

Comité de rédaction

J. Descotes

C. Payen

C. Pulce

F. Testud

T. Vial

Centre Antipoison - Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne - 69424 Lyon Cedex 03

## EDITORIAL

Évaluation de risque *versus* gestion de risque

Deux exemples récents nous rappellent à quel point évaluation et gestion de risque sont des domaines totalement distincts. Le buflomédil, médicament vasodilatateur pour lequel il a fallu recourir à des essais cliniques alambiqués pour démontrer une efficacité qui reste peu convaincante, peut provoquer la mort par troubles du rythme cardiaque à la suite de la prise de moins de 20 comprimés. En cas d'intoxication aiguë par le buflomédil, le taux de décès enregistré par les CAPTV est de l'ordre de 12 %. En 2006, l'AFSSAPS décidait de retirer la forme la plus dosée, mais maintenait la commercialisation avec des restrictions d'indications. En revanche, le retrait total du dextropropoxyphène, antalgique de palier II largement utilisé en association au paracétamol et habituellement bien toléré, était annoncé en juin dernier, suite à la recommandation de l'EMA. Si les décès imputables au dextropropoxyphène sont (ou étaient) fréquents en Suède et au Royaume Uni, les CAPTV français enregistrent un taux de mortalité faible, inférieur à 1 %, sans doute en raison de différences de comportement culturel et de conditionnement. En outre, ce retrait conduit à s'interroger sur les risques toxiques des produits qui le remplaceront. Deux évaluations de risque indiscutables ; deux décisions bien différentes en matière de gestion du risque qu'il ne nous appartient pas de discuter, mais qui démontrent bien que si l'évaluation de risque est une démarche scientifique, la gestion de risque relève d'une approche politique ou sociétale.

J. Descotes

## Question/Réponse : Risques en relation avec le soudage de l'acier galvanisé

## Question

Quels sont les risques pour la santé liés à l'exposition aux fumées de soudage d'acier galvanisé et la surveillance médicale à mettre en place ?

## Réponse

L'acier galvanisé est de l'acier revêtu d'une fine pellicule de zinc destinée à le protéger de la corrosion. Le zingage est effectué soit par galvanisation à chaud (trempage des pièces dans un bain de zinc fondu, produisant un film de 50 à 70 µm d'épaisseur) soit par électrozingage (électrolyse de bains de chlorure et cyanure de zinc, formant une couche de 10 µm en moyenne). L'acier galvanisé est employé dans tous les secteurs industriels : charpentes, pylônes électriques, mobilier urbain, serres, réservoirs, structures de véhicules (plus de 80 % des tôles d'une automobile sont électrozinguées), boulons, écrous...

Le soudage ou la découpe au chalumeau de pièces en acier galvanisé émet des fumées très riches en oxyde de zinc : en effet, le métal se volatilise dès 908°C alors que l'arc et le chalumeau dépassent 3000°C. La principale pathologie liée à ces activités est la « fièvre des métaux » (*metal fume fever*), encore appelée fièvre des soudeurs. Les signes apparaissent 4 à 8 heures après l'exposition, le plus souvent en fin de journée. Ils peuvent aussi bien survenir dès la première opération qu'au bout de plusieurs semaines ou mois de travail. Une brutale sensation de malaise général avec nausées et céphalées précède l'installation d'une hyperthermie parfois élevée (40-41°C), avec frissons et myalgies diffuses. La fièvre s'accompagne constamment d'une irritation ORL et trachéale (toux, oppression thoracique) et d'un goût métallique dans la bouche. L'auscultation est normale dans la très grande majorité des cas.

