

DRESS

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

TA. Duong, S. Oro, P. Wolkenstein, O. Chosidow
Centre de référence Dermatoses toxiques,
Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil

Toxidermies sévères

- **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, syndrome d' hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**
 - **Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Nécrolyse épidermique Toxique (NET)**
 - **Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**
- ⇒ **Variabilité Phénotypique, mise en jeu du pronostic vital**
- ⇒ **Enjeu : arrêt précoce du médicament, améliore la prise en charge**

Critères de gravité cliniques

- **Bulles, Nikolski positif, pustules**
- **Infiltration cutanée, érythrodermie,**
- **Atteinte muqueuse**
- **Fièvre, AEG, déshydratation**
- **Polyadénopathies, atteinte viscérale**

Critères de gravité biologiques

- **Hyperéosinophilie $>1500/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$**
- **Cytolyse Hépatique $> 2N$, cholestase avec $\text{PAL}>1.5N$**
- **Insuffisance rénale organique Na^+/K^+ urinaire > 1**
- **Altération des gaz du sang, élévation de la troponine, Sd interstitiel radio poumons**



Toxidermies

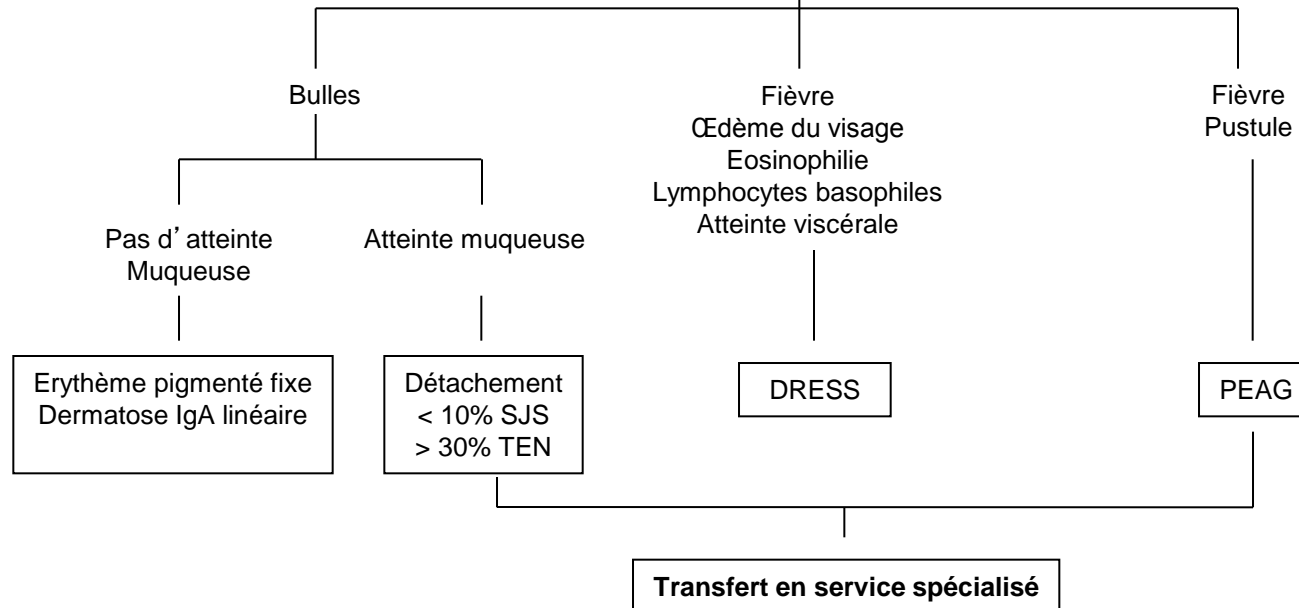
Eruption cutanée

Délai 4-28 jours

Arrêt du médicament

Critères de gravité

Fièvre, atteinte muqueuse
Bulles de grande taille
Nécrose cutanée
Œdème du visage
Pustules
Atteintes viscérales



