



HAL
open science

DRESS syndrome compliqué d'une méningo-encéphalite herpétique : réactivations virales et mécanismes immuno-génétiques

Béatrice Fatrez

► **To cite this version:**

Béatrice Fatrez. DRESS syndrome compliqué d'une méningo-encéphalite herpétique : réactivations virales et mécanismes immuno-génétiques. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03298329

HAL Id: hal-03298329

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03298329>

Submitted on 23 Jul 2021

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.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2019

THÈSE

Pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par Béatrice FATREZ

Le 27 Juin 2019

**DRESS syndrome compliqué d'une méningo-encéphalite herpétique :
réactivations virales et mécanismes immuno-génétiques**

Membres du jury :

Monsieur le Professeur SCHMUTZ Jean-Luc

Président

Monsieur le Professeur MAY Thierry

Juge

Madame le Professeur BURSZTEJN Anne-Claire

Juge

Madame le Docteur POREAUX Claire

Juge



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**



**FACULTÉ de MÉDECINE
NANCY**

Président de l'Université de Lorraine :

**Professeur Pierre MUTZENHARDT :
Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN**

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLER

Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD
François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2° sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2° sous-section : (Physiologie)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3° sous-section (Biologie cellulaire)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : (Nutrition)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : (Parasitologie et Mycologie)

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4° sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Pierre FEUGIER

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3° sous-section : (Immunologie)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (*Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie*)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (*Médecine générale*)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale*)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (*Physiologie*)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2^e sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^e sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4^e sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{er} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4^e sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5^e sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Merci de nous accueillir dans votre spécialité et de nous transmettre vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Merci de nous encourager avec bienveillance tout au long de notre cursus et de nous inciter à être toujours plus curieux.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Thierry MAY

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Maladies infectieuses et tropicales, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager sur ce sujet.

Merci pour votre accueil au sein de votre service durant ces 6 mois.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Merci pour votre aide et pour le temps que vous avez pris pour le mener à bien.

Merci pour votre implication au sein du service de dermatologie et dans la formation des internes.

Nous vous sommes reconnaissants de nous faire partager votre passion, vos connaissances et votre expérience en dermatologie, dermato-pédiatrie et génétique.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère admiration et de notre profond respect.

À NOTRE JUGE

Madame le Docteur Claire POREAUX

Nous te remercions de l'honneur que tu nous fais en acceptant de juger ce travail.

Nous te remercions des connaissances que tu nous feras partager sur ce sujet.

Merci pour ta disponibilité et ton encadrement au cours de ces semestres en dermatologie.

Merci pour ton aide, ton implication et tes conseils lors des consultations d'astreinte ainsi qu'en allergologie, qui nous permettent de progresser toujours davantage.

Tu trouveras dans ce travail l'expression de mon admiration et de mon profond respect.

A ma famille

A ma Maman, la personne la plus formidable à mes yeux. Tu m'as appris qu'on peut obtenir beaucoup en persévérant et en travaillant dur, ce qui me permet de soutenir cette thèse aujourd'hui. Merci pour tous ces aller-retours en première année (mais pas que) avec les repas de la semaine à rendre jaloux les meilleurs traiteurs asiatiques, et pour toutes les attentions au quotidien. Je t'aime et j'espère te rendre fière, car ce travail est le tien.

A mes frères adorés Sylvain et Robin, pour tous ces souvenirs partagés dans la complicité ! Merci pour votre aide et votre patience. En réalité vous êtes mes « grands » frères. A Zorro pour tout le bonheur qu'il nous a donné et qui me manque infiniment.

A Rémi. Merci pour tout, ton amour, ta bienveillance, ta compréhension, ta patience, et ta capacité à trouver une solution à tout. Merci pour ton soutien sans faille au cours de toutes ces années, parfois bien longues. Merci d'être celui qui m'emmène au bout du monde. Tu as changé ma vie, je t'aime tant.

A Christine et Dominique, merci pour votre gentillesse, votre générosité et votre accueil. Merci d'être les meilleurs supporters sportifs !

A Julie, merci pour les séjours à Paris ou encore à Dubaï. Je suis ravie de te connaître, les personnes comme toi sont si enrichissantes.

A ma famille de Taïwan. Merci de m'accueillir toujours aussi chaleureusement entre Taipei, Kenting, Hualien, et même au Sun Moon Lake...J'aimerais tant réduire les kilomètres qui nous séparent.

Merci Mamie et Papi de Lille pour votre gentillesse.

A mes amis et mes co-internes

A Fanny, pour notre précieuse amitié depuis 18 ans et toutes nos péripéties ! Merci à Cathy et Laurent d'être venus nous chercher et de m'avoir accueillie tant de fois à la maison.

A Marie. Tu fais partie de chaque meilleur souvenir de mes années lycée : les plus grands fous rires, nos plus belles vidéos. Et puis la première année, t'avoir près de moi a tout changé.

A mes BFE : ma Lolo irremplaçable, ma moitié, à notre relation fusionnelle et sans pareille. Margaux merci d'avoir été là pour moi, à notre voyage en Indonésie pas de tout repos entre volcans et noix toxiques (et Antoine !), Sophie pour nos virées sportives et ta façon de voir la vie. Paulette pour nos années lycée, la P1, ton accueil lors des séjours parisiens. Delphine pour nos voyages en Asie et aussi cette D4 à tes côtés. A Pauline, Manue, Marine, Sarah, nos excursions à Stockholm, Strasbourg, Paris pour notre Noël ! Vivement nos prochaines retrouvailles.

A Sam et Simon, pour notre belle amitié, nos sessions escalades et toutes les soirées Nancéennes ! Merci de penser à mon petit jus ACE pour les soirées.

A Charles. On ne peut qu'espérer rencontrer un ami comme toi dans sa vie. Merci pour ton soutien, ta gentillesse et ta bienveillance. Merci pour tout ce que tu m'as appris (et je ne parle pas que d'Opera). Tu es une personne exceptionnelle, toujours attentif et aux petits soins avec les gens qui t'entourent. J'espère l'avoir été aussi ces après-midi avec toi. Merci de m'avoir accueillie comme tu l'as fait, tout comme Anne-Marie et Odon.

A mes co-internes de dermatologie avec qui j'ai le plaisir de travailler au quotidien, et qui rendent les séminaires et congrès mémorables : Marion, Léa, Madame Melgar et Laurie. Les plus anciennes, désormais chefs : Camille, pour nos premiers mois en hospit, merci d'être bien plus qu'une co-interne désormais, Renée, Valérie, Julie, Anne et Hélène : merci pour votre aide au quotidien. Merci à Sophie pour tes conseils et ta disponibilité. Jordane, la meilleure référente ! Aux plus jeunes : Estelle, Hélène, Diane, Elodie, Margaux, et Juliette. Merci Pauline pour ton aide sur Lyon.

A Anne-Laure, mon binôme de médecine B et Célia et Sarah mes internes de gastro préférées. Les pauses midi étaient beaucoup trop courtes.

A Maxime pour les vacances à la Rochelle, Antoine et les weekends aux Aulnoyuses...

A Félix, merci pour ces 3 mois en équipe à Lyon Sud, toujours dans la bonne humeur et la complicité. A Marie-Alix pour les 3 mois suivants, avec qui j'étais heureuse de travailler. J'ai beaucoup appris à vos côtés. A Inès, Charles, Léa et Louise, surtout pour les cours d'anapath, parfois obscurs.

A mes coloc de Lyon : Julia, Maxime et Julien, pour m'avoir évité de dormir dehors et offert une vue sans pareille sur la presqu'île.

A mes cointernes de diabétologie : Alex, Pauline, Amandine, Delphine, Laurence. Dr Ley Laurène (ma première cointerne !) et à tous les internes avec qui j'ai eu le plaisir de travailler au cours de mon internat.

Merci à toutes les personnes qui ont rendu mes années d'études si belles.

A ceux que j'ai oublié et qui me sont chers.

Aux médecins qui ont participé à ma formation,

Au Dr Anne Bellut : merci de m'avoir conseillée et tant aidée dans ce choix décisif il y a maintenant 4 ans. Merci pour votre gentillesse et votre accueil dans votre cabinet, je me rappelle encore du petit carton annonçant ma venue la veille du choix !

Au Dr Truchetet : Merci de m'avoir demandé ce que je pensais du diagnostic, et de m'avoir appelée toutes ces fois pour venir en consultation avec « un externe de mon choix ». Merci pour votre considération, votre respect et votre gentillesse. Merci aussi d'avoir pris le temps de regarder mes premières présentations de dermatologie et de m'avoir encouragée jusqu'au dernier moment lors de cette première validation.

Aux médecins du service de dermatologie à Thionville : Dr Amélie Schoeffler, Anne-Laure Liegeon, Philippe Muller et Jean Pouaha : Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de mon tout premier semestre en dermatologie.

Au Dr Cuny, merci pour vos remarques et votre aide dans nos présentations.

Au Dr Laurent Charbit : Merci pour tout ce que tu as fait et fait encore pour moi aujourd'hui. Tu étais un chef formidable sur tous les plans, toujours là pour me soutenir, notamment au cours de ces premiers mois d'hospitalisation. Merci de m'aider à prendre confiance en moi. Merci d'être devenu un ami toujours à l'écoute sur qui je peux compter, et d'assurer la fashion police pour le bien de la dermatologie.

Au Dr Fanny Brault : Merci pour le travail dans la bonne ambiance, les histoires drôles et ton aide, en particulier au cours de ces quelques semaines en allergo.

Au Dr Moawad Sandra, merci pour les contre visites, mais surtout ta patience et ton aide même de Nice, pour mener à bien notre petit Good syndrome !

Au Dr Granel-Brocard Florence : Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse et ton écoute.

Au Dr Doumat-Batch Fadia : Merci pour ta sympathie, ta bonne humeur et ton aide lors des consultations d'astreinte.

Au Dr Freling Estelle, Waton Julie, Pinault Anne-Lise, Mouton-Faivre Claudie, Flabbee Jenny : Merci d'avoir été disponibles lorsque nous en avons besoin.

Au Pr Dalle Stéphane, pour ces 6 mois à Lyon, passés si vite. Merci de m'avoir donné toutes ces opportunités en chirurgie, tout en restant dans le coin, et de m'avoir encouragée avec vos retours toujours positifs. Merci pour tout ce que vous m'avez appris (notamment le jeudi en colloque !).

Au Pr Thomas Luc, c'était un privilège de passer toutes ces journées en chirurgie et en consultation à vos côtés. Vous m'avez beaucoup appris en dermatologie et en chirurgie, mais également sur l'art et l'importance de prendre soin de nos patients, et je vous en remercie.

Merci au Dr Amini Adle Mona, pour tes cours du vendredi très utiles dans la lecture du Saurat ! Aux Docteurs Debarbieux Sébastien, Poulalhon Nicolas, Perier-Muzet Marie, Boespflug Amélie, Marchetti Anne, Teisseire Sandra et Milley Sarah pour votre aide que ce soit dans les astreintes de weekends, les chirurgies et les consultations.

Merci au Dr Selton Christine et Dr Goehringer François pour votre aide précieuse et votre disponibilité. Un grand merci à Marie-Line Erpelding pour tout ce que tu fais pour m'aider.

Aux Docteurs Caroline Jacquet, Eliette Jeanmaire et Kim, merci pour votre aide en hospitalisation et tout ce que vous m'avez appris sur votre belle spécialité !

Merci aux Docteurs Boyer Laurence, Frentiu Emilia, Hénard Sandrine, André Marie, Bevilacqua Sibylle et Charmillon Alexandre pour votre aide au centre de dépistage et en hospitalisation.

Aux médecins du service de diabétologie pour m'avoir accueillie dans votre spécialité pour mes 6 premiers mois d'interne : Dr Got Isabelle, Dr Michot Niasha, Dr Malgras Aurélie, Dr Böhme Philippe, Pr Guerci Bruno.

A toute l'équipe de médecine B à Epinal : Dr Colnot Fabrice, Dr Camara Mory, Dr Tisserand Guillaume et Dr Hennequin Pascal, merci pour ces 6 mois très formateurs en médecine interne.

Merci à toutes les équipes paramédicales avec qui j'ai pu travailler, notamment à l'équipe de Lyon Sud : Martine, Isabelle, Lydie, Camille, Tiphany, Sylviane, et Patrice : c'était avec joie que je venais travailler avec vous, vous étiez à l'écoute et disponibles au quotidien. Toujours aux petits soins, et les compliments des patients sur le service en témoignent. Merci infiniment pour le cadeau.

A tous mes externes, qui ont supporté mon côté maniaque dans les notes d'hospitalisation...

A tous les patients, qui m'apprennent ce que je ne trouve pas dans les livres.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque »

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	21
INTRODUCTION	22
1. Généralités sur les toxidermies.....	22
1.1. Epidémiologie	22
1.2. Facteurs de risque	22
1.3. Diagnostic.....	22
1.3.1. Caractéristiques cliniques	22
1.3.2. Caractéristiques histologiques	24
1.3.3. Diagnostics différentiels	24
1.4. Imputabilité médicamenteuse	24
1.5. Physiopathologie	26
1.6. Evolution.....	26
1.7. Conduite à tenir	27
2. Le DRESS syndrome.....	29
2.1. Définition et critères diagnostiques	29
2.2. Diagnostic.....	30
2.2.1. Délai de survenue	30
2.2.2. Caractéristiques cliniques	30
2.2.3. Caractéristiques biologiques	31
2.2.4. Caractéristiques histologiques	31
2.3. Evolution et complications	33
2.4. Physiopathologie	36
2.4.1. Immunogénétique	36
2.4.2. Réactivations virales	37
2.5. Prise en charge du DRESS	38
3. Bibliographie	44

ARTICLE	50
1. Résumé	51
2. Abstract	52
3. Introduction	53
4. Observation	53
5. Discussion	54
6. Conclusion	57
7. Bibliographie	58
8. Annexes.....	60
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	66
1. Atteinte neurologique au cours des DRESS	66
1.1. Type d'atteinte neurologique	66
1.2. Lien entre médicament inducteur et type d'atteinte systémique	67
2. Réactivations virales au cours du DRESS	68
3. Prédisposition génétique au DRESS	71
4. Bibliographie	78

ABRÉVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique

ALAT : Alanine aminotransférases

ASAT : Aspartate aminotransférases

CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité

CMV : Cytomégalovirus

CPK : Créatine phosphokinase

DiHS : *Drug-induced Hypersensitivity Syndrome*

DRESS : *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic symptoms*

EBV : Epstein-Barr virus

EEG : Electro-encéphalogramme

HHV6 : *Human herpes virus 6*

HHV7 : *Human herpes virus 7*

HLA : *Human leukocyte antigen*

HSV : *Herpes simplex virus*

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LDH : Lactate deshydrogénase

N : normale

NET : Nécrolyse épidermique toxique

NFS : Numération formule sanguine

PB19 : Virus Parvovirus B19

PCR : *Polymerase chain reaction*

SDRIFE : *Symmetrical Drug-Related Intertriginous and Flexural Exanthema*

SEMR : Staphylocoque epidermidis meticilline sensible

SJS : Syndrome de Stevens Johnson

TH1 : Lymphocytes T auxilliaires (T-helper) de type 1

TH2 : Lymphocytes T auxilliaires (T-helper) de type 2

TNF : Facteur de nécrose tumorale (tumor necrosis factor)

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VZV : Virus varicelle-zona

INTRODUCTION

1. Généralités sur les toxidermies

Les éruptions cutanées sont des motifs fréquents de consultation en dermatologie, mais également en médecine générale et pédiatrie.

