive. Un certain nombre de données cliniques ou paracliniques n'étaient pas présentes dans les dossiers médicaux. Nous avons uniquement utilisé la base de données de pharmacovigilance de Haute Normandie. Cependant du fait de la prévalence faible du DRESS, une étude nationale utilisant la base de données nationale de pharmacovigilance pourrait donner des résultats différents.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Notre série rétrospective, incluant 14 patients atteints de DRESS probable ou certain sur une période de 15 ans rappelle tout d'abord que le DRESS est un syndrome rare. Il est néanmoins probable que son incidence soit sous-estimée du fait de la méconnaissance de cette pathologie et d'un début de la maladie très peu caractéristique.

L'étude n'a pas permis de caractériser de façon précise le profil des récurrences cutanées chez les patients ayant précédemment été atteints de DRESS. Le mécanisme de ses récurrences est incertain et encore débattu dans la littérature.

Dans la pratique courante, les praticiens doivent prendre conscience de l'existence du concept de polysensibilisation médicamenteuse systémique qui semble d'autant plus prégnant chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sévères aux médicaments (SCARs). Il est alors fortement recommandé que les médicaments prescrits pour un patient présentant un SCAR, et en particulier un DRESS, soient maintenus à un nombre minimum. Une évaluation approfondie des médicaments administrés au cours ou au décours d'un épisode de DRESS devra être systématiquement effectuée afin d'en limiter la survenue de récurrences.

Une étude multicentrique complémentaire serait nécessaire pour caractériser le profil des récurrences cutanées chez des patients ayant précédemment été atteints de DRESS.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Aberer W., Bircher A., Romano A., Bianca M., Campi P., Fernandez J., Brockow K., Pichler W.J., Demoly P. (2003). Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 58(9), 854-863.
- Bocquet H., Roujeau J.C. (1997). Les réactions cutanées sévères induites par les médicaments. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 37(5), 651-659.
- Bocquet H., Chosidow O. (1997). Les toxidermies au cours du SIDA. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 7(5), 678-684.
- Bonnetblanc J.M., Vaillant L., Wolkenstein P. (1995). Facteurs prédisposant des réactions cutanées aux médicaments. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 122(8), 484-486.
- Brockow K., Romano A., Blanca M., Ring J., Pichler W.J., Demoly P. (2002). General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 57, 45-51.
- Cacoub P., Musette P., Descamps V., Meyer O., Speirs C., Finzi L., Roujeau J.C. (2011). The DRESS Syndrome: A Literature Review. *The American Journal of Medicine*. 124, 588-597.
- Chaabane A., Aouam K., Ben Fredj N., Boughattas N.A. (2010). DRESS syndrome : étude de 11 cas et revue de la littérature. *Thérapie*. 65(6), 543-550.
- Chebbi W., Souissi J., Chelli J., Larbi F., Zantour B., Sfar M.H. (2014). DRESS syndrome : à propos de trois observations. *PanAfrican Medical Journal*. 19. 166.
- Chiriac A.C., Demoly P. (2013). Multiple Drug Hypersensitivity Syndrome. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 13(4), 323-329.
- Co Minh H.B., Demoly P. (2005). Méthodologie et préparation des tests cutanés : prick-tests et intradermoréactions à lecture immédiate. *Diagnostic de l'allergie aux médicaments*. 41-52.
- Comte D., Petitpierre S., Bart P.A., Spertini F. (2012). Allergies aux bêtalactamines. *Revue médicale suisse*. 8, 836-842.
- Coopman S., Johnson R., Platt R., Stern R. (1993). Cutaneous diseases and drug reactions in HIV infection. *The New England Journal of Medicine*. 328:1670-1674.

Demoly P., Kropf R., Bircher A., Pichler W.J. (1999). Drug hypersensitivity questionnaire. *Allergy*. 54, 999-1003.

Demoly P., Piette V., Messaad D. (2002). Diagnostic de l'allergie médicamenteuse : quels tests et dans quelles circonstances ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 19, 260-262.

Demoly P., Hillaire-Buys D., Raison-Peyrin N., Godard P., Michel F.B., Bousquet J. (2003). Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Médecine/Sciences*. 19, 327-336.

Demoly P. (2007). Les allergies médicamenteuses. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie*. 10 (1).

