

Le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) : une synergie médicaments–virus qui peut conduire en réanimation

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): a synergy between drug and virus leading to the intensive care unit

V. Descamps · S. Ranger-Rogez · P. Musette · A. Barbaud

Reçu le 17 janvier 2011 ; accepté le 20 février 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) est une toxidermie grave. Il se traduit par l'association d'une fièvre élevée, d'un rash cutané avec œdème du visage, d'une polyadénopathie, d'une éosinophilie et/ou de lymphocytes atypiques. La gravité est liée à la survenue d'atteintes viscérales (hépatite, hémophagocytose, encéphalite, pneumopathie, insuffisance rénale, pancréatite, thyroïdite...) qui peuvent évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale et conduire à un transfert en réanimation. Ce syndrome occupe une place particulière dans les toxidermies. Il s'agit en effet d'un syndrome lié à une réponse immunologique contre des réactivations virales (*human herpesvirus 6*, *human herpesvirus 7*, virus Epstein-Barr et cytomegalovirus) induites par la prise de certains médicaments. Le DRESS doit aujourd'hui être considéré comme une maladie virale où certains médicaments jouent un rôle inducteur de réactivations virales sur un terrain prédisposé génétiquement qui reste à identifier. Le DRESS est un modèle d'étude d'un domaine de la médecine encore peu connu : la possible synergie entre médicaments et virus. **Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).**

Mots clés DRESS · *Human herpesvirus 6* · *Herpesvirus* · Défaillance multiviscérale

V. Descamps (✉)

Service de dermatologie, hôpital Bichat–Claude-Bernard,
AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, F-75877 Paris cedex 18, France
e-mail : vincent.descamps@bch.aphp.fr

S. Ranger-Rogez

Service de virologie, hôpital Dupuytren, Limoges, France

P. Musette

Service de dermatologie, hôpital Charles-Nicolle, Rouen, France

A. Barbaud

Service de dermatologie, bâtiment des spécialités,
hôpitaux Brabois, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Abstract Drug-induced hypersensitivity syndrome or DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) is a severe drug-induced reaction. Its features include high fever, rash, facial oedema, lymphadenopathies, eosinophilia, and atypical lymphocytes. Its severity is due to the development of visceral manifestations (hepatitis, hemophagocytic syndrome, encephalitis, pneumonitis, renal failure, pancreatitis, and thyroiditis) and may lead to multiple organ failure and a transfer to the intensive care unit. This syndrome has some specificities among the cutaneous adverse drug reaction. DRESS is the consequence of an immune response directed against viral reactivations (*Human Herpesvirus 6*, *Human Herpesvirus 7*, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus). These viral reactivations are induced by a few drugs. DRESS should be considered as a viral disease in which some drugs stimulate viral reactivations in a genetically predisposed background. DRESS is a model to study a medical area that is still unrecognized: the link between drugs and viruses. **To cite this journal: Réanimation 20 (2011).**

Keywords DRESS · *Human Herpesvirus 6* · *Herpesvirus* · Multiorgan failure

Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) est une toxidermie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital et justifier une prise en charge en réanimation [1]. Les critères diagnostiques cliniques et biologiques sont maintenant bien connus et doivent permettre son identification [2,3]. Le DRESS doit être bien connu des réanimateurs, car il représente une cause de défaillance multiviscérale. Le DRESS occupe une place particulière dans les toxidermies. Il s'agit en effet d'un syndrome lié à une réponse immunologique contre des réactivations virales induites par la prise de

certaines médicaments. Le DRESS doit aujourd'hui être considéré comme une maladie virale où certains médicaments jouent un rôle inducteur sur un terrain prédisposé génétiquement qui reste à identifier.

Le DRESS : une physiopathologie originale

La physiopathologie du DRESS s'est éclairée au cours de ces dernières années, par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpès : *human herpesvirus 6* (HHV-6), *human herpesvirus 7* (HHV-7), cytomegalovirus (CMV) et virus Epstein-Barr (EBV) [4–8]. Ces réactivations virales et la réponse antivirale qui en résulte expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS et en particulier les manifestations systémiques qui en font toute sa gravité (Fig. 1) [9,10]. Une large étude prospective immunologique et virologique réalisée sur 40 cas consécutifs a récemment confirmé la fréquence des réactivations à herpès-virus (76 % des patients), le plus souvent précoce [9]. Elle a également 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. Le DRESS peut être considéré comme un modèle des réactions systémiques liées aux réactivations à herpèsvirus observées dans d'autres situations telles que les greffés d'organes ou en situation d'immunodépression. Les situations de stress telles que les hospitalisations en réanimation peuvent aussi être associées à des tableaux à type de DRESS sans qu'il y ait de médicament inducteur.

