

DRESS

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Delphine Staumont-Sallé
Unité d'exploration des toxidermies
Service de Dermatologie
CHRU Lille

4ème Journée Régionale de Pharmacovigilance et d'Addictovigilance
Lille, 15 octobre 2015

DRESS

- ❑ Toxidermie sévère
 - atteinte systémique (10% mortalité)
- ❑ Critères cliniques et biologiques bien définis
 - ≠ rash maculo-papuleux avec éosinophilie
- ❑ Physiopathologie originale
 - coopération médicament + virus
- ❑ Prise en charge spécifique non codifiée
 - d'où étude DRESS CODE

Clinique

- Exanthème diffus
- Enanthème rare
- Lésions cutanées parfois polymorphes (pustules, purpura)
- Œdème du visage et des extrémités
- AEG, hyperthermie
- Polyadp

- Souvent signes précessifs : AEG, odynophagie

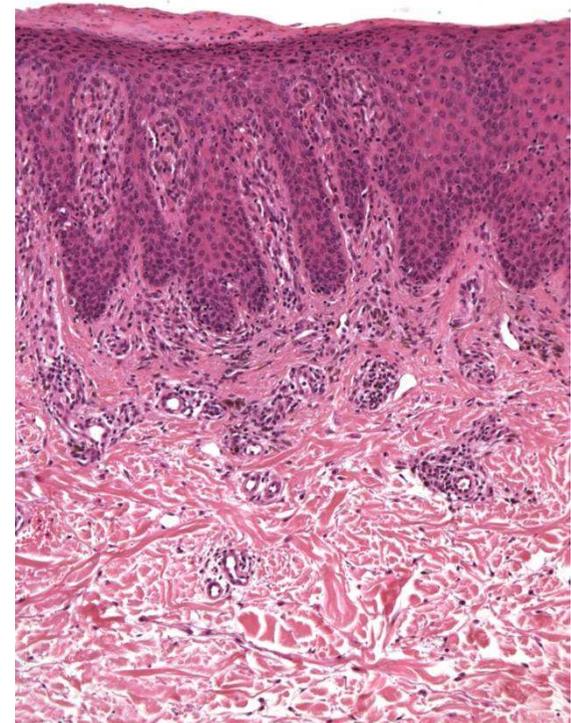
Clinique

- Exanthème diffus
- Enanthème rare
- Lésions cutanées parfois polymorphes (pustules, purpura)
- Œdème du visage et des extrémités
- AEG, hyperthermie
- Polyadp

- Souvent signes précessifs : AEG, odynophagie

Histologie cutanée

- Aspect variable en fonction de la date de la biopsie
- Pas spécifique (diagnostic à faire avant biopsie)
- Eosinophiles dans le derme (inconstants)
- Lymphocytes dans le derme et l'épiderme (épidermotropisme)



DRESS : Caractéristiques par rapport aux autres toxidermies

- ❑ **Délai long** entre 1^e prise médicamenteuse et 1^{ers} symptômes : > 15 jours (2semaines-3mois en moyenne)
- ❑ **Atteintes viscérales** pouvant mettre en jeu le pronostic vital (10% des cas)
- ❑ **Evolution prolongée** : durée > 2 semaines après l'arrêt du médicament et poussées évolutives possibles à distance de l'arrêt du traitement

