

DRESS

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Actualités 2024

Marie TAUBER, Audrey NOSBAUM, Florence HACARD, Frédéric BERARD,
Marc VOCANSON, Jean-François NICOLAS

Université Lyon1, INSERM U1111 / CIRI, CHU Lyon-Sud

jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

www: allergolyon.fr

DRESS / DIHS

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Drug-Induced Hypersensitivity syndrome

Actualités 2024

Marie TAUBER, Audrey NOSBAUM, Florence HACARD, Frédéric BERARD,
Marc VOCANSON, Jean-François NICOLAS

Université Lyon1, INSERM U1111 / CIRI, CHU Lyon-Sud

jean-francois.nicolas@chu-lyon.fr

www: allergolyon.fr

SCADRs: severe cutaneous
adverse drug reaction

LE CENTRE COORDONNATEUR

LE CHU HENRI MONDOR EST LE CENTRE COORDONNATEUR PRENANT EN CHARGE LES DERMATOSES BULLEUSES TOXIQUES ET AUTRES TOXIDERMIES GRAVES EN FRANCE.

Retrouvez sur cette page :

- Les coordonnées complètes.
- Les équipes médicales et paramédicale.
- Les membres de la gouvernance.
- L'ensemble des maladies prises en charge.

CRÉTEIL

 **CHU HENRI MONDOR**

Service de Dermatologie

1 rue Gustave Eiffel

94010 Créteil Cedex

Contact : Mme Audrey CLÉMENT

Secrétariat - Tél. : 01 49 81 25 12

Hôpital de jour - Tél. : 01 49 81 25 18

Hospitalisation - Tél. : 01 49 81 25 21

URGENCES HENRI MONDOR RÉSERVÉ AUX MÉDECINS

Urgences dermatologiques

Tél. : 01 49 81 21 11 DECT 36053

Réanimateur médical de garde

Tél. : 01 49 81 21 11 DECT 36494

Coordonnateurs du centre de référence

Pr Saskia ORO – Dermatologue

E-mail : saskia.oro@aphp.fr

Pr Nicolas DE PROST – Réanimateur médical

E-mail : nicolas.de-prost@aphp.fr

LES PNDS

→ Nécrolyse épidermique de l'adulte (2023)

→ Nécrolyse épidermique – Orphanet journal

→ Nécrolyses épidermiques chez l'enfant (2023)

En savoir +



LES SITES CONSTITUTIFS

DEUX SITES CONSTITUTIFS PRENNENT EN CHARGE LES DERMATOSES BULLEUSES TOXIQUES ET AUTRES TOXIDERMIES GRAVES EN FRANCE.

LYON

 HÔPITAL ÉDOUARD HERRIOT

Service de Dermatologie et Allergologie

5 place d'Arsonval

69003 Lyon

Secrétariat - Tél. : 04 72 11 72 11

 ÉQUIPE MÉDICALE

Dr Benoit Bensaïd
Dr Marie Tauber

 ÉQUIPE PARAMÉDICALE

 MALADIES PRISES EN CHARGE

PARIS

 HÔPITAL NECKER ENFANTS-MALADES

Service de Dermatologie

149 rue de Sèvres

75743 Paris cedex 15

Accueil (premier RDV) - Tél. : 01 44 49 46 68

Suivi - Tél. : 01 44 49 43 37

Email : dermatologie.rdv@nck.aphp.fr

 ÉQUIPE MÉDICALE

 ÉQUIPE PARAMÉDICALE

 MALADIES PRISES EN CHARGE

Spectre des toxidermies

Allergies retardées aux médicaments

Hypersensibilité retardée aux médicaments

Nécrolyse épidermique
toxique = Lyell/Steven
Johnson

EPF (Erythème pigmenté Fixe)

Exanthème maculo-papuleux



Sévérité

Fréquence

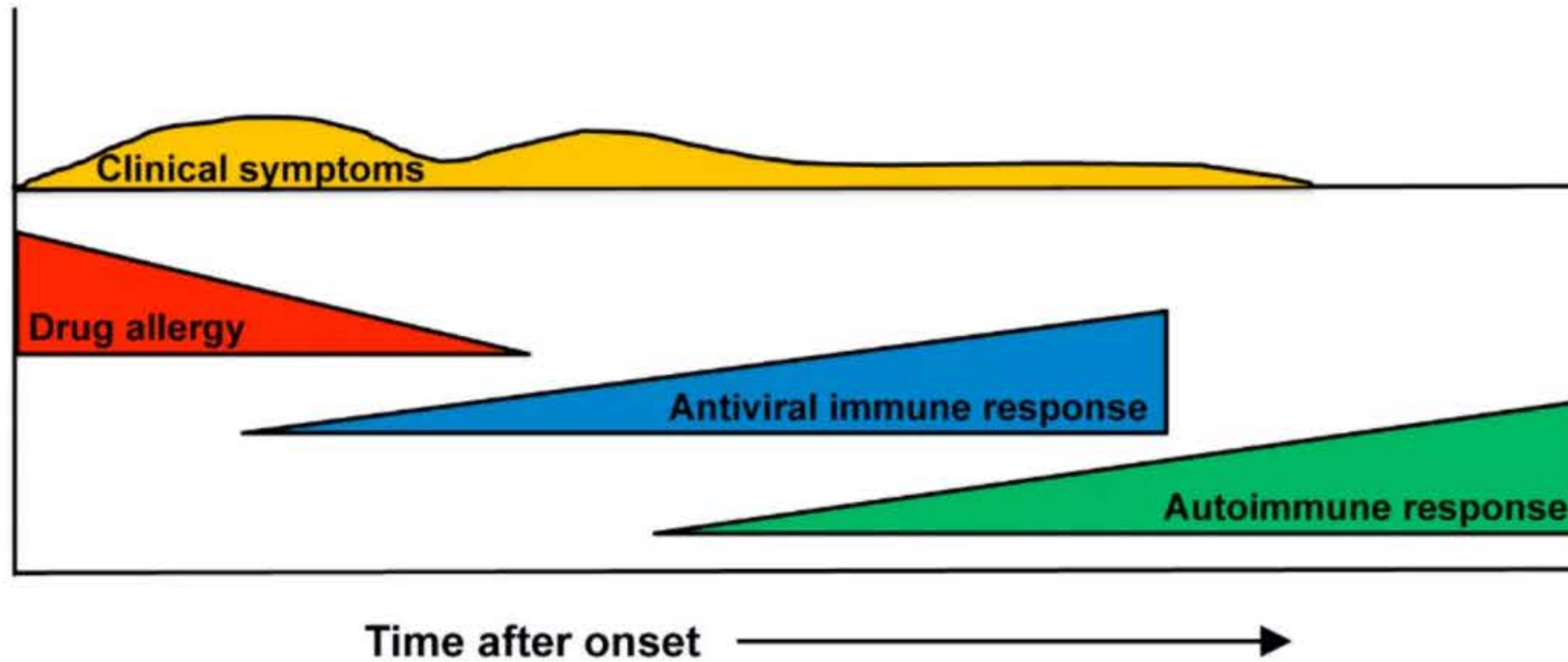
DRESS

PEAG (pustulose
exanthématique aiguë
généralisée)

SDRIFE (Symmetrical Drug-
Related Intertriginous and
Flexural Exanthema)

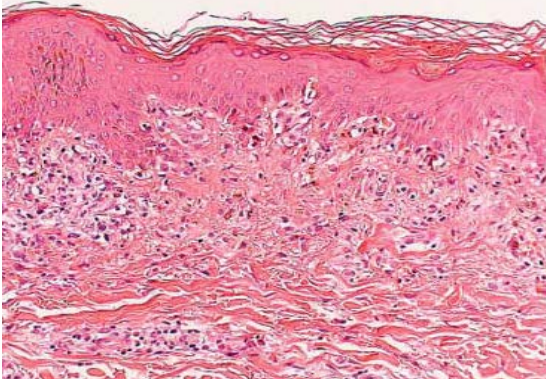
DRESS

Histoire naturelle



DRESS at a glance

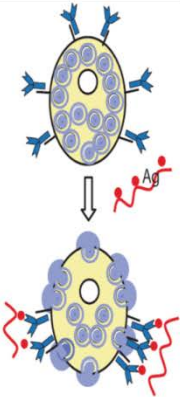
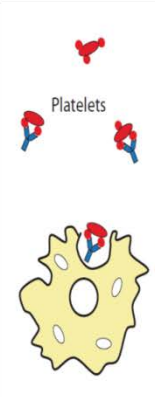
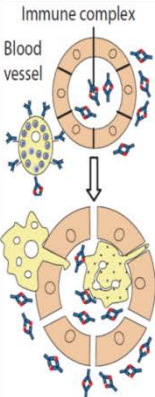
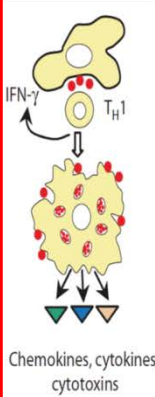
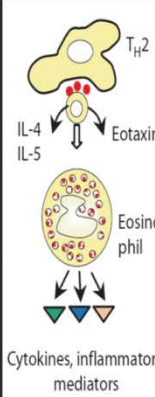
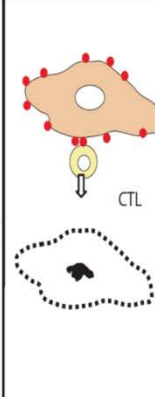
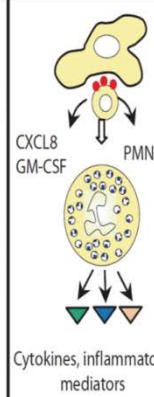
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique :**
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparpillées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

Hypersensibilités

Classification de Gell & Coombs

	Antibody			T cells			
	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Immune reactant	IgE	IgG	IgG	IFN- γ , TNF- α Th1/Type 1	IL-5, IL-4/IL-13 Th2/Type 2	Perforin/ granzyme B Cytotoxic	CXCL8, Th17/Type 17
Antigen	Soluble antigen	Cell- or matrix-associated antigen	Soluble antigen	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Antigen presented by cells or direct T-cell stimulation	Cell-associated antigen or direct T-cell stimulation	Soluble antigen presented by cells or direct T-cell stimulation
Effector	Mast cell activation	FcR+ cells (phagocytes, NK cells)	FcR+ cells Complement	Macrophage activation	Eosinophils	T cells	Neutrophils
							
Maladies autoimmunes et allergiques	Anaphylaxie Rhinite allergique Asthme (crise)	Réaction transf. Anémie hémol. Thyroidite Myasthénie	Maladie sérique Lupus érythémateux	IDR tuberculine Rejet de greffe Polyarthrite Diabète	Asthme chron. Rhinite chron.	Rejet de greffe Diabète SEP	Polyarthrite Sclérose en plaque Mal. de Crohn
Dermatoses autoimmunes et allergiques	Urticaire contact	Pemphigoides Pemphigoïde Urticaire chroni.	Vascularites	Psoriasis	Dermatite atopique	Vitiligo Pelade Eczéma contact	Psoriasis
Allergies médicaments	Choc anaphylactique	Cytopénies medic.	Vascularites immuno-allerg.	Exanthème médic.	DRESS	Lyell Stevens-Johnson	PEAG