Le terme de « toxidermie » désigne les réactions cutanées indésirables survenant au décours de l'administration de médicaments par voie systémique.

1.1. Epidémiologie

La iatrogénie médicamenteuse constitue un enjeu majeur de santé publique : les effets indésirables médicamenteux sont responsables d'au moins 10 000 décès par an en France et 175 000 hospitalisations (1).

1.2. Facteurs de risque

Il existe une prédominance féminine, qui pourrait s'expliquer par une consommation plus importante de médicaments par la population féminine. Les toxidermies sont également plus fréquentes chez les personnes âgées de plus de 75 ans, en effet, plus un patient prend de médicaments, plus le risque d'effets secondaires est important.

1.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et la recherche d'un médicament responsable à l'interrogatoire.

1.3.1. Caractéristiques cliniques

Il existe une grande variabilité tant sur le plan des présentations cliniques que sur le plan pronostique. Les principales manifestations de ces accidents médicamenteux à expression cutanéomuqueuse sont l'éruption urticarienne et l'exanthème maculopapuleux (EMP) (2).

On différencie les formes localisées comme l'érythème pigmenté fixe (EPF), des atteintes cutanées diffuses : l'EMP, qui est la forme la plus fréquemment rencontrée,

la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou *Drug reaction eosinophilic systemic syndrome* (DRESS) et les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell pour les formes les plus sévères, associant une atteinte systémique à l'atteinte cutanée. Chacune de ces toxidermies a un aspect clinique différent. L'EPF se caractérise par des lésions cutanées inflammatoires nummulaires, très bien limitées qui récidivent en poussées au même endroit en cas de reprise du médicament et laissent une cicatrice pigmentée de même forme que la lésion initiale. L'EMP est caractérisé par un exanthème souvent généralisé, prédominant dans les plis, morbilliforme et maculopapuleux. La PEAG se caractérise par des lésions micropustuleuses généralisées apparaissant sur un exanthème généralisé. Le DRESS associe un exanthème à des adénopathies diffuses, un œdème du visage et des extrémités et des atteintes systémiques diverses. Les SJS et Lyell se caractérisent par des lésions bulleuses flasques avec un signe de Nikolsky apparaissant sur un exanthème, associées à une atteinte muqueuse à type de chéilite et conjonctivite croûteuse. La distinction entre les 2 dépend de l'importance du décollement cutané : < à 10% au cours du SJS, > à 30% au cours du syndrome de Lyell (3).

Le délai de survenue permet également de différencier ces différents tableaux cliniques : les toxidermies surviennent en moyenne 7 à 15 jours après la première prise d'un médicament, mais cet intervalle est plus court pour certaines (quelques heures à 72 heures) comme l'urticaire, l'EPF ou la PEAG. Au contraire, il peut être prolongé dans le DRESS (de 3 à 6 semaines).

Sémiologie	Délai d'apparition après début de prise du médicament	Délai de disparition après arrêt du médicament
Urticaire, œdème de Quincke	Quelques minutes à 24 heures	Quelques heures à quelques jours
Vasculite	1 à 10 j	2 à 3 semaines
Exanthème maculopapuleux	24 heures à 10 j	4 à 10 j
Pustulose exanthématique aiguë généralisée	24 heures à 10 j	4 à 15 j
Érythème polymorphe atypique	48 heures à 15 j	3 à 4 semaines
Syndrome de Stevens Johnson		
Syndrome de Lyell		
Érythème pigmenté fixe	24 heures à 4 j	1 semaine mais pigmentation persistante
SDRIFE	Quelques heures ou jours	
DRESS	Quelques jours à 6 semaines	Plusieurs semaines
Photo-allergie	Quelques heures après l'exposition solaire	1 semaine
Allergie de contact	Quelques heures à 48 heures	1 à 3 semaines

Figure 1 : Chronologie des différentes toxidermies (4).

1.3.2. Caractéristiques histologiques

La biopsie cutanée permet d'apporter des éléments en faveur du diagnostic. Les caractéristiques histologiques sont le plus souvent insuffisantes pour affirmer le diagnostic de toxidermie, même si certains aspects peuvent être très évocateurs : infiltrat lymphohistiocytaire périvasculaire du derme ou infiltrat mononucléé lichénoïde et nécroses kératinocytaires. Une nécrose de l'épiderme sur toute sa hauteur est visible dans les syndromes de Lyell et Stevens-Johnson.

La présence d'éosinophiles et/ou de corps apoptotiques dans l'épiderme n'est ni constante ni spécifique. En effet on peut voir ces 2 éléments dans de nombreuses dermatoses non médicamenteuses (5).

Ainsi, une histologie pourra être, au mieux, compatible avec le diagnostic de toxidermie et permet surtout d'éliminer d'autres hypothèses diagnostiques comme une dermatose bulleuse auto-immune, un syndrome toxinique staphylococcique, un lymphome cutané ou encore une éruption virale.

1.3.3. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux et variés : psoriasis, dermites de contact, lymphomes T épidermotropes (mycosis fongoïde et syndrome de Sézary), exanthème infectieux. L'anamnèse, l'histologie cutanée et la numération formule sanguine (NFS) permettent une orientation diagnostique.

1.4. Imputabilité médicamenteuse

L'établissement du lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament est désigné sous le terme d'imputabilité. L'imputabilité est une démarche de type probabiliste. La méthode utilisée par la pharmacovigilance française consiste à apprécier le lien de causalité possible pour chaque médicament. La difficulté du diagnostic réside dans le polymorphisme et l'aspécificité des lésions cutanées : l'unique analyse sémiologique de celles-ci ne suffit pas à poser le diagnostic de toxidermie. En effet, un exanthème maculo-papuleux ou une urticaire peuvent avoir de nombreuses causes. Il s'agit donc d'une démarche probabiliste qui s'appuie sur l'élimination d'autres étiologies possibles et le choix d'un médicament dont la responsabilité est la plus probable.

Pour chaque médicament, on distingue l'imputabilité intrinsèque de l'imputabilité extrinsèque :

- L'imputabilité extrinsèque se base sur la connaissance d'accidents identiques attribués à ce médicament. Elle est établie à partir d'ouvrages de référence en pharmacovigilance, des publications préalables ou des cas enregistrés dans les banques de pharmacovigilance.
- L'imputabilité intrinsèque correspond au lien de causalité entre l'effet indésirable observé et le ou les médicaments pris par le patient et dépend de la chronologie d'administration ainsi que de la sémiologie. Les critères chronologiques correspondent au délai de survenue de l'effet indésirable (« *challenge* »), à l'évolution à l'arrêt (« *dechallenge* ») et éventuellement aux conséquences (positives ou négatives) de la réintroduction (« *rechallenge* »). Les critères sémiologiques correspondent aux signes cliniques évocateurs, aux facteurs favorisants éventuels, aux autres étiologies non médicamenteuses recherchées et examens complémentaires spécifiques réalisés. Ces critères permettent d'établir des scores chronologiques et sémiologiques, qui une fois croisés permettent d'aboutir à une décision finale qui conduit à l'imputabilité intrinsèque (6).

Toutes les classes médicamenteuses peuvent être à l'origine de manifestations cutanées. On estime que 45 à 70% de ces accidents seraient évitables (1). Une étude rétrospective regroupant sur 14 ans tous les cas de réactions sévères secondaires à la prise de médicaments recensés dans un centre de référence et 15 centres de compétences, souligne les 3 principales situations évitables à l'origine de réactions cutanées sévères : une mauvaise indication, la reprise du médicament non intentionnelle alors qu'une allergie avait déjà été documentée à celui-ci et enfin l'auto médication (7).

L'allopurinol est le médicament le plus fréquemment prescrit de manière inadéquate. Concernant la reprise du médicament non intentionnelle, la classe des bêtalactamines est la classe médicamenteuse la plus concernée. En auto médication les anti-inflammatoires sont les plus incriminés. De nombreux accidents médicamenteux surviennent sous anti convulsivants, ceux-ci étant cependant prescrits en accord avec les recommandations (1).

1.5. Physiopathologie

Les mécanismes à l'origine des toxidermies sont multiples. On en distingue deux grandes catégories : les mécanismes immunologiques/immuno-allergiques médiés par les effecteurs cellulaires ou humoraux du système immunitaire, et les mécanismes toxiques/pharmacologiques au cours desquels le médicament exerce directement son effet sur les cellules épidermiques ou les annexes. Les mécanismes immunologiques/immuno-allergiques sont les plus rapportées dans la littérature (8).

La classification de Gell et Coombs permet d'en distinguer 4 types différents :

- Type I : réaction immédiate, IgE (ou IgG) médiée : urticaire, angioedème, anaphylaxie
- Type II : réaction cytotoxique induite par le médicament : pemphigus, purpura lié à une thrombopénie médicamenteuse,
- Type III : complexes immuns : vascularites, maladie sérique,
- Type IV : réaction retardée à médiation cellulaire

Les toxidermies telles que l'EMP, DRESS ou SJS/Lyell sont un exemple d'hypersensibilité retardée, correspondant à la réaction retardée à médiation cellulaire de type IV. La toxicité cutanée est médiée par les lymphocytes Th2, qui produisent des interleukines (4, 5 et 13) avec pour conséquence une activation des éosinophiles, et une synthèse des IgE et IgG4 entraînant une activation des basophiles et mastocytes (5).

1.6. Evolution

Les présentations cliniques des toxidermies étant très différentes, il en est de même pour leur profil évolutif. L'urticaire médicamenteuse est fugace et migratrice, et ne dure que quelques minutes ou heures. L'angioedème est une urticaire profonde pouvant entraîner une asphyxie.

L'éruption dans le cadre des EMP régresse en général en une semaine avec une phase desquamative. Les lésions d'EPF disparaissent en une huitaine de jours en laissant une cicatrice pigmentée. Les toxidermies qui s'accompagnent d'une mise en jeu du pronostic vital ou de graves séquelles concernent 2% de l'ensemble des

toxidermies et sont représentées par les toxidermies bulleuses que sont le SJS et le syndrome de Lyell, le DRESS et à un moindre degré la PEAG (8). Au cours des PEAG, l'éruption disparaît en une dizaine de jours, une atteinte viscérale pouvant être observée dans 15 à 20% des cas (hépatite, pneumopathie). La mortalité est de moins de 5% (9). Dans le syndrome de Lyell et le SJS, le tableau complet se constitue en quelques heures ou quelques jours, avec une évolution vers un décollement cutané en vastes lambeaux mettant à nu le derme sous-jacent. Ces syndromes gravissimes associent à l'atteinte cutanée une atteinte des muqueuses notamment ophtalmologiques qui peuvent être redoutables. Les perturbations hydroélectrolytiques et la surinfection sont également des complications majeures de ce syndrome. La sévérité du DRESS réside en son atteinte multi-organes, qui peut être différée dans le temps. De rares cas de chevauchement entre Lyell, DRESS et PEAG existent.

1.7. Conduite à tenir

Devant une éruption cutanée, les signes de gravité à rechercher sont : une extension à plus de 60 % de la surface cutanée, une fièvre supérieure à 38,5 °C, des adénopathies, un décollement cutané (signe de Nikolski), des bulles, des érosions des muqueuses buccales ou génitales, un œdème facial, une pustulose, un purpura, une hyperéosinophilie > 1 G/L, et une cytololyse hépatique avec ALAT > 2 fois la normale. La présence d'un ou plusieurs de ces signes doit conduire à une hospitalisation (9). La réalisation d'un schéma chronologique exhaustif de tous les médicaments pris dans les semaines qui précèdent est indispensable pour déterminer le ou les médicaments potentiellement responsables. Il doit comprendre tous les traitements du patient avec leur date d'introduction et d'arrêt, y compris ceux utilisés en auto-médication (antalgiques, hypnotiques, sirops...) et les injections de produits de contraste iodés au cours d'examen d'imagerie.

Dans les exanthèmes simples sans signe de gravité, le médicament peut être poursuivi s'il est indispensable et à condition d'assurer une surveillance régulière tant sur le plan clinique que biologique (hyperéosinophilie, fonction rénale, enzymes hépatiques). La présence de signes extra cutanés impose l'arrêt du médicament dit imputable, il pourra alors être remplacé par une classe pharmacologique différente si

celui-ci était indispensable. Tout retard d'interruption de médicament imputable risque d'aggraver la toxidermie.

Une déclaration au centre national de pharmacovigilance doit être réalisée.

A l'issue de la toxidermie, une information claire au patient et ses médecins référents est indispensable concernant les médicaments à ne plus prendre (c'est-à-dire le médicament responsable de la toxidermie et ceux de la même famille). Il est également important d'indiquer les médicaments pouvant être utilisés en remplacement. Une carte d'allergique lui est remis, celle-ci étant provisoire jusqu'à la réalisation de tests allergologiques.

Le bilan allergologique des toxidermies se réalise exclusivement dans certains centres spécialisés. Il se pratique après résolution complète de la toxidermie, habituellement dans les 3 mois qui suivent l'épisode aigu.

Les tests cutanés sont alors réalisés avec les molécules considérées comme les plus imputables et celles pouvant croiser avec les molécules impliquées. Pour les toxidermies retardées, on réalise des patch tests médicamenteux avec une lecture à 48h et 72h. Ils sont considérés comme positifs lorsqu'une réaction eczématiforme se produit sur la peau. Leur positivité est un argument fort pour conclure à l'imputabilité du médicament testé, mais leur négativité n'exclut pas la toxidermie. En cas de patch négatifs, d'autres tests peuvent être envisagés à type de prick tests ou intradermo-réaction. Ces tests sont d'emblée réalisés pour les toxidermies immédiates (urticaire ou angioedème). Selon le type de toxidermie et le type de médicament, la valeur diagnostique de ces tests diffère : elle est meilleure dans les exanthèmes maculo-papuleux et les DRESS. Les patchs tests ne sont pas utiles pour explorer les vascularites médicamenteuses.

Si les tests cutanés sont négatifs, la suite du bilan allergologique se discute toujours en fonction du type de toxidermie, du médicament responsable et du patient.

Lorsqu'un test réalisé avec un des médicaments suspectés est positif, le médicament et les molécules de la même classe pouvant donner des allergies croisées sont contre-indiqués chez le patient (10). Lorsque le médicament a une imputabilité probable, que les tests sont négatifs, et en l'absence de signes de gravité lors de la toxidermie initiale, deux attitudes peuvent être discutées avec le patient : la réalisation d'un test de provocation orale ou la contre-indication définitive du médicament tout en associant cette interdiction à la recherche et à l'administration

sous surveillance d'une molécule de remplacement (test de substitution). Dans les cas où le médicament à l'origine de la toxidermie est réellement indispensable, des protocoles d'induction de tolérance sont possibles.

D'autres tests sont en cours d'étude notamment des tests de prolifération lymphocytaire qui permettent de mettre en évidence la présence de lymphocytes T spécifiques du médicament dans le sang des patients.

2. Le DRESS syndrome

2.1. Définition et critères diagnostiques

Le DRESS syndrome est une toxidermie rare souvent méconnue, mais grave avec possibilité d'atteinte multiviscérale. La mortalité est aux alentours de 10% principalement par défaillance hépatique (11,12).