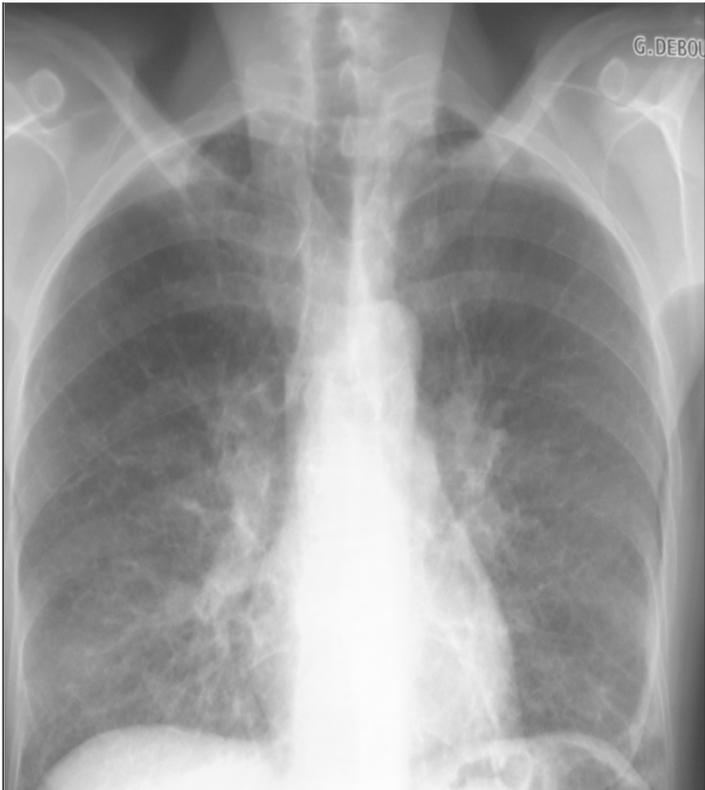
Atteintes viscérales

- Foie (hépatite)
- Rein (insuffisance rénale)
- Poumon (pneumopathie interstitielle)
- Adénopathies
- Cœur (myocardite, péricardite), muscles (myosite)
- Pancréas (pancréatite)
- Tube digestif (entéropathie exsudative, risque de perforation)
- SNC (méningo-encéphalite)
- Moelle (syndrome d'activation macrophagique)

→ **Complications parfois décalées dans le temps**

- **Manifestations auto-immunes : thyroïdite, diabète, lupus, DBAI, GVH sclérodermiformes**

→ **souvent retardées**



Diagnostic DRESS

- 1) Eruption cutanée survenant au moins 10 jours après l'introduction du médicament (sauf si réintroduction)
- 2) Hyperthermie $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- 3) ET au moins l'une des atteintes viscérales suivantes :
 - Polyadénopathie ≥ 1 cm et au moins 2 aires
 - Hépatite : ASAT et/ou ALAT $> 2\text{N}$ ou PAL $> 3\text{N}$
 - Atteinte pulmonaire : SaO₂ $\leq 95\%$ et/ou syndrome interstitiel
 - Atteinte rénale : créatinine élevée + protéinurie ou leucocyturie $> 1000/\text{mm}^3$ des 24h + rapport NA/K > 1 + ECBU stérile
 - Cardiopathie : anomalie sur l'ECG et/ou élévation des enzymes à confirmer par un échographie
- 4) ET au moins l'une des anomalies biologiques suivantes :
 - Eosinophile sanguine $> 700/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de valeur absolue
 - Syndrome mononucléosique (présence de lymphocytes sanguins atypiques hyperbasophiles)
 - Hyperlymphocytose $> 5000/\text{mm}^3$
 - (PCR HHV6 +)

Score diagnostique (RegiSCAR)

Table 2 Scoring system for classifying HSS/DRESS cases as definite, probable, possible or no case

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			$0.7-1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			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 ≥ 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 ≥ 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.

Médicaments en cause

- **Antiépileptiques**

carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital

- **Allopurinol**

- **Sulfonamides**

sulfasalazine, dapsons, cotrimoxazole, sulfadiazine

- **Antibiotiques**

vancomycine, minocycline, amoxicilline, ampicilline/sulbactam

- **Autres**

AINS, IPP, fluindione

Liste non exhaustive ...