Epidémiologie

- **Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse multi-organe avec fréquente atteinte cutanée**
- **Parfois sévère, rare**
- **Délai moyen de 4 à 8 semaines après initiation du traitement**
- **Anti-épileptiques : Incidence de 1/1000 à 1/10 000**

Cliniquement

- **Etat général**
 - Altéré
 - Hyperthermie > 38° C
 - Contexte pseudo-grippal : arthralgies, myalgies...
- **Au plan cutané**
 - Eruption oedémateuse (oedème de la face souvent patent), maculo-papuleuse, voire polymorphe
 - Purpura, vésiculo-bulles isolées secondaires à l'œdème, voire pustules (20% des cas)
 - Erythrodermie possible
 - Muqueuses : rare (< 10% des cas), souvent discrète (chéilite, conjonctivite...)
 - Prurit inconstant

Œdème de face



Exanthème/Erythrodermie





Exanthème maculo-papuleux



Infiltration cutanée

Lésions purpuriques distales



Lésions pustuleuses de la face

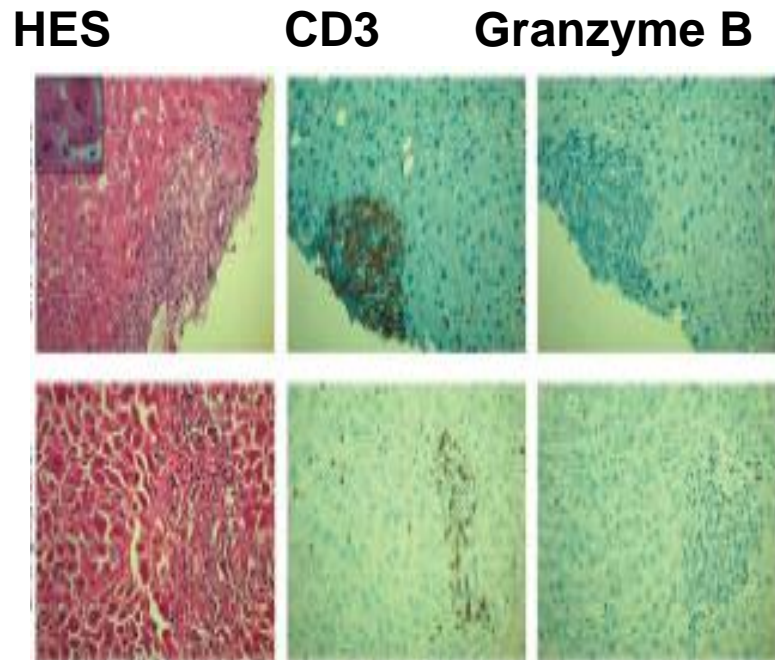


Adénopathies et DRESS

- **Prévalence : 30 à 70% des cas**
- **Polyadénopathie, bilatérale et symétrique**
- **> 1 cm de diamètre**
- **Aires ganglionnaires périphériques et/ou profondes**
- **Au moins deux sites**
- **Histologie : hyperplasie lymphoïde bénigne**