## Dans ce numéro :

Editorial	1
Question/Réponse : Soudage de l'acier galvanisé	1-2
Intoxication aiguë par l'if	2
Erreur thérapeutique en relation avec l'utilisation orale de la zidovudine chez le nouveau-né	3
Anti-TNF alpha et grossesse	3-4
Détournement d'usage de la GBL	4
Fiche technique : DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse	

Aucun traitement n'est nécessaire : habituellement, le soudeur est guéri le lendemain matin ou ne se plaint que d'une asthénie résiduelle. La radiographie pulmonaire, l'EFR et la gazométrie sont normales. Le dosage sanguin et/ou urinaire du zinc est sans intérêt, non corrélé à l'intensité des troubles. La répétition des expositions induit une tolérance avec disparition progressive des accès fébriles ; mais « la protection » acquise est fragile, s'effaçant rapidement en cas d'éviction, week-end (« fièvre du lundi matin ») ou congés.

Les effets de l'exposition chronique aux fumées de soudage sont essentiellement respiratoires. La prévalence des rhinites, des troubles de l'odorat et du goût, des pharyngites avec modification de la voix est augmentée chez les soudeurs. Les conséquences à long terme sur la fonction respiratoire sont controversées : certaines études objectivent un syndrome obstructif ou une baisse discrète de la DLCO mais la plupart ne mettent en évidence aucune altération significative des paramètres spirométriques. Une étude suédoise récente portant sur près de 50 000 soudeurs et oxycoupeurs suivis de

1964 à 2003 a permis d'exclure formellement tout risque de maladie de Parkinson et autres maladies neurologiques dégénératives, évoqué dans les années 80 et 90. La méta-analyse publiée en 2006 de plus de 50 études de cohortes et cas-témoins montre que les soudeurs dans leur ensemble présentent un excès faible (RR = 1,26) mais statistiquement significatif de cancer bronchopulmonaire. Cet excès de risque, classiquement attribué au chrome et au nickel présent dans les fumées de soudage d'acier inox, pourrait - au moins en partie - s'expliquer par l'amiante (nombre des soudeurs de ces cohortes ont travaillé sur les chantiers navals) et le tabagisme, plus important dans cette population. Le zinc est quant à lui dépourvu de tout pouvoir cancérogène.

La surveillance médicale des soudeurs sur acier galvanisé s'appuie sur l'interrogatoire et l'examen clinique, complétés par la réalisation d'une EFR tous les deux ans. La biométrie urinaire du zinc n'a guère d'intérêt en l'absence de toxicité systémique du métal.

**F. Testud**

## Intoxication aiguë par l'if

L'if à baies (*Taxus Baccata*), présent dans toute l'Europe, n'est pas à proprement parler un conifère bien que son aspect en soit semblable (feuilles en aiguille, persistantes). Il est fréquemment planté dans les parcs et jardins, notamment en haies. La baie est facilement reconnaissable avec son arille rouge entourant, en manchon, une graine noire visible au sommet.

Toutes les parties de la plante sont toxiques en dehors de l'arille. La toxicité de l'if est liée à la présence de nombreux alcaloïdes ou taxoïdes (notamment taxines A et B). Elles sont présentes dans toutes les parties de la plante, à l'exception de l'arille qui en est dépourvue. Le principal mécanisme d'action à l'origine des troubles pouvant conduire aux décès, serait le blocage cellulaire des canaux calciques et sodiques comparable à l'effet des molécules anti-arythmiques de classe 1. Les conséquences en sont principalement des troubles cardiaques avec ralentissement de la conduction à l'origine de troubles du rythme (bradycardie, tachycardie et fibrillation ventriculaires) et une altération de la contractilité avec choc cardiogénique ; des troubles neurologiques (vertiges, tremblements, convulsions) sont plus exceptionnels. Certains taxines pourraient exercer, par ailleurs, une action de type morphinomimétique avec possibilité de dépression respiratoire et de coma.

Si la consommation de baies est fréquente chez les jeunes enfants, les conséquences en sont généralement bénignes car le tégument externe de la graine n'est pas altéré par le passage dans le tube digestif et l'arille est non toxique. Seules les graines mâchouillées, libérant alors une amertume peu incitative, pourraient exposer à un risque toxique.