Celui-ci doit être évoqué devant tout patient présentant une éruption cutanée sous traitement médicamenteux. Plusieurs critères diagnostiques définissant ce syndrome ont été proposés. Les plus largement utilisés sont les critères de Kardaun, issus des données du RegiSCAR (registre multinational des réactions cutanées graves). Il s'agit d'un score diagnostique permettant de classer le DRESS en certain, probable, possible ou exclu (13). La présence d'au moins 3 critères est nécessaire : éruption, hyperthermie > 38 ° C, polyadénopathies, atteinte viscérale, présence de lymphocytes hyperbasophiles, hyperéosinophilie ou thrombopénie (14).

Tableau 1 : Critères de Kardaun (Score Regiscar) pour classement du DRESS :

- Exclu si < 2

- Possible si entre 2 et 3

- Probable si entre 3 et 4

- Certain si supérieur à 4

Item	Présent	Absent
Fièvre	0	-1
Adénopathie	1	0
Eosinophilie	1 ou 2	0
Eruption > 50 %	1	0
Eruption suggestive	1	0
Atteinte viscérale	1 ou 2	0
Durée > 15 jours	1	-1
Bilan excluant d'autres causes	1	0

2.2. Diagnostic

2.2.1. Délai de survenue

Le début de la prise médicamenteuse remonte généralement entre trois semaines et trois mois avant le début du DRESS, mais en cas de réintroduction médicamenteuse, le délai peut être plus court.

Il existe un nombre limité de médicaments responsables de DRESS : les antiépileptiques, l'allopurinol, les sulfamides et les antibiotiques en sont les principaux (15).

2.2.2. Caractéristiques cliniques

Au stade initial, les symptômes du DRESS se limitent souvent à une pharyngite dans un contexte de malaise général et fièvre. Apparaissent ensuite un exanthème dans 73 à 100 % des cas (16) associé à un œdème du visage et des poly-adénopathies (9,17).

L'éruption cutanée du DRESS est très variable : exanthème maculo-papuleux, urticarien, lichénoïde, pustuleux, bulleux ou eczématiforme. Un DRESS peut donc se manifester par un simple exanthème maculo-papuleux transitoire tout comme par une érythrodermie oedémateuse avec œdème facial très évocateur. Une atteinte de la muqueuse buccale est présente dans 50 % des cas (18,19).

Classiquement, l'éruption concerne plus de la moitié de la surface corporelle. Elle persiste plusieurs semaines, puis une phase desquamative signe sa résolution.

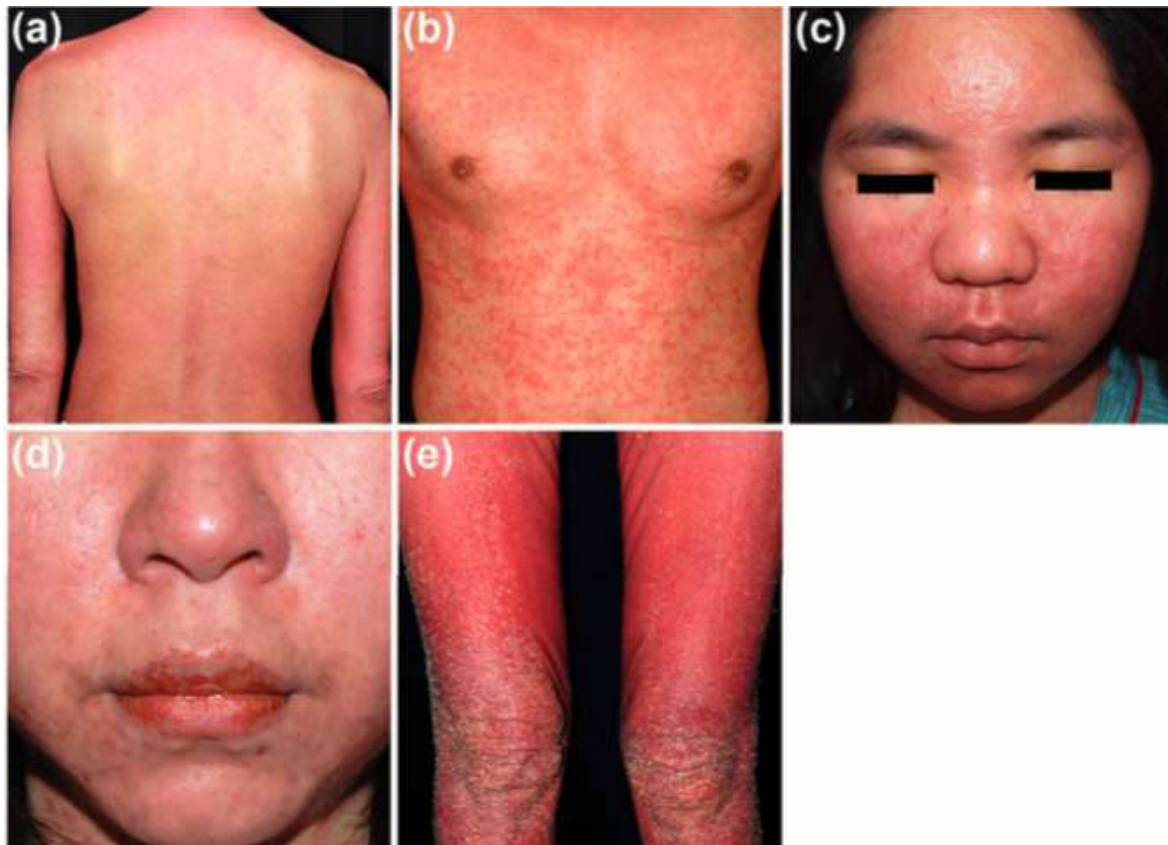


Figure 2 :

Présentation clinique d'un DRESS syndrome. (a) Exanthème maculopapuleux et purpurique du tronc ; (b) Lésions infiltrées du torse ; (c) œdème et érythème facial épargnant le pourtour orbitaire ; (d) chéilite érosive ; (e) évolution desquamative des jambes (16).

2.2.3. Caractéristiques biologiques

Sur le plan biologique, il existe une hyperleucocytose avec hyperlymphocytose atypique, une mononucléose dans 40 % des cas, ainsi qu'une hyperéosinophilie dans 90 % des cas (20). L'hyperéosinophilie apparaît dans un second temps, de même que les anomalies biologiques en lien avec une atteinte viscérale telle que la cytolyse hépatique (4,13).

2.2.4. Caractéristiques histologiques

Une spongiose, des nécroses kératinocytaires, une exocytose lymphocytaire, un œdème dermique ou un infiltrat inflammatoire superficiel péri-vasculaire sont les altérations histologiques les plus classiquement décrites (5). Des éosinophiles, des

lymphocytes atypiques, un infiltrat lichénoïde ainsi qu'une vasculite leucocytoclasique peuvent être présents.

D'après une étude réalisée par Skowron et al. les modifications histologiques seraient des indicateurs de la sévérité du DRESS : la spongiose étant associée aux DRESS « non sévères » tandis que les nécroses kératinocytaires causées par les cellules T cytotoxiques CD8+ sont plus souvent associées aux complications viscérales et donc aux DRESS « sévères » (15).

En 2008, l'activité cytotoxique de la granulysine 15kDa (une protéine aux propriétés antimicrobienne) était démontrée au cours des syndromes de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell (21). Puis, en en 2014, Weinborn et al ont étudié l'expression de cette protéine au cours de 6 toxidermies différentes : celle-ci était exprimée dans les 6 types de toxidermie avec des intensités et des localisations différentes. Dans les EMP, la granulysine était exprimée dans l'épiderme mais faiblement et de façon superficielle, alors que dans les DRESS l'expression était plus intense et fréquente. L'étude immuno-histochimique de la granulysine pourrait ainsi permettre de distinguer un EMP d'un DRESS en particulier dans les phases précoces (22).

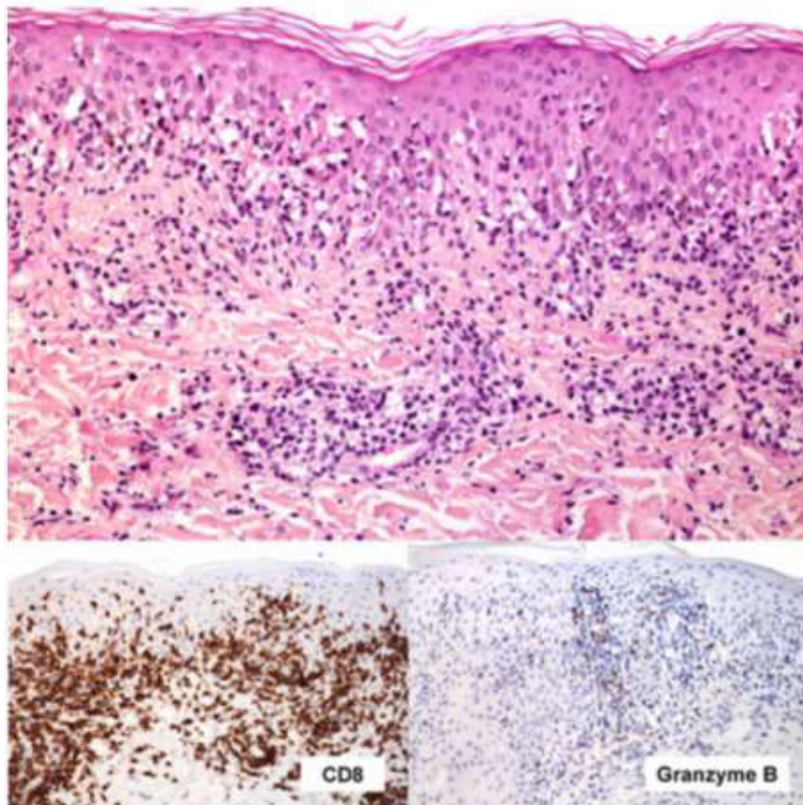


Figure 3 : Lésion pseudolymphomateuse au cours d'un syndrome DRESS. Le derme superficiel comporte un infiltrat lymphocytaire dense avec des éléments atypiques, à noyaux hyperchromatiques et irréguliers. L'infiltrat est très épidermotrope, accompagné de lésions d'interface lichénoïdes, et apparaît majoritairement composé de lymphocytes T CD8+ et cytotoxiques, avec expression de granzyme B (x200) (5).

2.3. Evolution et complications

La mortalité est élevée, autour de 10 % (13). Une suspicion de DRESS impose la recherche et l'arrêt du médicament imputable, mais également la réalisation d'examens complémentaires à la recherche des différentes complications possibles. Les atteintes viscérales parfois gravissimes, peuvent apparaître de manière inaugurale comme l'hépatite fulminante, ou plusieurs semaines après l'arrêt du médicament inducteur, lors de poussées évolutives (notamment lors de réactivations virales) comme le syndrome d'hémophagocytose, les insuffisances rénale, respiratoire ou cardiaque, les encéphalites ou encore les pancréatites (23) .

L'atteinte hépatique est présente chez 75 à 94 % des patients. C'est la plus fréquente des complications viscérales extra cutanées. Elle peut parfois précéder

l'éruption cutanée. Sa gravité et sa durée d'évolution sont plus importantes dans les DRESS qu'au cours d'autres types de toxidermie, mais sont indépendantes du médicament inducteur (24,25)

L'atteinte rénale concerne 12 à 40 % des patients. Elle est favorisée par l'âge, les comorbidités cardiovasculaires et une insuffisance rénale pré-existante (26). L'allopurinol est le médicament inducteur le plus souvent impliqué dans ces complications rénales au cours des DRESS (27). Des néphrites interstitielles, nécroses tubulaires aiguës et vascularites sont décrites, engageant parfois le pronostic vital avec nécessité d'une hémodialyse (28,29).

L'atteinte pulmonaire est présente chez un tiers des patients, à type de pneumopathie interstitielle ou encore de syndrome de détresse respiratoire aigu (28, 30). Celle-ci serait plus fréquente lorsque la minocycline ou l'abacavir sont les médicaments inducteurs (31).

L'atteinte cardiaque est décrite dans les DRESS notamment induits par la minocycline, l'ampicilline ou les sulfamides. Elle est représentée par une dysfonction ventriculaire gauche, la myocardite à éosinophiles ou des anomalies de l'ECG et concerne 4 à 27 % des patients atteints de DRESS (32-34).

Les complications neurologiques sont dominées par les méningites et encéphalites, survenant classiquement dans les 2 à 4 semaines après le début de la réaction. Elles peuvent mener à un coma, des crises convulsives, une dysphasie, une parésie voire une paralysie des nerfs crâniens (30,35).

Le DRESS évolue parfois sous la forme de poussées récurrentes qui apparaissent à l'occasion d'une réintroduction médicamenteuse, d'une diminution de la corticothérapie utilisée pour le traitement curatif, de tests allergologiques ou de manière spontanée lors de réactivations virales. Elles peuvent faire évoquer à tort la responsabilité de certains médicaments et peuvent conduire au décès du patient en l'absence de prise en charge adaptée.

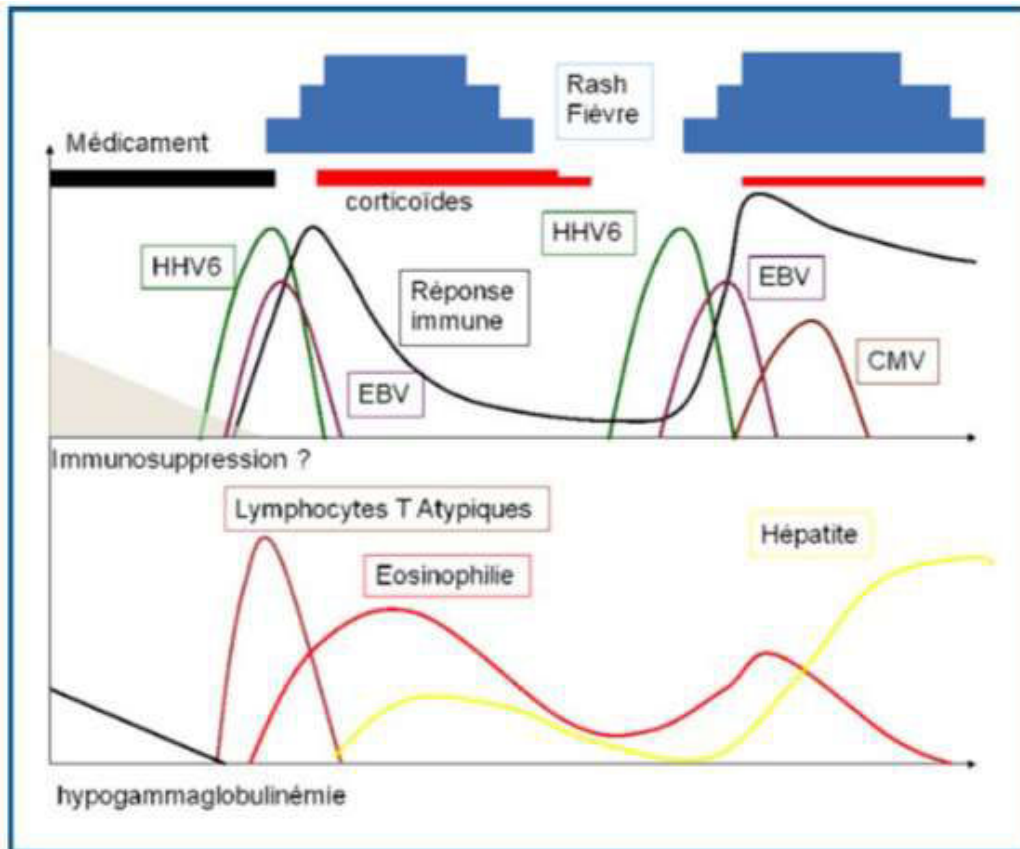


Figure 4 : Représentation schématique de l'hypothèse physiopathologique du DRESS comme conséquence de réactivations virales séquentielles et de la réponse immune antivirale. La corticothérapie générale permet le contrôle de la réponse immune mais peut favoriser de nouvelles réactivations virales lors de sa décroissance (36).