Physiopathologie

Terrain immunogénétique : Asie +++

HLAB5801 : allopurinol /Chine

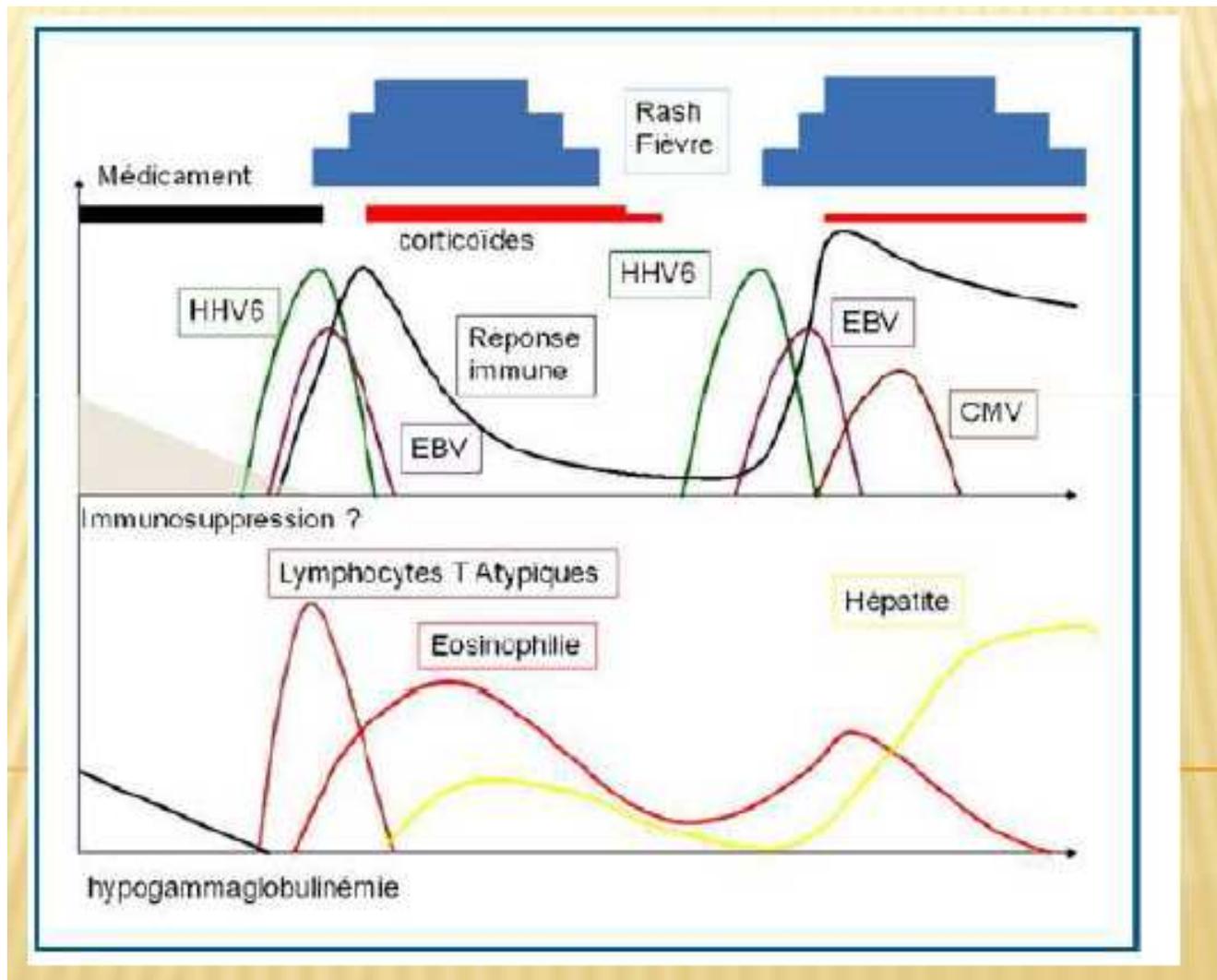
HLAA3103 : carbamazépine /Japon

Physiopathologie

Réactivation virale fréquente
HHV6 mais aussi HHV7, CMV, EBV
⇒ Interaction virus/médicament