A l'opposé, les intoxications chez l'adulte, principalement par ingestion volontaire à visée suicidaire de rameaux de feuilles, sont redoutables. La dose létale orale minimale estimée est comprise entre 0,6 et 1,3 g de feuilles/kg (1g contenant 5 mg

de taxine) soit de 50 à 100 g de feuilles. Dans environ la moitié des cas publiés, le décès a été enregistré avant toute prise en charge. Lorsque le patient est pris en charge précocement, les troubles digestifs sont constants et l'hospitalisation en réanimation pour surveillance cardio-vasculaire et traitement symptomatique doit être immédiate. Le traitement symptomatique, outre l'assistance respiratoire en cas de troubles neurologiques associés à un coma, consiste en l'administration de lactate de sodium molaire (en fonction de l'importance de l'élargissement du QRS) avec recours aux amines pressives en cas de défaillance hémodynamique. Un cas récent de choc cardiogénique réfractaire à ce traitement a bénéficié avec succès d'une assistance circulatoire extracorporelle débutée à H+9 et poursuivie pendant 50 heures. Malgré l'existence de vomissements précoce chez ce patient, une fibroscopie réalisée à J+2, a mise en évidence la persistance de débris végétaux ayant motivé la réalisation d'un lavage gastrique tardif.

Un cas publié a fait état d'une évolution favorable des troubles cardiaques après administration d'anticorps antidigitaliques chez une patiente pour laquelle l'anamnèse n'a rapporté qu'une consommation d'if. Cependant chez cette patiente, le dosage des digitaliques s'est avéré positif. Bien que la probabilité d'une détection croisée entre la taxine cardiotoxique et les hétérosides digitaliques soit peu vraisemblable, cette recherche a été effectuée pour les 2 derniers cas rapportés au CAP de Lyon. Malgré l'existence de troubles majeurs de la conduction chez ces 2 patients, le dosage des digitaliques est resté négatif. Le recours aux anticorps antidigitaliques n'apparaît donc en aucun cas justifié dans les intoxications aiguës par l'if, contrairement à d'autres intoxications végétales graves, comme celles par le laurier-rose.

**A.M. Patat**

## Erreur thérapeutique en relation avec l'utilisation orale de la zidovudine chez le nouveau-né

La zidovudine est un antirétroviral utilisé dans le traitement de l'infection à VIH ainsi que dans la prévention de la transmission materno-fœtale du virus. Outre la solution injectable, elle est commercialisée sous forme de solution buvable dosée à 100 mg/10 ml avec une posologie préconisée chez le nouveau-né de 8 mg/kg/j, répartie en 4 prises. La solution buvable destinée aux nouveau-nés a une concentration identique à celle destinée à l'adulte et à l'enfant de plus de 3 ans, seule la pipette doseuse attachée à ces 2 conditionnements est différente avec respectivement, une pipette de 1 ml (graduée par tranches de 0,1 ml) et une pipette de 10 ml. L'existence de ces 2 pipettes doseuses pour un produit de même concentration est susceptible, en cas de confusion ou d'erreur de dispensation, d'exposer le nouveau-né à un risque de surdosage.

Au cours des 10 dernières années, 10 cas de surdosage en zidovudine chez le nouveau-né ont été rapportés au CAP de Lyon. A l'exception d'un nouveau-né ayant reçu un traitement qui ne lui était pas destiné et d'un nouveau-né traité par voie IV, les 8 autres ont reçu, par voie orale, 10 fois la dose prescrite. Bien que la contenance de la pipette fournie avec le sirop n'ait pas été précisée, l'erreur thérapeutique systématiquement attachée à un facteur multiplicatif de 10 laisse supposer qu'une erreur de pipette peut être à l'origine de ces surdosages. Dans la plupart des cas, l'erreur a été détectée lors de la

première prise. Pour tous les nouveau-nés pour lesquels une évolution a pu être précisée, aucun symptôme n'a été constaté, à l'exception d'une cytololyse transitoire et minime (transaminases =2 N) dans un cas.