Hypersensibilité type IV Immunité cellulaire

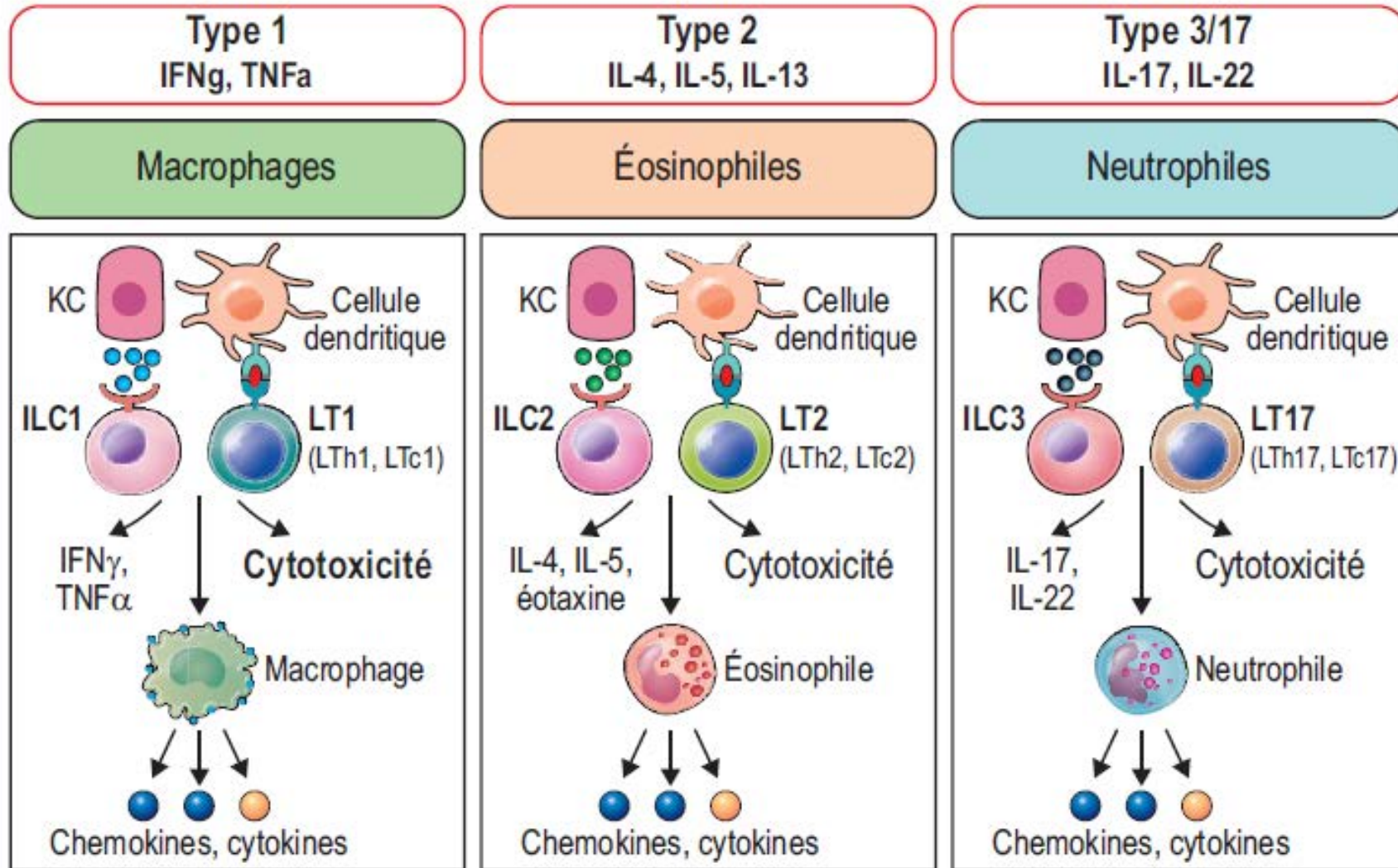


Table 1

**Classification des réactions immunitaires cellulaires
(hypersensibilité retardée de type IV de Gell & Coombs)**

Hypersensibilité type IV Immunité cellulaire

Type 1
IFN γ , TNF α

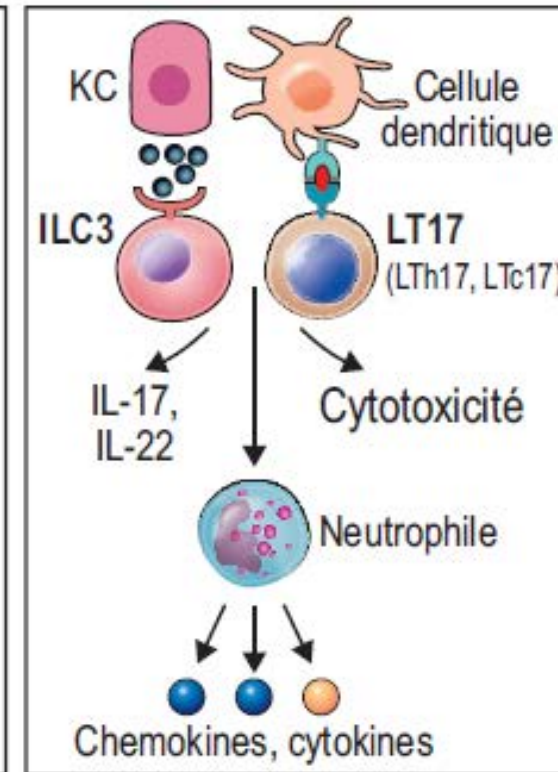
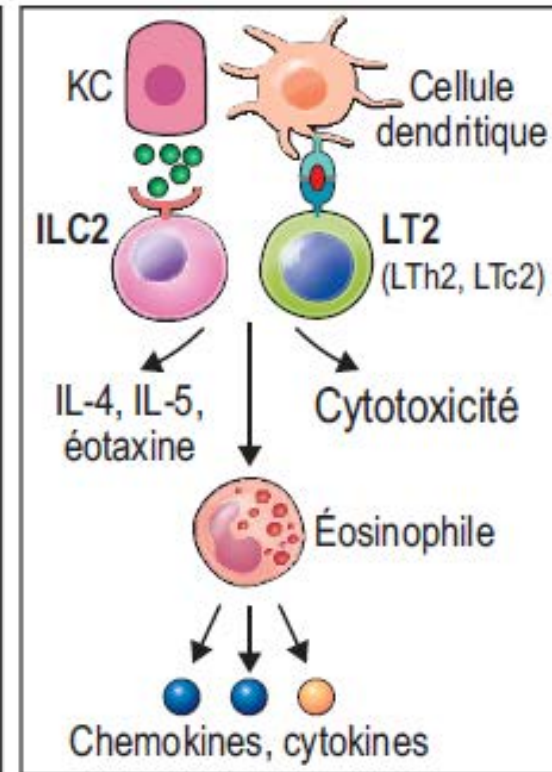
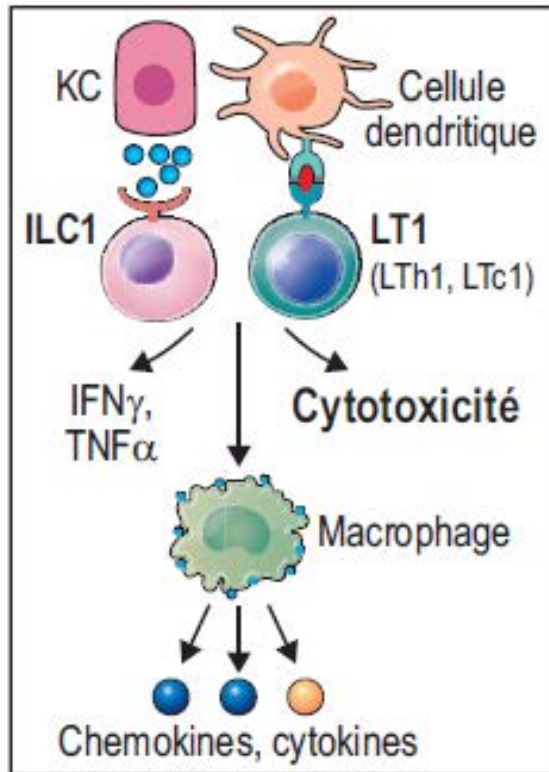
Type 2
IL-4, IL-5, IL-13

Type 3/17
IL-17, IL-22

Macrophages

Éosinophiles

Neutrophiles



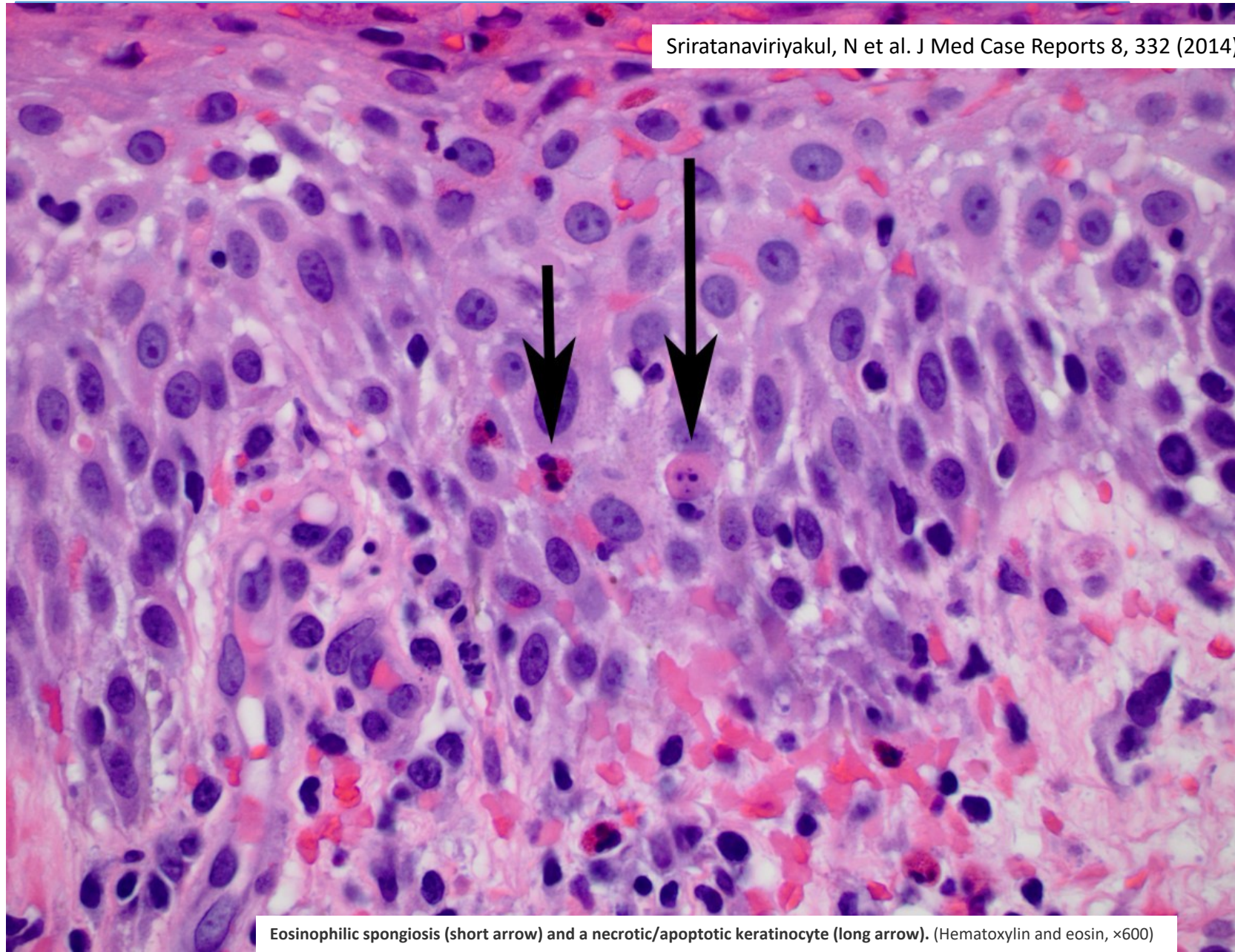
Nécrolyse épidermique

DRESS

PEAG

Clinical symptoms and Pathophysiology

Natsumi Hama, Riichiro Abe, Andrew Gibson, Elizabeth J. Phillips, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, Volume 10, Issue 5, 2022, Pages 1155-1167. e5, ISSN 2213-2198, <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.02.004>.



Sriratanaviriyakul, N et al. J Med Case Reports 8, 332 (2014)

Eosinophilic spongiosis (short arrow) and a necrotic/apoptotic keratinocyte (long arrow). (Hematoxylin and eosin, x600)

DRESS ou choc septique ?

Sriratanaviriyakul et al. *Journal of Medical Case Reports* 2014, **8**:332
<http://www.jmedicalcasereports.com/content/8/1/332>



CASE REPORT

Open Access

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS) syndrome associated with azithromycin presenting like septic shock: a case report

Narin Sriratanaviriyakul^{1,2,3*}, Lam-Phuong Nguyen^{1,2,3}, Mark C Henderson² and Timothy E Albertson^{1,2,3}

Abstract

Introduction: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is a potentially life-threatening

DRESS ou choc septique ?