- D'où terrain prédisposant : greffés, immunodéprimés (VIH), patients en réanimation, MAI
- D'où signes biologiques caractéristiques :
Hyperlymphocytose
Lymphocytes hyperbasophiles (Sd mononucléosique)
- D'où profil évolutif : poussées lors des réactivations virales successives même après arrêt du médicament

Physiopathologie

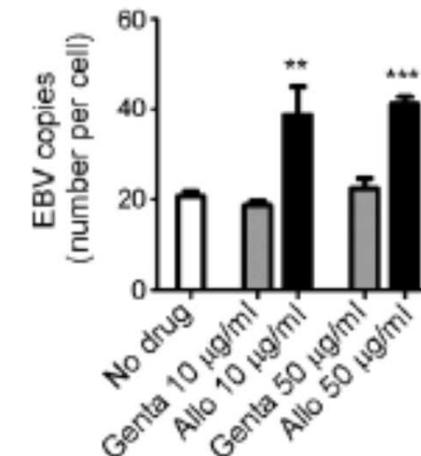
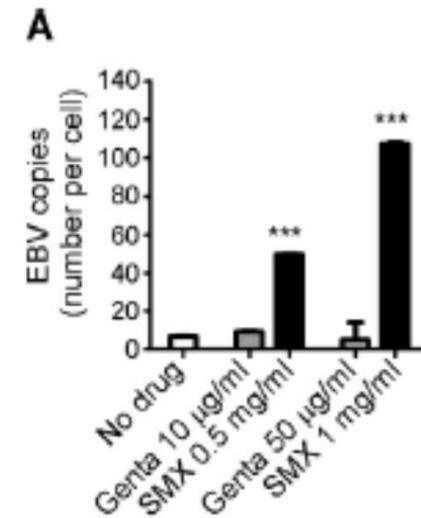
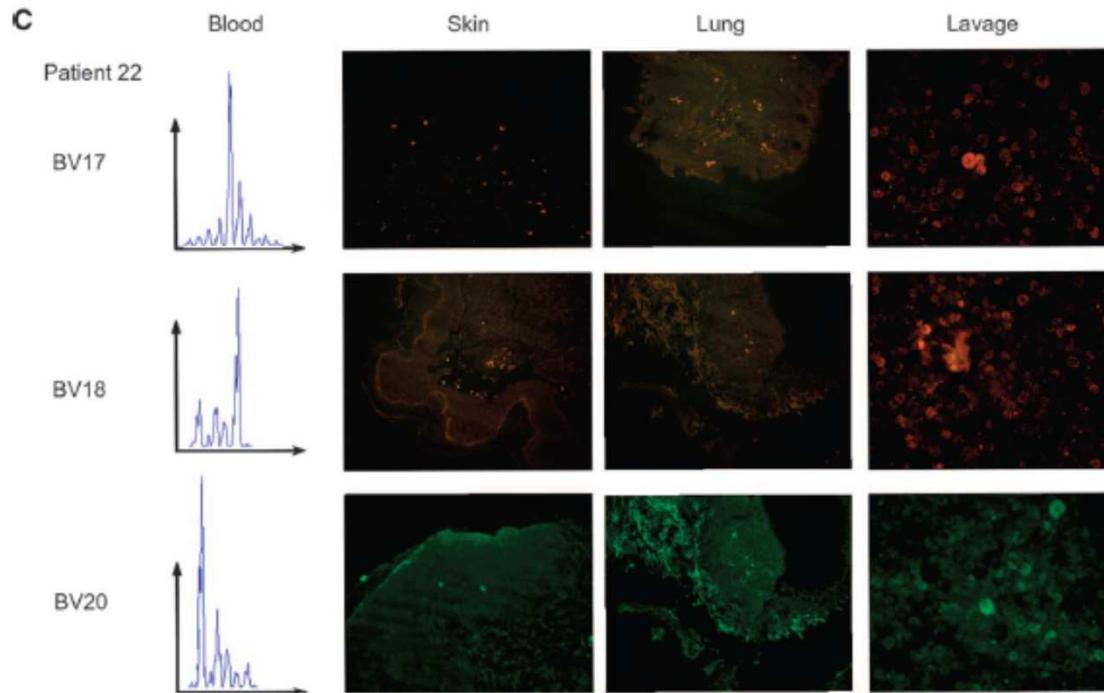