Il existe très peu de cas publiés de surdosage en zidovudine chez les nourrissons. En 2008, 4 cas de surdosage néonatal chez des enfants non infectés par le VIH ont été rapportés. Dans tous les cas, les mères ont administré 10 fois la dose thérapeutique pendant 6 à 20 jours. Les 4 enfants ont présenté une anémie (3 cas), une neutropénie avec sepsis (2 cas), une acidose lactique (1 cas). L'évolution a été favorable, sauf pour l'un d'entre eux ayant présenté une neutropénie avec méningo-encéphalite et séquelles neurologiques ayant conduit au décès à l'âge de 8 mois.

Si une erreur unique est a priori sans conséquence, une telle erreur réitérée pendant plusieurs jours impose une surveillance biologique (NFS, bilan hépatique) pendant 10 jours et l'arrêt du traitement. La reprise du traitement peut être guidée par dosage de zidovudine et de son métabolite glucuronidé.

Une modification du conditionnement (pipette graduée en kg et/ou adaptation de la concentration du sirop nourrisson) pourrait permettre de limiter le risque de surdosage chez le nourrisson.

**A. D'Amico**

## Anti-TNF alpha et grossesse

Les anti-TNF alpha (adalimumab, infliximab et étanercept) sont utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde ou spondylarthrite ankylosante) qui affectent fréquemment des femmes en âge de procréer. Ceci amène dès lors à s'interroger sur la possibilité d'envisager un projet de grossesse et sur l'impact potentiel de ces traitements sur l'embryon ou le fœtus.

L'infliximab et l'étanercept n'interagissent pas avec le TNF-alpha des espèces autres que l'humain et le chimpanzé. Cependant, des études de reprotoxicité ayant utilisé des anticorps murins analogues dirigés contre le TNF-alpha chez la souris n'ont pas retrouvé d'effet délétère de ces différentes molécules sur la survie ou le développement embryonnaire. De plus, aucun effet malformatif n'a été mis en évidence avec l'adalimumab chez le singe à des doses de plus de 260 fois celles utilisées chez l'humain. Enfin, il n'a pas été mis en évidence d'effet mutagène de ces molécules.

Chez la femme en âge de procréer, traitée par adalimumab et infliximab, il est actuellement proposé un arrêt de ces traitements pendant 5 et 6 mois respectivement, avant une éventuelle conception, sous contraception efficace pendant cette période. Aucune recommandation de ce type n'existe pour l'étanercept. En dehors du principe de précaution, il n'existe pas de donnée tangible justifiant cette attitude, probablement difficile à respecter en pratique. Si une modification du traitement n'a pu avoir lieu avant le début

d'une grossesse désirée, nous pensons que la poursuite d'un anti-TNF alpha jusqu'au diagnostic de la grossesse n'expose pas à un risque particulier.

Si le traitement a été poursuivi après le début de la grossesse, se posera la question de l'évaluation du risque de malformations. Les données cliniques actuelles reposent sur 4 études principales (dont 3 prospectives) et de petites séries ; elles portent sur un peu plus de 200 patientes enceintes exposées à l'infliximab, un peu plus d'une centaine exposées à l'étanercept et une cinquantaine exposées à l'adalimumab. L'exposition était très majoritairement limitée au premier trimestre de la grossesse. Ces études n'indiquent pas d'augmentation du risque de fausse-couche, de prématurité, ou de malformation congénitale majeure en comparaison à des patientes ayant la même pathologie et n'ayant pas reçu ces médicaments. Bien qu'encore limitées, ces données, jointes aux études expérimentales négatives, incitent à rassurer une patiente exposée en début de grossesse. Récemment, une analyse des notifications spontanées reçues par la FDA a identifié 41 nouveau-nés exposés *in utero* à un anti-TNF alpha et porteurs d'une anomalie congénitale. En prenant en compte la nature des malformations rapportées, les auteurs ont suggéré un possible lien avec le syndrome de VACTERL, acronyme désignant une association de malformations (anomalies vertébrales, atrésie anale, cardiopathie congénitale, fistule trachéo-œsophagienne,