La polysensibilisation médicamenteuse survenant au cours de cette toxi-dermie grave lui est spécifique. En effet, les réactivations virales de virus du groupe herpès favorisent par stimulation lymphocytaire, la sensibilisation à plusieurs molécules distinctes. Studer et al. rapportent des cas de polysensibilisation prouvée par des tests cutanés au cours de DRESS. Parmi ces patients, un patient présentait une réplication virale encore détectable un an après sa toxi-dermie, ceci suggérant que les patients au cours des DRESS mettent plusieurs mois voire plus d'un an avant de retrouver leur état immunitaire antérieur. La prise d'autres médicaments durant cette période s'accompagne alors d'un risque élevé de sensibilisation (37).

2.4. Physiopathologie

2.4.1. Immunogénétique

La physiopathologie du DRESS syndrome est complexe et demeure imparfaitement connue. Elle implique des mécanismes immuns, en particulier la formation du complexe haptène. Les médicaments sont classés en haptène s'ils peuvent se fixer directement à une protéine sans modification préalable ou en prohaptène s'ils ne sont pas réactifs et nécessitent une métabolisation. Le complexe haptène formé par les médicaments et les protéines de l'hôte est donc reconnu comme étranger par le système immunitaire, ce qui est à l'origine d'une réponse cellulaire.

Le système immunogénétique *human leukocyte antigen* (HLA) fait partie d'un ensemble génétique complexe, noté complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Celui-ci joue un rôle capital dans la réponse immune : il constitue l'image interne du soi auxquels vont se référer les lymphocytes T pour reconnaître les déterminants antigéniques des agents pathogènes (38). Les molécules HLA sont des glycoprotéines de surface cellulaire qui ont pour fonction essentielle de présenter les antigènes aux lymphocytes T.

Les gènes codant pour ces molécules HLA sont très polymorphes et certains sont des déterminants génétiques dans la survenue de réactions d'hypersensibilité retardée à certains médicaments, notamment le DRESS (39). Mallal et al. (40) ont ainsi rapporté une hypersensibilité médicamenteuse à l'abacavir chez des patients VIH porteurs du HLA B*5701, cette réponse cellulaire immune résultant d'une liaison de l'abacavir au peptide du HLA B*5701 (41).

De la même manière, le HLA B*5801 prédispose au DRESS et SJS/Lyell à l'allopurinol dans les populations chinoises Han, européennes, coréennes ou thaïlandaises, et le HLA A*3101 au DRESS à la carbamazépine chez les chinois Han, européens et japonais (16).

D'après Cho et al, le polymorphisme de gènes codant pour des enzymes de dégradation des médicaments (telles que le cytochrome P450 ou la N-acétyltransferase) pourrait également expliquer une prédisposition génétique au DRESS : les médicaments ainsi que leurs dérivés métaboliques s'accumuleraient dans l'organisme des individus par une diminution de l'activité enzymatique, induisant une réponse lymphocytaire T spécifique (42).

2.4.2. Réactivations virales

Le rôle des virus dans certaines éruptions cutanées à l'occasion de prises médicamenteuses est illustré par l'éruption cutanée survenant après une prise d'amoxicilline au cours de la mononucléose infectieuse, bien que le mécanisme physiopathologique soit imprécis. Au cours des DRESS, l'implication des virus du groupe herpès est largement rapportée. La présentation clinico-biologique du DRESS possède de nombreuses similitudes avec certaines infections virales du groupe herpès. Au cours de nombreuses observations de DRESS, ont été démontrées des réactivations virales à herpès virus de type 6 (HHV6), mais aussi à Epstein-Barr virus (EBV) et cytomégalovirus (CMV), en se basant sur des sérologies virales (c'est-à-dire une séroconversion ou ascension du titre d'anticorps dirigés contre ces virus) mais surtout sur des *polymerase chain reaction* (PCR) quantitatives sanguines (43).

Ces réactivations virales, notamment au virus HHV6 contribuent à la sévérité du DRESS et à ses poussées évolutives. Un groupe japonais (utilisant le terme de syndrome d'hypersensibilité induit par les médicaments ou DiHS) propose ainsi une autre série de critères diagnostiques, incluant cette réactivation à HHV-6.

Tableau 2 : Critères diagnostiques pour le DiHS par le groupe japonais (18).

1. Rash maculo-papuleux se développant > 3 semaines après l'initiation du médicament suspecté
2. Prolongation des symptômes cliniques deux semaines après l'arrêt du médicament incriminé
3. Etat fébrile (> 38° C)
4. Perturbations des tests hépatiques (ALAT > 100 U/l) *
5. Anomalies leucocytaires : – Leucocytose (> 11 G/l) – Lymphocytose atypique (> 5%) – Eosinophilie (> 1,5 G/l)
6. Lymphadénopathie
7. Réactivation du virus herpétique 6 (HHV-6)

Le diagnostic est confirmé en présence des sept critères (DiHS typique) ou des cinq premiers critères (DiHS atypique). * Critère pouvant être remplacé par toute autre atteinte d'organe (néphrite interstitielle, par exemple)

Les mécanismes des réactivations virales demeurent inconnus. Plusieurs explications sont possibles notamment un effet direct du médicament par réponse auto-immune à celui-ci (16). Mardivirin et al. ont montré que des réactivations à HHV6 étaient induites *in vitro* par un traitement par amoxicilline, mais d'autres virus tels que le CMV, EBV, Virus varicelle-zona (VZV) ou HHV7 peuvent être réactivés au cours des DRESS (44).

Une enquête virologique est donc nécessaire, au travers de la PCR quantitative sur sang total avec recherche de virémie HHV6, HHV7, EBV et CMV. Les sérologies sont inutiles, étant donné que la majorité de la population a déjà été en contact avec la plupart de ces virus. Ces PCR sont à répéter lors des poussées évolutives. En effet celles-ci peuvent être négatives au stade initial du DRESS.

2.5. Prise en charge du DRESS

La première mesure indispensable dans le traitement du DRESS est de stopper le ou les médicaments inducteurs et d'éviter toute introduction d'un médicament non indispensable, afin ne pas risquer une polysensibilisation.

La sévérité du tableau devra être évaluée précocement à l'aide d'un bilan standardisé proposé par le groupe d'étude des toxidermies de la Société Française de Dermatologie (36), d'autant plus que des complications peuvent survenir de façon retardée.

Tableau 3 : Examens complémentaires au cours du DRESS (36)

Bilan initial :

NFS, plaquettes, frottis sanguin ASAT, ALAT, bilirubine, gamma GT, phosphatases alcalines Ionogrammes sanguin et urinaire Créatininémie, clairance de la créatinine Bandelette urinaire ; selon résultat protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire avec recherche éosinophilurie CPK, troponinémie LDH, ferritinémie, triglycéridémie Calcémie, procalcitoninémie Glycémie, temps de prothrombine, temps de céphaline activée, Lipasémie, électrophorèse des protides (hypogammaglobulinémie ?) PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV FAN, hémocultures (diagnostic différentiel)

Suivi (deux fois par semaine) :

NFS, plaquettes ASAT, ALAT Créatininémie LDH

Suivi des examens anormaux initialement et orientés en fonction de l'examen clinique

Poussée évolutive :

PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV NFS, plaquettes ASAT, ALAT, phosphatases alcalines Créatininémie

LDH, ferritinémie, triglycéridémie

Actuellement, il n'existe pas de prise en charge précise et consensuelle. La corticothérapie qu'elle soit locale ou systémique est la thérapeutique principale des DRESS : des séries de cas rapportent des traitements par dermocorticoïdes, corticoïdes oraux ou intraveineux (45-47). Dans les DRESS mineurs, un traitement symptomatique par anti-histaminiques et dermocorticoïdes forts ou très forts peut suffire, avec décroissance de la corticothérapie locale sur 3 à 6 mois (47).

En revanche, la présence de manifestations viscérales sévères (transaminases > 5 fois la normale, pneumopathie, insuffisance rénale ou cardiaque, hémophagocytose) justifie un recours à une corticothérapie générale (0,5 à 1 mg/kg/jour) avec décroissance progressive sur plusieurs mois (de 3 à 12 mois) avant l'arrêt, afin d'éviter les effets rebonds (48,49). Cette décroissance progressive est indispensable même si l'évolution du DRESS est favorable en quelques jours après le début de la corticothérapie.

Selon une étude réalisée sur 50 patients de Funck-Brentano et al, ces corticothérapies générales doivent être réservées aux présentations sévères, étant donné le risque de complications plus fréquentes par rapport au traitement local, en particulier infectieuses (47). En effet, les doses de corticothérapie utilisées sont élevées et engendrent davantage d'infections ou septicémies que les dermocorticoïdes, et pourraient également favoriser les réactivations virales, inductrices de nouvelles poussées évolutives. Dans cette étude, des patients avec atteinte hépatique modérée évoluaient favorablement sous dermocorticoïdes seuls, suggérant que la stratégie thérapeutique doit être dépendante du degré de l'atteinte viscérale.

Tableau 4 : Critères de sévérité du DRESS (50).

Critères de sévérité du DRESS : (selon le protocole DRESSCODE NCT01987076)	
DRESS mineur	Atteintes viscérales absentes ou minimales (n'atteignant pas les seuils du DRESS modéré)
DRESS modéré	<p><u>Au moins une atteinte viscérale de gravité intermédiaire :</u></p> <p>Hépatique : transaminases entre 4 et 15 N, phosphatases alcalines entre 3 et 5 N</p> <p>Rénale : insuffisance rénale organique avec augmentation de la créatinine de plus de 26,4 mol/L ou 1,5 N ou oligurie < 0,5 mL/kg/h</p> <p>Hématologique : hémoglobine entre 7 et 10 g/dL et/ou polynucléaires neutrophiles entre 500 et 1500/mm³ et/ou plaquettes entre 50000 et 100 000/mm³</p> <p><i>En l'absence d'atteinte viscérale pouvant menacer le pronostic vital : atteinte cardiaque, pulmonaire, neurologique ou digestive</i></p>
DRESS grave	<p><u>Au moins une atteinte viscérale grave :</u></p> <p>Hépatique : cytolysse > 15 N et/ou phosphatases alcalines > 5 N, facteur V < 50 % rénale : insuffisance rénale organique rapidement progressive ou oligoanurique, pneumopathie interstitielle avec PaO₂ < 60 mmHg, myocardite</p> <p>Atteinte neurologique, digestive, pancytopenie, défaillance multiviscérale, syndrome d'activation macrophagique secondaire</p>

Des traitements par immunoglobulines sont rapportés dans des séries de cas, de préférence en association à la corticothérapie, compte tenu d'effets indésirables lorsque les immunoglobulines sont utilisées seules. Elles sont réservées dans les cas de menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère, ou défaillance respiratoire/rénale) à la dose de 2g/kg pendant 5 jours. Elles ont des effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires, bien qu'aucun contrôle sur la maladie ou les réactivations virales ne soit objectivé (16,51). Lorsqu'une réactivation virale est confirmée, un traitement par ganciclovir est parfois indiqué, mais son efficacité n'est pas prouvée (52).

D'autres traitements sont décrits de façon anecdotique notamment par ciclosporine, mycophenolate mofetil, cyclophosphamide ou rituximab (33).

Dans tous les cas, une surveillance prolongée est nécessaire pour s'assurer de l'absence de nouvelle poussée évolutive et de séquelles hépatiques ou rénales.

La découverte d'un DRESS conduisant à la contre-indication de nouveaux médicaments chez un patient, la prise en charge allergologique est indispensable afin de déterminer quels médicaments seront contre indiqués à vie et lesquels pourront être utilisés à visée substitutive. Le bilan allergologique sera réalisé à distance de l'épisode aigu (au moins 6 mois et en dehors de toute poussée évolutive) et arrêt d'une corticothérapie générale ou locale et des antihistaminiques. Les patch tests sont intéressants dans les toxidermies graves, notamment dans le DRESS, avec un taux de positivité de 64 % selon une étude multi-centrique française. Ils peuvent révéler une multi-réactivité à différentes classes médicamenteuses dans 18 % des cas (53). En effet, les patients sont souvent polymédiqués, ainsi la chronologie et la sémiologie à elles seules ne permettent pas toujours d'orienter vers l'imputabilité d'un traitement plus qu'un autre. Les tests intradermiques avec le ou les médicaments fortement suspects sont formellement contre-indiqués car ils risquent d'induire une récurrence de toxidermie grave. Ils ne doivent donc pas servir à prouver la responsabilité du médicament mais peuvent être utiles pour tester des molécules alternatives (54). Dans tous les cas, les médicaments doivent être testés en milieu spécialisé et font l'objet d'une contre-indication jusqu'à la réalisation des tests.

Une déclaration en pharmacovigilance est à réaliser.

Nous présentons dans l'article ci-après une observation originale illustrant une complication rare et peu rapportée de DRESS syndrome.

3. Bibliographie

1. Schmutz J-L. Les toxidermies graves sont-elles évitables ? *Ann Dermatol Venereol*.2018;145:728-9.
2. Mallet S. Devant une éruption quels éléments cliniques et biologiques orientent vers une hypersensibilité allergique. *Rev Fr Allergol*.2018;58:444-6.
3. Hua C, Valeyrie-Allanore L. Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell. *EMC-Dermatologie*.2018;13:1-9.
4. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol*.2007;134:391-401.
5. Ortonne N. Histopathologie des réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Pathol*.2018;38:7-19.
6. Montastruc J-L, Sommet A, Lacroix I, Olivier P, Durrieu G, Damase-Michel C, et al. La pharmacovigilance et l'évaluation du risque médicamenteux: intérêt, fonctionnement et méthodes. *Rev Rhum*.2006;73:1021-4.
7. Chaby G, Valeyrie-Allanore L, Duong TA, Lebrun-Vignes B, Milpied B, Sassolas B, et al. Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use. *Br J Dermatol*.2018;179:329-36.
8. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Med Interne*.2015;36:256-70.
9. Collet E, Bonniaud B. Les 7 toxidermies : présentation clinique. *Rev Fr Allergol*.2016;56:109-11.
10. Barbaud A. Toxidermies immunoallergiques chez l'immunocompétent. *Ann Dermatol Venereol*.2007;134:391-401.
11. Rabenkogo A, Vigue MG, Jeziorski E. Le syndrome DRESS : une toxidermie à connaître. *Arch Pediatr*.2015;22:57-62.

12. Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol.*2019;7:633-40.
13. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med.*2011;124:588-97.
14. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.*2007;156:609-11.
15. Skowron F, Bensaid B, Balme B, Depaepe L, Kanitakis J, Nosbaum A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2015;29:2199-205.
16. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.*2017;18:1243.
17. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, Barbaud A. Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): une synergie médicaments-virus qui peut conduire en réanimation. *Reanimation.*2011;20:223-7.
18. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatol Sin.*2013;31:196-204.
19. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.*2013;169:1071-80.
20. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol.*2010;146:1373.

21. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.*2008;14:1343-50.
22. Weinborn M, Barbaud A, Truchetet F, Beurey P, Germain L, Schmutz JL, et al. Expression de la granulysine dans 6 types de toxidermies par étude immunohistochimique. *Ann Dermatol Venereol.*2014;141:S353-4.
23. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.*2019;80:670-78.
24. Lee T, Lee YS, Yoon S-Y, Kim S, Bae Y-J, Kwon H-S, et al. Characteristics of liver injury in drug-induced systemic hypersensitivity reactions. *J Am Acad Dermatol.*2013;69:407-15.
25. Lin I-C, Yang H-C, Strong C, Yang C-W, Cho Y-T, Chen K-L, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol.*2015;72:984-91.
26. Yang C-Y, Chen C-H, Deng S-T, Huang C-S, Lin Y-J, Chen Y-J, et al. Allopurinol Use and Risk of Fatal Hypersensitivity Reactions: A Nationwide Population-Based Study in Taiwan. *JAMA Intern Med.*2015;175:1550-7.
27. Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Juo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis.*2015;74:2157-64.
28. Ang C-C, Wang Y-S, Yoosuff E-LM, Tay Y-K. Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol.*2010;63:219-27.
29. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral Involvements and Long-term Sequelae in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin North Am.*2010;94:743-59.

30. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol.*2013;68:709e1-9.
31. Kano Y, Shiohara T. The Variable Clinical Picture of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms in Relation to the Eliciting Drug. *Immunol Allergy Clin North Am.*2009;29:481-501.
32. Thongsri, T, Chularojanamontri, L, Pichler, W.J. Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* 2017, 35, 3–10. Cardiac involvement in DRESS syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.*2017;35:3-10.
33. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.*2012;66:e229-36.
34. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Pamboukian SV, Kirklin JK, Andea AA, et al. Fulminant myocarditis as a late sequela of DRESS: Two cases. *J Am Acad Dermatol.*2011;65:889-90.
35. Ozisik L, Tanriover MD, Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Intern Med.*2016;55:1393-6.
36. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.*2010;137:703-8.
37. Studer M, Waton J, Bursztejn A-C, Aimone-Gastin I, Schmutz J-L, Barbaud A. La polysensibilisation médicamenteuse systémique existe-t-elle ? *Ann Dermatol Venereol.*2012;139:375-80.
38. Bensa JC. Le complexe majeur d'histocompatibilité et la définition du soi. *Transfus Clin Biol.*2003;10:209-13.
39. Aimone-Gastin I. Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. *Rev Fr Allergol.*2013;53:275-9.
40. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase. *Lancet.*2002;359:6.

41. Camous X, Calbo S, Picard D, Musette P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: an update on pathogenesis. *Curr Opin Immunol.*2012;24:730-5.
42. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.*1988;82:1826-32.
43. Descamps V. Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Rev Fr Allergol Immunol Clin.*2006;46:227-9.
44. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. 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.*2010;20:68-73.
45. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol.* 2011;21:385-391
46. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. Clinical features of drug-induced hypersensitivity syndrome in 38 patients. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20:556-562.
47. Funck-Brentano E, Duong T-A, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J-C, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.*2015;72:246-52.
48. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf.*2017;16:139-47.
49. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol.*2019;20:217-36.

50. Ingen-Housz-Oro S, et al. Traitement des toxidermies graves. *Ann Dermatol Venereol*.2018;145:454-64.
51. Prais D, Straussberg R, Amir J, Nussinovitch M, Harel L. Treatment of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with intravenous immunoglobulins and corticosteroids. *J Child Neurol* 2006;21:380-4 [SEP]
52. Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology*.2005;209:165-7.
53. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions: Drug patch tests for SCAR. *Br J Dermatol*.2013;168:555-62.
54. Barbaud A. Quels tests pour quelles toxidermies ? *Rev Fr Allergol*.2016;56:112-3.

ARTICLE

DRESS syndrome compliqué d'une méningo-encéphalite herpétique

DRESS syndrome-associated herpetic meningoencephalitis

Auteurs : B. FATREZ ; E. FRELING ; L. CHARBIT ; S. MOAWAD ; F.BRAULT ; J-L. SCHMUTZ ; A-C. BURSZTEJN

Département de Dermato-Allergologie, Batiment Philippe Canton, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54500, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Correspondance :

Anne-Claire Bursztejn, Département de Dermato-Allergologie, Batiment P Canton, CHRU de Nancy, rue du Morvan, 54500, Vandœuvre-lès-Nancy, France.

Tel: +33 3 83 15 71 46, fax: +33 3 83 15 70 11 ; e-mail: ac.bursztejn@chru-nancy.fr

Mots clés : DRESS syndrome ; encéphalite ; méningo-encéphalite ; herpès virus ; toxidermie ; HLA

Keywords : DRESS syndrom ; encephalitis ; meningoencephalitis ; herpes virus ; toxidermia ; HLA

Conflit d'intérêt : aucun

1. Résumé

Introduction. Le syndrome d'hypersensibilité ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) est dû à une hypersensibilité médicamenteuse. De rares cas de complications neurologiques sont décrits. Nous rapportons un cas exceptionnel de méningo-encéphalite herpétique compliquant un syndrome d'hypersensibilité.

Observation. Une femme de 78 ans présentait un syndrome confusionnel à J11 d'un DRESS syndrome. Deux ponctions lombaires à 4 jours d'intervalle montraient une hypercellularité à 80 cellules/mm³ à prédominance lymphocytaire. Les PCR dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) pour HSV 1 et 2, CMV, EBV, HHV6, HHV7 et VZV étaient négatives. L'électroencéphalogramme (EEG) révélait une focalisation temporale gauche typique d'une méningo-encéphalite herpétique. Un traitement par aciclovir intraveineux permit une évolution favorable. Devant cette méningite lymphocytaire associée à une focalisation temporale gauche, d'évolution favorable sous antiviraux, nous avons posé le diagnostic de méningo-encéphalite secondaire à une réactivation herpétique dans le cadre d'un DRESS.

Discussion. Les complications neurologiques au cours des DRESS sont exceptionnelles. Elles sont représentées par les encéphalites à HHV6, les vascularites, la méningo-encéphalite herpétique et la méningite aseptique. Actuellement, il ne semble pas y avoir de molécule plus fréquemment inductrice de complications neurologiques qu'une autre. Dans les encéphalites virales, un traitement antiviral permet une évolution favorable mais doit parfois être associé à une corticothérapie systémique lorsque d'autres atteintes d'organe sont associées.

2. Abstract

Introduction. Drug-induced hypersensitivity syndrome or DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is a drug-induced reaction. Some rare cases of neurological complication are described. We report an exceptional case of DRESS syndrome-associated herpetic meningoencephalitis.

Observation. A 78-year-old woman became confused 11 days after DRESS syndrome. Two lumbar punctures four days interval disclosed lymphocytic meningitis with 80 cells/mm³. PCR HSV 1 et 2, CMV, EBV, HHV6, HHV7 et VZV were negative in blood and cerebrospinal fluid (CSF) samples. Electroencephalography (EEG) revealed persistent focal slowing over the left temporal area, typical of herpetic meningoencephalitis. Neurologic symptoms gradually improved after aciclovir was started. All together, lymphocytic meningitis, focal slowing over the left temporal area and improvement with aciclovir, led us to the diagnosis of DRESS syndrome-associated herpetic meningoencephalitis.

Discussion. Neurologic complications in DRESS are unusual. HHV6 encephalitis, vasculitis, herpes meningo-encephalitis and aseptic meningitis are described. For now, none specific drug-association to these complications has been elucidated. In viral encephalitis cases, antiviral treatment leads to improvement, but sometimes additional corticosteroid treatment is needed in cases of others systemic involvement.

3. Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) est une toxidermie grave. La physiopathologie de cette toxidermie fait intervenir des réactivations virales des virus du groupe Herpès, *human herpes virus* (HHV)6, HHV7, *herpes simplex* (HSV), Epstein Barr (EBV) ou cytomégalovirus (CMV), par le biais de mécanismes immunogénétiques. Les atteintes viscérales, de nature variable, conditionnent le pronostic, qui peut parfois être vital. De rares cas de complications neurologiques sont décrits. Nous rapportons un cas exceptionnel de méningo-encéphalite herpétique compliquant un syndrome d'hypersensibilité à la rifampicine et la vancomycine.

4. Observation

Une patiente de 78 ans était opérée d'une dépose-repose de prothèse d'épaule droite dans un contexte de sepsis. Les prélèvements per opératoire étaient positifs à *Staphylococcus epidermidis* méticilline résistant (SEMR) et *Propionibacterium acnes* conduisant à un traitement antibiotique par rifampicine et vancomycine. Un mois plus tard, la patiente consultait pour une hyperthermie à 39,5°C associée à un exanthème maculo-papuleux évocateur d'une toxidermie (Fig.1). Le bilan biologique mettait en évidence une hyperéosinophilie à 2,6 G/l, une insuffisance rénale aiguë sur insuffisance rénale chronique (créatinine augmentée à 25,9 mg/l contre 13 mg/l habituellement) et une cytolyse hépatique à 1,5 fois la normale. Les deux antibiotiques imputables étaient arrêtés et remplacés par de la gentamicine et de la ceftazidime. Dix minutes plus tard, la patiente présentait une dyspnée fébrile et une extension significative de l'exanthème. Le traitement était alors remplacé par du linézolide pour une durée de 6 semaines.

Le lendemain on constatait un œdème du visage et des extrémités, une extension de l'exanthème avec atteinte des muqueuses buccale et génitale (Fig.2). La patiente était hypotendue et oligurique. La biologie, mettait en évidence une majoration de l'hyperéosinophilie à 5,3 G/l, une hyperlymphocytose à 4,27 G/L, une thrombopénie à 84 G/L et une cholestase jusqu'à 10 fois la normale. Les *polymerase chain reaction* (PCR) sanguines CMV, EBV, HHV6, HHV7, HSV 1 et 2, varicelle-zona virus (VZV) étaient négatives.

Une analyse histologique cutanée montrait un infiltrat lympho-histiocytaire comportant quelques polynucléaires neutrophiles et éosinophiles et de multiples nécroses kératinocytaires, compatibles avec le diagnostic de toxidermie (Fig.3). Le diagnostic de

DRESS syndrome était posé devant un score Kardaun à 8 et l'arrêt des traitements imputables permettaient une évolution favorable (Fig.4).

Onze jours plus tard, la patiente présentait un syndrome confusionnel fébrile. La tomographie cérébrale était normale. Deux ponctions lombaires étaient réalisées à 4 jours d'intervalle. L'analyse du liquide céphalo rachidien (LCR) révélait une hypercellularité à 80 cellules/mm³ de prédominance lymphocytaire associée à une hyperprotéinorachie à 0,9 g/l. Les PCR dans le sang et le LCR pour HSV 1 et 2, CMV, EBV, HHV6, HHV7 et VZV étaient négatives à 2 reprises. Il existait une focalisation temporale gauche typique d'une méningo-encéphalite herpétique à l'électroencéphalogramme (EEG). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ne pouvait pas être réalisée du fait de la présence d'un pacemaker. Un traitement par aciclovir intraveineux était débuté à 10 mg/kg/8 heures, permettant une normalisation de l'examen neurologique 7 jours plus tard. Devant cette méningite lymphocytaire associée à une focalisation temporale gauche d'évolution favorable sous antiviraux, nous avons conclu au diagnostic de méningo-encéphalite secondaire à une réactivation herpétique dans le cadre d'un DRESS à la rifampicine et la vancomycine (Fig.5).

5. Discussion

Nous rapportons un cas rare de méningo-encéphalite herpétique compliquant un DRESS à la rifampicine et la vancomycine. Le diagnostic était fondé sur l'association d'un syndrome confusionnel à une méningite lymphocytaire et une focalisation temporale gauche évocatrice à l'EEG.

Contrairement aux hépatites qui sont fréquentes au cours des DRESS (1), les complications neurologiques sont rares (2). A notre connaissance, seulement quelques cas d'atteinte neurologique du système nerveux central ont été rapportés dans la littérature. Le délai d'apparition de ces complications neurologiques varie de 2 à 4 semaines, mais elles peuvent parfois survenir plus de 10 semaines après le début du DRESS (3).

La méningo-encéphalite herpétique se caractérise cliniquement par un syndrome confusionnel, des hallucinations olfactives, visuelles, auditives, des troubles psychiques ou phasiques. Les virus du groupe herpès se trouvent à l'état latent dans le ganglion de Gasser, et entraînent des récurrences à l'origine de dysfonctionnement des lobes temporo-frontaux (4). Sur le plan paraclinique, la ponction lombaire met en évidence une pléiocytose modérée (5 à 1000 éléments/mm³) à prédominance lymphocytaire. L'analyse de l'EEG révèle des ondes lentes périodiques à prédominance fronto-temporale. Celles-ci apportent une forte

présomption diagnostique bien qu'elles ne soient pas spécifiques. L'imagerie cérébrale permet d'objectiver des signes d'encéphalite nécrosante en région fronto-temporale, l'IRM cérébrale étant plus sensible au stade précoce. Le diagnostic repose sur la mise en évidence de l'acide désoxyribonucléique (ADN) viral d'HSV par PCR dans le LCR. Cet examen à sensibilité et spécificité élevées (plus de 95%) peut cependant être mis en défaut par les conditions de réalisation et d'acheminement au laboratoire, mais également par son délai de réalisation (5). En effet, sa positivité est dépendante de la période de virémie, une deuxième PCR est donc recommandée, au plus tôt, quatre jours après le début des symptômes en cas de négativité précoce (6).

Dans le cas présenté, malgré 2 ponctions lombaires à 4 jours d'intervalle, il n'a pas été possible de mettre en évidence d'ADN viral dans le LCR. Cependant, malgré l'absence de documentation virologique signant la réactivation herpétique, la méningite lymphocytaire ainsi que la focalisation en région fronto-temporale nous ont amenés à conclure au diagnostic de méningo-encéphalite herpétique à HSV, après exclusion des diagnostics différentiels possibles.

Plusieurs auteurs décrivent des cas d'encéphalites à HHV6 secondaires à un DRESS avec une méningite lymphocytaire ou une hyperprotéinorachie isolée à la ponction lombaire (7-11). L'IRM peut objectiver des hypersignaux de la substance grise ou être normale. Pour tous ces patients, la PCR HHV6 était positive dans le sang. Les réactivations virales neurologiques spécifiques à HSV sont en revanche peu rapportées au cours des DRESS : un seul cas de méningo-encéphalite herpétique à 3 mois d'un DRESS a été décrit avec PCR HSV 1 positive dans le LCR, associée à une récurrence clinico-biologique de DRESS à J95, par Bollaert et al (3).