Foie et DRESS

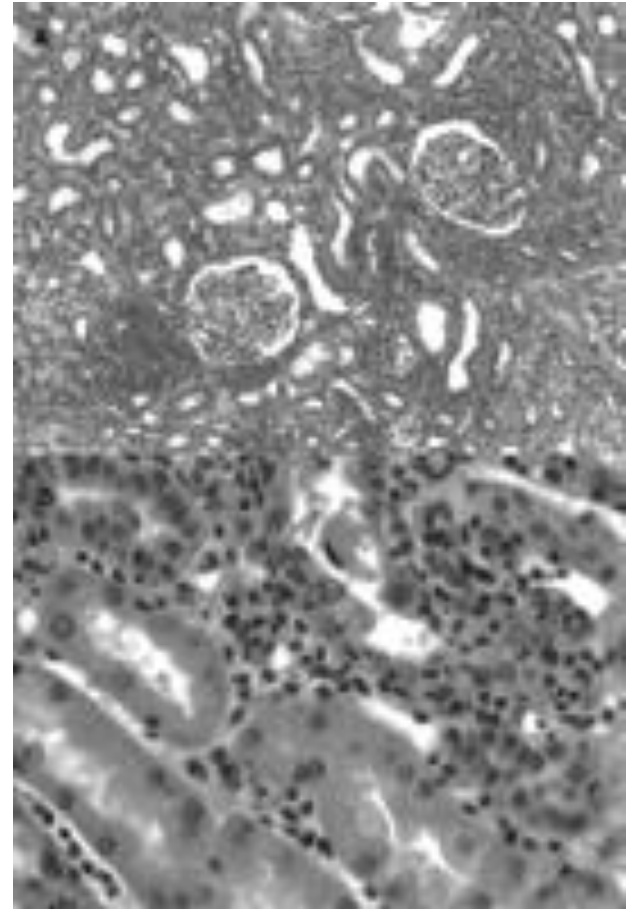
- La plus fréquente des atteintes systémiques
- Cytolyse : 80% des cas pouvant atteindre 10 à 20 N (ALAT +++)
- Plus ou moins cholestase associée
- Rares hépatites fulminantes
- Histo : nécrose hépatocytaire disséminée associée à un infiltrat à P. éosinophiles ou granulomateux.



Mennicke et al. Am J Transplant
2009

Rein et DRESS

- **Biologique :**
**Insuffisance rénale fonctionnelle >>
organique**
Élévation de la créatinine
Protéinurie modérée
Hématurie microscopique
- **Néphrite tubulo-interstitielle**



A (haut): Œdème interstitiel / infiltrat lymphocytaire
B (bas): Nécrose des tubules/ infiltrat lymphococyttaire

Poumon et DRESS

- **Prévalence: 15% des cas**
- **Pneumopathie interstitielle à éosinophiles**
Toux
Détresse respiratoire
- **Syndrome interstitiel bilatéral et symétrique**
LBA : lymphocytes T cytotoxique et éosinophiles

Cœur et DRESS

- **Rare**
- **Péricardite, myocardite : pronostic vital**
- **ECG systématique, voire échographie cardiaque ou IRM cardiaque**
- **Histologiquement : Infiltrat lymphocytaire et éosinophile**

Autres

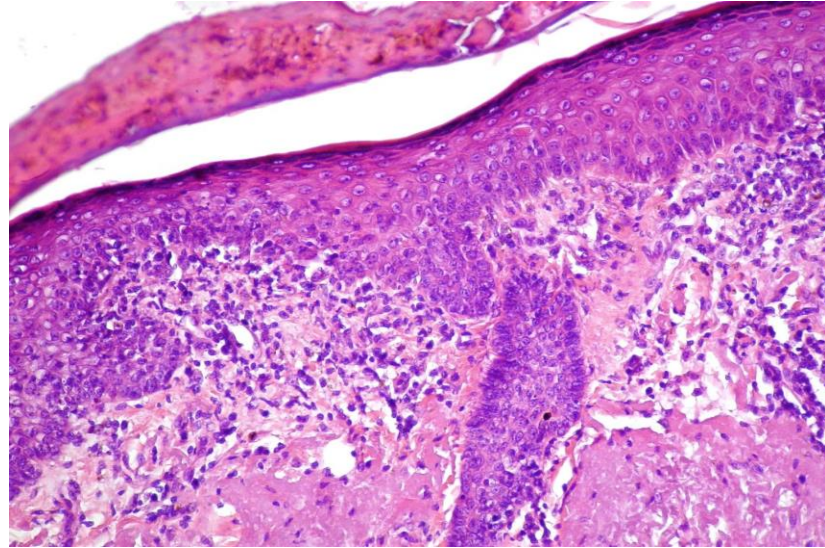
- **Arthralgies**
- **Rhabdomyolyse**
- **Pancréatite, colite, cholécystite**
- **Méningo-encéphalite...**
- **SAM (Syndrome d'activation macrophagique)**