Demoly P. (2008). Prise en charge des suspicions d'allergies aux antibiotiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 48, 532-538.

Demoly P., Mertes M., Moneret-Vautrin AD., Michel FB. (2011) Contribution de la recherche épidémiologique à la prévention des allergies médicamenteuses. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 195(6), 1335-1344.

Descamps V., Ben Said B., Sassolas B. (2010). Prise en charge du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 137, 703-708.

Descamps V., Ranger-Rogez S., Musette P., Barbaud A. (2011). Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Revue du rhumatisme monographies*. 78, 197-200.

Duong T., Valeyrie-Allanore L. (2010). Toxidermies. *Traité de Médecine Akos*.

Gex-Collet C., Helbling A., Pichler W.J. (2005). Multiple Drug Hypersensitivity - proof of multiple drug hypersensitivity by patch and lymphocyte transformation tests. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 15(4), 293-296.

Gloria. (2011). Drug allergy : Definitions, Epidemiology and Pathogenesis of Drug Allergy. http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:KJwQ80ZDrXMJ:www.worldallergy.org/educational_programs/gloria/slides/international/Module11_Drug_Allergy_part1.ppt+&cd=1&hl=fr&ct=clnk&gl=fr. Consulté le 05 Septembre, 2015.

Guglielmi L., Demoly P. (2005). Polymorphismes génétiques et allergies médicamenteuses. *Revue d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 45(3), 214-217.

Haute Autorité de Santé (HAS). (2005). Synthèse - Indications du dosage des IgE spécifiques dans le diagnostic et le suivi des maladies allergiques. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_269678/fr/dosage-ige-synthese-pdf. Consulté le 05 Septembre 2015.

Kardaun S.H., Sidoroff A., Valeyrie-Allanore L., Halevy S., Davidovici B.B., Mockenhaupt M., Roujeau J.C. (2007). Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *British Journal of Dermatology*. 156, 575-612.

Kratz A., Ferraro M., Sluss P.M., Lenwandrowski K.B. (2004). Laboratory Reference Values. *The New England Journal of Medicine*. 351, 1548-1563.

Lebrun-Vignes B., Valeyrie-Allanore L. (2015). Toxidermies. *La Revue de Médecine Interne*. 36, 256-270.

MacMorran W., Krahn L. (1997). Adverse cutaneous reactions to psychotropic drugs. *Psychosomatics*. 38, 413-422.

Mertes P.M., Guéant J.L., Demoly P. L'allergie aux antibiotiques. MAPAR 2007. www.mapar.org/article/pdf/702/L'allergie%20aux%20antibiotiques.pdf. Consulté le 05 Septembre 2015.

Nunez M., Soriano V. (2005). Hepatotoxicity of antiretrovirals : incidence, mechanisms and management. *Drug Safety*. 28, 53-66.

Picard D., Janela B., Descamps V., D'Incan M., Courville P., Jacquot S., Rogez S., Mardivirin L., Moins-Teisserenc H., Toubert A., Benichou J., Joly P., Musette P. (2010). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) : A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Science Medicine*. 2, 46-62.

Pichler W.J. (2007). Drug hypersensitivity Reactions: Classification and Relationship to T-cell activation. *Drug hypersensitivity*. 169-189.

Ponvert C. (2005). Tests cutanés aux médicaments: sensibilité, spécificité, valeurs diagnostique et prédictive. *Diagnostic de l'allergie aux médicaments*. 1-31.

Ponvert C. (2005 bis). Valeurs diagnostique et prédictive des tests cutanés aux médicaments et substances biologiques. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 46, 14-28.