Le lien entre médicament et réactivation virale reste à mieux comprendre. L'hypothèse privilégiée aujourd'hui est l'association de plusieurs conditions :

- un terrain de susceptibilité génétique ;
- un médicament pouvant agir en favorisant le passage du stade d'infection latente à celui de réactivation des herpès-virus, en augmentant leur réplication soit par une action directe sur le virus lui-même, soit par une action indirecte, en créant un état d'immunodépression.

Une allergie médicamenteuse au sens classique telle qu'observée dans les toxidermies à type d'exanthème apparaît moins prédominante dans la physiopathologie du DRESS, mais ne peut être écartée.

Des travaux récents ont ainsi pu mettre en évidence une action directe possible des médicaments inducteurs de DRESS sur la réplication de HHV-6 et de l'EBV [9,11]. Deux modèles différents ont été étudiés. Pour le HHV-6, une lignée lymphocytaire T préalablement infectée par une quantité définie de HHV-6 a été incubée en présence de médicaments (connus pour être inducteur de DRESS). Il a

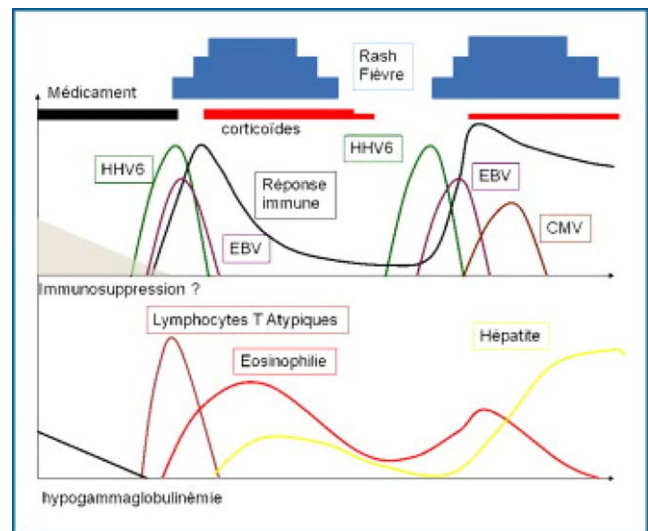


Fig. 1 Représentation schématique illustrant l'hypothèse physiopathologique que le DRESS est la conséquence de la réponse immune antivirale (selon Descamps et al. [13]) : le médicament favorise une réactivation des virus du groupe Herpès (HHV-6, EBV) soit par le biais d'une immunomodulation, soit par une action directe sur la biologie virale. Les manifestations clinicobiologiques sont liées à la virémie et à la réponse immune antivirale. La réponse immune permet de contrôler la réactivation virale mais induit des atteintes viscérales comme les hépatites. La corticothérapie générale a un effet bénéfique, car elle permet de contrôler la réponse immunologique mais peut favoriser de nouvelles réactivations virales responsables de poussées évolutives qui peuvent conduire à une défaillance multiviscérale

été mis en évidence qu'en présence de ces médicaments, la réplication HHV-6 était majorée [11]. Pour l'EBV, des lignées lymphocytaires B ont été établies à partir de lymphocytes T de patients atteints de DRESS. Il a été démontré que la production d'EBV était majorée en présence du médicament inducteur de DRESS et d'autres médicaments connus pour induire des DRESS [9]. Cette « synergie » médicament-virus est encore peu connue et mal comprise et constitue une voie de recherche majeure.

Cette augmentation de la réplication des herpèsvirus a pu être aussi démontrée pour l'amoxicilline, expliquant une situation clinique classique du rash à l'amoxicilline au cours de primo-infections à herpèsvirus, dont la mononucléose infectieuse [9]. L'amoxicilline joue alors le rôle de « booster » sur l'infection virale. Cette situation est aussi observée chez des patients atteints de DRESS chez qui la prise d'amoxicilline au début du DRESS, alors que la réplication virale est importante, majore le tableau clinique et biologique [12]. Par contre, à distance de la phase initiale, quand la réplication virale est contrôlée, l'amoxicilline n'a plus cet effet.