anomalies rénales et des membres). Les auteurs indiquent ainsi que 59 % de ces nouveau-nés avaient au moins une anomalie évocatrice de cette association. Cependant, un seul cas correspondait aux critères diagnostiques de ce syndrome (au moins trois anomalies doivent être présentes pour le retenir). De plus, la plupart des anomalies retrouvées sont parmi les plus fréquentes dans la population générale, ce qui évoque plus une coïncidence qu'une relation de causalité. A notre avis, l'interprétation de ces auteurs est très abusive et les nombreux biais liés au caractère rétrospectif et peu documenté de ces notifications doivent conduire à ne pas retenir ces résultats en l'état.

Les anti-TNF alpha sont en principe déconseillés au cours de la grossesse, mais quelques publications signalent l'utilisation avec succès de l'infliximab pendant toute la grossesse, notamment dans la maladie de Crohn. Ceci repose toutefois sur des effectifs très limités (une trentaine de cas). Un passage transplacentaire de l'infliximab a été montré au cours des 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de la grossesse (passage non évalué pour l'adalimumab et l'étaanercept). Lorsque l'injection d'infliximab a lieu à l'approche du terme, les taux plasmatiques chez le

nouveau-né sont cliniquement significatifs durant les deux premières semaines de vie et la molécule peut rester détectable jusqu'au 6<sup>ème</sup> mois, la durée d'exposition à l'infliximab chez le nouveau-né étant corrélée au taux plasmatique maternel lors de l'accouchement. L'impact de ce passage transplacentaire pour le nouveau-né n'est pas encore bien connu mais rien n'indique que le statut immunitaire des nourrissons soit perturbé. En pratique, la poursuite d'un traitement par anti-TNF alpha au cours de la grossesse doit être réservée au cas les plus sévères, en l'absence d'alternative thérapeutique et en prenant en compte le risque infectieux maternel. Pour certains auteurs, la dernière administration devrait alors être programmée au plus tard à la 30<sup>ème</sup> semaine de grossesse.

Le signalement de ces expositions en cours de grossesse est important afin d'assurer le suivi de ces nouveau-nés et identifier d'éventuelles complications, par exemple infectieuses.

C. Garayt

### Détournement d'usage de la GBL : mode passagère ou produit d'abus confirmé ?

Le GBL est un solvant industriel, précurseur du GHB (gamma-hydroxybutyrate), qui est métabolisé en GHB après absorption. Il est par ailleurs utilisé pour synthétiser le GHB par réaction avec l'hydroxyde de sodium (avec un risque de contamination résiduelle). Selon l'Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies (OFDT), depuis 2006, l'usage du GBL remplace progressivement celui du GHB, produit classé et plus difficile d'accès. De par son utilisation répandue dans le monde industriel, l'accès au GBL est plus aisé et l'approvisionnement se fait essentiellement et facilement via Internet ou par de petites filières de détournement auprès de l'industrie. Il semble ainsi de plus en plus consommé, notamment en milieu festif. Il reste cependant difficile de savoir avec certitude quel produit circule réellement, car le nom usuel donné reste le plus souvent « GHB ».