Biologie

- **Hyperéosinophilie : 70 à 80% des cas peut atteindre 20000/mm³**
- **Lymphocytes hyperbasophiles (50 à 60% des cas)**
- **Hypogammaglobulinémie transitoire**
- **Dépistage des atteintes d'organes**
- **Réactivations virales : HHV6, HHV7, EBV, CMV, Parvovirus B19**

Histologie

- Peu spécifique
- Infiltrat inflammatoire dermique lichénoïde avec quelques P. éosinophiles
- Œdème dermique modéré
- Nécrose kératinocytaire éparses



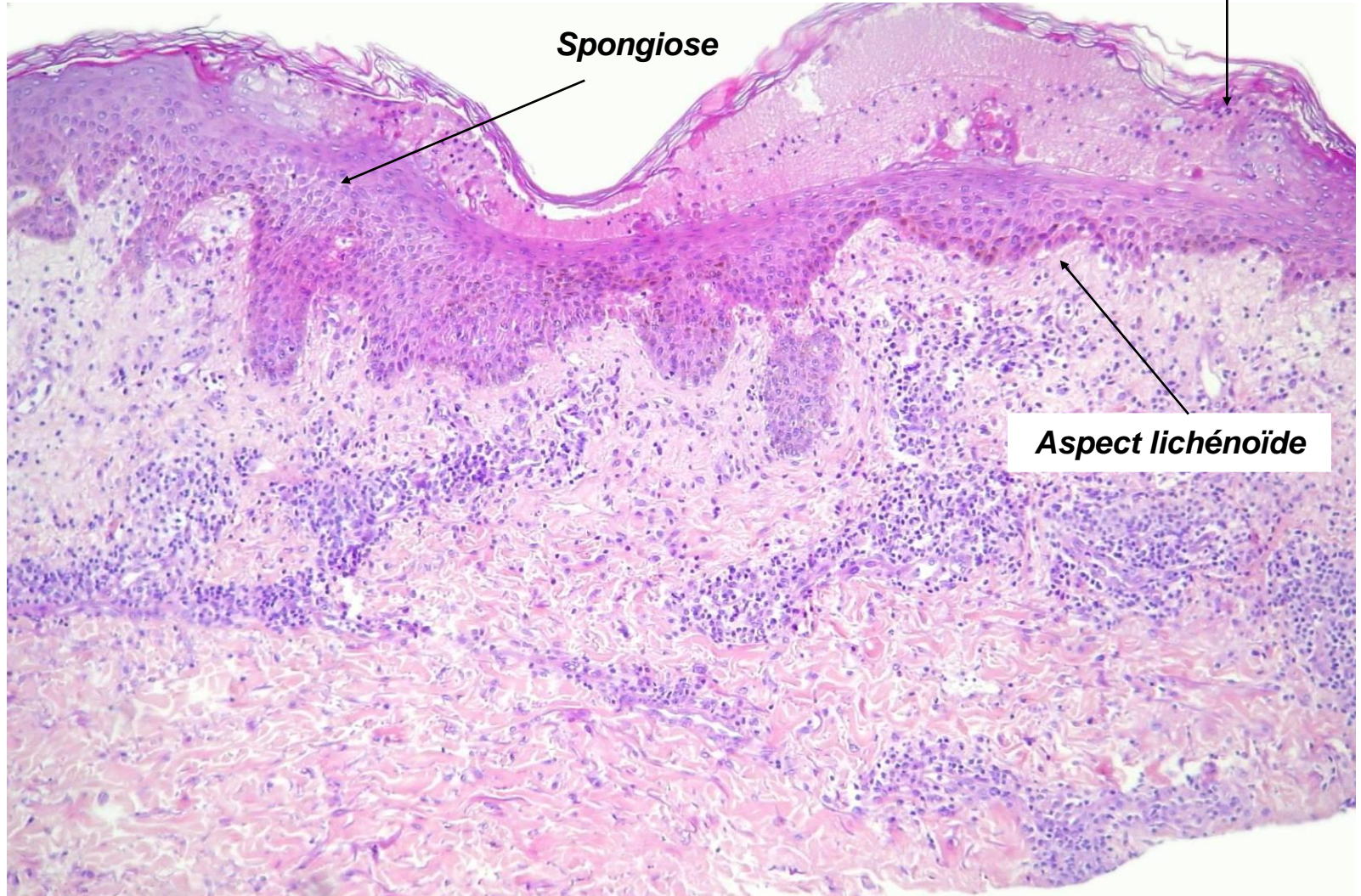