Critères diagnostiques du DRESS

Les critères diagnostiques du DRESS ont récemment été repris dans une synthèse réalisée par le groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie [13]. L'atteinte cutanée n'est pas indispensable au diagnostic de DRESS qui peut être évoqué devant des défaillances viscérales. Le tableau initial du DRESS est souvent limité à une pharyngite, un malaise général et une fièvre. Dans un second temps apparaissent typiquement un œdème du visage avec les polyadénopathies et l'exanthème. Sur le plan biologique, les premiers signes sont le plus souvent une lymphopénie puis un syndrome mononucléosique avec une monocytose circulante (cela est équivalent à ce qui est observé au cours d'une primo-infection ou une infection virale sévère). Dans un second temps apparaissent l'éosinophilie puis les anomalies biologiques témoignant d'une atteinte viscérale. La chronologie est importante à considérer, car l'ensemble des critères de DRESS ne sont donc pas forcément présents initialement. Deux critères importants et spécifiques du DRESS sont d'ordre chronologique : le long délai d'apparition après le début de la prise médicamenteuse (typiquement de trois semaines à trois mois) et la persistance, voire l'aggravation, des manifestations après arrêt du médicament imputable. Cette évolution peut se faire par poussées évolutives.

Des atteintes viscérales parfois responsables du transfert en réanimation

Les atteintes viscérales peuvent apparaître soit de façon inaugurale (hépatite fulminante), soit, au contraire, au cours de poussées évolutives (syndrome d'hémophagocytose, cytolysé hépatique, insuffisance rénale, atteinte pulmonaire, insuffisance cardiaque, pancréatite, encéphalite...). Le DRESS est une cause de défaillance multiviscérale qui est à l'origine de la majorité des décès au cours de ce syndrome [8]. Dans une série rétrospective de 12 ans colligeant les patients atteints de DRESS très sévère (responsables d'un transfert en réanimation ou d'un décès), 15 observations ont pu être étudiées (14 transferts en réanimation et trois décès). Une défaillance multiviscérale était observée chez 11 patients. Elle n'était pas corrélée au taux des éosinophiles circulants. Il était noté une association (non significative du fait du faible nombre de patients étudiés) entre le médicament imputable et le type d'atteinte viscérale avec respectivement, pour l'allopurinol, l'atteinte rénale et, pour la minocycline, l'atteinte pulmonaire. Il n'a pas été possible de corrélérer dans cette étude rétrospective les réactivations virales au tableau clinique, les données virologiques étant souvent manquantes. Toutefois pour deux observations, une infection à HHV-6 a pu être documentée au niveau de l'atteinte viscérale (liquide céphalorachidien au cours d'une méningoencéphalite et tissu hépatique au cours

d'une hépatite fulminante imposant une greffe hépatique). Il est à noter que l'âge moyen des patients de cette série était de 39 ans (40 ans pour les patients décédés). Ces patients n'avaient pas en majorité de pathologie sous-jacente sévère (à l'exception d'une patiente infectée par le VIH). Les DRESS graves sont donc imprévisibles et doivent témoigner d'un probable terrain de susceptibilité immunogénétique.

La suspicion de DRESS impose de rechercher un médicament imputable et de mettre en place des mesures particulières de surveillance et de traitement.

Médicaments imputables

Les médicaments associés au DRESS sont en nombre limité, dominés par les anticonvulsivants, l'allopurinol, la minocycline, la salazopyrine et les sulfones. Mais d'autres médicaments ont été rapportés (vancomycine, acénocoumarol, mexilétine, oméprazole, ranélate de strontium...). Le début de leur prise remonte généralement entre trois semaines et trois mois (mais parfois deux semaines à plusieurs mois) avant le début du DRESS. En cas de réintroduction médicamenteuse, le délai peut être plus court. Il faut signaler que la prise d'amoxicilline (et probablement d'autres bêta-lactamines), comme cela est connu dans le cas de la mononucléose infectieuse, peut induire une poussée évolutive du DRESS, comme mentionné précédemment [12]. Il est donc important de ne pas attribuer un DRESS à l'amoxicilline, devant un tableau à type de DRESS apparaissant dans les 72 heures de la prise d'amoxicilline en absence d'allergie connue aux bêta-lactamines : il faudra rechercher la prise antérieure d'un autre médicament et/ou une infection active à herpèsvirus. L'amoxicilline est en effet souvent prescrit pour les manifestations initiales du DRESS à type de pharyngite. L'amoxicilline joue ici le rôle de « révélateur » ou de « booster ».