Consommé de façon récréative à visée relaxante, euphorisante et de désinhibition, le GBL a des effets similaires à ceux du GHB, qui apparaîtraient de façon moins brutale (30 à 45 mn) et dureraient un peu plus longtemps (3 h à 5 h). La principale conséquence sanitaire rapportée est le « G-Hole », une perte de connaissance suivie d'un profond sommeil de plusieurs heures. Cet épisode comateux peut s'accompagner de troubles respiratoires et cardiaques (notamment une bradycardie) ainsi que d'une hypothermie et de myoclonies. Il peut aboutir au

décès du sujet. Dans la plupart des cas, l'amnésie de l'épisode est totale. Ces comas surviennent quand la dose dépasse la tolérance individuelle, très variable selon l'utilisateur, mais surtout en cas de consommation concomitante d'alcool, qui potentialise l'effet du GBL-GHB. Cette consommation est particulièrement dangereuse chez des individus naïfs, lors de premières consommations. La montée des effets ressentie comme plus lente (en regard de ceux du GHB) constitue un risque supplémentaire pour les usagers non expérimentés, qui ont tendance à reprendre du produit en l'absence de manifestations rapides.

La prise en charge est toujours exclusivement symptomatique, allant jusqu'à l'intubation avec ventilation assistée en cas d'hypoventilation marquée, d'hypoxémie ou en l'absence de réflexe de déglutition.

Le GBL, parfois présenté sur certains forums Internet comme moins dangereux que l'alcool, peut entraîner des troubles graves. Il est actuellement impossible de dire si cet usage continuera de s'amplifier ou s'il finira par stagner, l'attrait de la nouveauté s'estompant. Son regain de popularité actuel fait cependant resurgir le problème de l'usage détourné de certains produits d'accès aisé, en dehors de tout cadre médical, par des utilisateurs parfois peu conscients des risques encourus.

A. Boucher

#### Ecrivez-nous

Centre Antipoison  
Centre de Pharmacovigilance  
162, avenue Lacassagne  
69424 Lyon Cedex 03  
Tél. : 04 72 11 94 11 - Fax : 04 72 11 69 85

#### Appelez-nous

Centre Antipoison  
04 72 11 69 11

Toxicovigilance  
04 72 11 94 03

Pharmacovigilance  
04 72 11 69 97

Pharmaco  
Dépendance  
04 72 11 69 92

# La Fiche Technique de VIGItox

## DRESS syndrome ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : importance et difficultés du diagnostic précoce.

VIGItox n°41, Septembre 2009

Fiche Technique de  
Pharmacovigilance

La déclaration de plusieurs cas de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au centre régional de pharmacovigilance de Lyon, leur gravité ainsi que les difficultés et parfois le retard au diagnostic de ces derniers ont conduit à cette mise au point.

### 1-Terminologie

Les premiers cas évocateurs de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ont été décrits dès les années 1940 avec les anti-épileptiques aromatiques (carbamazépine, phénytoïne et phénobarbital) et identifiés alors comme « syndrome d'hypersensibilité liée aux anticonvulsivants ». Des tableaux cliniques similaires, rapportés sous divers termes, ont par la suite, été observés avec d'autres médicaments, tel que les sulfamides, l'allopurinol, la minocycline, la névirapine, la dapsonne... rendant la dénomination initiale inappropriée. En 1996, le terme de DRESS syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a été proposé pour individualiser ces effets indésirables et les distinguer d'autres pathologies induites par ces médicaments tels que les pseudolymphomes, jusqu'alors fréquemment confondus. L'existence de DRESS syndrome sans atteinte cutanée a rapidement fait évoluer cet acronyme vers la dénomination de Drug REACTION with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Depuis, d'autres acronymes ont été proposés, mais le terme de DRESS syndrome semble être le plus communément retenu actuellement.

### 2-Critères diagnostiques

#### • Sémiologie

Les manifestations dermatologiques sont fréquentes mais très polymorphes. Il s'agit généralement d'un exanthème maculo-papuleux, mais des lésions pustuleuses ou des pseudococardes peuvent être observés. Leur évolution peut aboutir à un aspect d'érythrodermie desquamative. Une infiltration oedémateuse de la face et dans les régions périorbitaires est très évocatrice. L'atteinte muqueuse est plus rare, unipolaire et le plus souvent discrète. Elle prend alors fréquemment la forme d'une chéilite. L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. Le plus souvent, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins

dense, avec parfois présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique est constaté. Dans l'épiderme est observée une nécrose kératinocytaire. Des manifestations non spécifiques comme une fièvre, une altération de l'état général sont également très fréquemment rapportées. Une polyadénopathie superficielle bilatérale symétrique est retrouvée dans 30 à 80 % des cas.