Composante lichénoïde TRES fréquente

Résultats

Analyse morphologique

Association de plusieurs « patterns »...65,3%

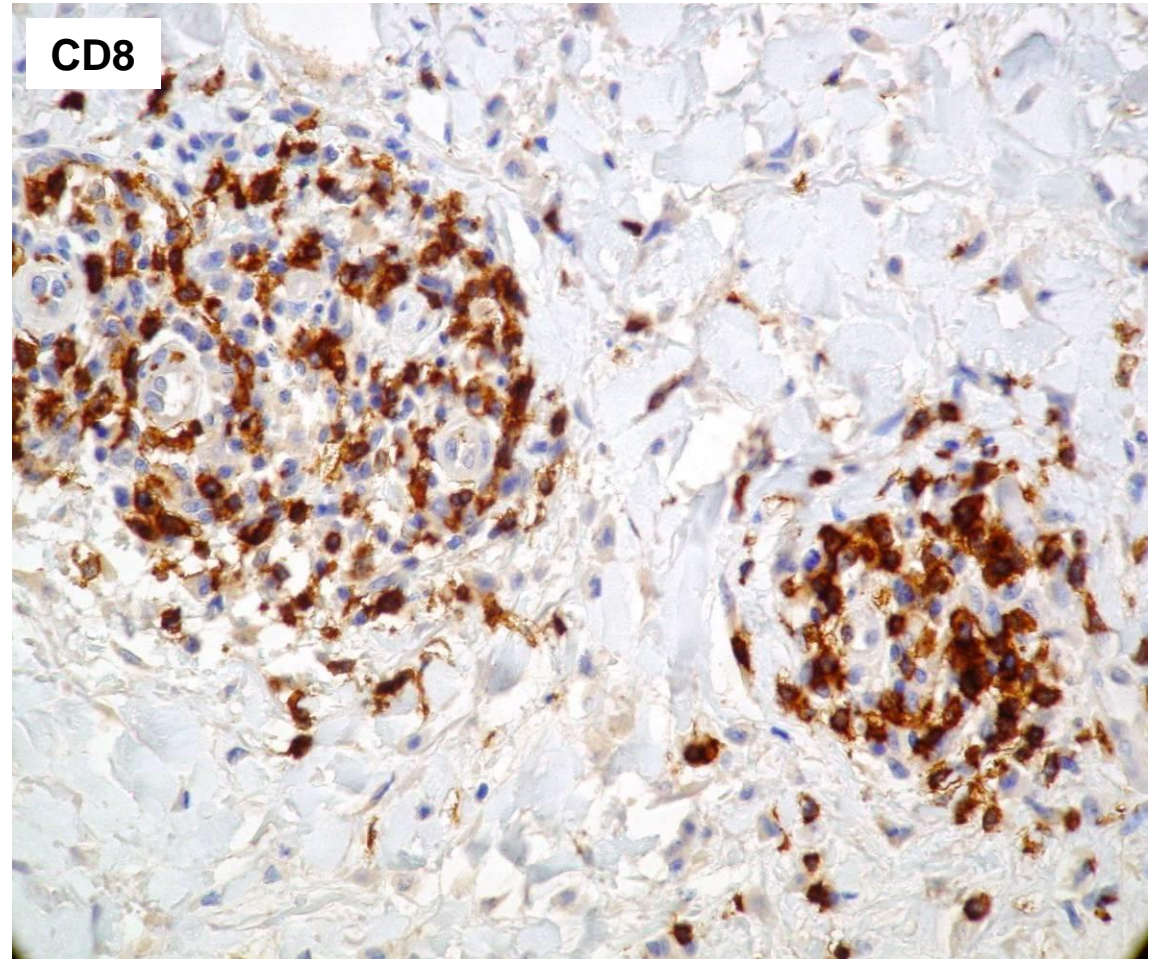
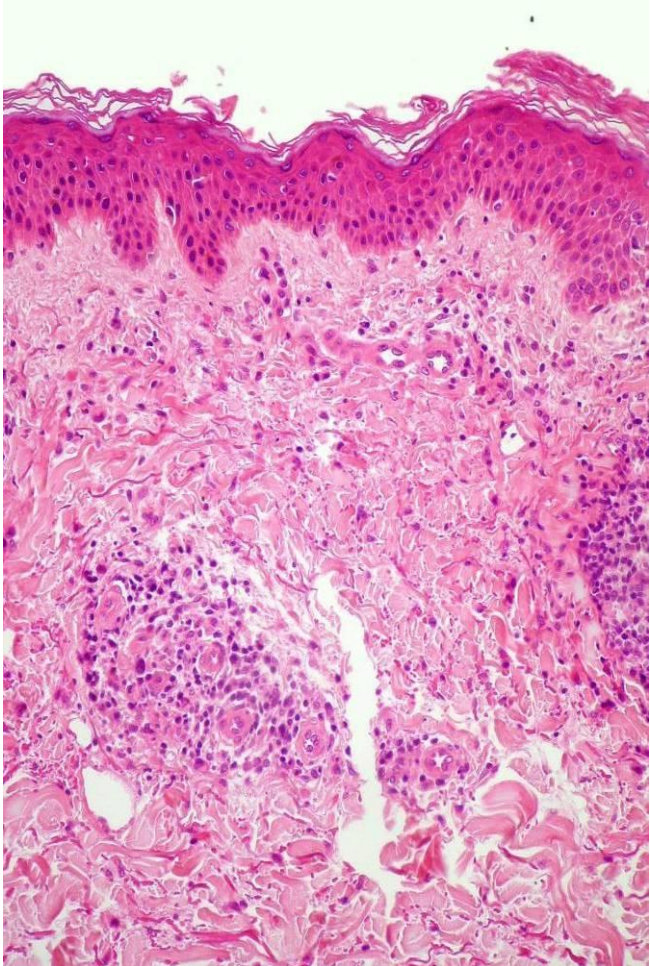
*Pustules
type PEAG*