- Raison-Peyron N. (2009). Méthodologie des patch-tests : supports et allergène. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 136, 585-591.
- Ranchon F., Gouraud A. (2009). Fiche Technique de Pharmacovigilance : DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : importances et difficultés du diagnostic précoce. *VIGItox*. 41.
- Roujeau J.C. (2000). Toxidermies de l'enfant. *Archives Pédiatriques*. 7, 215-217.
- Roujeau J.C. (2003). Pharmacogénétique des réactions médicamenteuses cutanées graves. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*. 43, 211-215.
- Rozières A., Said B.B., Nosbaum A., Rodet K., Bienvenu J., Hennino A., Nicolas J.F. (2009). Physiopathologie des toxidermies médicamenteuses : contribution des lymphocytes T CD4+ et CD8+. *Revue Francophone des Laboratoires*. 410, 55-57.
- Sasseville D. (2002). Le rôle des tests cutanés dans la toxidermie. *Dermatologie Conférences Scientifiques*. 1(1).
- Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. (2006). Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) : a reaction induced by a complex interplay among the herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergology International*. 55, 1-8.
- Sparsa A., Loustaud-Ratti V., Mousset-Hovaere M., De Vencay P., Le Brun V., Liozon E., Bédane C., Bouyssou-Gauthier M.L., Boulinguez S., Bonnetblanc J.M., Vidal E. (2000). Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse en pratique interniste : piège diagnostique et thérapeutique. Huit observations. *Revue Médicale Interne*. 21, 1052-1059.
- Stern S. (2012). Exanthematous drug Eruptions. *The New England Journal of Medicine*. 366, 2492-24501.
- Studer M., Waton J., Bursztejn A.C., Aimone-Gastin I., Schmutz J.L., Barbaud A. (2012). La polysensibilisation médicamenteuse systémique existe-t-elle ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 139, 375-380.
- Thong B., Tan T. (2010). Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 71(5), 684-700.

Torres M.J., Mayorga C., Blanca M. (2009). Non-immediate Allergic Reactions Induced by Drugs : Pathogenesis and Diagnostic Tests. *Journal of Investigation in Allergology and Clinical Immunology*. 12(2), 80-90.

Warrington R., Silviu-Dan F. (2011). Drug allergy. *Allergy Asthma & Clinical Immunology*. 7(1), 510.

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 - QUESTIONNAIRE.....	75
ANNEXE 2 - RESUME DES 14 PATIENTS DE L'ETUDE	81

ANNEXE 1 - QUESTIONNAIRE

ALLERGIE MEDICAMENTEUSE (d'après Demoly et al., 1999)

INVESTIGATEUR :

Nom : Centre : Date :

PATIENT :

Nom : Date de naissance : Age : ans Poids : kg
Profession : Origine ethnique: Sexe : M F Taille : cm

PLAINTES ACTUELLES :

Prise

REACTION MEDICAMENTEUSE : 1: par rapport au 1er jour ant. 2: par rapport à dernière prise 1 2

- 1- Date de la réaction: Chronologie:
- 2-
- 3-
- 4-
- 5-
- 6-

SYMPTOMES CUTANEO-MUQUEUX:

Angiooedème --> localisation :

Conjonctivite

Eczéma de contact Cause topique Cause hématogène

Exanthème maculeux

Exanthème maculopapuleux

Erythème pigmenté fixe

Prurit isolé

Purpura --> Taux des plaquettes:.....

palpable hémorragique±nécrotique

Atteinte viscérale

Pustulose exanthématique aiguë généralisée

Syndrome de Stevens Johnson / Lyell

Syndrome de Stevens Johnson / Lyell

Urticaire

Vascularite urticarienne

Autres (préciser morphologie et localisation) :

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL:

FACTEURS FAVORISANTS:

Infections virales : grippale Autres

Fièvre.....

Photosensibilité (lésions photodistribuées) ?

Non Oui Ne sait pas

Stress

Exercice

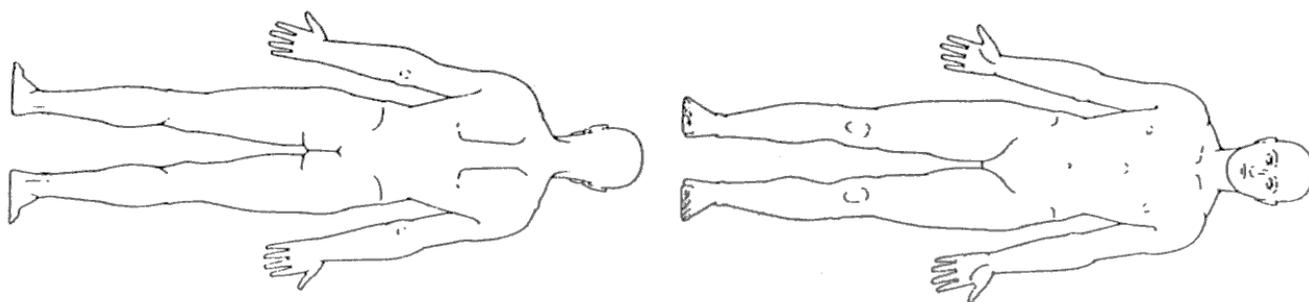
Autres (préciser) :