La CRP n'est pas contributive

Taegtmeyer et al. *Clinical and Translational Allergy* 2014, **4**(Suppl 3):P12
<http://www.ctajournal.com/content/4/S3/P12>



Clinical and Translational
Allergy

POSTER PRESENTATION

Open Access

C-reactive protein and procalcitonin in patients with DRESS syndrome

Anne Taegtmeyer^{1*}, Alexandra Raetz Bravo², Barbara Zimmermanns², Evangelia Liakoni¹, Stephan Kraehenbuehl¹, Manuel Haschke¹

From 6th Drug Hypersensitivity Meeting (DHM 6)
Bern, Switzerland. 9-12 April 2014

Background

C-reactive protein (CRP) and procalcitonin (PCT) are acute phase proteins whose concentrations are used to guide the management of bacterial infections. The CRP-

(n=16), CRP concentrations ranged from 28 - 301 mg/l and PCT concentrations from 0.4 - 15.5ng/ml (n=7). Mean (\pm SD) CRP concentrations were 146 ± 117 mg/l and 115 ± 84 mg/l in cases where antibiotics were and

Conclusion

CRP and PCT are elevated in DRESS syndrome and can reach levels normally seen in acute bacterial infections, sepsis or even septic shock. This is of importance for making the correct diagnosis, particularly as the management of these conditions differs widely. Further analyses are required to determine the correlation of these biomarkers with the severity and outcome of DRESS syndrome.

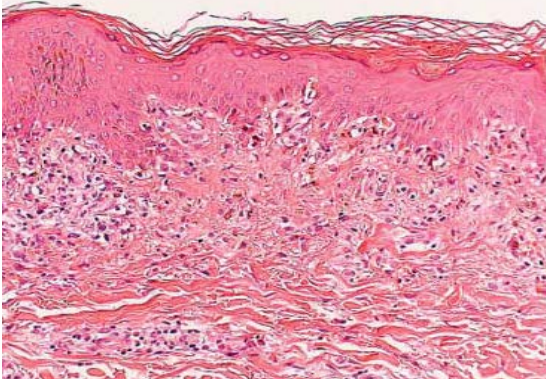
Authors' details

¹Basel University Hospital, Division of Clinical Pharmacology & Toxicology, Switzerland. ²Basel University Hospital, Regional Pharmacovigilance Centre, Switzerland.

Published: 18 July 2014

DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique :**
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

ORIGINAL ARTICLE

Specific features of amoxicillin-associated Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome: a nationwide study

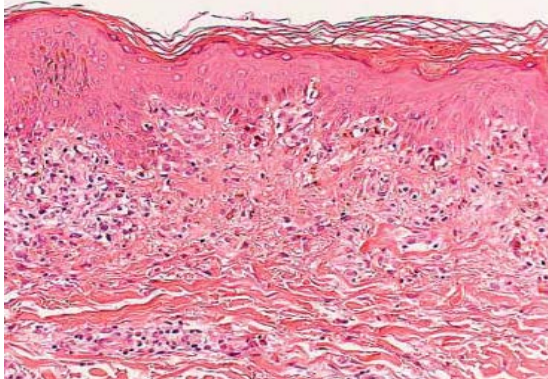
Results A total of 146 probable cases or definite cases of DRESS were included. Three onset circumstances were identified: (i) 'amoxicillin clear culprit' where amoxicillin was the sole suspect drug or when concomitant drugs of compatible time to onset were not reported to cause DRESS ($n = 62$); (ii) 'amoxicillin possible culprit' in the presence of other potentially culprit drugs in addition to amoxicillin ($n = 44$) and (iii) 'flare' where amoxicillin, used after DRESS onset, induced flare-up reactions ($n = 40$). The median time to onset was 5 days (IQR 2–11) in 'clear culprit', and 18 days (IQR 7–26) in 'possible culprit' cases. In 'flare' cases, the median latency between amoxicillin initiation and flare-up reactions was 3 days (IQR 2–5).

Conclusions Amoxicillin can induce DRESS with a specific early onset and exacerbate DRESS from another drug.

Received: 19 May 2021; Accepted: 11 August 2021

DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse

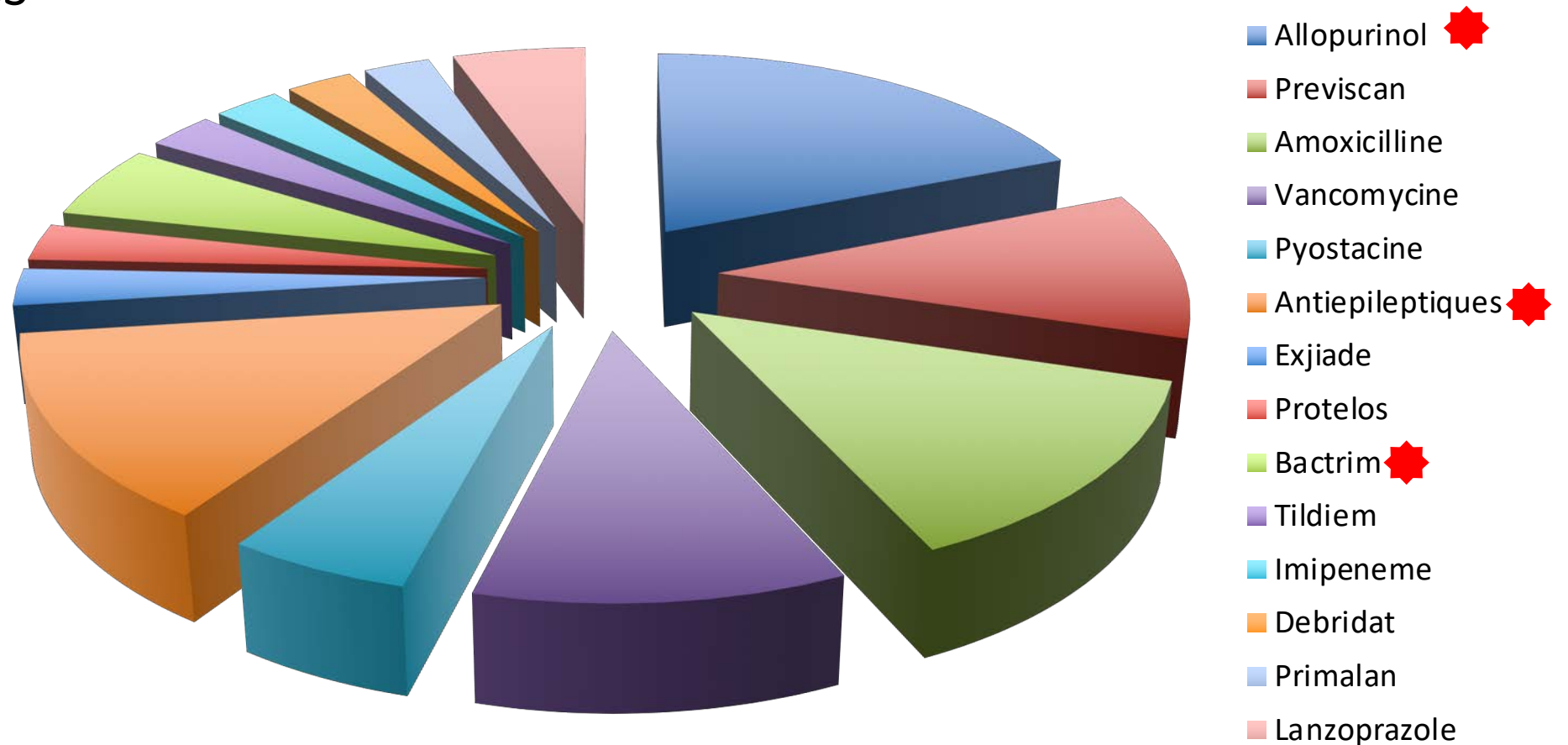


- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique :**
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparpillées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

Médicaments responsables

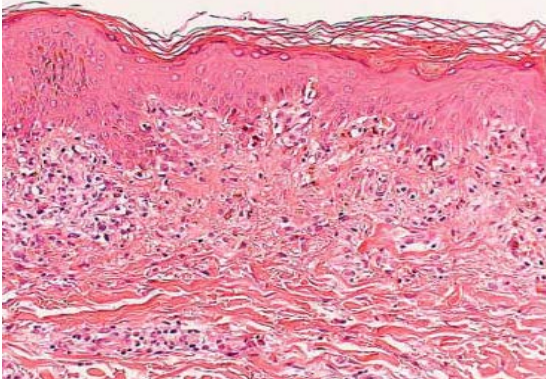
CCR2A

67 DRESS



DRESS at a glance

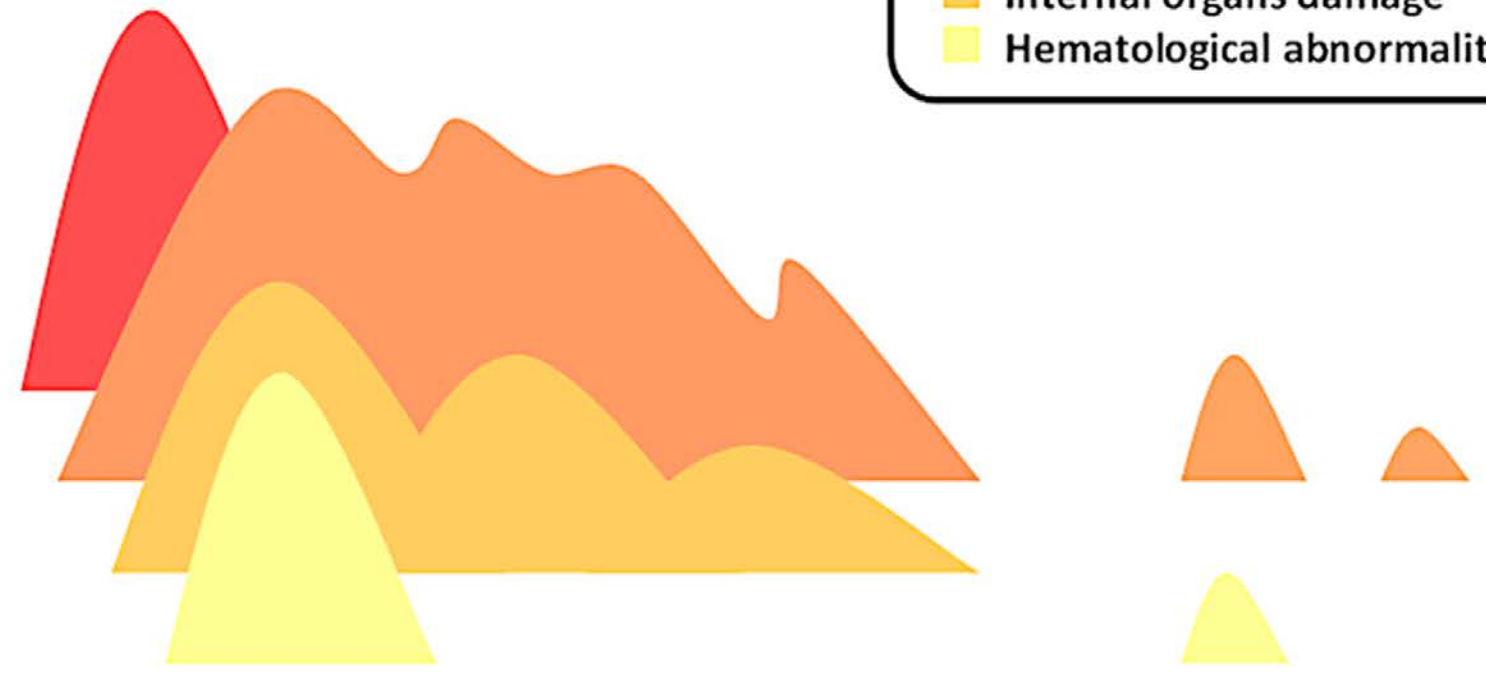
Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique :**
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

Clinical symptoms and signs

- Fever
- Skin rash
- Internal organs damage
- Hematological abnormalities



Latency 2days-8wks



Sequential reactivation of HHVs



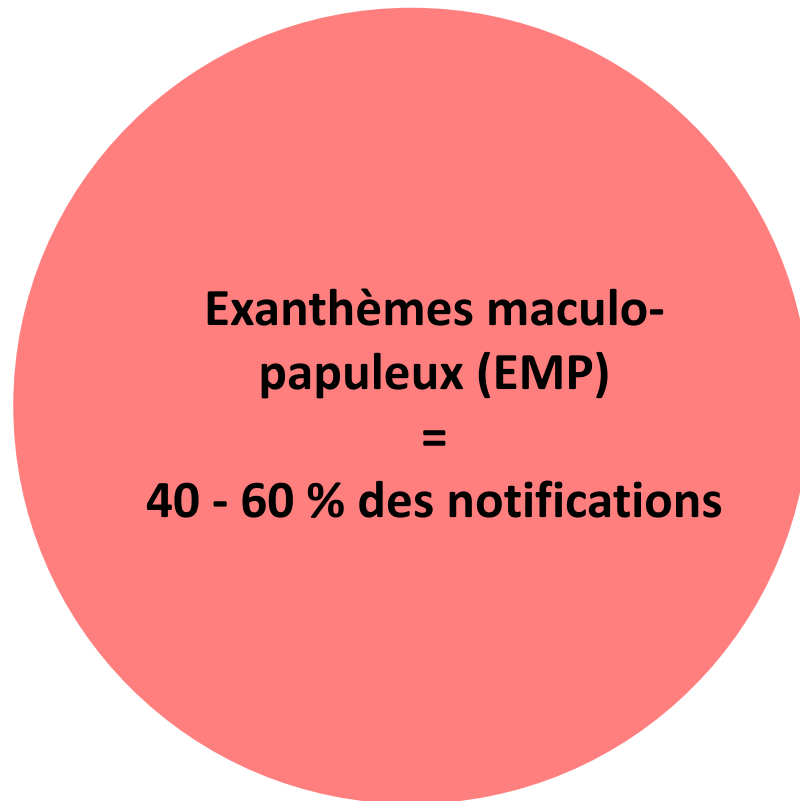
Time

Skin rash

Exanthème maculo-papuleux

Toxidermie érythémateuse

- Prévalence des toxidermies en milieu hospitalier : entre 0 et 8 % des patients exposés



