

# DRESS syndrome induit par l'allopurinol

Romaine Pouget<sup>a</sup>, Pierre-Yves Uldry<sup>a</sup>, Nathalie Kunzle<sup>b</sup>, Jean-Philippe Zuber<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Médecine interne, Martigny, RSV; <sup>b</sup> Dermatologue Monthey; <sup>c</sup> Service d'Immunologie et d'Allergie, CHUV

## Introduction

Certains médicaments induisent des réactions d'hypersensibilité, dont les conséquences sont parfois sévères. Le DRESS syndrome (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) est l'une de ces manifestations d'hypersensibilité. Ce syndrome, bien connu des allergologues/immunologues et des dermatologues, est peu connu des généralistes et internistes. Au vu notamment d'une mortalité élevée, il est pourtant crucial de le reconnaître. Nous décrivons ci-dessous un cas de DRESS syndrome induit par l'allopurinol.

## Présentation du cas


Un patient de 57 ans présente depuis quatre jours un état subfébrile associé à une asthénie, des myalgies et une éruption cutanée de type maculo-papulaire ayant débuté sur le tronc. En raison de pics fébriles à plus de 39 °C, une antibiothérapie empirique (Cefuroxime 2 × 500 mg/j) est débutée. Au vu de l'absence d'amélioration clinique à 48h, le patient est hospitalisé pour investigations.


L'anamnèse systématique relève un voyage en Sicile deux mois auparavant. Le patient est par ailleurs traité depuis deux semaines par allopurinol et diclofenac pour une suspicion de goutte polyarticulaire (pas d'antécédent médicochirurgical majeur excepté une hernie cervicale opérée 15 ans plus tôt). Le patient pense avoir été contaminé par du sulfate (il a sulfaté un champ de pommes de terre quelques jours auparavant). A l'admission, le patient est fébrile à 39,9 °C, présente une éruption maculopapulaire sur le tronc et la racine des membres. On palpe quelques adénopathies axillaires. Le reste de l'examen clinique n'est pas significatif.

Les analyses sanguines montrent une neutropénie à 2,5 G/l (répartition: neutrophiles 1,33 G/l (segmentés

39%, non segmentés 14%), éosinophiles 0,15 G/l, lymphocytes 0,85 G/l, une discrète thrombopénie (136 G/l), ainsi qu'une discrète élévation de l'ALAT (179 U/l), de l'ASAT (72 U/l) et de la  $\gamma$ GT (136 U/l). La CRP est à 36 mg/l. Le laboratoire signale également la présence de lymphocytes stimulés. La radiographie de thorax ne montre pas d'infiltrat. Le stix urinaire est négatif.

Comme diagnostic différentiel, on évoque une infection virale (présence de lymphocytes stimulés) ou bactérienne (déviation gauche), une pathologie inflammatoire (antécédents de polyarthrite récente) ou un phénomène allergologique (instauration récente d'un traitement médicamenteux).

Au vu de l'absence de piste bactérienne évidente et de la péjoration clinique sous céfuroxime, l'antibiothérapie est interrompue. Les traitements d'allopurinol et de diclofenac sont également suspendus, dans l'hypothèse d'une allergie médicamenteuse, et un traitement antihistaminique est débuté. Les jours suivants, on note une extension des lésions cutanées (évolution vers l'érythrodermie) (figures 1A, B ). Biologiquement, on constate également une péjoration de la neutropénie et des tests hépatiques. Les hémocultures sont stériles. Les sérologies EBV, CMV, parvovirus B19, HHV6, HIV, HBV et HCV sont négatives. L'échographie abdominale montre une discrète hépatosplénomégalie. L'histologie cutanée est compatible avec une toxidermie.

Au vu d'une éruption cutanée d'origine médicamenteuse, d'une altération hématologique compatible (lymphocytes atypiques) et d'une atteinte multisystémique (adénopathies, atteinte hépatique), nous retenons le diagnostic de DRESS syndrome (cf. critères tabl. 1 ). Le patient nous signale alors que l'un de ses frères a dû être hospitalisé en Italie un an auparavant, suite à la prise d'un médicament contre la goutte ...

L'évolution cutanée est lentement favorable sous traitement corticoïde topique. D'un point de vue hématologique,



Figures 1A, B

Etat des lésions cutanées à 48h.

