

**INTRODUCTION
ÉPIDÉMIOLOGIE**

Le DRESS (« Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms »), ou syndrome d’hypersensibilité médicamenteuse, est une toxidermie rare (par exemple 1 cas/10000 nouveaux patients traités par antiépileptiques) potentiellement grave, survenant dans un délai moyen de 2 à 6 semaines après l’introduction du médicament responsable. Les médicaments les plus à risque sont l’allopurinol, les antiépileptiques (amines aromatiques [phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine] et lamotrigine), la dapsonne, la minocycline, les sulfamides antibactériens, la sulfazalazine, l’abacavir et la nevirapine. Des cas ont cependant été décrits avec beaucoup d’autres médicaments. Le réseau RegiSCAR a établi des critères permettant de valider le diagnostic (Kardaun SH et al. Br J Dermatol 2007; 156: 609–11). Le SIDA et certains types HLA (par exemple HLA B*57:01 et abacavir, ou HLA B*58:01 et allopurinol chez les sujets chinois d’origine Han) sont des facteurs de risque. Le réseau international RegiSCAR effectue une surveillance épidémiologique de cette maladie et détecte les médicaments à haut risque.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le DRESS résulte d’un mécanisme d’hypersensibilité de type IV médié par les lymphocytes TH2 CD8+ cytotoxiques sécrétant du TNF-α et de l’IFN-γ, les interleukines 4, 5, 13 et l’eotaxine (chimiokine permettant attirant les polynucléaires éosinophiles). Le DRESS est caractérisé par une répllication virale concomitante (Herpes virus : HHV6, CMV, HHV7 et EBV principalement). Le rôle respectif du virus et du médicament dans la physiopathologie de la maladie reste encore débattu.

**PRINCIPALES
MANIFESTATIONS
CLINIQUES ET
BIOLOGIQUES**

La maladie commence généralement par des signes généraux (fièvre, syndrome pseudo-grippal, altération de l’état général, polyadénopathies), pouvant précéder l’éruption cutanée de plusieurs jours. Celle-ci est caractérisée par un oedème infiltré du visage et du corps, des aspects variables allant de l’exanthème maculo-papuleux infiltré à l’érythrodermie. S’y associent des adénopathies et une fièvre souvent élevée et persistante. Il n’y a pas d’atteinte muqueuse. Des bulles mécaniques par oedème sont possibles. Des pustules peuvent être présentes dans 20% des cas. Par définition, le DRESS associe une atteinte cutanée à au moins une atteinte d’organe, qui peut être cliniquement parlante (insuffisance respiratoire, symptômes cardiaques...).

Biologiquement, l’hyperéosinophilie est quasi constante, parfois remplacée au début par une hyperlymphocytose basophile. L’atteinte hépatique (cytolyse plus fréquemment que cholestase) est très fréquente et de gravité variable (rares hépatites fulminantes). L’atteinte rénale associe une élévation de la créatinine +/- une protéinurie avec hématurie, traduisant une néphrite interstitielle. Diverses autres manifestations biologiques peuvent exister : thyroïdiennes, pancréatiques, etc... La persistance d’une fièvre élevée doit faire évoquer un possible syndrome d’activation macrophagique secondaire, à dépister par la numération plaquettaire, le dosage des triglycérides, du fibrinogène, et de la ferritinémie, et à confirmer par un myélogramme.

**MOYENS
DIAGNOSTIQUES**

Le diagnostic repose sur la clinique, la chronologie médicamenteuse, l’histologie cutanée, une hyperéosinophilie et/ou des lymphocytes hyperbasophiles, une atteinte d’organes, et une répllication virale parfois prolongée (positivité des PCR HHV6, HHV7, CMV, EBV).

L’hospitalisation est souvent nécessaire compte-tenu de la sévérité des signes généraux et des atteintes d’organes de sévérité variable pouvant parfois menacer le pronostic vital (mortalité 5-10%, par atteinte pulmonaire, cardiaque, ou hépatite fulminante). Dans les DRESS de gravité modérée, la place respective des dermocorticoïdes très forts et de la corticothérapie générale à faibles doses reste à démontrer (essai thérapeutique en cours). Dans les DRESS graves (ou en cas de syndrome d’activation macrophagique secondaire), la corticothérapie générale à 1 mg/kg d’équivalent prednisone est nécessaire, souvent débutée par des bolus. Dans tous les cas, la corticothérapie (locale ou générale), doit être diminuée très progressivement sur plusieurs mois afin d’éviter les rechutes. Les immunoglobulines intraveineuses sont délétères et les antiviraux n’ont pas prouvé leur efficacité. La répllication virale chronique est suspecte d’être à l’origine des séquelles à types de maladies auto-immunes, notamment thyroïdiennes, touchant 11% des patients.

	Des séquelles psychologiques à type de syndrome de stress post-traumatique sont également décrites.
PRINCIPES DU TRAITEMENT	La maladie doit être déclarée en pharmacovigilance industrielle et hospitalière. La molécule imputable et les molécules de la même famille doivent être formellement contre-indiquées. En cas de doute sur le médicament imputable, des tests allergologiques (patch-tests notamment) peuvent être réalisés à distance de l'épisode aigu (au moins 3 à 6 mois), avec des résultats variables selon les médicaments en cause et d'interprétation parfois difficile.
EN SAVOIR PLUS	Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. Lancet. 2017 May 2. pii: S0140-6736(16)30378-6. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. [Epub ahead of print]
RÉDACTION	S. ORO LE 10/01/2017 & LE GROUPE DE TRAVAIL FIMARAD