Outre ces encéphalites au cours de réactivations virales, des cas de vascularites cérébrales sont décrits. Leur diagnostic repose sur un faisceau d'arguments car elles peuvent se manifester de façon différente sur le plan biologique ou radiologique, et survenir au stade initial comme de manière différée au DRESS. Dans le LCR, une méningite lymphocytaire est possible (12), ou une hyperprotéinorachie isolée (13). Des hypersignaux diffus sont visibles en IRM cérébrale (12) et une irrégularité du calibre des vaisseaux témoin d'une vasculite des petits vaisseaux peut se voir en angiographie cérébrale (13). L'évolution est favorable après arrêt du médicament imputable, mais un traitement par corticothérapie est parfois nécessaire. Elles peuvent être à l'origine de réels AVC (14), ceux-ci résultant de l'action des éosinophiles sur l'endothélium des artères cérébrales, par relargages de composants cytotoxiques (15). Un cas de méningite aseptique (c'est-à-dire avec culture bactérienne stérile dans le LCR) est décrit par Lefebvre et al, sans documentation d'agent infectieux viral

dans le LCR avec un œdème cérébral en imagerie, mais l'EEG était normal, contrairement à notre observation (16).

Les cas de vascularites sont d'évolution favorable sous corticothérapie et/ou immunoglobulines en quelques semaines et parfois plusieurs mois lorsqu'elles sont associées à d'autres complications graves, tandis que certaines évoluent favorablement sans traitement systémique. Les encéphalites virales sont traitées par aciclovir ou ganciclovir, en association à une corticothérapie systémique lorsqu'elles sont associées à d'autres complications systémiques. Leur évolution est favorable en plusieurs jours ou semaines lorsqu'elles sont isolées et défavorable lorsque d'autres défaillances d'organe leur sont associées. Une atteinte hépatique est quasiment toujours associée aux complications neurologiques dans la littérature, dont un cas d'hépatite sévère nécessitant une corticothérapie prolongée (14). Parmi les atteintes d'organe associées, il existe un cas de syndrome d'activation macrophagique survenant au cours d'une encéphalite à HHV6 (7).

Certains auteurs ont cherché à évaluer si une molécule ou une autre inductrice de DRESS était plus fréquemment à l'origine de complications au cours de cette toxidermie. La molécule la plus fréquemment impliquée au cours de DRESS avec atteinte neurologique est l'allopurinol, dont un cas en association avec du losartan et de l'hydrochlorothiazide : une méningo-encéphalite herpétique, une encéphalite à HHV6 et trois cas de vascularites sont rapportées (3,10,13,17,18). La carbamazépine, les associations sulfadiazine-pyriméthamine et triméthoprime-sulfaméthoxazole, ainsi que la nevirapine ont chacune été impliquées une fois au cours d'encéphalites prouvées à HHV6 ou d'encéphalites associées à une réactivation sanguine HHV6 (7,8,9,19). La lamotrigine et le phénobarbital sont chacune à l'origine d'encéphalites limbiques associées à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (SIADH), et leur association est responsable d'une encéphalite à HHV6 (11,20,21). Les vascularites décrites dans les DRESS sont secondaires à des traitements par carbamazépine, azithromycine, minocycline et association de ceftriaxone-metronidazole-vancomycine (12,14). Un cas de méningite aseptique est secondaire à un traitement par minocycline (16), et un cas d'accident vasculaire cérébral (AVC) fait suite à un DRESS à la carbamazépine (15). Au total, il ne semble pas que l'une ou l'autre molécule soit plus fréquemment inductrice de complications neurologiques. L'allopurinol est sur-représenté, mais il s'agit de la molécule la plus fréquemment impliquée au cours des DRESS quel qu'il soit comme le montre Descamps et al. dans une série de 65 patients (2).

6. Conclusion

Les complications neurologiques des DRESS sont peu fréquentes et représentées par les encéphalites et méningo-encéphalites virales, les vascularites et la méningite aseptique. Leurs présentations pouvant être variées, le diagnostic repose sur l'association des données de l'analyse du LCR, de l'EEG et de l'imagerie cérébrale. Leur distinction permet d'instaurer un traitement précoce, en particulier dans le cas des méningo-encéphalites herpétiques, compte tenu du risque important de séquelles neurologiques.

7. Bibliographie

1. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.*2017;18:1243.
2. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Rev Rhum.*2014;81:16-22.
3. Bollaert M, Jeulin H, Waton J, Gastin I, Tréchet P, Rabaud C, et al. Six cas de DRESS printaniers. *Ann Dermatol Venereol.*2012;139:15-22.
4. Steiner I, Kennedy PG, Pachner AR. The neurotropic herpes viruses: herpes simplex and varicella-zoster. *Lancet Neurol.*2007;6:1015-28.
5. Chaussade H, Bernard L. Méningites aiguës de l'adulte. *EMC - Traité de Médecine Akos* 2015;10:1-8
6. Choi R, Kim G-M, Jo IJ, Sim MS, Song KJ, Kim BJ, et al. Incidence and clinical features of herpes simplex viruses (1 and 2) and varicella-zoster virus infections in an adult Korean population with aseptic meningitis or encephalitis: HSV and VZV in CNS Infection in Korea. *J Med Virol.*2014;86:957-62.
7. Descamps V, Collot S, Houhou N, Ranger-Rogez S. Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol.*2003;53:280.
8. Álvarez S, Delama I, Navajas-Galimany L, Eymin G, Ceballos ME, Andino-Navarrete R. Infección por virus herpes humano 6 en un paciente inmunocompetente con síndrome DRESS secundario a carbamazepina. *Rev Chilena Infectol.*2016;33:340-5.
9. Mohammedi I, Mausservey C, Hot A, Najjioullah F, Kanitakis J, Robert D. Association d'une encéphalite à herpès virus 6 et d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au triméthoprime-sulfaméthoxazole. *Rev Med Interne.*2006;27:499-501.
10. Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, et al. Human Herpes Virus 6 Encephalitis in Allopurinol-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol.*2003;83:128-31.
11. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol.*2002;51:771-4.
12. Mesec A, Rot U, Perkovic T, Lunder T, Sibanc B. Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1999;66:249-50.

13. Lim D, Rademaker M, Asztely F, Ratnaweera M, Coltman G. Cerebral vasculitis and multi-focal neurological deficits due to allopurinol-induced hypersensitivity syndrome: DIHS with cerebral vasculitis. *Australas J Dermatol.*2014;55:84-7.
14. Gaha M, Landry D, Bélair M, Paquet B, Chapdelaine H, Bard C. DRESS syndrome: cerebral vasculitic-like presentation. *Neuroradiology.*2015;57:1015-21.
15. Brault C, Zerbib Y, Legrain A, Schmidt J, Duhaut P. Un accident vasculaire cérébral dans le cadre d'un DRESS syndrome. *Rev Med Interne.*2014;35:A162-3.
16. Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa MZ, Remy V, Lesens O, et al. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Reports* 2007;1:22.
17. Sola D, Rossi L, Sainaghi PP, Pirisi M. DRESS Syndrome with Cerebral Vasculitis. *Intern Med.* 2013;52:1403-5.
18. Rothwell PM, Grant R. Cerebral vasculitis following allopurinol treatment. *Postgrad Med J.*1996;72:119-20.
19. Massimiliano Lanzafame, Pierangelo. Hypersensitivity Syndrome (DRESS) and Meningoencephalitis Associated with Nevirapine Therapy. *Scand J Infect Dis.*2001;33:475-6.
20. Ozisik L, Tanriover MD, Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Intern Med.* 2016;55:1393-6.
21. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol.*2008;33:287-90.

8. Annexes

Figure 1 : Photographie de la patiente à J1 : exanthème maculo-papuleux diffus, morbilliforme

Figure 2 : Extension de l'exanthème associé à un œdème du visage et des extrémités constaté à J2.

Figure 3 : Histologie cutanée HES, x20 :

Modifications eczématiformes avec épiderme spongiotique. Infiltrat dermique diffus, polymorphe comportant des lymphocytes, histiocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

Figure 4 : Chronologie médicamenteuse

Figure 5 : Arguments pour/contre en faveur du diagnostic de méningo-encéphalite herpétique dans notre observation



Figure 1 : Photographie de la patiente à J1 : exanthème maculo-papuleux diffus, morbilliforme



Figure 2 : Extension de l'exanthème associé à un œdème du visage et des extrémités constaté à J2.

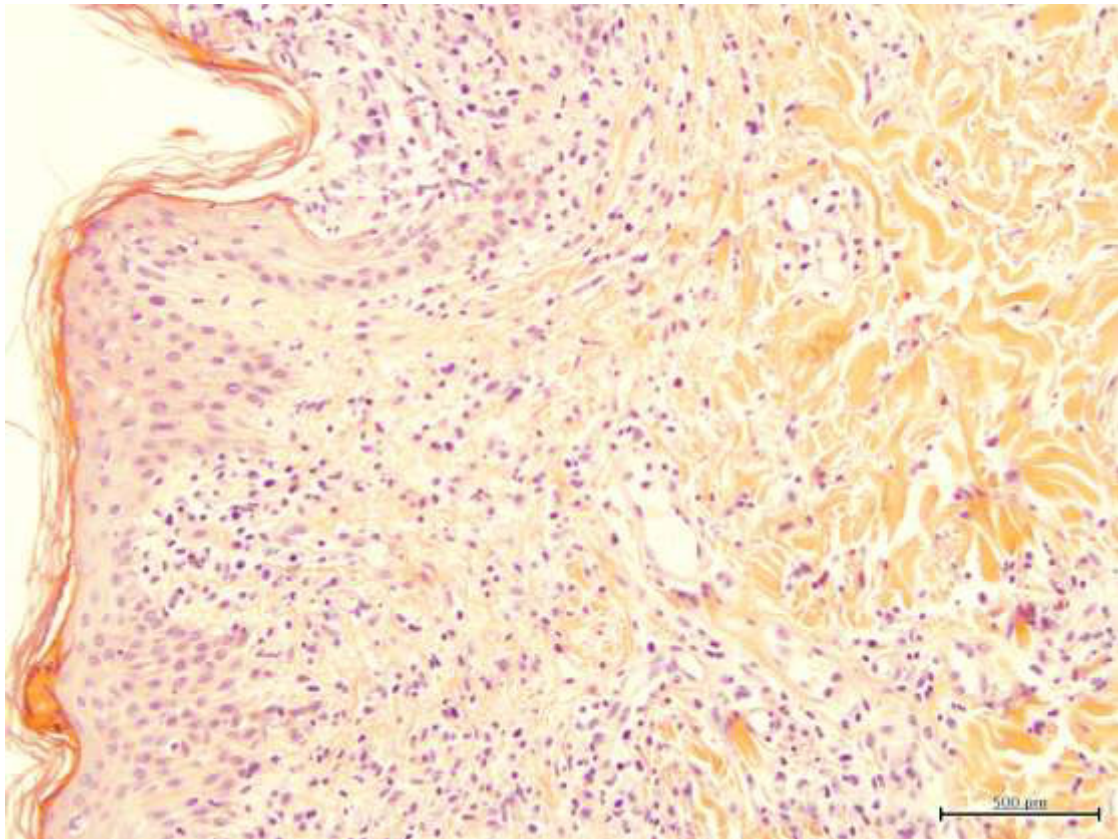


Figure 3 : Histologie cutanée HES, x20 :

Modifications eczématiformes avec épiderme spongiotique. Infiltrat dermique diffus, polymorphe comportant des lymphocytes, histiocytes, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles.

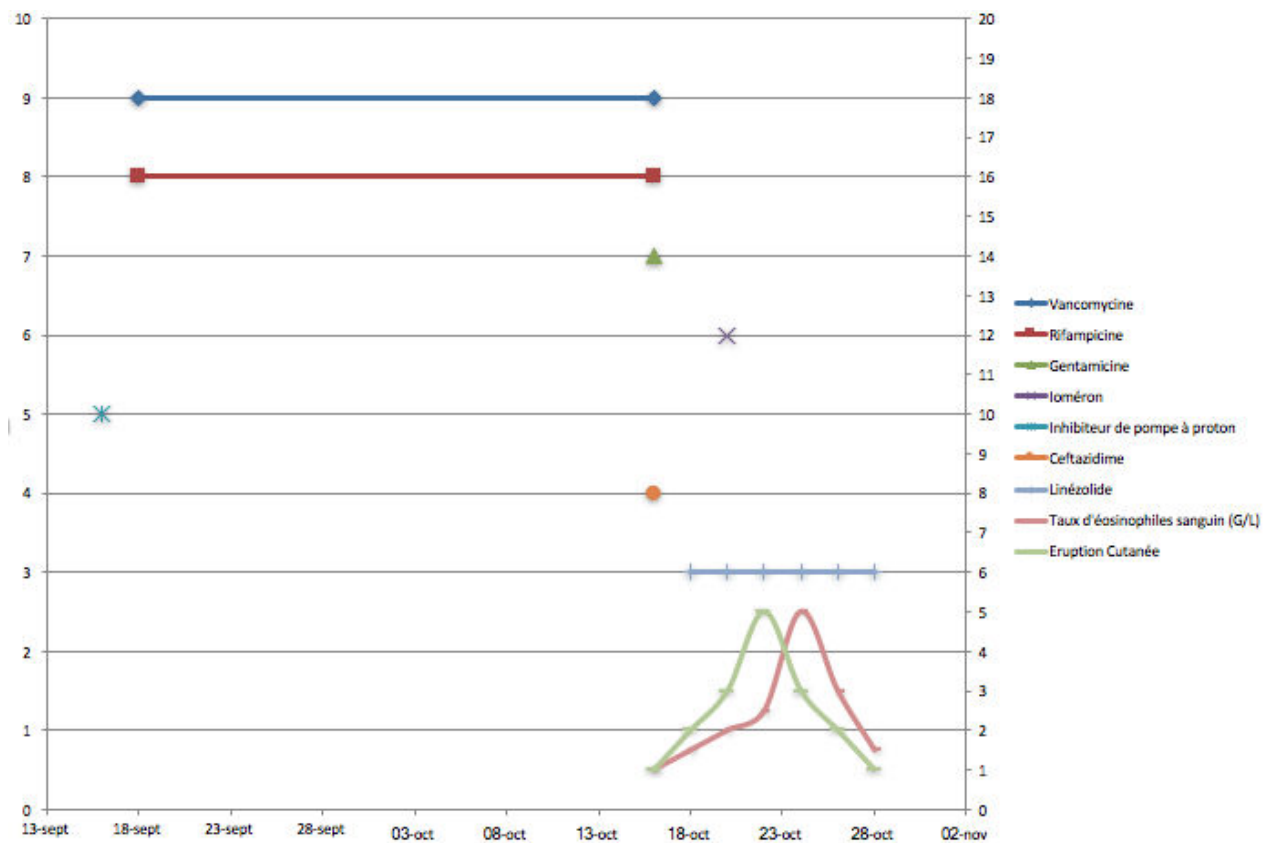


Figure 4 : Chronologie médicamenteuse

Pour	Contre
Réactivations virales largement rapportées au cours des DRESS	Atteintes non infectieuses décrites, notamment les vascularites
EEG typique avec focalisation en région temporale gauche	EEG typique mais non spécifique
Méningite lymphocytaire à la ponction lombaire	PCR HSV dans le LCR négative à 2 reprises à 4 jours d'intervalle
Amélioration sous aciclovir	Evolution favorable sans nécessité de traitement antiviral dans les vascularites
Clinique compatible	Clinique variée au cours des complications neurologiques possibles des DRESS
Absence de réactivation HHV6 dans le sang (toujours positive au cours des encéphalites à HHV6 décrites)	

Figure 5 : Arguments pour/contre en faveur du diagnostic de méningo-encéphalite herpétique dans notre observation

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Atteinte neurologique au cours des DRESS

1.1. Type d'atteinte neurologique

De nombreux organes peuvent être affectés au cours du DRESS du fait de la toxicité de l'hyperéosinophilie sur les différents tissus.

