



# Nouveau cas de DRESS Syndrome chez une patiente suivie pour RCH et traitée par dérivés salicylés

## *New case of DRESS syndrome in a patient followed for ulcerative colitis and treated with salicylates*

**Salma Benidamou, Khadija Krati**

Service d'hépatogastroentérologie, CHU Mohammed VI, Marrakech (Maroc)

*salmabenidamou@gmail.com*

### Résumé

Le syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms), est une toxidermie rare, qui engage le pronostic vital dans 10 % des cas et qui est déclenchée par une réaction immunologique probable à certains médicaments. La sulfasalazine est parmi les médicaments les plus incriminés dans le DRESS syndrome. Nous rapportons un cas de DRESS syndrome chez une patiente mise sous salazopyrine pour recto-colite hémorragique (RCH), avec survenue de poussée sévère et RCH après l'arrêt du médicament. Cette patiente présentait des particularités de prise en charge du DRESS syndrome.

### Mots-clés

DRESS syndrome ; Toxidermie ; RCH ; Dérivés salicylés

### Abstract

*The DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms) is a rare drug eruption, which may be fatal in 10% of cases and is triggered by a probable immunological reaction to certain drugs. Sulfasalazine is one of the most offending drugs in the DRESS syndrome. We report a case of DRESS syndrome in a patient treated by salazopyrine for ulcerative colitis, with the occurrence of severe relapse of ulcerative colitis after cessation of the drug. This patient had few particularities of the management of the DRESS syndrome.*

### Keywords

*DRESS syndrome; Drug eruption; Ulcerative colitis; Salicylates*

## Introduction

Le syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and systemic Symptoms), également appelé DiHS (Drug-induced Hypersensitivity Syndrome), est une toxidermie rare déclenchée par une réaction immunologique à certains médicaments [1].

C'est une toxidermie grave, dont la mortalité atteint 10 % essentiellement par défaillance hépatique [2]. Le syndrome de DRESS est généralement de révélation tardive (3 semaines à 3 mois après l'introduction du médicament responsable). Il réalise au début un syndrome pseudo-grippal avec fièvre, adénopathies, manifestations cutanées et défaillances viscérales.

La pathogénie du DRESS syndrome n'est pas bien élucidée, néanmoins, la réactivation virale au cours du syndrome de DRESS est actuellement bien établie dans la pathogénie et constitue un critère diagnostique du syndrome [3].



Plusieurs observations de DRESS Syndrome sous traitement par salazopyrine ont été rapportées surtout chez des patients suivis pour polyarthrite rhumatoïde (PR) [4] et de recto-colite inflammatoire. Nous rapportons une nouvelle observation de syndrome de DRESS chez une patiente suivie pour RCH avec quelques particularités diagnostiques et thérapeutiques.

## Observation

Mme B.H âgée de 35 ans, sans antécédent pathologique particulier était suivie depuis avril 2014 pour rectocolite hémorragique de localisation colique gauche jugée minime à modérée, s'accompagnant d'arthralgies d'allure mixte, prédominant au niveau des grosses articulations (genoux, chevilles, poignets) et d'une surinfection amibienne. Elle était traitée par salazopyrine 3g /jour et métronidazole.

L'évolution était bonne sur le plan digestif, mais à 4 semaines de l'introduction de salazopyrine, la patiente présentait un rash cutané diffus avec tableau d'érythrodermie associant un œdème du visage et des paupières, une desquamation scarlatiniforme des extrémités (un indice de Karnofsky à 40 %), une bouffissure du visage, une érythrodermie généralisée, des adénopathies sous-maxillaires et un tableau fébrile à 38,9° C.

Devant le caractère des lésions dermatologiques et leur délai d'apparition, un DRESS Syndrome dans le cadre d'une toxidermie médicamenteuse, secondaire à la prise de sulfasalazine était fortement évoqué. La salazopyrine était arrêtée par son médecin traitant avec passage aux 5ASA et réalisation d'un bilan en urgence [1].

Le bilan montrait une hyperleucocytose à 11800 elt/mm<sup>3</sup>, avec une hyperéosinophilie à 578 elt/mm<sup>3</sup>, une monocytose à 1617, une cytolysse hépatique aigue ALAT=434 UI/l (10 N), ASAT=140 UI/l (3,5N), GGT= 518 (Bilan hépatique antérieur normal) et un taux de prothrombine normal.

Le bilan virologique retrouvait une sérologie CMV positive (IgG et IgM). Les sérologies de l'HVB, HVC, et de l'HIV étaient négatives. Les sérologies Herpes simplex virus 6 et 7 n'étaient pas réalisées.