**Tableau 1. Critères diagnostiques du DRESS [5].**

1) Eruption en lien avec une prise médicamenteuse
2) Eosinophilie $\geq 1,5$ G/l et/ou lymphocytes atypiques
3) Au moins une atteinte viscérale: – adénopathies diffuses $\geq 2$ cm hépatite (ASAT $>2$ x la norme) pneumopathie interstitielle néphropathie péricardite ou myocardite

**Tableau 2. Critères diagnostiques modifiés [6].**


Le diagnostic de DRESS est retenu si les 3 critères sont présents

1) Suspicion de réaction médicamenteuse
2) Eosinophilie $>1500$ G/l et/ou lymphocytes atypiques
3) $\geq 2$ atteintes viscérales (incluant la peau)

la neutropénie évolue vers une agranulocytose qui persistera quelques jours. Trois semaines plus tard, on constate une normalisation de la formule sanguine complète et des tests hépatiques ainsi qu'une disparition des lésions cutanées. Un prick test et un scratch/patch test à l'allopurinol effectués à distance sont négatifs. Le test de stimulation lymphocytaire (LTT) s'avère par contre clairement positif à l'oxypurinol (un métabolite de l'allopurinol), confirmant ainsi que le DRESS syndrome est lié à l'allopurinol.

## Discussion

Le DRESS syndrome est une manifestation médicamenteuse rare et probablement sous-diagnostiquée. Les médicaments les plus souvent impliqués sont les antiépileptiques, l'allopurinol et les antibiotiques (notamment les sulfonamides, la minocycline, les bêtalactames). Des cas ont également été décrits avec d'autres médicaments (AINS, captopril, anticalciques, antituberculeux, antirétroviraux).

Les manifestations débutent en général deux à six semaines après l'initiation d'un traitement, mais peuvent survenir jusqu'à huit semaines après le début du traitement [2]. Elles peuvent par ailleurs débuter ou progresser alors que le traitement a déjà été interrompu. Les critères diagnostiques reposent pour l'instant sur un avis d'experts (tab. 1 et 2 ) Les manifestations cutanées sont quasi constantes, mais parfois au second plan (voire absentes) derrière une présentation essentiellement hépatique ou rénale. En général, le patient développe dans un premier temps un exanthème morbilliforme difficilement distinguable d'une forme bénigne de toxidermie. L'évolution se fait fréquemment vers des lésions maculopapuleuses (parfois cocardes atypiques, pustules ou vésicules voir bulles) étendues. L'examen histologique n'est pas spécifique (infiltrat lymphocytaire non spécifique du derme avec présences d'éosinophiles, atypies cellulaires occasionnelles).

## Références

- 1 Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology*. 2003;206:353–6.
- 2 Begon E, Roujeau JC. Drug hypersensitivity syndrome: DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Venereol*. 2004;131:293–7.

Un état hautement fébrile est présent dans la majorité des cas, souvent accompagné d'adénopathies bilatérales et symétriques (80% des cas). Essentiellement quatre organes peuvent être touchés: le foie (cytolyse présente dans 80 à 100% des cas, troubles de la crase dans les cas graves), le rein (néphrite tubulo-intersticielle, insuffisance rénale aiguë chez 30% des patients), le poumon (15% avec pneumonie interstitielle à éosinophiles) et le cœur (moins fréquent, parfois péricardite ou myocardite). Au niveau hématologique, on retrouve une éosinophilie dans 70 à 80% des cas (absente chez notre patient) et un syndrome mononucléosique avec lymphocytose atypique dans 50 à 60% des cas. Le taux de mortalité peut atteindre 10% [3]. Un déficit enzymatique familial a été retrouvé pour le DRESS syndrome sur anticonvulsivants. Une prédisposition familiale a été mise en évidence pour le DRESS syndrome, le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique après prise d'allopurinol chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B\*5801 [4].

La pathogénie du DRESS reste à l'heure actuelle encore peu comprise. Les études récentes mettent l'accent d'une part sur la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T stimulés de façon polyclonale et d'autre part sur la réactivation concomitante de différents virus (surtout HHV-6) [4].

Le seul traitement non controversé est le retrait du médicament potentiellement incriminé. Un traitement par des corticoïdes topiques est en général instauré pour diminuer l'intensité de l'exanthème et le prurit [1]. Malgré l'absence d'études contrôlées, les corticoïdes systémiques sont également souvent utilisés, notamment en cas d'atteinte viscérale menaçante.

## Conclusions

Le DRESS syndrome est une pathologie rare mais importante à connaître. On notera que la plupart des DRESS syndrome sur allopurinol décrits dans la littérature sont survenus chez des patients avec une hyperuricémie asymptomatique en dehors de situations à risque (par ex. chimiothérapie). Des critères de prescription rigoureux devraient donc être systématiquement appliqués. Dans le cas de notre patient, au vu de la présence d'une prédisposition familiale, possiblement lié à la présence de l'allèle HLA-B\*5801 (non recherchée pour des raisons de coût), les membres de sa famille devraient éviter toute prise d'allopurinol.

## Correspondance:

Dr Romaine Pouget  
Service de Médecine interne  
CHUV  
CH-1011 Lausanne  
[romaine.pouget@bluewin.ch](mailto:romaine.pouget@bluewin.ch)

- 3 Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci*. 2005;102:4134–9.
- 4 Shiohara T, Takahashi R, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome and viral reaction. In: Pichler WJ ed. *Drug hypersensitivity*. Basel: Karger; 2007. p. 251–66.