Une prise en charge adaptée

Devant une suspicion de DRESS devront être réalisés des examens complémentaires pour confirmer ce diagnostic et mettre en place une surveillance prolongée. Une proposition de prise en charge du DRESS a été récemment publiée par le groupe Toxidermie de la Société française de dermatologie [13].

Les examens initiaux seront dominés par l'étude de la numération formule sanguine avec demande d'un frottis sanguin et recherche d'une atteinte viscérale. Les anomalies peuvent être : lymphopénie, syndrome mononucléosique, hyperlymphocytose, hyperéosinophilie, anémie et thrombopénie. Les atteintes viscérales les plus fréquentes sont des signes d'un syndrome d'hémophagocytose (élévation des LDH, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie, hyponatrémie,

bicytopenie, voire pancytopenie), une cytolysé hépatique, une insuffisance rénale (en faisant la part d'une insuffisance rénale fonctionnelle) dont le lien avec le DRESS est parfois illustré par une éosinophilurie, une pneumopathie, une encéphalite... Il sera de plus recherché une hypocalcémie, une hypogammaglobulinémie et une atteinte pancréatique.

Les examens à visée virologique sont importants à réaliser. La réactivation de HHV-6 fait maintenant partie des critères diagnostiques au Japon, et son importance pourrait être un critère pronostique. Les sérologies n'ont aucun intérêt. La majorité de la population a été en contact avec ces virus. L'examen de référence est la PCR quantitative sur sang total (tube EDTA) avec recherche d'une virémie HHV-6, HHV-7, EBV et CMV. Son interprétation est dépendante de la date de réalisation de l'examen. Les virémies au cours du DRESS sont de courte durée. À la phase d'état, elles peuvent ne pas être mises en évidence, sauf en cas de poussée évolutive. Les PCR virales seront répétées lors des poussées évolutives.

Les autres examens associeront radiographie thoracique, mesure de la saturation en oxygène, électrocardiogramme complété par une échographie cardiaque en cas d'hyperéosinophilie majeure ou d'augmentation des enzymes cardiaques. De façon systématique devront être recherchées des infections bactériennes (hémocultures, examen cytobactériologique urinaire) et des récurrences, fréquentes, à Herpès simplex virus. L'augmentation de la procalcitoninémie n'est pas un témoin d'infection bactérienne, car elle peut être observée au cours du DRESS.

Des atteintes viscérales sévères justifieront une prise en charge adaptée avec l'aide du spécialiste : ponction-biopsie hépatique (hépatite sévère), myélogramme (hémophagocytose), analyse du liquide céphalorachidien et IRM cérébrale (encéphalite), lavage bronchoalvéolaire (pneumopathie hypoxémiant), échographie cardiaque voire IRM cardiaque (myocardite ou autres atteintes cardiaques), TSH ultrasensible (thyroïdite)... Une surveillance prolongée est indispensable avec réalisation d'examen complémentaires deux fois par semaine pour mettre en évidence des poussées évolutives. Les tests cutanés devront être faits à distance de l'épisode aigu [14]. Une déclaration à la pharmacovigilance ne doit pas être oubliée.

Un traitement non codifié qui devrait prendre en compte les réactivations virales

Le traitement du DRESS n'est pas codifié. Il a pour double objectif le contrôle de l'infection virale et de la réponse immune antivirale possiblement délétère quand elle est responsable d'une atteinte viscérale. Le choix du traitement doit par ailleurs prendre en compte la toxicité possible de ces traitements en particulier des antiviraux efficaces sur les herpèsvirus tels que HHV-6, HHV-7 et CMV. Dans les

formes modérées, la réponse immune permet de contrôler efficacement la réactivation virale : un traitement antiviral n'apparaît pas justifié. Dans les formes sévères, cette réponse immune est délétère et nécessite d'être contrôlée par une corticothérapie générale. Mais chez quelques patients surviennent des poussées évolutives qui témoignent d'un contrôle parallèle insuffisant de la réactivation virale. Il apparaît souhaitable alors de proposer, en plus, un traitement antiviral. Enfin, certaines manifestations viscérales graves justifieront d'un traitement spécifique. Les grandes options thérapeutiques associent corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses (IgIV), immunosuppresseurs et antiviraux.