Les atteintes viscérales font la gravité du DRESS. Parmi ces dernières, l'atteinte hépatique est la plus fréquente. Elle se présente sous la forme d'une cytolyse ou d'une cholestase le plus souvent anictérique. Les formes les plus graves sont marquées par une hépatite fulminante. L'atteinte rénale caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et une leucocyturie aseptique. Elle peut conduire à une insuffisance rénale aiguë dans 30 % des cas. L'atteinte respiratoire est présente dans 15 % des cas. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle à éosinophiles, caractérisée par une dyspnée avec toux sèche et une détresse respiratoire. Une atteinte cardiaque à type de péricardite ou de myocardite est moins fréquente mais devrait être recherchée systématiquement en raison de sa gravité, et notamment en cas d'hyperéosinophilie majeure. Enfin, d'autres organes peuvent être la cible d'un DRESS, avec des arthralgies, une rhabdomyolyse, une pancréatite, ou une hypothyroïdie ...

L'atteinte hématologique se caractérise le plus souvent par une éosinophilie. Cependant cette dernière n'est pas constante (absente dans 20 à 30 % des cas). Un chiffre élevé d'éosinophiles ( $>1500/\text{mm}^3$ ) est un élément de poids dans le diagnostic du DRESS. Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constitué de lymphocytes activés basophiles peut aussi être constaté dans 50 à 60 % des cas.

Les critères diagnostiques proposés initialement reposaient sur l'association d'une éruption cutanée, d'une éosinophilie supérieure à  $1500/\text{mm}^3$  et/ou de la présence de lymphocytes atypiques et d'au moins une atteinte viscérale. Néanmoins, l'inconstance de l'éruption cutanée et de l'hyperéosinophilie rendent le diagnostic délicat. C'est pourquoi récemment, un score basé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques et évolutifs ainsi que sur l'absence d'autres causes a été proposé. Il constitue une aide importante en permettant de classer la symptomatologie observée comme un DRESS

syndrome certain, probable, possible ou d'exclure ce diagnostic (Br J Dermatol 2007; 156: 609-11).

#### • Chronologie

L'étude de séries de cas montre que le DRESS syndrome apparaît habituellement 2 à 8 semaines après le début du médicament suspecté. Ce délai de survenue est plus long que celui des autres toxidermies et constitue donc un élément d'orientation diagnostique mais également une cause de diagnostic retardé, voire de non reconnaissance d'une étiologie médicamenteuse. Ce délai peut être beaucoup plus court en cas de réexposition à un médicament. La régression des symptômes apparaît en quelques semaines après l'arrêt du médicament en cause. Cependant, la persistance des symptômes au-delà de 6 semaines après l'arrêt du médicament incriminé pourrait concerner un quart des patients. Une régression des symptômes en moins de 15 jours est plutôt en défaveur d'un DRESS syndrome suggérant toute la gravité de ce dernier. En cas de corticothérapie, un rebond peut être observé après l'arrêt ou lors d'une décroissance trop rapide, ce qui justifie un suivi prolongé des patients.

### 3- Mécanismes, diagnostics différentiels, traitements

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à l'apparition d'un DRESS syndrome restent inconnus à ce jour. Le rôle du médicament semble central tout comme son arrêt précoce, qui est un élément clé du pronostic. Cependant, dans un nombre croissant de cas, une réactivation virale est mise en évidence chez ces patients. Il s'agit le plus souvent des virus de type herpès (HHV6, EBV et CMV en particulier), mais d'autres agents infectieux peuvent être impliqués. L'interaction exacte entre le médicament ou ses métabolites, le système immunitaire et le virus est inconnue, mais il semble que la séroconversion survienne le plus souvent après le début des signes cliniques. Cette réactivation virale pourrait être un élément expliquant la persistance des symptômes, plusieurs semaines après l'arrêt du traitement en cause, et certains auteurs soulignent que la réponse immunitaire au cours du DRESS serait essentiellement dirigée contre l'antigène viral.