EVOLUTION: Intensité

heures / jours



LOCALISATION DES LÉSIONS ET ÉVOLUTION (reporter les chiffres ou couleurs différentes si plusieurs réactions)



généralisé

SYMPTÔMES GASTROINTESTINAUX:

- Diarrhée
- Douleurs gastro-intestinales
- Nausée, vomissements
- Autres (préciser) :

SYMPTÔMES RESPIRATOIRES:

- Dyspnée --> DEP ou VEMS :
- Dysphonie
- Rhinite:
- Rhinorrhée
- Eternuements
- Obstruction nasale
- Sifflements / Bronchospasme
- Toux
- Autres (préciser) :

SYMPTÔMES PSYCHIQUES:

- Angoisse / Réactions de panique
- Hyperventilation
- Sueurs
- Vertige
- Autre (préciser) :

SYMPTÔMES ASSOCIÉS:

- Arthralgie/Myalgie --> Localisation/s :
- Douleur/Brûlure --> Localisation/s :
- Fièvre :°C
- Lymphadénopathie --> Localisation/s :
- Oedème: --> Localisation/s:
- Perte de connaissance
- Autres (préciser) :

SYMPTÔMES CARDIO-VASCULAIRES:

- Arythmie
- Collapsus
- Hypotension --> Pression artérielle:mmHg
- Tachycardie --> Pouls:/min
- Autres (préciser) :

IMPLICATION D'AUTRES ORGANES:

- (ex. neuropathie périphérique, atteinte pulmonaire, cytopénie, hépatite...)
-
 -
 -

MÉDICAMENTS PRIS DEPUIS SANS PROBLÈME :

.....

MÉDICAMENTS SUSPECTÉS:

Nom générique du médicament <input type="checkbox"/> additifs / Indication:	Dose quotidienne / Voie Durée du traitement :	Intervalle prise/ réaction	Prise antérieure de ce(s) médicament(s):
1.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
2.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
3.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:

4.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
5.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:
6.mg/j;j		<input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Ne sait pas <input type="checkbox"/> Oui -> Symptômes:

Traitement de l'épisode aigu : Pas de traitement Consultation urgente Hospitalisation

Arrêt des médicaments suspectés N° #.....

Antihistaminiques locaux oraux systémiques; --> préciser :

Corticostéroïdes locaux oraux systémiques; --> préciser :

Bronchodilatateurs locaux systémique; --> préciser :

Traitement de choc adrénaline remplissage vasculaire autres :

Réduction simple de dose de :

Changement de médicaments pour : type/nom : tolérance :

Autre (préciser) :

MÉDICAMENTS EN COURS:

Antihistaminiques:

β-Bloquants:

Autres médicaments:

HISTOIRE PERSONNELLE :

1) Y A T'IL EU DES SYMPTOMES SIMILAIRES OBSERVÉS SANS PRISE DU MÉDICAMENT INCRIMINÉ ? :

Oui Non Ne sait pas

.....
.....

2) ANTECEDENTS :

Asthme Autoimmunité (Goujerot, Lupus, etc) Urticaria pigmentosa / mastocytose

Polypose naso-sinusienne Lymphoprolifération (LAL, LLC, Hodgkin...) Urticaria chronique

Mucoviscidose Chirurgie du disque intervertébral HIV positif

Diabète Foie : Rein :

Autre/Préciser :

3) MALADIES ALLERGIQUES: (ex. pollinose, dermatite atopique, allergie alimentaire, allergie aux venins d'hyménoptères, allergie au latex, etc.)

.....
.....
.....

4) REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE PRÉCÉDENTES CHIRURGIES (préciser le nombre, avec/sans réaction):

Dentaires: Pas de réaction

Anesthésies loco-régionales: Pas de réaction

Anesthésies générales: Pas de réaction

.....
.....
.....