Physiopathologie

Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response

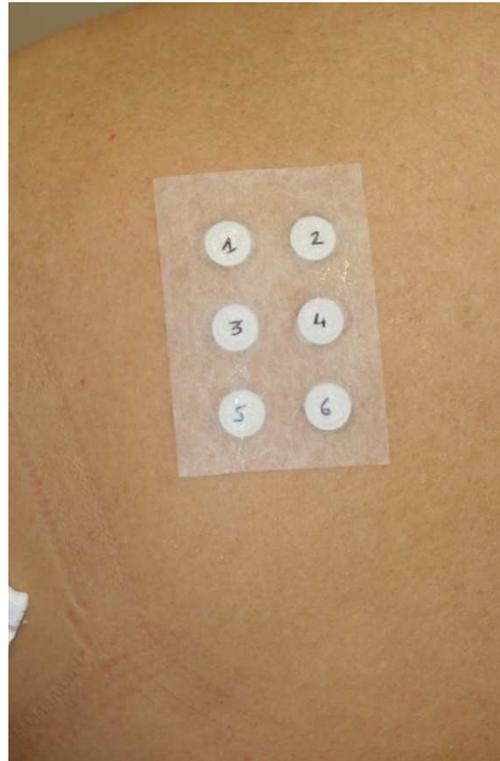
Damien Picard,^{1,2*} Baptiste Janela,^{1*} Vincent Descamps,³ Michel D'Incan,⁴ Philippe Courville,^{1,5} Serge Jacquot,¹ Sylvie Rogez,⁶ Laurent Mardivirin,⁶ Hélène Moins-Teisserenc,⁷ Antoine Toubert,⁷ Jacques Benichou,⁸ Pascal Joly,^{1,2} Philippe Musette^{1,2†}

(Published 25 August 2010; Volume 2 Issue 46 46ra62)