Les complications neurologiques au cours des DRESS sont rares. Elles surviennent généralement dans les 2 à 4 semaines suivant le début des symptômes et sont étroitement liées aux réactivations virales, notamment à HHV6.

Sur le plan clinique, elles peuvent se manifester par des convulsions, des céphalées, une dysarthrie, une paralysie des nerfs crâniens voire un coma. L'EEG met en évidence des ondes ralenties à prédominance fronto-temporale. L'IRM confirme une atteinte amygdalienne, temporale, insulaire ou du gyrus cingulaire.

Dans la littérature, sont rapportés :

- 5 cas d'**encéphalites avec PCR HHV6** positive dans le LCR. Les médicaments responsables sont la sulfadiazine et pyriméthamine (1), le triméthoprime-sulfaméthoxazole (2), l'allopurinol (3), une association de phénytoïne et phénobarbital (4) et la carbamazépine (5). Toutes ces encéphalites s'accompagnaient d'une réactivation virale à HHV6 sanguine. Concernant l'évolution du DRESS, parmi ces 5 patients, un patient est décédé d'un syndrome d'activation macrophagique malgré un traitement par corticothérapie et immunoglobulines, trois de ces patients ont eu une évolution favorable, l'un sous ganciclovir, et deux sous corticothérapie systémique. Le dernier patient est décédé malgré un traitement par aciclovir. L'atteinte hépatique était rapportée chez tous ces patients.
- Un cas de **méningo-encéphalite herpétique** par Bollaert et al. chez un patient traité par allopurinol, losartan et hydrochlorothiazide, avec une PCR HSV1 positive dans le LCR 95 jours après le début du DRESS. L'évolution était favorable sans traitement spécifique antiviral ou corticothérapie

systemique (6).

- Un cas de **méningo-encéphalite** sans documentation virologique dans le LCR, mais concomitant d'une réactivation à HHV6 sanguine, au cours d'un traitement par nevirapine. L'évolution était favorable sous antibiotiques, aciclovir et corticothérapie systémique (7).
- Deux cas d'**encéphalite limbique associée à un SIADH** à la lamotrigine et au phénobarbital. Le premier était associé à une réactivation EBV (8), traité par corticothérapie systémique et immunoglobulines et le second à HHV6 (9), traité par aciclovir.
- Un cas de **méningite aseptique** au cours d'un DRESS à la minocycline, sans documentation virologique, d'évolution favorable sous corticothérapie (10).
- Sept cas de **vascularites**, par atteinte directe de la paroi des vaisseaux cérébraux du fait de l'hyperéosinophilie sanguine, avec différents médicaments responsables : l'allopurinol (11) (12) (13), la carbamazépine (14), une association de ceftriaxone/metronidazole/vancomycine (15), la minocycline (15) et l'azithromycine (15). L'évolution était favorable pour trois d'entre elles sans corticothérapie systémique, les autres ayant nécessité une corticothérapie systémique parfois sur long terme pour l'une d'entre elle, associé à une hépatite sévère (15) (Tableau 1).

Les présentations clinico-biologiques étant très variées, le diagnostic final repose sur un ensemble d'arguments, la recherche du diagnostic étiologique ne devant pas retarder la mise en route du traitement.

1.2. Lien entre médicament inducteur et type d'atteinte systémique

Une réponse immunitaire au médicament, intense et spécifique est également une particularité des DRESS. Les médicaments les plus pourvoyeurs de DRESS sont représentés par l'allopurinol, les anticonvulsivants, la minocycline, la salazopyrine, la disulone, la fluindione, mais d'autres médicaments peuvent être en cause. Les complications, dominées par les hépatites, sont nombreuses et variées : insuffisance rénale, pneumopathies hypoxémiantes, sepsis, syndrome d'activation macrophagique, encéphalites, myocardites (16) (17). Elles résultent d'une infiltration en éosinophiles, ou lymphocytes atypiques au sein des différents tissus (18).

Selon le médicament responsable, certaines atteintes viscérales semblent plus fréquentes : insuffisance rénale et allopurinol, myocardite et pneumopathie pour la minocycline, hépatite fulminante et salazopyrine (18).

Comme nous avons pu le détailler précédemment, les atteintes neurologiques sont associées à certains médicaments dans la littérature : on constate que l'allopurinol est fréquemment associé aux vascularites, mais aussi à l'unique cas de méningo-encéphalite herpétique et à une encéphalite à HHV6. Les encéphalites limbiques et SIADH étaient secondaires à des DRESS aux anticonvulsivants, mais ceux-ci peuvent également engendrer des vascularites et encéphalites à HHV6. Les DRESS aux antibiotiques sont eux compliqués de méningite aseptique (minocycline), vascularites (dont deux à la minocycline) et encéphalite à HHV6 (triméthoprime-sulfaméthoxazole). Il est donc difficile d'établir si un médicament précis est plus susceptible d'engendrer une complication neurologique au vu de ces données, d'autant qu'il n'existe pas d'hypothèse physiopathologique précise qui pourrait en témoigner.

A noter que des cas de méningites aseptiques à l'allopurinol et la lamotrigine sont décrits, indépendamment de toute éruption cutanée ou DRESS, suggérant un effet direct du médicament, dont le mécanisme est inconnu (19) (20).

De plus, l'allopurinol, les anticonvulsivants et les antibiotiques sont des pourvoyeurs connus et fréquents de DRESS, ce qui explique leur fréquence dans les différentes complications neurologiques également mais ne permet pas d'établir un lien précis entre médicament et atteinte neurologique pour l'instant.

2. Réactivations virales au cours du DRESS

La fréquente réactivation de virus du groupe herpès est une particularité du DRESS. En 1997 était publiée la première association entre DRESS et réactivation HHV6 (21).

Les manifestations cutanées et systémiques du DRESS résultent d'une réponse immune médiée par les lymphocytes T CD8+, eux-mêmes dirigés contre les antigènes des virus, en particulier du groupe herpès. Auparavant, la

physiopathologie des toxidermies était comprise comme une réaction immunitaire médiée par des lymphocytes T dirigée contre le médicament inducteur ou ses métabolites. Mais cette réaction lymphocytaire T dirigée contre le médicament n'était pas spécifique puisqu'elle était mise en évidence chez les patients ayant fait une toxidermie, mais également chez tous les patients qui prenaient le médicament (22). En 2010, une étude menée par Picard et al. sur 40 patients atteints de DRESS, concluait que la réaction immunitaire à l'origine du DRESS était en réalité médiée par des lymphocytes T dirigés contre certains virus du groupe herpès dont la réactivation semblait induite par le médicament (23). En effet, les médicaments inducteurs de DRESS seraient capables d'entraîner une réactivation virale en augmentant la présentation d'antigènes viraux aux lymphocytes, avec pour conséquence une réponse immune antivirale multi viscérale. Ceci pourrait expliquer le long délai de survenue du DRESS après le début de la prise médicamenteuse du fait du délai nécessaire à la réactivation des virus endogènes. La durée prolongée de cette toxidermie ainsi que la possibilité de nouvelles poussées évolutives s'expliqueraient par la persistance de cette réaction T antivirale.

En Europe et au Japon, certains auteurs décrivent une association fréquente (jusqu'à 60%) de DRESS aux réactivations virales notamment du groupe herpès tels que HHV6, HHV7, EBV et CMV (24) (25). Un groupe japonais proposait ainsi d'inclure la réactivation virale HHV6 au sein d'un score diagnostique similaire au RegiScar (26). Celles-ci peuvent survenir de manière différée, dans les 2 à 4 semaines suivant le début du DRESS, mais également au stade initial. La documentation de ces réactivations a été établie par des méthodes diverses (sérologies, PCR plasmatiques quantitatives), mais certains auteurs soulèvent l'absence de définition consensuelle de la réactivation et de sa signification, avec possibilité de faux positifs, d'autant plus que tous ces virus possèdent des dynamiques d'infection différentes (25). Selon Descamps, les critères diagnostiques d'infection active à HHV-6 sont bien précis : elle est déterminée par une PCR quantitative sur sang total > 200 copies par mL de sang ou > 20 copies par microgramme d'ADN (27).

Ces réactivations virales constituent une particularité de ce syndrome, mais ne lui sont pas spécifiques, car elles peuvent se voir au cours des SJS ou Lyell (28) voire au cours de certaines chimiothérapies (29). Chez des adultes immunocompétents,

les réactivations virales sont possibles et souvent asymptomatiques, du fait d'un contrôle de la réponse immunitaire antivirale par les lymphocytes CD8 cytotoxiques spécifiques (30).

Récemment, l'étude de Bensaïd et al concluait que ces réactivations virales étaient minoritaires au cours des DRESS. Ces auteurs ont analysé 85 patients atteints de DRESS : seulement 28 % des patients évalués présentaient une réactivation virale en phase aiguë, ce qui suggère que la réactivation virale ne constitue pas la cause ni l'évènement initial de cette pathologie. D'autre part, la chronologie entre réactivation virale et hypersensibilité médicamenteuse n'est pour le moment pas clairement définie (31).

Enfin, deux études s'intéressent au pronostic du DRESS selon son association ou non à une réactivation virale. Celles-ci suggèrent une évolution plus prolongée associée à une fièvre, des adénopathies et une majoration des poussées cliniques lorsque ces réactivations virales sont mises en évidence (32-33). Cependant, d'après Barbaud et al, il n'est pas admis qu'elles puissent en elles-mêmes constituer un marqueur de gravité et pourraient être seulement liées à l'intensité de la réaction d'hypersensibilité médicamenteuse, sans avoir de rôle pathogène direct. Ainsi, une étude prospective multicentrique en France sous l'égide du groupe « Toxidermies-FISARD » est actuellement en cours afin d'étudier le rôle pathogène de ces virus au cours des DRESS, et ainsi l'intérêt d'un traitement spécifique (25).

Les réactivations virales au cours de DRESS sont décrites et admises, mais leur implication et leur rôle précis dans l'évolution du DRESS sont sujet à débat depuis plusieurs années, avec des implications thérapeutiques majeures dans la prise en charge (27). La corticothérapie permet en général une évolution favorable des DRESS, mais est parfois insuffisante, pouvant justifier l'utilisation de traitements antiviraux. Il est donc indispensable de déterminer la pathogénicité de ces réactivations virales.

Les arguments actuels en faveur de celle-ci sont (27) :

- Une corrélation entre réactivations virales et poussées évolutives de la maladie
- Des observations mettant en évidence le virus par PCR quantitative avec des titres significatifs au sein de lésions viscérales dans le cadre d'hépatites fulminantes, ou le liquide céphalorachidien au cours de méningo-encéphalites.
- La présence de lymphocytes T dirigés contre les antigènes viraux mis en évidence au sein de lésions viscérales
- L'intérêt des traitements antiviraux en association aux corticoïdes dans la prise en charge de DRESS graves avec réactivations virales documentées
- La survenue de manifestations d'auto-immunité comme les thyroïdites, corrélées aux réactivations HHV-6 qui pourrait être un argument majeur sur le rôle du virus mais aussi de la réponse immune antivirale dans les pathologies associées au DRESS.

De plus, il existe bien une réponse immune anti-médicament, mais les poussées évolutives et les défaillances viscérales observées à distance de l'arrêt du médicament et de l'élimination de tout métabolite de l'organisme montrent qu'elle n'explique pas à elle seule la physiopathologie du DRESS.

3. Prédiposition génétique au DRESS

Le système HLA (« human leukocyte antigen ») est formé d'une série de gènes qui codent pour des protéines membranaires (molécules HLA) impliquées initialement dans le rejet de greffe, d'où son nom de « complexe majeur d'histocompatibilité ». En réalité, le rôle physiologique de ce système consiste en la présentation des antigènes au système de reconnaissance spécifique des lymphocytes T lors de la réponse immunitaire. On différencie les molécules HLA de classe I exprimées à la surface de pratiquement toutes les cellules nucléées de l'organisme, des molécules HLA de classe II, exprimées majoritairement par les lymphocytes B, les cellules de la lignée myélo-monocytaire, les cellules dendritiques et les lymphocytes T activés. Le système immunitaire s'appuie sur la capacité des lymphocytes à reconnaître les antigènes, et les « cellules présentant l'antigène » (CPA).

Les allèles HLA sont actuellement considérés comme des déterminants dans la survenue de réactions allergiques (34).

Une prédisposition génétique dans certains groupes ethniques pourrait expliquer la susceptibilité à certains médicaments au cours du DRESS (35) : de nombreuses études ont ainsi mis en évidence l'association entre polymorphisme des allèles HLA et développement d'un DRESS (Tableau 2). Par exemple, la présence de l'allèle HLA B*5801 chez les Chinois Han les prédispose aux réactions d'hypersensibilité à l'allopurinol (DRESS mais aussi SJS/Lyell) (36). De façon similaire, le HLA B*3101 constitue une prédisposition au DRESS et SJS/Lyell à la carbamazépine chez certaines populations japonaises et européennes (37,38).

Ce lien entre médicament inducteur et complexe majeur d'histocompatibilité HLA est également illustré par l'association entre HLA B*5701 et DRESS à l'abacavir, utilisé comme antirétroviral au cours de l'infection par le VIH. En effet, des liaisons entre ce médicament et le HLAB*5701 favoriseraient une réponse LT CD8+ avec pour conséquence une altération des mécanismes de tolérance. Ainsi la recherche de cet HLA par génotypage est actuellement proposée dans le bilan pré thérapeutique avant tout traitement par abacavir chez les patients séropositifs pour le VIH.

La discordance entre la fréquence de prescription de certains médicaments et la survenue des toxidermies, témoigne cependant de facteurs prédictifs individuels. En effet, tous les patients ayant le HLA-B*5701 ne développeront pas un DRESS à l'abacavir (environ 5-8% dans les 6 premières semaines) (39).

D'autres études sont nécessaires, car pour de nombreux médicaments, l'association à un HLA n'a pas été mise en évidence à l'heure actuelle.

Tableau 2 : Association entre allèles HLA et DRESS (40).