5) REACTIONS MÉDICAMENTEUSES LORS DE VACCINATIONS (oui/non):

Polio Tétanos

Rubéole Rougeole Hépatite B Diphtérie Autres:

HISTOIRE FAMILIALE :

Allergies / Allergies médicamenteuses :

TESTS DIAGNOSTIQUES :	DATE	NORMAL	ANORMAL	DOUTEUX
1) PENDANT L'EPISODE AIGU:				
<u>Sang:</u> <input type="checkbox"/> NFS: _ Eosinophiles:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
_ Autres:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> ECP	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> CRP / VS	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Cytométrie (.....)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Histamine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Tryptase	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Foie:</u> <input type="checkbox"/> GOT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> GPT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> γGT	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Phosphatase alk.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Rein:</u> <input type="checkbox"/> Créatinine	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Méthylhistaminurie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Autres :.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<u>Autres:</u> <input type="checkbox"/> Médiateurs (IL-4-5-10)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Complexes immuns circ.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Biopsie cutanée	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	
.....				
<input type="checkbox"/> Complément	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Valeur:	<input type="checkbox"/>

2) AU DECOURS:	NEGATIF	POSITIF
DOUTEUX		
<u>Tests cutanés:</u>		
<input type="checkbox"/> Prick: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> IDR: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Patch: <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>
 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Immédiat <input type="checkbox"/> Retardé <input type="checkbox"/>

Tests sanguins:

<input type="checkbox"/> IgE totales	<input type="checkbox"/> Valeur:
<input type="checkbox"/> IgE spécifiques : <input type="checkbox"/> CAP <input type="checkbox"/> RAST	<input type="checkbox"/> Valeur:
.....	<input type="checkbox"/> Valeur:
.....	<input type="checkbox"/> Valeur:
<input type="checkbox"/> IgG spécifiques/Test de Coombs indir.:	<input type="checkbox"/> Valeur:
<input type="checkbox"/> Autre:.....	<input type="checkbox"/> Valeur:

Tests cellulaires:

- | | | | |
|--|--------------------------|--|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> TTL: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> SI: | <input type="checkbox"/> |
| | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> SI: | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Test d'activation des basophiles (préciser) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> CAST: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Autre: | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> Valeur: | <input type="checkbox"/> |

Tests de provocation:

- | | | |
|---|--------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Anesthésiques locaux : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> AINS : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Aspirine : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Paracétamol : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> β-lactamines : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Autres : | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

CONCLUSIONS:

- | | |
|---|------------|
| <input type="checkbox"/> Réaction de type I (médiée par les IgE) | à : A..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction de type II (médiée par les anticorps) | à : B..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction de type III (à complexes immuns) | à : C..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction de type IV (cellulaire) | à : D..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction cytotoxique (cellulaire) | à : E..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction pseudoallergique | à : F..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction pharmacologique | à : G..... |
| <input type="checkbox"/> Réaction psychologique | à : H..... |
| <input type="checkbox"/> Autre: | à : I..... |
- ECHELLE DE PROBABILITE: (marquer la lettre du médicament sur l'échelle)

Très vraisemblable cotée	Vraisemblable	Plausible	Douteux	Exclue / Non

DECLARATION AU CRPV ? Non Oui Score : C:....., S:....., I:..... Date:

REMARQUES:
.....
.....
.....

ANNEXE 2 - RESUME DES 14 PATIENTS DE L'ETUDE

Patient	Sexe Age	Antécédent d'allergie médicamenteuse	Médicament suspecté – DRESS / Délai d'apparition	Manifestation clinique DRESS	Manifestation clinique de la récurrence	Délai après le DRESS	Médicament suspecté lors de la récurrence / Délai après introduction
#1	H 16		Minocycline / J26	Erythrodermie	Eruption eczématiforme	M15	Paracetamol / J7
					Exanthème maculopapuleux	M19	Paracetamol / J3
#2	F 45		Oxcarbapénème / J22	Erythrodermie + purpura J22	Exanthème maculopapuleux	M24	Amoxicilline / J2
#3	H 72		Salazopyrine / J35	Dermatite exfoliative	Exanthème maculopapuleux	M47	Amoxicilline / J4
#4	F 74		Vancomycine / J7	Erythrodermie	Erythrodermie	M8	Amitryptiline / J90
#5	H 73		Allopurinol Ceftriaxone / J39 Lercanidipine Gliclazide	Rash maculopapuleux généralisé	Exanthème maculopapuleux (> 50% surface corporelle)	J15	Tygecycline / J3
					Dermatite urticariforme et eczématiforme	M5	Diminution de la corticothérapie
#6	F 13	Pénicillines	Cefotaxime / J19	Rash maculopapuleux	Majoration de l'évènement cutané + oedème du visage	J2	Vancomycine / J2
					Majoration de l'évènement cutané	J3	Teicoplanine / J1
#7	H 20		Paracétamol / J42	Erythrodermie avec pustules	Exanthème maculopapuleux + oedème du visage	J33	Cloxacilline + Gentamycine / J3
					Erythrodermie avec atteintes des muqueuses	J36	Pristinamycine / J1
#8	H 20	Pénicillines	Allopurinol / J5	Erythrodermie, décollement bulleux	Erythrodermie avec desquamation des membres supérieurs, décolleté + œdème du visage	J23	Ticarcilline / J2
					Erythrodermie pustuleuse	J37	Vancomycine / J15
					Erythrodermie pustuleuse	J80	Vancomycine / J6