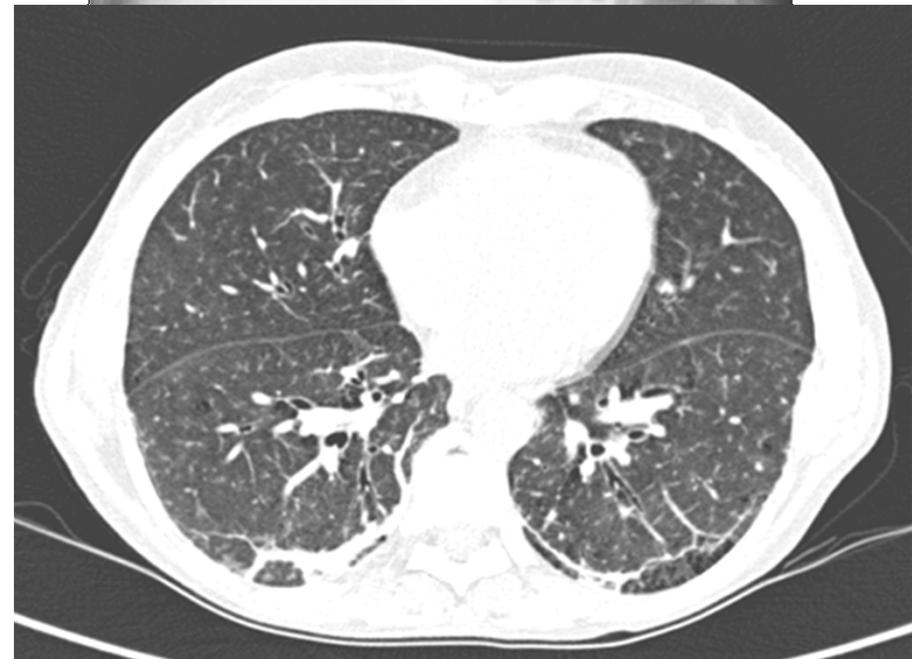
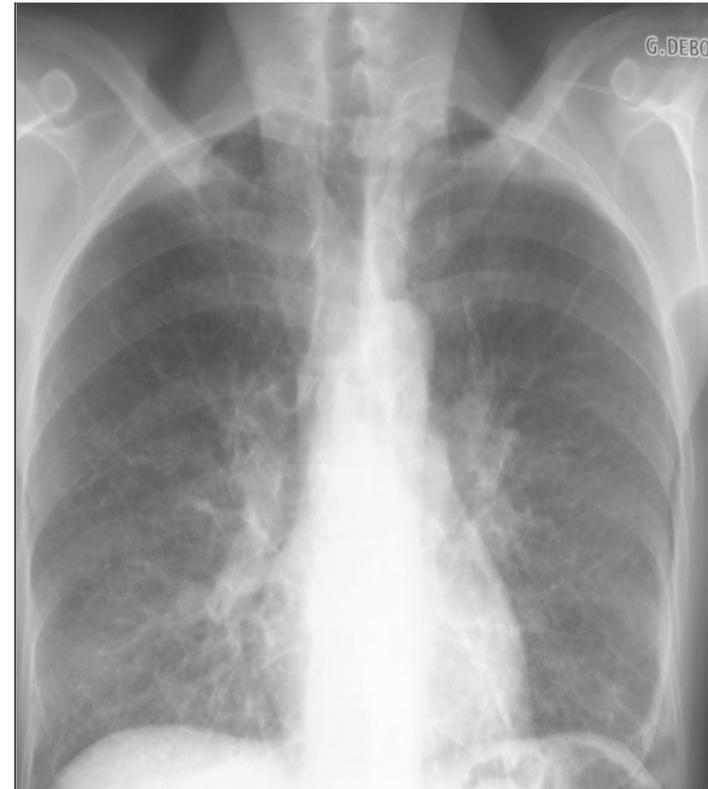
Exploration allergologique

- Uniquement patch tests
- > 6 mois



Barbaud et al, Groupe Toxidermie SFD (FISARD), Br J Dermatol 2013; 168 : 555-62.

Patch tests + dans 46/72 DRESS (64%)



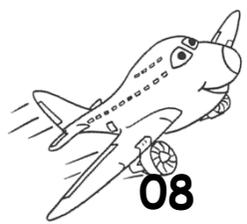
GB 26 000 avec Eo 2900 /mm³
CRP 136 mg/l
LBA : Eo +++, stérile

Examens parasitologiques négatifs

Sérologies virales dont VIH négatives

Marqueurs d'auto-immunité négatifs ...

Et les médicaments ?



08



12

15

16

17

18

proguanil +
atovaquone
(Malarone)