La prise en charge thérapeutique avait consisté en la mise en route d'un traitement par dermocorticoïdes, émoullissants, corticothérapie IV, rééquilibration hydro-électrolytique et un traitement antiviral par Ganciclovir (vu la gravité du tableau clinique et l'incrimination de l'infection virale dans le DRESS syndrome).

A J7 de l'arrêt de la sulfasalazine, et à J2 d'hospitalisation, l'évolution était marquée par l'apparition d'une nouvelle poussée de RCH, jugée sévère selon le score de Truelove et Witts, avec un score de Lichtiger à 12.

La prise en charge de la poussée grave associée au DRESS syndrome a consisté à maintenir la corticothérapie systémique à la dose de 1 mg/kg/jour, avec traitement adjuvant de la corticothérapie, bi-antibiothérapie, traitement local de la RCH, prévention de la maladie thrombo-embolique, pansements intestinaux et mise au repos du tube digestif conjointement à la surveillance de l'héogramme et du bilan hépatique.

L'évolution à J2, J5, et J7 était marquée par la persistance des symptômes systémiques et des lésions cutanées, avec sur le plan digestif, la persistance des diarrhées glairo-sanglantes avec un score de Lichtiger à 11 persistant.

Comme la ciclosporine et le sulfaméthoxazole sont incriminés dans le DRESS syndrome, le traitement de 2<sup>e</sup> ligne fut le méthotrexate à 25 mg/semaine après élimination des contre-indications, et passage à la corticothérapie par voie orale tout en maintenant le Ganciclovir pendant 21 jours.

L'évolution de la patiente était finalement favorable mais lente (6 semaines) sur le plan clinique, biologique et endoscopique avec disparition des lésions dermatologiques, normalisation des bilans biologiques et normalisation du transit digestif.

Après un recul de trois mois, l'évolution dermatologique de la patiente était toujours favorable, le traitement d'entretien de la recto-colite hémorragique était poursuivi avec l'azathioprine.

## Discussion

Le DRESS syndrome est une toxidermie sévère apparaissant 3 à 6 semaines après l'introduction du médicament inducteur. Dans notre observation, le diagnostic de DRESS syndrome a été retenu mais il a posé une double problématique. D'abord, la prise en charge du DRESS syndrome et l'imputabilité



de l'infection de CMV puis, la problématique de la prise en charge de la poussée sévère de RCH corticorésistante survenue après l'arrêt de la salazopyrine.

Le diagnostic de DRESS Syndrome a été retenu selon les critères du groupe d'études japonais (6 points) (Tableau 1). La patiente a rempli six des sept critères du groupe d'étude (L'HHV6 n'a pas pu être faite mais la sérologie CMV était positive).

**Tableau 1. Critères diagnostiques du DRESS syndrome (Groupe d'études japonais)**

<input type="radio"/> <b>Exanthème maculopapuleux &gt; 3 semaines après prise d'un médicament à risque</b>
<input type="radio"/> <b>Manifestations cliniques persistant &gt; 2 semaines après l'arrêt du médicament</b>
<input type="radio"/> <b>Fièvre ( &gt; 38°C)</b>
<input type="radio"/> <b>Polyadénopathies</b>
<input type="radio"/> <b>Élévation des transaminases (ALAT &gt; 100 U/l)</b>
<input type="radio"/> <b>Une des anomalies suivantes du nombre des leucocytes :</b>
<input type="checkbox"/> Hyperleucocytose > 11G/l
<input type="checkbox"/> Lymphocytose atypique ( > 5 %)
<input type="checkbox"/> Hyperéosinophilie > 1,5G/l
<input type="radio"/> <b>Réactivation HHV-6</b>
<input type="radio"/> <b>5 critères : DIHS atypique</b>
<input type="radio"/> <b>7 critères : DIHS typique</b>

En effet, la réactivation virale (HHV6, CMV, HHV7, HSV) a été fortement incriminée dans la physiopathologie du syndrome de DRESS puisque ces réactivations ont été retrouvées chez plusieurs patients suivis pour DRESS syndrome en particulier avec l'infection par HHV6 [6]. Depuis 2007, la réactivation virale de L'HHV6 a été retenue comme critère diagnostique du DRESS syndrome au Japon [3] qu'il s'agisse de primo-infection ou de réactivation virale comme c'est le cas dans notre observation avec la réactivation probable du CMV chez notre patiente. L'infection virale agirait comme un cofacteur au cours du DRESS syndrome. Toutefois, la séquence des événements est controversée : La réactivation virale est-elle la conséquence de l'allergie médicamenteuse, ou bien est-ce la réactivation virale qui est responsable de tous les signes cliniques du DRESS syndrome ? [7]. Chez notre patiente, nous avons démarré le traitement antiviral afin d'améliorer le pronostic.