Patient	Sexe Age	Antécédent d'allergie médicamenteuse	Médicament suspecté – DRESS / Délai d'apparition	Manifestation clinique DRESS	Manifestation clinique de la récidive	Délai après le DRESS	Médicament suspecté lors de la récidive / Délai après introduction
#9	H 58		Rifampicine / J30	Dermatite exfoliative	Exanthème maculopapuleux	J65	Rifampicine / J2
					Exanthème maculopapuleux	J100	Clarithromycine / J1
					Exanthème maculopapuleux	J175	Rifampicine / J4
#10	F 22		Minocycline / J42	Erythrodermie avec des pustules	Rash + pustules	J240	Fluoxétine / J72 Ibuprofène / J3
#11	F 38		Vancomycine / J21	Erythrodermie	Erythème visage et décolleté	J90	Amoxicilline / J3
#12	H 73		Amoxicilline / J33 Telmisartan / J11	Erythrodermie	Exanthème maculopapuleux	J184	Indapamide / J10
#13	H 70	Pénicillines Produits de contraste iodés	Vancomycine / J7	Dermatite exfoliative	Erythrodermie	M49	Vancomycine / J3
#14	F 77		Imatinib / J19 Allopurinol / J19	Rash maculopapuleux	Erythème maculopapuleux	J77	Imatinib / J1

H : Homme ; F : Femme ; J : Jour ; M : Mois

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



VELLAR Marlène

Caractérisation des récurrences cutanées chez les patients précédemment atteints de DRESS, enquête descriptive uni-centrique.

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 102 p.

RESUME

Appartenant au spectre des réactions cutanées sévères induites par les médicaments, le concept de d'hypersensibilité médicamenteuse ou de DRESS syndrome (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a été introduit pour la première fois dans les années 1990. Cette pathologie rare a une évolution habituellement favorable après l'arrêt du médicament en cause, mais peut être prolongée de quelques mois à un an, entrecoupée de rémissions et de rechutes cliniques et biologiques pouvant être causées par des molécules de nature biochimique apparentée ou non à la molécule initialement suspectée.

La caractérisation de 14 cas possibles et probables de DRESS issus de la base de données de Pharmacovigilance de Haute Normandie soutient le fait que les récurrences font suite à l'introduction de molécules non liées ou structurellement différentes que les molécules suspectées dans l'épisode initial de DRESS.

Dans la pratique courante, les praticiens doivent prendre conscience de l'existence du concept de polysensibilisation médicamenteuse systémique, qui semble d'autant plus prégnant chez les patients ayant des antécédents de réactions cutanées sévères aux médicaments (SCARs). Il est alors fortement recommandé que les médicaments prescrits pour un patient présentant un SCAR, et en particulier un DRESS, soient maintenus à un nombre minimum. Une évaluation approfondie des médicaments administrés au cours ou au décours d'un épisode de DRESS devra être systématiquement effectuée afin de limiter la survenue de récurrences.

MOTS CLES : DRESS - syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse - récurrences - polysensibilisation médicamenteuse systémique

JURY

Président : Mr VERITE Philippe, Professeur, Université de ROUEN

Membres : Mr GUERBET Michel, Professeur, Université de ROUEN

Mr PICARD Damien, Dermatologue, Novartis

Melle GAULTIER Mathilde, Docteur en Pharmacie, Servier

DATE DE SOUTENANCE : 30 Octobre 2015