Résultats

Analyse phénotypique

DRESS avec lymphocytes T atypiques CD8+



Validation diagnostique : DRESS défini, probable, possible ou exclu

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fever ≥ 38.5 °C	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0.7-1.499 \times 10^9 L^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 L^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9 L^{-1}$			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	> 50%			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				

Organ involvement ^a				0	2
Liver	No/U	Yes			
Kidney	No/U	Yes			
Lung	No/U	Yes			
Muscle/heart	No/U	Yes			
Pancreas	No/U	Yes			
Other organ	No/U	Yes			
Resolution \geq 15 days	No/U	Yes		-1	0
Evaluation of other potential causes					
Antinuclear antibody					
Blood culture					
Serology for HAV/HBV/HCV					
Chlamydia/mycoplasma					
If none positive and \geq 3 of above negative		Yes		0	1
Total score				-4	9

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. ^aAfter exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score $<$ 2, no case; final score 2–3, possible case; final score 4–5, probable case; final score $>$ 5, definite case.

Physiopathologie

Mécanisme inaugural ?

- **Médicament reconnu de façon spécifique par les lymphocytes T : Expansion oligoclonale T**
- **Réactivation virale**
Immunosuppression induite par le médicament
- **Arrêt du médicament : Réponse immune antivirale massive secondaire**
- **Réaction croisée et potentialisée avec le médicament**

HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol

Shuen-Iu Hung^{1,2}, Wen-Hung Chung^{1,2,3,4}, Lih-Hang Liou⁵, Chen-Chung Chu¹, Hsueh Lin¹, Helen-Ping Huang⁶, Yen-Uing Lin⁷, Young-Liang Lan⁸, Li-Chang Yang⁹, Hong-Shang Hong¹⁰, Bing-Jing Chen¹¹, Ping-Chin Li¹², Mei-Sau Wu¹³, Chia-Yui Chu¹⁴, Kuo-Hsien Wang¹⁵, Chien-Hsiun Chen¹⁶, Cathy S. J. Fann¹⁷, Jen-Yuann Wu¹⁸, and Yuan-Taong Chen^{1,2,3,4}

- Prédisposition génétique spécifique de médicament démontrée
- HLA-B 5801 corrélé aux SJS/Lyell Allopurinol
- HLA-B5801 associé aux DRESS Allopurinol

Au sein de la population taïwanaise...

Médicament	HLA	Populations	
		Association forte	Pas d'association
Carbamazepine	<i>B*1502</i>	Chinois Han Ancêtres asiatiques Thai	Européens Japonais
Phénytoin	<i>A*3101</i>	Européens du nord	-
	<i>B*1502</i>	Thai	-
Allopurinol	<i>B*5801</i>	Chinois Han Européens Japonais	-
Abacavir	<i>B*5701</i>	Australian British whites American blacks and whites	Japonais
Sulfamides anti-bactériens	<i>Cw*4</i>	Chinois Han	-

Traitement

- **Hospitalisation si nécessaire**
- **Dermocorticoïdes de très forte classe**
- **Posologie progressivement décroissante sur plusieurs mois**
- **Corticothérapie générale y compris en bolus si menace du pronostic vital (myocardite, SDRA, insuffisance rénale sévère, SAM, hépatite grave, ..)**
- **-> PHRC DRESS CODE en cours pour DRESS modérés**

Evolution

- **Poussées/ rémissions**
- **Morbi-mortalité liée aux complications cardiaques, pulmonaires, hemophagocytose**
- **Risque de rebond/rechute si arrêt trop précoce ou brutale de la corticothérapie**
- **Incidence des affections auto-immunes 11,5% (6/52) : lupus, sclérodermie, thyroïdite**

DRESS/ médicaments (1)

- **Anti-épileptiques:**
 - **Amines aromatiques: Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne**
 - **Lamotrigine**
- **Allopurinol**
- **Minocycline**
- **Sulfamides (sulfasalazine, salazopyrine, sulfamides anti-bactériens)...**
- **Autres: Ranelate de strontium, AINS...**

DRESS/ médicaments (2)

- **Carte d'allergie, éviction A VIE du ou des médicaments responsables**
- **Tests allergologiques à distance à discuter**
- **Déclaration PV**

Severe cutaneous adverse reactions to drugs

Tu Anh Duong, Laurence Valeyrie-Allanore, Pierre Wolkenstein, Olivier Chosidow

During the past decade, major advances have been made in the accurate diagnosis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) to drugs, management of their manifestations, and identification of their pathogenetic mechanisms and at-risk populations. Early recognition and diagnosis of SCARs are key in the identification of culprit drugs. SCARs are potentially life threatening, and associated with various clinical patterns and morbidity during the acute stage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalised exanthematous pustulosis. Early drug withdrawal is mandatory in all SCARs. Physicians' knowledge is essential to the improvement of diagnosis and management, and in the limitation and prevention of long-term sequelae. This Seminar provides the tools to help physicians in their clinical approach and investigations of SCARs.



[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)

THE LANCET