Des propositions thérapeutiques ont été récemment proposées par le groupe Toxidermies de la Société française de dermatologie. Il est possible de proposer un arbre décisionnel en fonction des éléments clinicobiologiques et évolutifs. Les critères de sévérité des atteintes viscérales sont indicatifs et à réévaluer en fonction de chaque patient. Ces propositions n'ont pas été validées dans le cadre d'études prospectives et correspondent à des propositions d'experts :

- arrêt du ou des médicaments imputables ;
- absence de signes de gravité : dermocorticoïdes (puissants ou superpuissants), émoullients, antihistaminiques de type 1 ;
- présence de signes de gravité (transaminases > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque...) à évaluer dans le contexte de chaque patient et en lien avec les spécialistes d'organe : corticothérapie générale à 1 mg/kg par jour ;
- présence de signes avec menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire) : corticothérapie générale associée à des IgIV avec une dose de 2 g/kg par cure à répartir sur cinq jours [15]. Les IgIV ne doivent pas être proposées sans corticothérapie générale associée. Ces traitements seront réalisés en lien avec les spécialistes d'organe ;
- présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure : associer corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir, foscarnet, cidofovir) et/ou IgIV et mettre en place une surveillance rapprochée, car ces patients sont probablement plus à risque de développer des formes graves de DRESS et des poussées évolutives.

Surveillance

Le DRESS justifie d'une surveillance prolongée du fait du risque de poussées évolutives liées aux réactivations séquentielles des herpèsvirus. Une vigilance particulière s'impose lors de l'introduction de nouveaux traitements comme c'est souvent le cas pour des patients traités pour une épilepsie justifiant le changement d'antiépileptique. Des réactions croisées sont possibles entre des molécules de nature

biochimique non apparentée illustrant le mécanisme différent du DRESS en comparaison des autres toxidermies et d'une possible action directe de certains médicaments sur la biologie virale.

La survenue de poussées évolutives à distance n'est pas rare, même en l'absence de toute nouvelle prise médicamenteuse, en particulier lors de la décroissance de la corticothérapie générale qui devra être progressive.

Des manifestations d'auto-immunité (diabète, réaction du type réactions du greffon contre l'hôte, dysthyroïdie, lupus...) peuvent survenir à distance.

Le DRESS est un syndrome original qui illustre les interactions possibles entre certains médicaments, des virus présents dans la majorité de la population à l'état latent, la réponse immune antivirale. Le DRESS est ainsi exemplaire d'autres situations plus communes mais aussi plus complexes observées chez les patients greffés ou en situation de stress tels que les patients hospitalisés en réanimation qui peuvent présenter des tableaux à type de DRESS sans nécessité de médicament inducteur, la réactivation virale étant alors liée à d'autres facteurs (immunodépression, orage cytokinique...).

Il est aujourd'hui important de mieux comprendre ces liens « synergiques », peu étudiés et non pris en compte jusqu'à présent, qui existent entre certains médicaments et des virus. Il est possible d'imaginer que ces médicaments puissent agir à différents niveaux (cellulaire, viral, immunologique) sur le contrôle de la réponse immune de l'hôte, le passage de la phase de latence à la réactivation virale et la réplication virale. Ces facteurs sont vraisemblablement multiples : terrain immunogénétique de susceptibilité de l'hôte, virologique (souche particulière, intégration pour le virus HHV-6) [16] et liés à la réponse immunologique. Il est probable qu'à l'avenir, ce terrain de susceptibilité génétique sera mieux compris et permettra de définir les patients à risque de développer des DRESS.

Conflit d'intérêt : les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Références

1. Roujeau JC, Stern RS (1994) Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331:1272–85

2. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K (2007) The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 156:1083–4
3. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al (2007) Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 156:609–11
4. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, et al (1997) Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 137:605–8
5. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, et al (1998) Human herpesvirus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 134:1108–12
6. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, et al (1998) Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human herpesvirus 6. *Arch Dermatol* 134:1113–7
7. Descamps V, Valance A, Edlinger C, et al (2001) Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 137:301–4
8. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al (2009) Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 145:67–72
9. Picard D, Janela B, Descamps V, et al (2010) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med* 2:46ra62
10. Shiohara T, Kano Y (2007) A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 33:124–33
11. Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, et al (2009) Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *J Clin Virol* 46:300–2
12. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Redon EB, et al (2010) Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 20:68–73
13. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al (2010) Prise en charge du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*. *Ann Dermatol Venereol* 137:703–8
14. Barbaud A (2009) Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol* 136: 635–44
15. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T (2005) Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 209:165–7
16. Descamps V, Mardivirin L, Ranger-Rogez S (2008) Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a unique opportunity for the understanding of their relation. *Br J Dermatol* 159:759