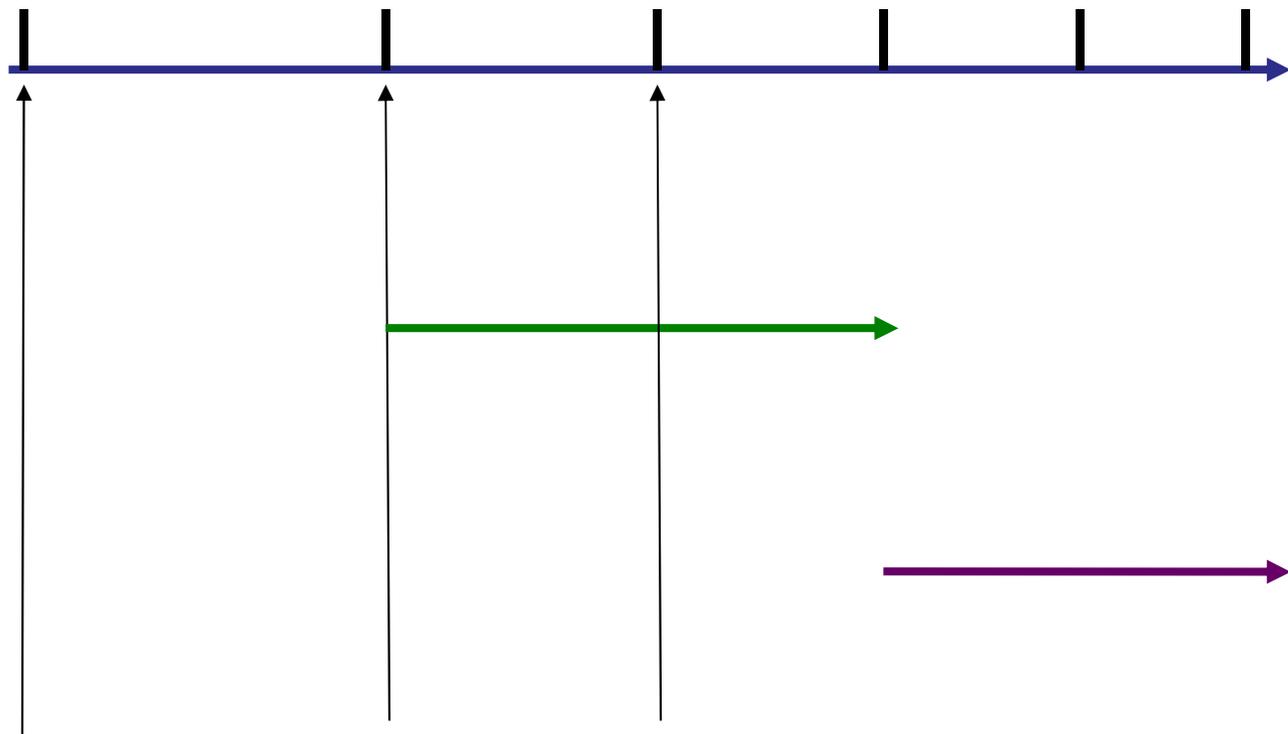
amoxicilline
+ acide
clavulanique

télithromycine
(Ketek)