Médicament	Allèle HLA associé	Population
Allopurinol	B*58:01	Chinois Han, Européens, Thaïlandais, Coréens
Carbamazépine	A*31:01	Chinois Han, Européens, Japonais
	A*11, B*51	Japonais
Dapsone	B*13:01	Chinois Han
Nevirapine	DRB1*01:01, DRB1*01:02	Africains, Asiatiques, Européens
	Cw*4	Africains, Asiatiques, Européens
	B*35	Asiatiques
Phénytoïne	B*13:01 et B*51:01	Chinois Han

Tableau 1 : Caractéristiques des complications neurologiques au cours de DRESS

Type d'atteinte neurologique centrale au cours du DRESS	Auteurs	Délai par rapport au début du DRESS	Médicament imputable	Aspect du LCR	Virologie du LCR	EEG	Imagerie	Traitement et/ou évolution Autre atteinte systémique
Méningoencéphalite HSV1	Bollaert et al.	95 jours (13 semaines)	Allopurinol, losartan et hydrochlorothiazide	NC	NC	NC	NC	Pas de traitement systémique, dermocorticoïdes Cytolyse hépatique, pancytopénie
Méningo-encéphalite HHV6 (Réactivation sanguine HHV6)	Álvarez et al.	6 semaines	Carbamazépine	Méningite, normoprotéïnorachie	PCR HHV6 positive	NC	NC	Favorable sans corticothérapie systémique Cytolyse hépatique
Encéphalite HHV6 (Réactivation sanguine HHV6)	Descamps et al.	> 9 jours	Sulfadiazine et pyriméthamine	NC	PCR HHV6 positive	NC	NC	Décès 4 semaines après le début du DRESS, et 3 semaines après le coma malgré corticothérapie et immunoglobulines Syndrome activation macrophagique
Encéphalite HHV6 (Réactivation sanguine HHV6)	Mohammedi et al.	3 semaines	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Hyperprotéïnorachie 0,71 g/l, sans hypoglycémie ni cellules	PCR HHV6 positive	Ondes lentes triphasiques	TDM normal	Lentement favorable sous ganciclovir (plusieurs semaines) Insuffisance rénale, cytolysse hépatique, pancytopénie
Encéphalite HHV6 (Réactivation sanguine HHV6)	Masaki et al.	> 6 semaines (et 3 jours après décroissance corticothérapie)	Allopurinol	Hyperprotéïnorachie sans cellule	PCR HHV6 positive	Ondes lentes aspécifiques	IRM normale	Favorable sous corticothérapie aciclovir, fosfomycine et immunoglobulines, dès 5 jours, sans séquelles à terme Cytolyse hépatique
Encéphalite à HHV6 (Réactivation sanguine HHV6)	Fujino et al.	5 semaines	Phénytoïne et phénobarbital	Méningite, hyperprotéïnorachie	PCR HHV6 positive	Ondes lentes, atteinte fronto-temporale	TDM normal IRM : hyposignaux amygdalien, temporaux, insula, gyrus cingulaire	Aciclovir, décès 5 semaines après le début du DRESS Insuffisance rénale et cytolysse hépatique
Méningo-encéphalite (Réactivation sanguine HHV6)	Massimiliano et al.	3 semaines	Nevirapine	Méningite lymphocytaire	Négative	Ondes lentes	TDM normal	Antibiotiques, aciclovir et corticothérapie, évolution favorable en 10 jours Cytolyse hépatique

Type d'atteinte neurologique centrale au cours du DRESS	Auteurs	Délai par rapport au début du DRESS	Médicament imputable	Aspect du LCR	Virologie du LCR	EEG	Imagerie	Traitement et/ou évolution Autre atteinte systémique
Encéphalite limbique et SIADH (réactivation EBV sanguine)	Ozisk et al.	5 semaines	Lamotrigine	Pas de cellules	Négative	Ondes lentes	IRM : Hypersignaux hippocampique, amygdalien	Corticothérapie et immunoglobulines Cytolyse hépatique
SIADH et encéphalite limbique (Réactivation HHV6 sanguine)	Sakuma et al.	56 jours (8 semaines)	Phénobarbital	Hyperprotéinorachie sans cellules	Négative	NC	IRM : hypersignaux lobes temporaux	Aciclovir, traitement du SIADH (solution hypertonique). Favorable en 38 jours Cytolyse hépatique
Méningite aseptique	Lefebvre et al.	3 semaines	Minocycline	Méningite lymphocytaire Hyperprotéinorachie 0,8g/l	Négative	Normal	Scanner : Œdème cérébral	Favorable sous corticothérapie Cytolyse hépatique
Vascularite	Lim et al.	8 semaines	Allopurinol	Hyperprotéinorachie 0,65 g/l, sans cellules	Négative	NC	IRM : Hypersignaux hémisphériques et cérébelleux Angiographie : irrégularité de calibre	Corticothérapie, favorable en 6 semaines Insuffisance rénale et cytolys hépatique
Vascularite	Sola et al.	2 semaines	Allopurinol	NC	NC	NC	IRM : lésions compatibles avec une vascularite	Favorable rapidement sous corticothérapie Cytolyse hépatique
Vascularite	Rothwell et Grant	3 semaines	Allopurinol	Normal	Négative	NC	TDM normal IRM : hypersignaux péri ventriculaire	Favorable sans traitement spécifique Pas d'autre atteinte systémique
Vascularite	Mesec et al.	5 semaines (2 semaines après décroissance corticothérapie)	Carbamazépine	Méningite lymphocytaire	Négative	NC	IRM : Hypersignaux périventriculaires, hémisphériques, lobes frontal et occipital	Favorable, pas de traitement systémique, dermocorticoïdes Cytolyse hépatique

Type d'atteinte neurologique centrale au cours du DRESS	Auteurs	Délai par rapport au début du DRESS	Médicament imputable	Aspect du LCR	Virologie du LCR	EEG	Imagerie	Traitement et/ou évolution Autre atteinte systémique
Vascularite	Gaha et al.	7 semaines	Ceftriaxone Metronidazole Vancomycine	NC	NC	NC	IRM : lésions compatibles avec une vascularite	Corticothérapie et immunoglobulines Hépatite sévère nécessitant une corticothérapie sur plus d'un an
Vascularite	Gaha et al.	2 semaines	Minocycline	NC	NC	NC	IRM : lésions ischémiques, hémorragie du centre semi oval, hypersignal diffus péri vasculaire	Evolution favorable sous corticothérapie NC
Vascularite	Gaha et al.	2 semaines	Azithromycine	NC	NC	NC	IRM : hypersignaux péri vasculaires	Evolution favorable sans corticothérapie Pas d'atteinte rénale ni hépatique
Accident vasculaire cérébral	Brault et al.	3 semaines	Carbamazépine	NC	NC	NC	IRM : hypersignaux en faveur de lésions ischémiques récentes Angiographie cérébrale : normale	Anticoagulation efficace, corticothérapie et immunoglobulines , évolution favorable Cytolyse hépatique, myocardite

NC : non connu

Pour conclure, le DRESS syndrome est une réaction d'hypersensibilité associant une atteinte cutanée et des manifestations systémiques. Fréquemment causé par les anticonvulsivants, de nombreux autres médicaments peuvent être inducteurs. Sa physiopathologie demeure incertaine, associant une activation lymphocytaire, des réactivations virales, ainsi qu'une prédisposition génétique impliquant les allèles HLA. Le diagnostic précoce des complications viscérales constitue un enjeu majeur dans la prise en charge thérapeutique.

4. Bibliographie

1. Descamps V, Collot S, Houhou N, Ranger-Rogez S. Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol*.2003;53:280.
2. Mohammedi I, Mausservey C, Hot A, Najioullah F, Kanitakis J, Robert D. Association d'une encéphalite à herpès virus 6 et d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au triméthoprime-sulfaméthoxazole. *Rev Med Interne*.2006;27:499-501.
3. Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M, Koda Y, Okuda S, Maeda N, et al. Human Herpes Virus 6 Encephalitis in Allopurinol-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Derm Venereol*.2003;83:128-31.
4. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol*.2002;51:771-4.
5. Álvarez S, Delama I, Navajas-Galimany L, Eymin G, Ceballos ME, Andino-Navarrete R. Infección por virus herpes humano 6 en un paciente inmunocompetente con síndrome DRESS secundario a carbamazepina. *Rev Chil Infectol*.2016;33:340-5.
6. Bollaert M, Jeulin H, Waton J, Gustin I, Tréchet P, Rabaud C, et al. Six cas de DRESS printaniers. *Ann Dermatol Venereol*.2012;139:15-22.
7. Massimiliano Lanzafame, Pierangelo. Hypersensitivity Syndrome (DRESS) and Meningoencephalitis Associated with Nevirapine Therapy. *Scand J Infect Dis*.2001;33:475-6.
8. Ozisik L, Tanriover MD, Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Intern Med*.2016;55:1393-6.
9. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol*.2008;33:287-90.

10. Lefebvre N, Forestier E, Farhi D, Mahsa MZ, Remy V, Lesens O, et al. Minocycline-induced hypersensitivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. *J Med Case Rep.*2007;1:22.
11. Lim D, Rademaker M, Asztely F, Ratnaweera M, Coltman G. Cerebral vasculitis and multi-focal neurological deficits due to allopurinol-induced hypersensitivity syndrome: DIHS with cerebral vasculitis. *Australas J Dermatol.*2014;55:84-7.
12. Sola D, Rossi L, Sainaghi PP, Pirisi M. DRESS Syndrome with Cerebral Vasculitis. *Intern Med.*2013;52:1403-5.
13. Rothwell PM, Grant R. Cerebral vasculitis following allopurinol treatment. *Postgrad Med J.*1996;72:119-20.
14. Mesec A, Rot U, Perkovic T, Lunder T, Sibanc B. Carbamazepine hypersensitivity syndrome presenting as vasculitis of the CNS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.*1999;66:249-50.
15. Gaha M, Landry D, Bélair M, Paquet B, Chapdelaine H, Bard C. DRESS syndrome: cerebral vasculitic-like presentation. *Neuroradiology.*2015;57:1015-21.
16. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol.*2010;137:703-8.
17. Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol.*2019;80:670-8.
18. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome. *J Am Acad Dermatol.*2013;68:709e1-9.
19. Greenberg LE, Nguyen T, Miller SM. Suspected Allopurinol-Induced Aseptic Meningitis. *Pharmacotherapy.*2001;21:1007-9.

20. Leblanc-Puech A, Charef S, Zagnoli C, Lattanzi A, Blanchard C, Zagnoli F. Méningite aseptique révélant un syndrome d'hypersensibilité à la lamotrigine : à propos d'un cas et revue de la littérature. *Rev Neurol.*2013;169:A70.
21. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol.*1997;137:605-8.
22. Joly P. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : une réactivation virale endogène et non une allergie ! *Rev Med Interne.*2011;32:1-2.
23. Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Sci Transl Med.*2010;2:46ra62.
24. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reactivation and Hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.*2004;140:183-8.
25. Barbaud A, Dupin N, Roujeau J-C. DRESS et virus. *Ann Dermatol Venereol.*2018;145:120-4.
26. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.*2007;156:1083-4.
27. Descamps V. DRESS et virus opinion d'experts : réponse. *Ann Dermatol Venereol.*2018;145:125-8.
28. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy.*2014;69:798-805.
29. Ogata M, Satou T, Kawano R, Yoshikawa T, Ikewaki J, Kohno K, et al. High incidence of cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and Epstein-Barr virus reactivation in patients receiving cytotoxic chemotherapy for Adult T cell leukemia. *J Med Virol.*2011;83:702-9.
30. Guillet J. Les mécanismes d'échappement viraux. *Med Sci.*2000;16:874-82.

31. Bensaïd B, Villani A, Nicolas J-F, Jullien D. Le DRESS n'est pas, dans une majorité de cas, une maladie associée à un virus. *Ann Dermatol Venereol*.2017;144:S152.
32. Chen Y-C, Chiang H-H, Cho Y-T, Chang C-Y, Chen K-L, Yang C-W, et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions - a prospective comparative study. *Allergy*.2015;70:568-75.
33. Pritchett JC, Nanau RM, Neuman MG. The Link between Hypersensitivity Syndrome Reaction Development and Human Herpes Virus-6 Reactivation. *Int J Hepatol*. 2012;2012:1-19.
34. Aimone-Gastin I. Prédispositions génétiques aux réactions d'HS allergiques aux médicaments. *Rev Fr Allergol*.2013;53:275-9.
35. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions: Pharmacogenetics of cutaneous ADR. *J Dermatol*.2011;38:246-54.
36. Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume J-C, et al. Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Arch Dermatol*. 2009;145:6.
37. McCormack M, Farrell JJ, Sills GJ. HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced Hypersensitivity Reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364:1134-43.
38. Ozeki T, Mushiroda T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, et al. Genome-wide association study identifies HLA-A*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*.2011;20:1034-41.
39. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase. *Lancet*.2002;359:6.
40. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci*.2017;18:1243.

VU

NANCY, le **16 mai 2019**

Le Président de Thèse

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

NANCY, le **27 mai 2019**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **10719**

NANCY, le **28 mai 2019**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction. Le syndrome d'hypersensibilité ou *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) est une toxidermie grave. La physiopathologie de cette toxidermie fait intervenir des réactivations des virus du groupe Herpès, *human herpes virus* HHV6, HHV7, *herpes simplex virus* (HSV), Epstein Barr Virus (EBV) ou cytomégalovirus (CMV). Les atteintes viscérales de nature variable, conditionnent le pronostic qui peut parfois être vital. De rares cas de complications neurologiques sont décrits. Nous rapportons un cas exceptionnel de méningo-encéphalite herpétique compliquant un syndrome d'hypersensibilité à la rifampicine et la vancomycine.

Observation. Une femme de 78 ans présentait un syndrome confusionnel 11 jours après un DRESS secondaire à une antibiothérapie par rifampicine et vancomycine pour sepsis. L'imagerie cérébrale était sans particularité. Deux ponctions lombaires à 4 jours d'intervalle mettaient en évidence une méningite avec hypercellularité à 80 cellules/mm³ à prédominance lymphocytaire. Les PCR dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) pour HSV 1 et 2, CMV, EBV, HHV6, HHV7 et au virus de varicelle et zona (VZV) étaient négatives. L'électroencéphalogramme (EEG) révélait une focalisation temporale gauche typique d'une méningo-encéphalite herpétique. Un traitement par aciclovir intraveineux permis une évolution favorable en 7 jours. Devant cette méningite lymphocytaire associée à une focalisation temporale gauche, d'évolution favorable sous antiviraux, nous avons posé le diagnostic de méningo-encéphalite secondaire à une réactivation herpétique dans le cadre d'un DRESS.

Discussion. Le DRESS est une toxidermie rare mais grave avec possibilité d'atteinte multiviscérale dont la nature peut dépendre de la molécule responsable. La mortalité est aux alentours de 10%, principalement par défaillance hépatique. Les complications neurologiques surviennent dans les 2 à 4 semaines suivant le début du DRESS et sont représentées par les vascularites et les encéphalites ou méningo-encéphalites, ces dernières étant liées à des réactivations virales notamment du groupe Herpès. Les réactivations de virus herpétiques sont fréquemment observées dans les semaines qui suivent le début du DRESS. Celles-ci peuvent occasionner des poussées évolutives alors que le médicament responsable a déjà été stoppé depuis plusieurs semaines. Il n'est pas encore clairement défini si cette réactivation virale fait partie de la pathogenèse du syndrome DRESS, ou s'il s'agit d'un phénomène secondaire qui complique l'évolution de la maladie. Actuellement, aucun médicament ne semble plus inducteur de complication neurologique qu'un autre. Une prédisposition génétique semble également importante, avec des variants HLA (*Human Leucocyte Antigen*) susceptibles de majorer le risque de syndrome DRESS chez des individus donnés.

TITRE EN ANGLAIS : DRESS syndrome-associated herpetic meningoencephalitis : viruses reactivations and immunogenetic mechanisms

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2019

MOTS CLEFS : DRESS syndrome ; encéphalite ; méningo-encéphalite ; herpès virus ; toxidermie ; HLA

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex

9, avenue de la Forêt de Haye