Les diagnostics différentiels sont peu nombreux en particulier lorsque le score conclut à un résultat probable ou certain. Environ 60 à 90 % des DRESS sont expliqués par une cause médicamenteuse. Cependant, selon les atteintes observées, un bilan d'auto-immunité, des sérologies virales (virus de l'hépatite A, B et C), une recherche d'infection bactérienne par chlamydia ou mycoplasme peuvent être réalisés.

Le traitement actuel repose, en premier lieu, sur l'arrêt immédiat du médicament suspect. Une prise en charge hospitalière est le plus souvent nécessaire. Les dermocorticoïdes seuls sont utilisés en cas d'atteinte cutanée sans atteinte viscérale grave alors qu'une corticothérapie par voie générale est habituellement envisagée lorsque l'atteinte viscérale est sévère. Toutefois, les preuves impuissantes d'une implication virale pourraient faire envisager à l'avenir la mise en route de traitements spécifiques par antiviraux et doivent rendre prudente l'utilisation des corticoïdes.

L'évolution est le plus souvent favorable, mais les complications en particulier hépatiques ou rénales peuvent conduire au décès dans près de 10 % des cas. Une hyperéosinophilie très importante

et l'existence de pathologies sous-jacentes sont associées à un plus mauvais pronostic. Par ailleurs, quelques auteurs suggèrent que chez ces patients, il existerait un risque accru de survenue d'une maladie auto-immune (lupus, hypothyroïdie...) après résolution du DRESS syndrome.

Des tests cutanés à distance sont à envisager systématiquement afin de contribuer à l'identification du médicament responsable. Leur négativité ne doit cependant pas remettre en cause le diagnostic en raison de l'existence de faux négatifs, notamment avec l'allopurinol.

### 4- Médicaments en cause

Ce syndrome peut concerner un grand nombre de médicament. Parmi les plus fréquemment incriminés, on retiendra :

- l'allopurinol, en retenant que la survenue du DRESS peut être retardée chez certains patients. En effet, une dégradation progressive de la fonction rénale, comme on peut le voir chez la personne âgée, favorise l'accumulation de l'oxypurinol, métabolite de l'allopurinol en cause dans le DRESS,

- les anti-convulsivants : carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital (avec des réactions croisées possibles entre ces 3 anticonvulsivants aromatiques), lamotrigine, gabapentine,

- la minocycline et les sulfamides (dapsons, sulfasalazine, cotrimoxazole)

- les AINS, certains antirétroviraux comme l'éfavirenz, la fluidione ...

Dernièrement, le ranélate de strontium a fait l'objet d'une information aux professionnels de santé suite à la survenue de 16 cas de DRESS syndrome dont deux fatal, dans l'Union Européenne.

#### En conclusion

Le DRESS syndrome est un effet indésirable rare (incidence estimée entre 1/1000 à 1/10000 pour les anticonvulsivants) et imprévisible, se manifestant sous des formes cliniques variées. Sa morbi-mortalité non négligeable doit inciter les médecins à évoquer ce diagnostic en présence des symptômes décrits précédemment, afin d'envisager une prise en charge adaptée. L'identification et l'interruption précoce du médicament en cause constituent la première mesure essentielle de cette prise en charge. Dans ce cadre, la réalisation d'un historique médicamenteux précis est indispensable. La notification de ces cas aux centres de pharmacovigilance, en plus d'une aide dans l'identification du médicament suspect, permet un recensement de ces atteintes et participe à une meilleure connaissance de cette pathologie médicamenteuse grave.

F. Ranchon, A. Gouraud

Classez la Fiche Technique de  
chaque numéro de VIGItox