Départ Sénégal
Dyspnée

Retour
Sénégal

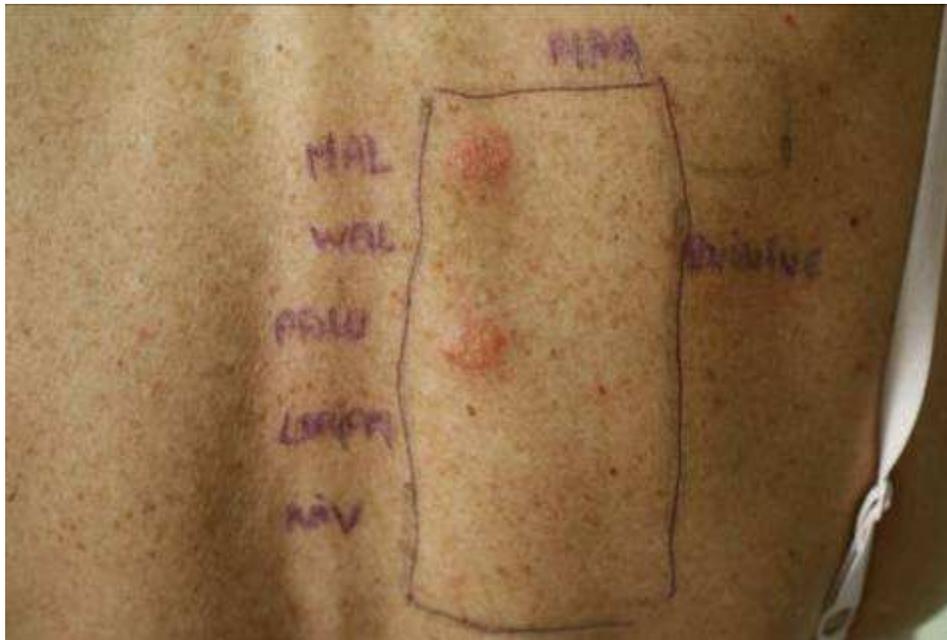
Eruption



Diagnostic DRESS

- 1) Eruption cutanée survenant au moins 10 jours après l'introduction du médicament (sauf si réintroduction)
- 2) Hyperthermie $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$
- 3) ET au moins l'une des atteintes viscérales suivantes :
 - Polyadénopathie ≥ 1 cm et au moins 2 aires
 - Hépatite : ASAT et/ou ALAT $> 2\text{N}$ ou PAL $> 3\text{N}$
 - Atteinte pulmonaire : SaO₂ $\leq 95\%$ et/ou syndrome interstitiel
 - Atteinte rénale : créatinine élevée + protéinurie ou leucocyturie $> 1000/\text{mm}^3$ des 24h + rapport NA/K > 1 + ECBU stérile
 - Cardiopathie : anomalie sur l'ECG et/ou élévation des enzymes à confirmer par un échographie
- 4) ET au moins l'une des anomalies biologiques suivantes :
 - Eosinophile sanguine $> 700/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$ de valeur absolue
 - Syndrome mononucléosique (présence de lymphocytes sanguins atypiques hyperbasophiles)
 - Hyperlymphocytose $> 5000/\text{mm}^3$
 - (PCR HHV6 +)

atovaquone (Wellvone)
proguanil (Paludrine)
(hydroxy)chloroquine (Plaquénil, Nivaquine)
méfloquine (Lariam)
quinine (Quinimax)
amoxicilline et ceftriaxone
Télithromycine et érythromycine



Traitement

- **Arrêt du médicament, attention aux co-sensibilisations**

DRESS avec multisensibilisation : 18%

(Barbaud et al, FISARD, BJD 2013 ; 168 : 555-62)

- **Corticothérapie locale/systemique**

Pas de consensus d'où DRESS CODE

Systemique en cas de DRESS sévère

- **Ig polyvalentes**

Pas de consensus

A prescrire après mise en route de la corticothérapie
systemique depuis au moins 24-48h

- **Place des antiviraux ?**

ganciclovir, cidofovir

Etude DRESS CODE

- PHRC 2011, AP-HP, Pr O Chosidow (Mondor)
- Démontrer dans le DRESS modéré :
 - la non infériorité d'une corticothérapie locale par rapport à une corticothérapie systémique en termes de rémission des atteintes viscérales à J30
 - la supériorité de la corticothérapie locale de classe très forte en termes de délai de rémission de l'atteinte cutanée
- Durée d'inclusion : 36 mois (début à Lille en sept 2013)
Lille : 0 inclus sur 4 DRESS (2 « légers » et 2 sévères)

Critères d'inclusion

- > 18 ans, signature du consentement
- **Diagnostic de DRESS sur 4 critères** : éruption avec délai compatible : au moins 10 jours et au maximum 2 mois ; fièvre ; au moins 1 atteinte viscérale ; au moins 1 anomalie biologique
- **DRESS modéré** : critères définis pour atteinte pulmonaire, hépatique, rénale et médullaire et absence d'atteinte mettant en jeu le pronostic vital (cardiaque, neurologique, intestinale, pancréatique)



**Unité d'exploration des toxidermies
Service de Dermatologie
Hôpital Claude Huriez - CHRU de Lille**

Tel : 03 20 44 63 83 (Plateau Technique 3^e étage)

Fax : 03 20 44 59 16