<10%

- Formes graves avec mise en jeu du pronostic vital
- 1 cas pour 10 000 à 1 000 000 patients traités

Exanthèmes médicamenteux

Une HSR au médicament se présentera souvent sous la forme d'un exanthème

Un exanthème : c'est... **ROUGE**
ET FIXE

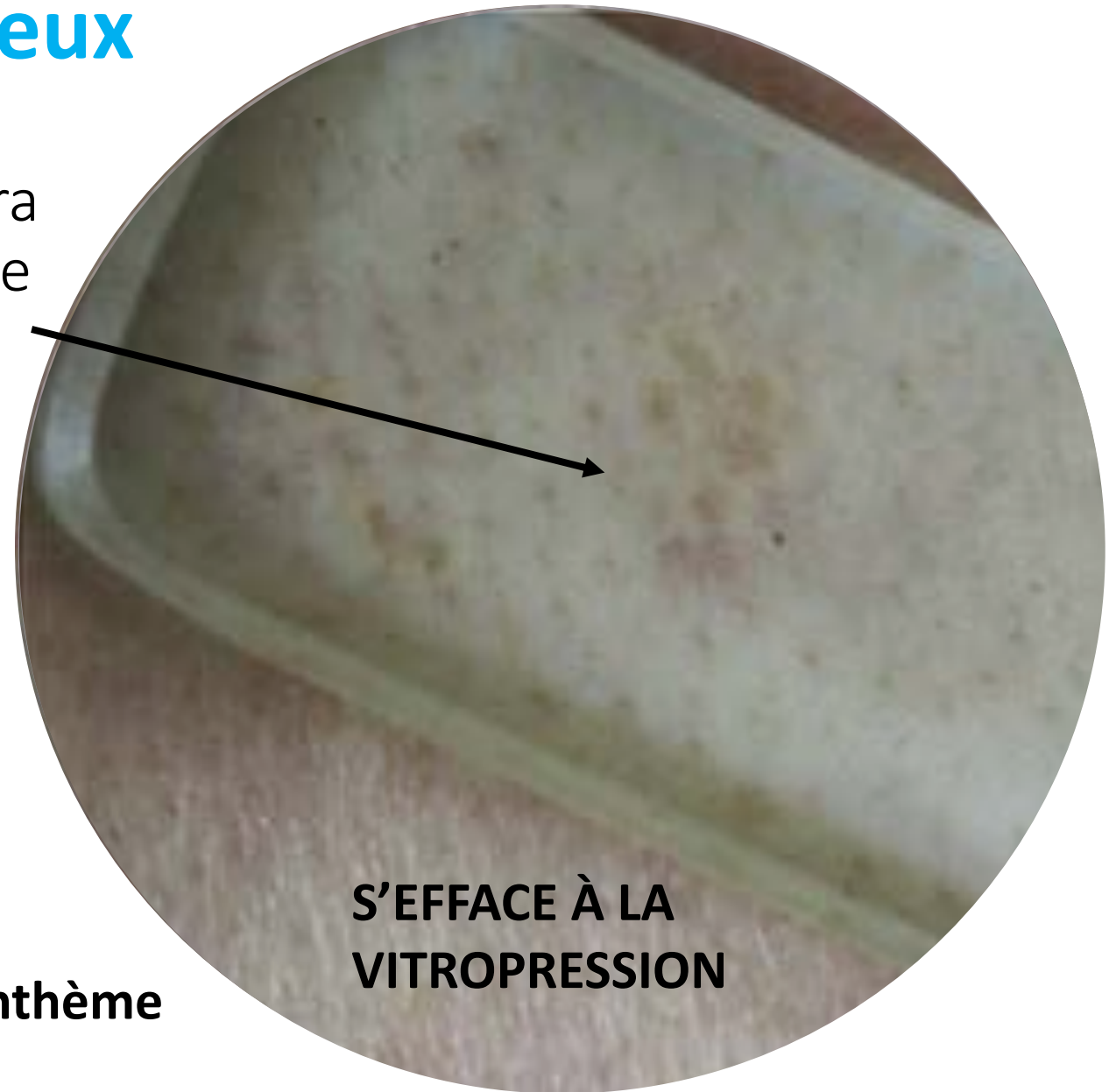
AIGU = ERUPTION



+ Atteinte muqueuse



= énanthème



**S'EFFACE À LA
VITROPRESSION**

Exanthèmes médicamenteux

Un exanthème : c'est...

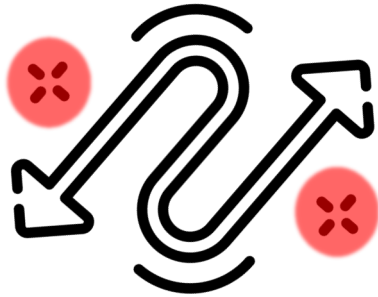


Exanthèmes médicamenteux

Un exanthème, ça n'est pas...

≠
URTICAIRE

Mobile



Fugace



Exanthèmes médicamenteux

Un exanthème, ça n'est pas...

≠

PURPURA :

→ Ne s'efface pas à la vitropression



Exanthèmes médicamenteux

Un exanthème,
ça n'est pas...