Par ailleurs, la responsabilité de la sulfasalazine dans le DRESS syndrome est incontestable compte tenu de plusieurs observations similaires publiées [4]. Les principaux médicaments responsables du DRESS syndrome sont indiqués dans le tableau 2.

**Tableau 2. Principaux médicaments responsables du DRESS syndrome**

▶ Anticonvulsivants
<input type="radio"/> <b>phenobarbital</b>
<input type="radio"/> <b>carbamazepine</b>
<input type="radio"/> <b>valproate de sodium</b>
▶ Allopurinol
▶ Minocycline
▶ Sulfamides
<input type="radio"/> <b>sulfasalazine</b>
<input type="radio"/> <b>adiazine</b>
<input type="radio"/> <b>Disulone</b>
Ciclosporine



La sulfasalazine est un anti-inflammatoire associant l'acide 5-aminosalicylique à un sulfamide, la sulfapyridine, acétylée au niveau du foie par la NAT2 (N acétyl transferase 2). Le gène codant pour NAT2 présente 25 mutations dont 3 sont associées à un profil acétyleur lent (NAT2\*5A, NAT2\*6A, et NAT2\*7B) [8] et donc à une augmentation du risque de iatrogénicité et de DRESS syndrome chez ces patients. Il s'agit d'une voie de recherche prometteuse qui permettrait de préciser l'intérêt du génotypage NAT2 dans le cadre du bilan préthérapeutique de la sulfasalazine et de réserver éventuellement ce traitement aux acétyleurs rapides.

La prise en charge thérapeutique du DRESS syndrome est non consensuelle. Après arrêt immédiat du médicament responsable, elle fait appel le plus souvent à la corticothérapie par voie générale [4], comme nous l'avons fait chez notre patiente. Quelques observations ont rapporté également l'intérêt du N-acetylcystéine (NAC) [9].

La deuxième problématique était la poussée sévère corticorésistante de RCH, et l'impossibilité d'introduire le traitement de 2<sup>e</sup> ligne par la ciclosporine et le sulfaméthoxazole compte tenu de leur imputabilité dans le DRESS syndrome.

Le manque de moyens de la patiente, et l'absence de couverture sociale a empêché le passage aux anti-TNF alpha. Le choix s'est posé finalement sur le méthotrexate comme seul traitement médical possible de la poussée après élimination des contre-indications.

Comme c'était le cas chez notre patiente, la régression du DRESS syndrome est lente, s'étendant sur plusieurs semaines, avec risque de rechute parfois sévère [4].

## Conclusion

La sulfasalazine constitue l'un des principaux traitements de fond des colites inflammatoires dans notre contexte. Ses effets secondaires, dont le DRESS syndrome, peuvent être sévères et engager le pronostic vital. La prise en charge n'est pas consensuelle, et se fonde surtout sur l'arrêt du médicament et la corticothérapie.

## Références

1. Werner J, Pichlera, Thomas Wendlandb, Oliver Hausmanna et coll., Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue, Forum Med Suisse 2011;11(48):879-84.
2. Warnock JK1, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. Am J Clin Dermatol 2002;3(5):329-39.
3. 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(5):1083-4. Epub 2007 Mar 23.
4. Michel F, Navellou JC, Ferraud D, Toussirot E, Wendling D. DRESS syndrome in a patient on sulfasalazine for rheumatoid arthritis. Joint Bone Spine 2005;72(1):82-5.
5. Descamps V et al. Groupe toxidermies de la SFD. Prise en charge du DRESS. Ann Dermatol Venereol (2010) doi:10.1016/j.annder.2010.04.024
6. Descamps V1, Bouscarat F, Laglenne S et col, Human herpes virus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. Br J Dermatol 1997;137(4):605-8.
7. Descamps V, Mardivirin L, Ranger-Rogez S. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a unique opportunity for the understanding of their relation. Br J Dermatol. 2008;159(3):759. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08738.x. Epub 2008 Jul 10.
8. Levavasseur M, Florin M, Pape E, Delaporte E, Staumont-Sallé D. DRESS syndrome à la sulfasalazine, intérêt du génotypage NAT2, Annales de Dermatologie et de Vénérologie, 2013;140(S1):516-17. Doi: 10.1016/j.annder.2013.09.351
9. Gabay C1, De Bandt M, Palazzo E. Sulphasalazine-related life-threatening side effects: is N-acetylcystein of therapeutic value? Clin Exp Rheumatol 1993;11(4):417-20.

**Liens d'intérêt : aucun**