≠



ERYTHRODERMIE

- Chronique > 6 semaines
- Squameux
- Etendu > 90% SC



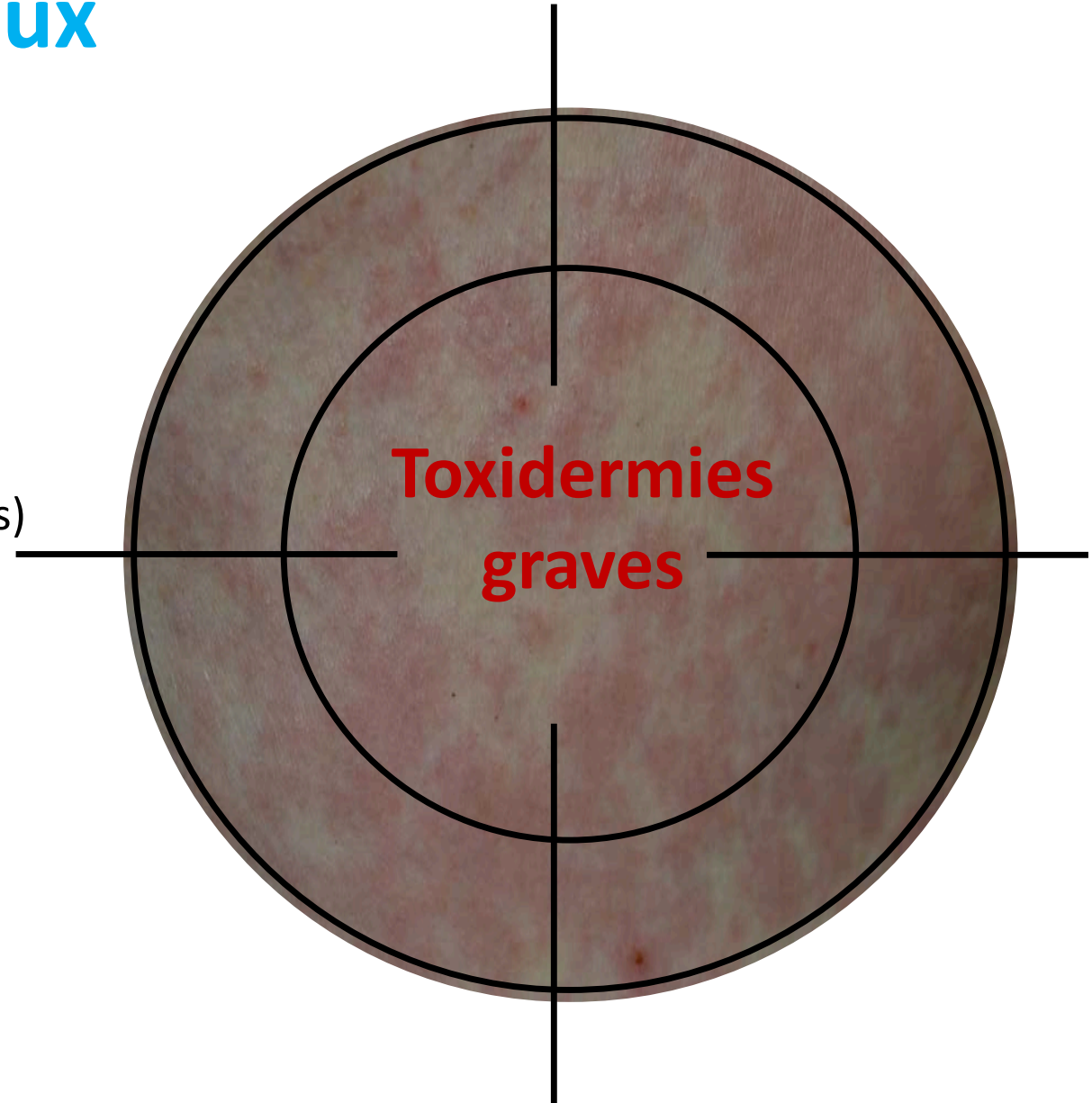
Exanthèmes médicamenteux



Devant un exanthème

**RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ
CLINIQUES**

- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



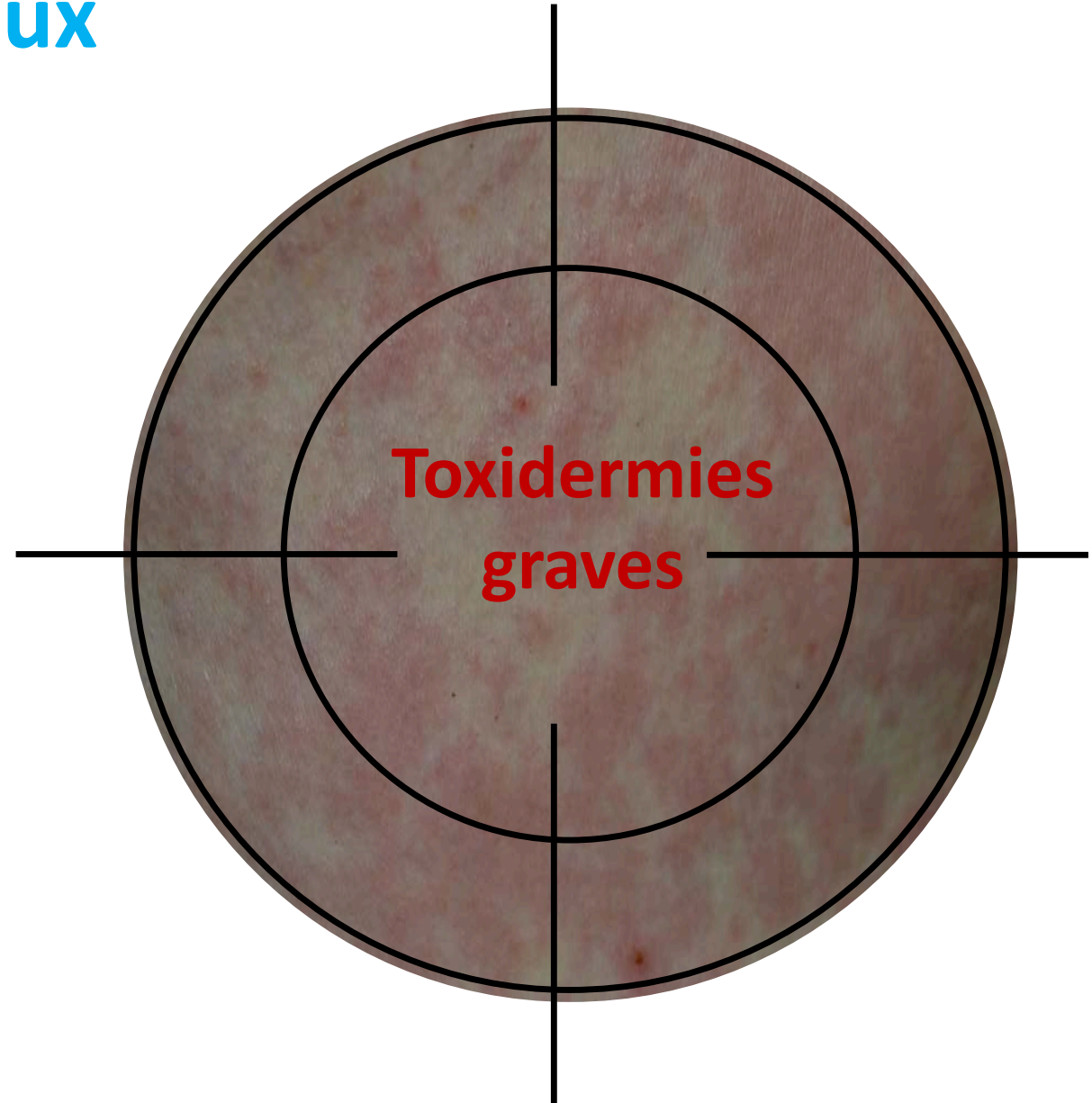
Exanthèmes médicamenteux



Devant un exanthème

**RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ
BIOLOGIQUES**

- Eosinophilie sanguine
- Cytolyse hépatique
- Insuffisance rénale aiguë



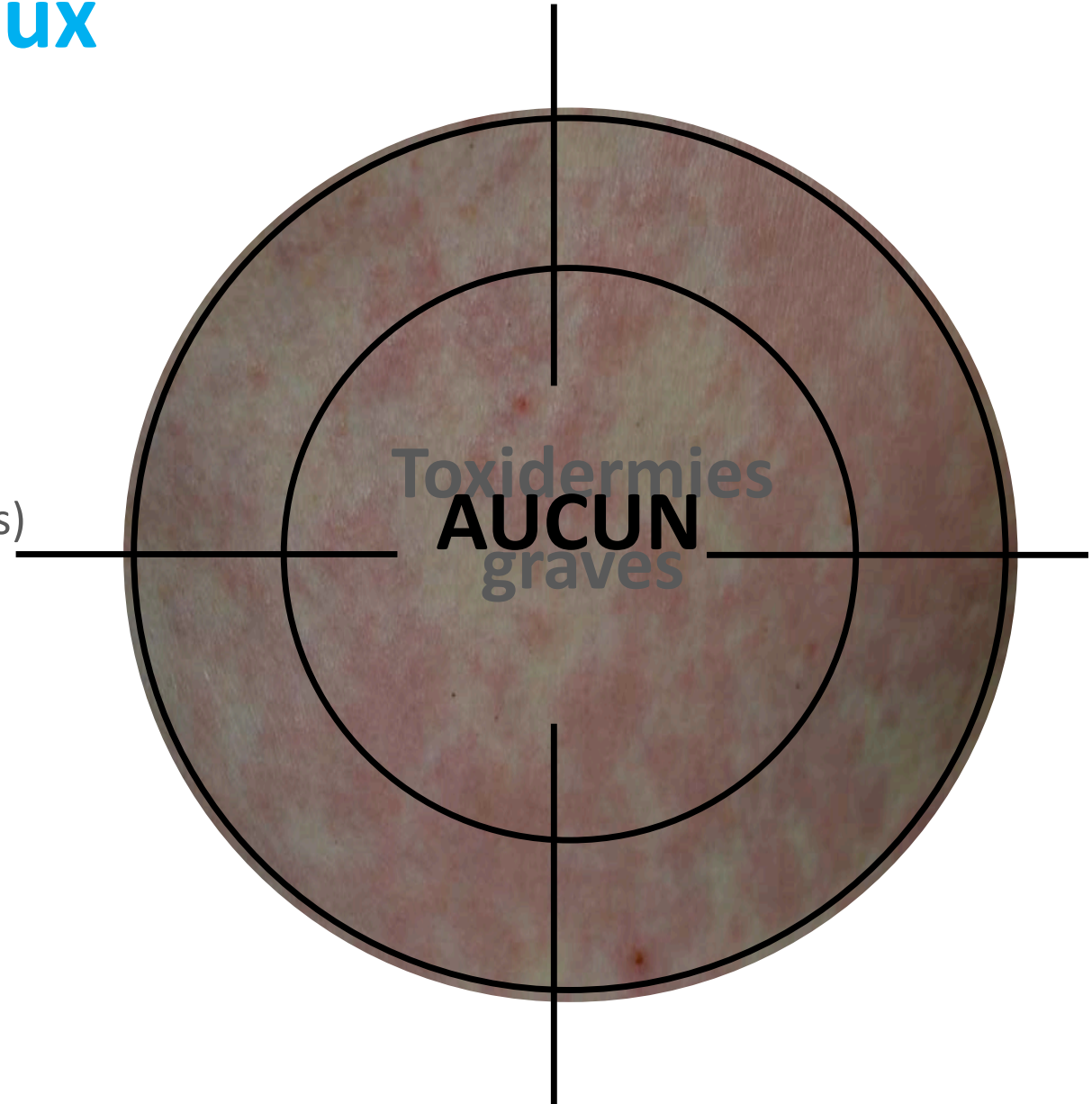
Exanthèmes médicamenteux



Devant un exanthème

RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Exanthème maculo-papuleux = toxidermie bénigne

- Polymorphisme des lésions
 - macules isolées avec intervalles de peau saine
 - exanthème maculo-papuleux (EMP) :
 - morbilliforme (persistance d'intervalles de peau saine)
 - scarlatiniforme (sans intervalle de peau saine)
- Absence habituelle d'énanthème

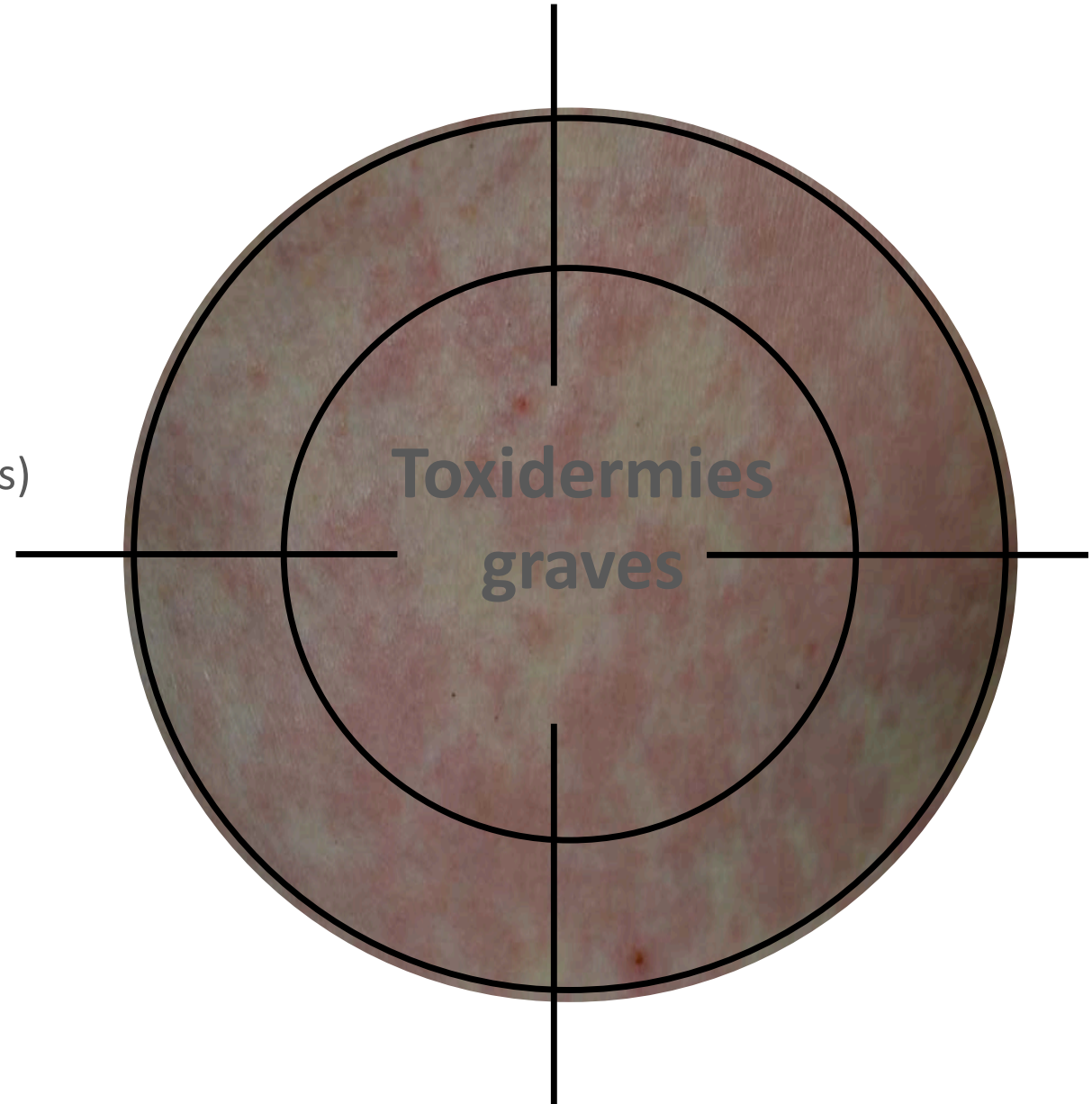


Devant un exanthème



RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules



Devant un exanthème

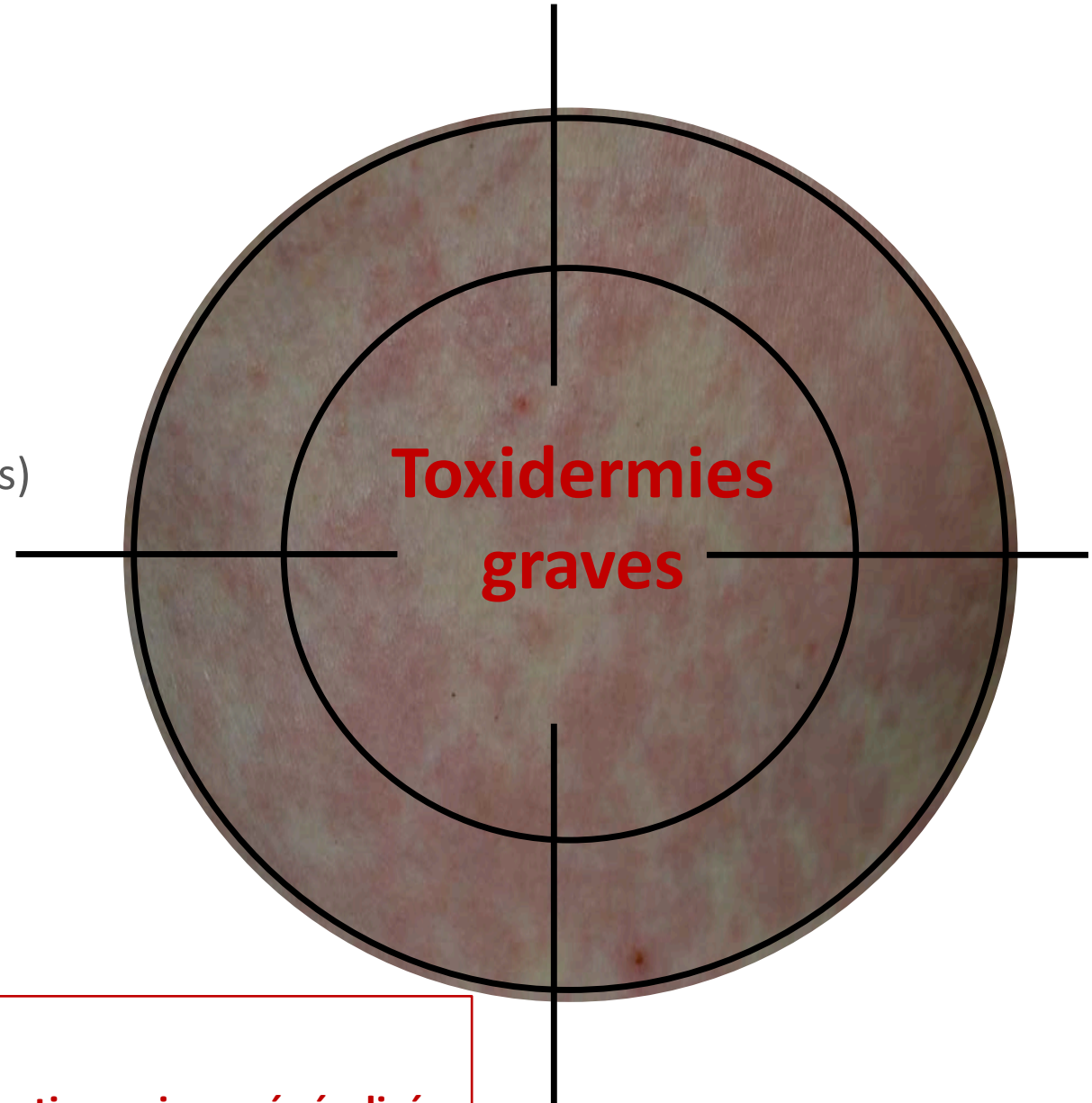


RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- **Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons**
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- **Pustules**

PEAG

Pustulose exanthématique aigue généralisée

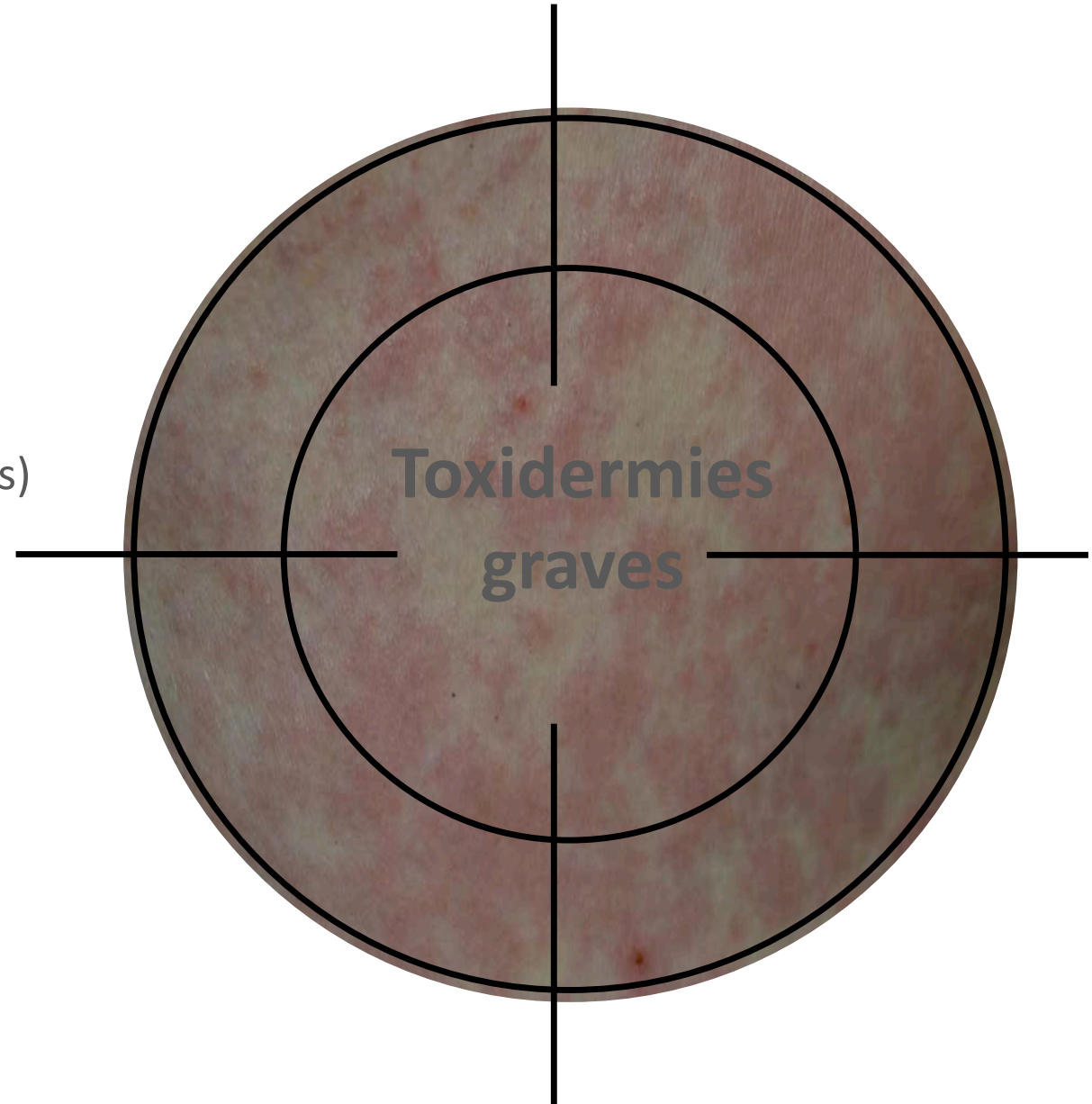


Devant un exanthème



RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules

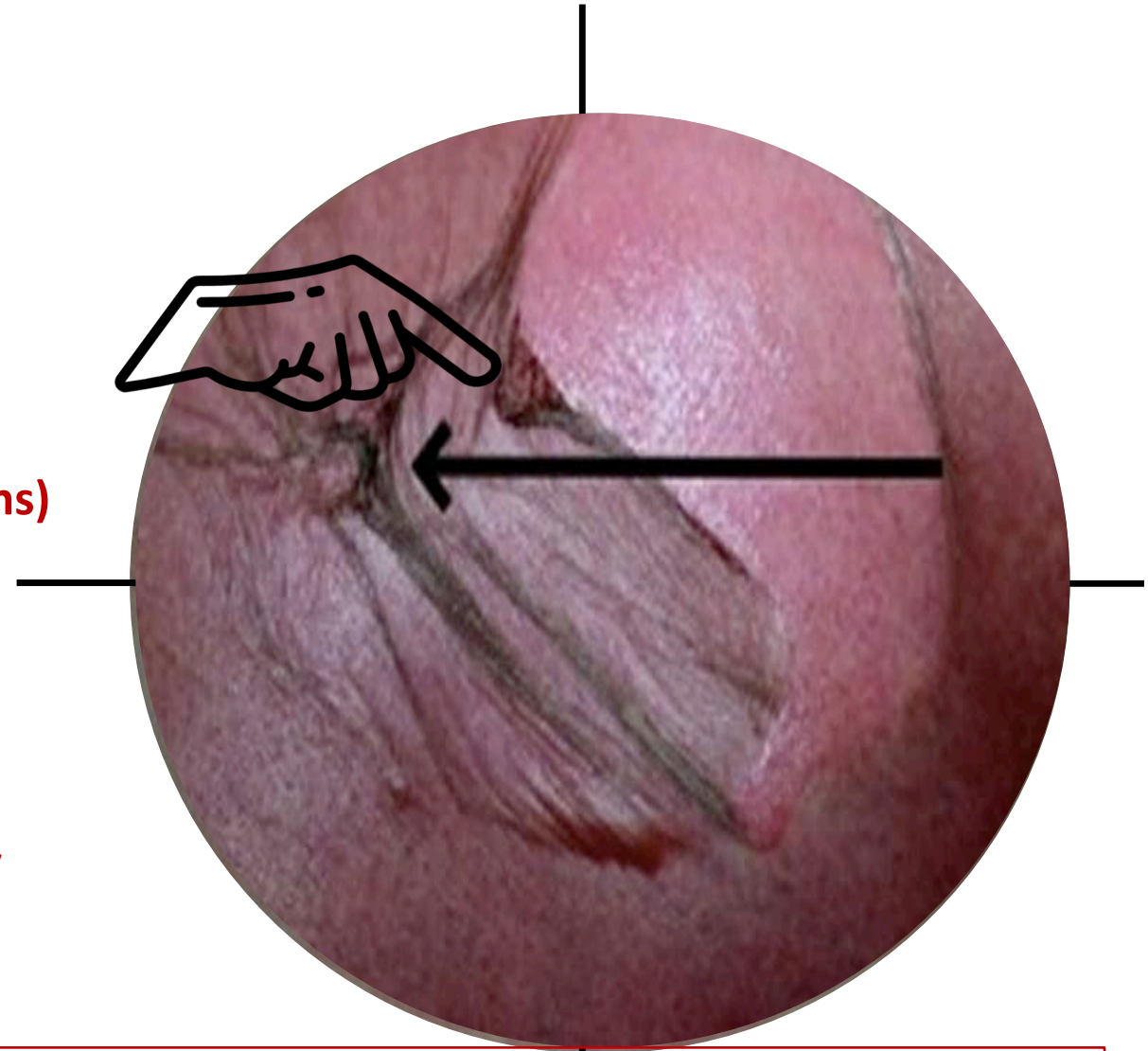


Devant un exanthème



RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons
- **Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)**
- Œdème du visage/ des extrémités
- Polyadénopathie
- **Décollement cutané = signe de Nikolsky**
- Douleurs cutanées
- Pustules



NET / Syndrome de Lyell / Sd de Stevens-Johnson
Necrolyse épidermique

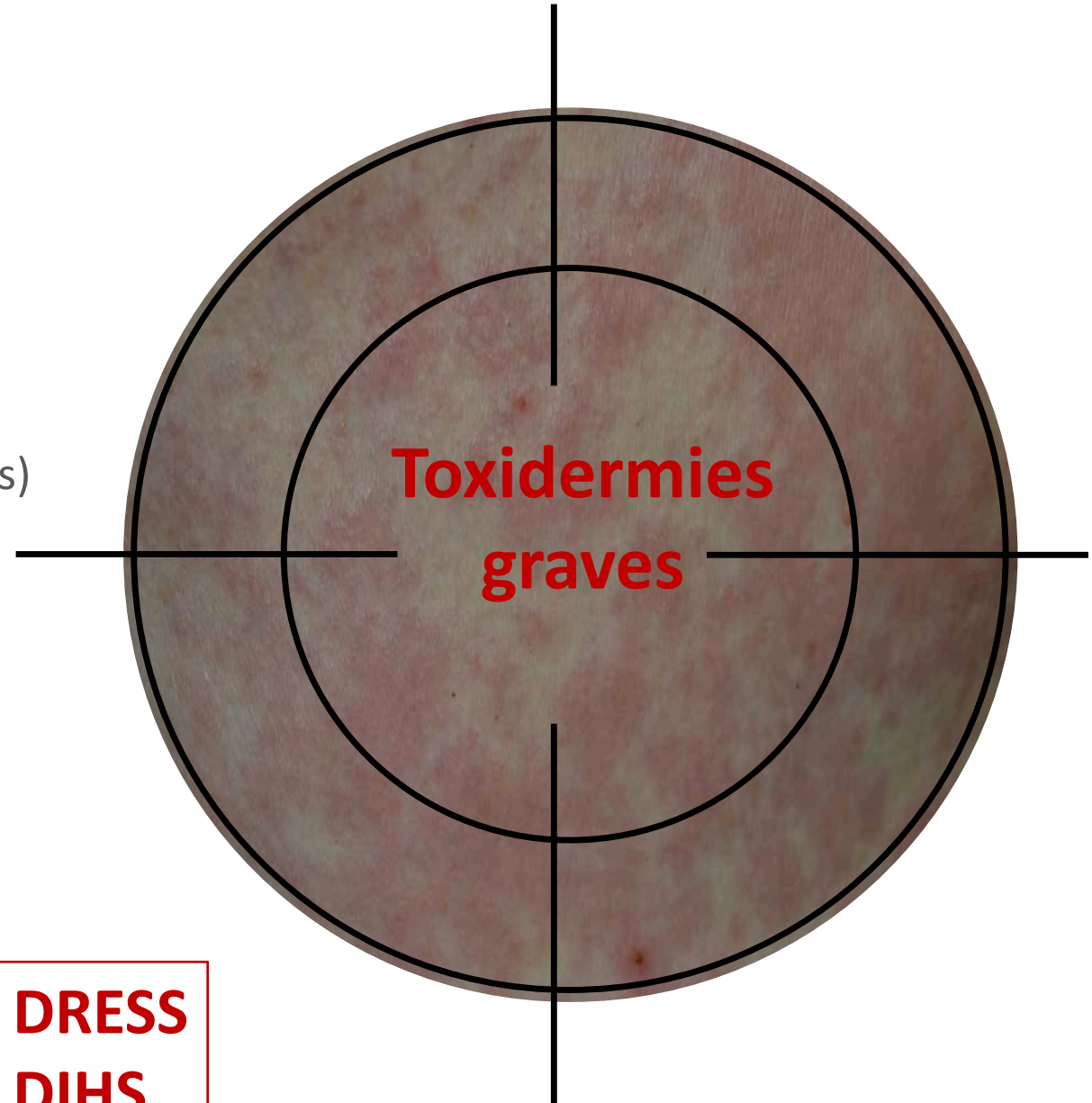
Devant un exanthème

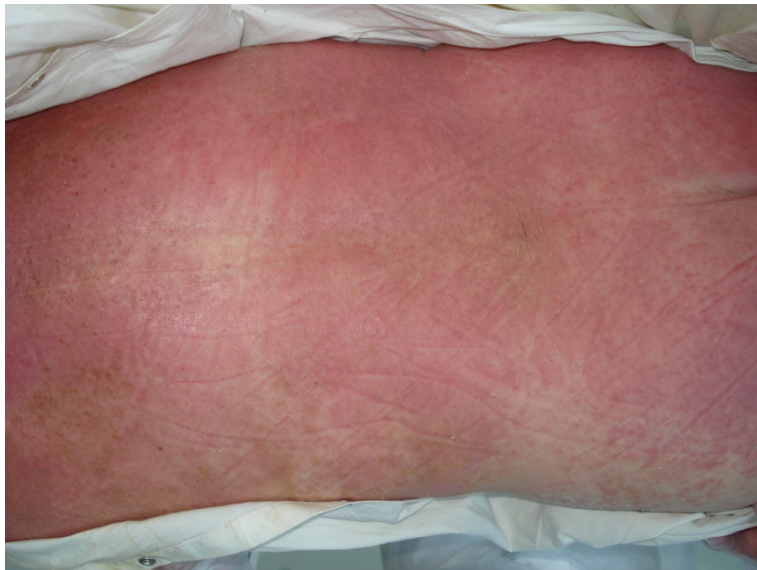
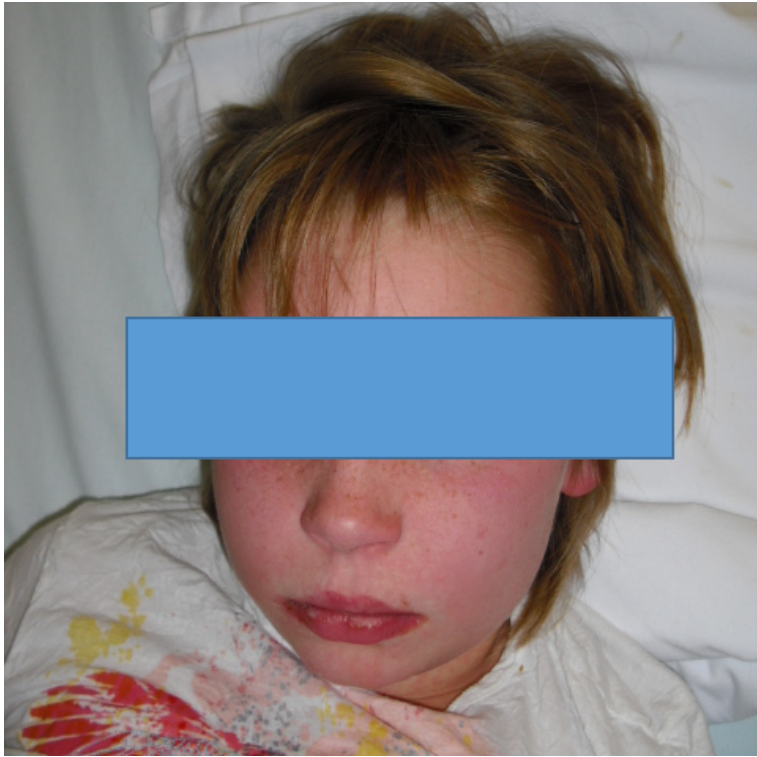


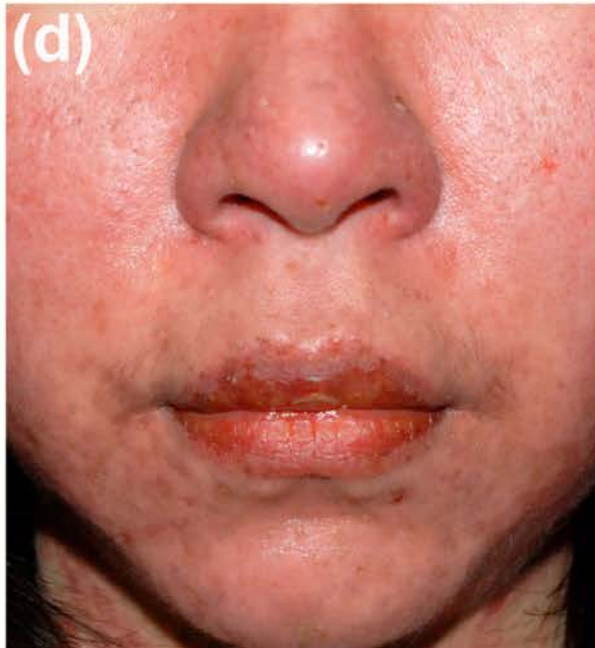
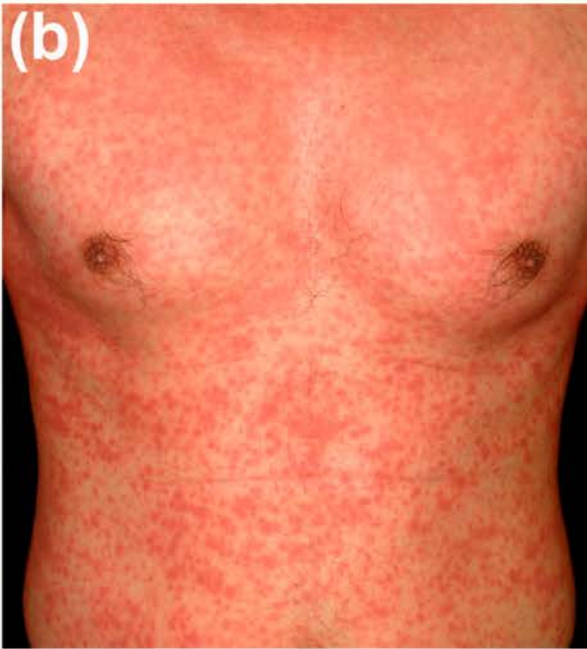
RECHERCHER DES SIGNES DE GRAVITÉ CLINIQUES

- **Fièvre élevée $\geq 39^{\circ}\text{C}$ / frissons**
- Atteinte muqueuse (érosions, ulcérations)
- **Œdème du visage/ des extrémités**
- **Polyadénopathie**
- Décollement cutané = signe de Nikolsky
- Douleurs cutanées
- Pustules

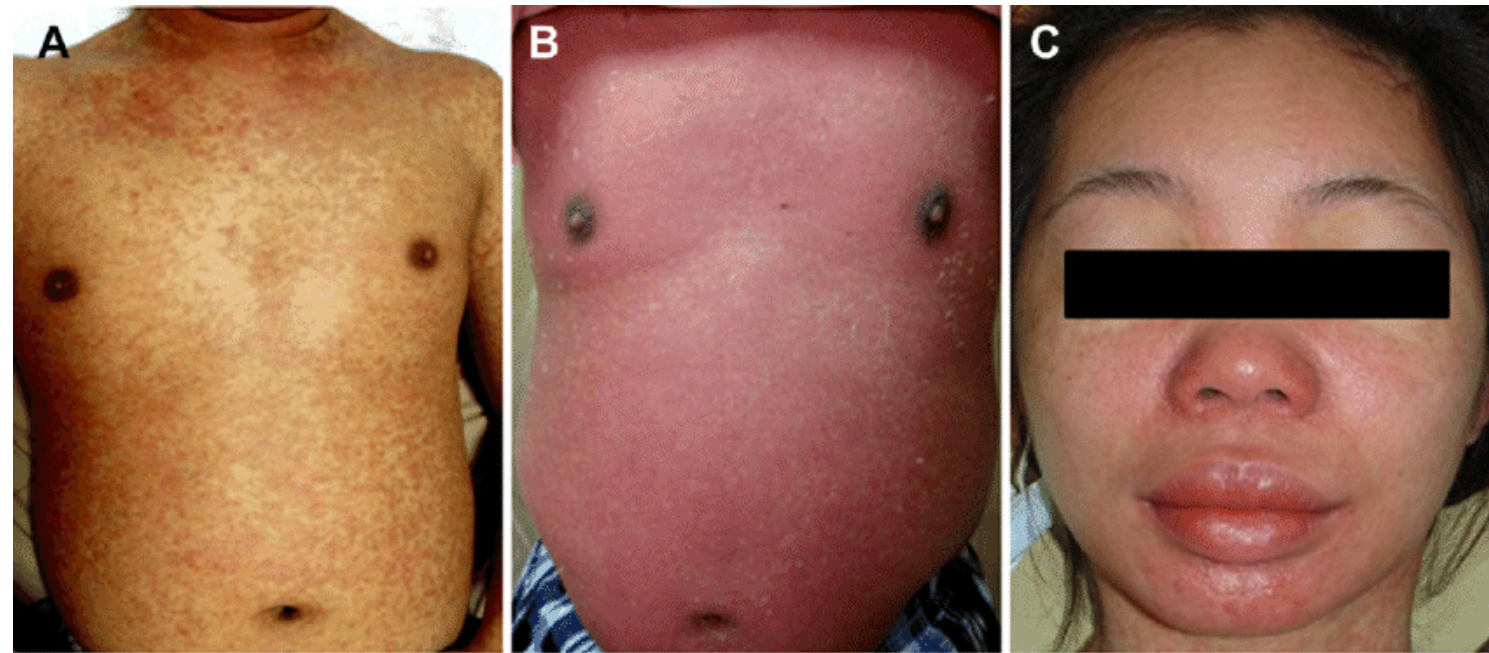
DRESS
DIHS





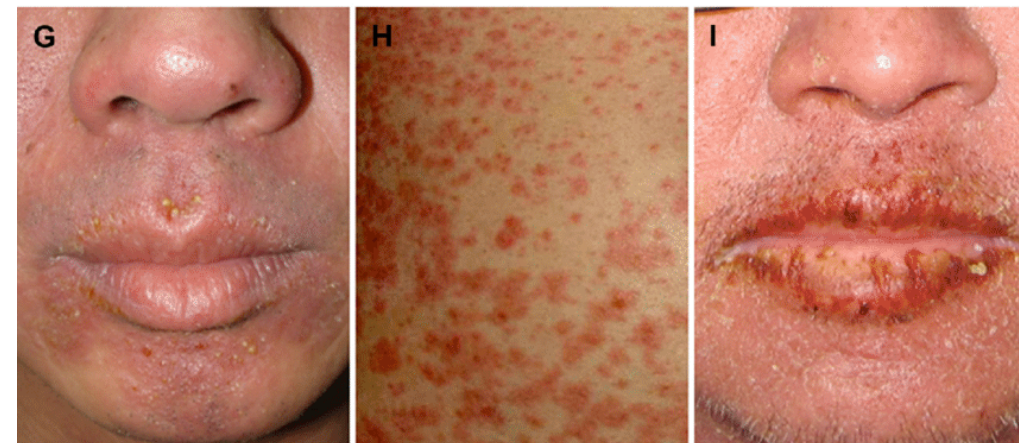
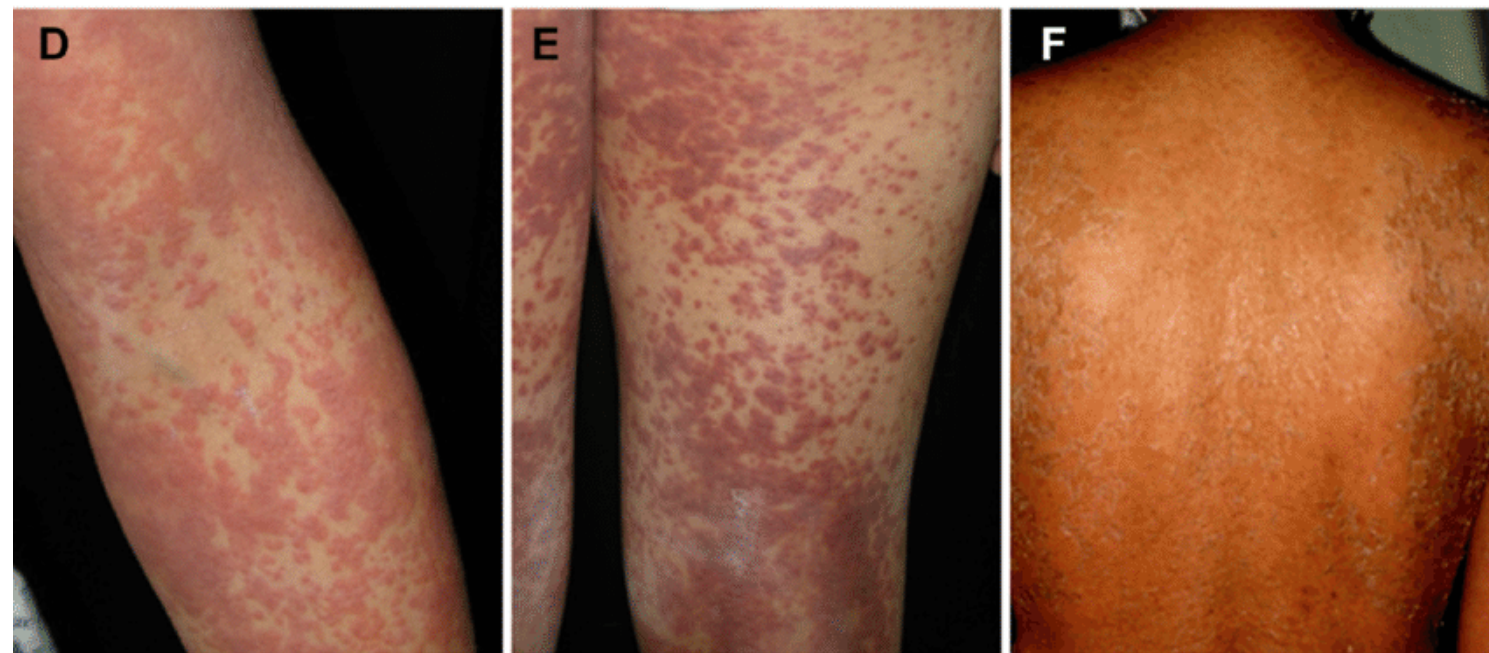


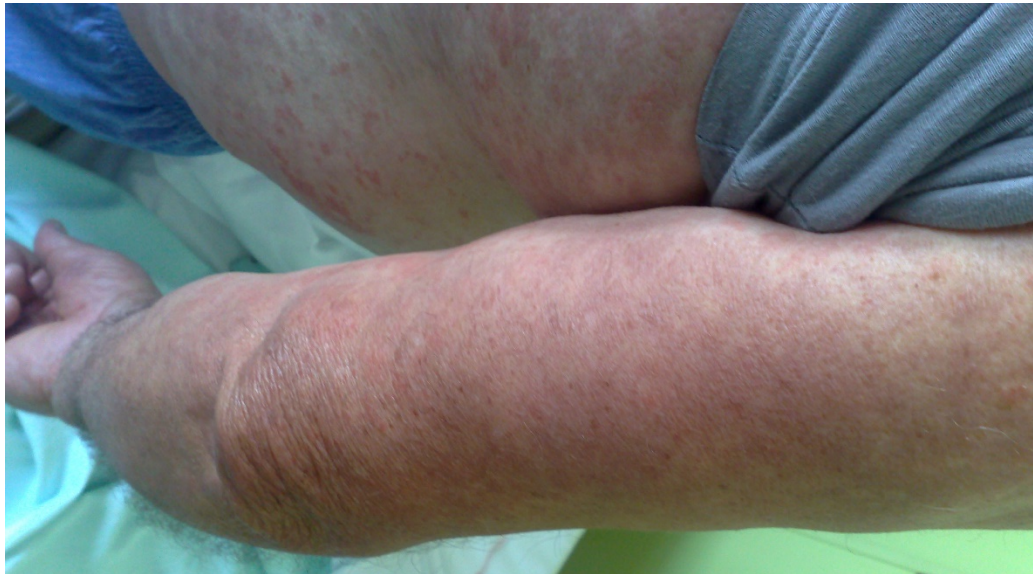
Yung-Tsu Cho, Che-Wen Yang, Chia-Yu Chu.
Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(6), 1243;
<https://doi.org/10.3390/ijms18061243>



Chen, Yi-Chun & Cho, Yung-Tsu & Chang, Chia-Ying & Chu, Chia-Yu. (2013). **Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features.**

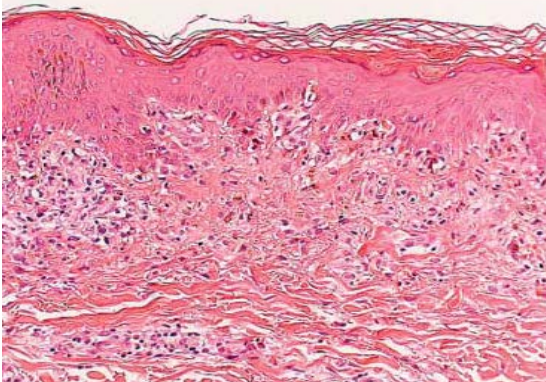
Dermatologica Sinica. 31. 196–204. 10.1016/j.dsi.2013.09.006.





DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)

- **Incidence** inconnue

- **Délai :** 3-semaines-24h à 3 mois

- **Médicaments :** allopurinol, sulfamides, anticonvulsifs

- **Clinique :**

- Prodromes : pharyngite, altération de l'état général
- Exanthème, oedème du visage, des extrémités,
- Polyadénopathies, hépatosplénomégalie

- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, p

- **Biologie:**

- Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
- Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome
- Réactivation virus Herpes



- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive

- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2

- **Séquelles:** autoimmunité

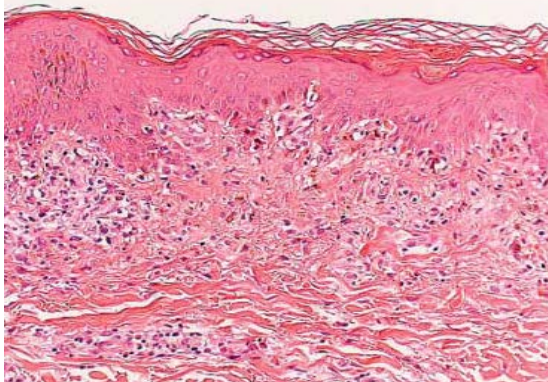
- **Mortalité:** 10%



Organ	% of patient involvement
Liver	80
Kidney	40
Pulmonary	33
Cardiac(myocarditis)	15
Pancreas	5
Hypothyroidism	<5
CNS(encephalitis)	<5

Wen Yang and Chia-Yu Chu , Int. J. Mol. Sci. 2017, 18, 1

DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 -  réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai** : 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments** : allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique** :
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 -  Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

DRESS ou VRESS ?

« Le DRESS doit aujourd'hui être considéré comme une maladie virale où certains médicaments jouent un rôle inducteur de réactivations virales sur un terrain prédisposé génétiquement qui reste à identifier. Le DRESS est un modèle d'étude d'un domaine de la médecine encore peu connu : la possible synergie entre médicaments et virus. »

Le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) : une synergie médicaments–virus qui peut conduire en réanimation

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): a synergy between drug and virus leading to the intensive care unit

V. Descamps · S. Ranger-Rogez · P. Musette · A. Barbaud

Reçu le 17 janvier 2011 ; accepté le 20 février 2011
© SRLF et Springer-Verlag France 2011

Résumé Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) est une toxidermie grave. Il se traduit par l'association d'une fièvre élevée, d'un rash cutané avec œdème du visage, d'une polyadénopathie, d'une éosinophilie et/ou de lymphocytes atypiques. La gravité est liée à la survenue d'atteintes viscérales (hépatite, hémophagocytose, encéphalite, pneumopathie, insuffisance rénale, pancréatite, thyroïdite...) qui peuvent évoluer vers un tableau de défaillance multiviscérale et conduire à un transfert en réanimation. Ce syndrome occupe une place particulière dans les toxidermies. Il s'agit en effet d'un syndrome lié à une réponse immunologique contre des réactivations virales (*human herpesvirus 6*, *human herpesvirus 7*, virus Epstein-Barr et cytomégalovirus) induites par la prise de certains médicaments. Le DRESS doit aujourd'hui être considéré comme une maladie virale où certains médicaments jouent un rôle inducteur de réactivations virales sur un terrain prédisposé génétiquement qui reste à identifier. Le DRESS est un modèle d'étude d'un domaine de la médecine encore peu connu : la possible synergie entre médicaments et virus. *Pour citer cette revue : Réanimation 20 (2011).*

Abstract Drug-induced hypersensitivity syndrome or DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) is a severe drug-induced reaction. Its features include high fever, rash, facial oedema, lymphadenopathies, eosinophilia, and atypical lymphocytes. Its severity is due to the development of visceral manifestations (hepatitis, hemophagocytic syndrome, encephalitis, pneumonitis, renal failure, pancreatitis, and thyroiditis) and may lead to multiple organ failure and a transfer to the intensive care unit. This syndrome has some specificities among the cutaneous adverse drug reaction. DRESS is the consequence of an immune response directed against viral reactivations (Human Herpesvirus 6, Human Herpesvirus 7, Epstein-Barr virus, cytomegalovirus). These viral reactivations are induced by a few drugs. DRESS should be considered as a viral disease in which some drugs stimulate viral reactivations in a genetically predisposed background. DRESS is a model to study a medical area that is still unrecognized: the link between drugs and viruses. *To cite this journal: Réanimation 20 (2011).*

Keywords DRESS · Human Herpesvirus 6 · Herpesvirus · Multiorgan failure

Reactivation de DRESS par médicaments

Investigative report

Eur J Dermatol 2010; 20 (1): 68-73

Laurent MARDIVIRIN¹
Laurence VALEYRIE-ALLANORE²
Estelle BRANLANT-REDON³
Nathalie BENETON²
Kaoutar JIDAR⁴
Annick BARBAUD³
Béatrice CRICKX²
Sylvie RANGER-ROGEZ¹
Vincent DESCAMPS⁴

Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication *in vitro*

¹ Department of Virology, Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren, Limoges, France
² Department of Dermatology, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
³ Department of Dermatology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Nancy, France
⁴ Department of Infectious Diseases, Hôpital Bichat-Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France

Reprints: V. Descamps
<vincent.descamps@bch.aphp.fr>

Amoxicillin is known to induce exanthema in patients with EBV-induced infectious mononucleosis. It is widely recognized that the reactivation of herpesviruses, including HHV-6 (Human Herpesvirus 6) and EBV (Epstein Barr virus) is associated with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). We report 7 cases of amoxicillin-induced flare in patients with DRESS induced by other drugs and investigate whether amoxicillin may have a direct effect on HHV-6 replication *in vitro*. 7 cases of DRESS with amoxicillin-induced flare were retrospectively analysed. The influence of amoxicillin on HHV-6 HST strain replication was studied *in vitro* in a human T lymphoblastoid MT4 cell line. The viral replication was quantified by immunofluorescence assay and by real-time polymerase chain reaction (PCR). Comparisons were performed using the Student's *t* test. Amoxicillin-induced flare was observed in 7 patients with DRESS induced by other drugs. In two cases HHV-6 reactivation was studied and was demonstrated by PCR. Amoxicillin neither modified cell viability nor cell proliferation for the range of tested concentrations. Amoxicillin increased the replication of HHV-6 at 25 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ and 50 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Amoxicillin may induce a flare of DRESS, possibly by acting directly on herpesvirus replication.

Key words: amoxicillin, DRESS, drug allergy, human herpesvirus, infectious mononucleosis, virus replication

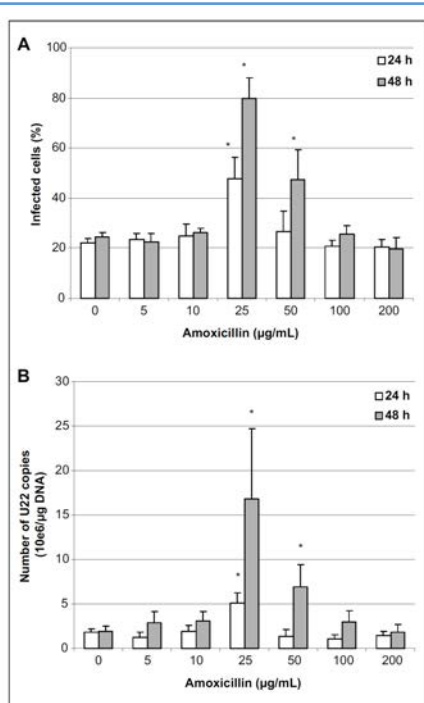
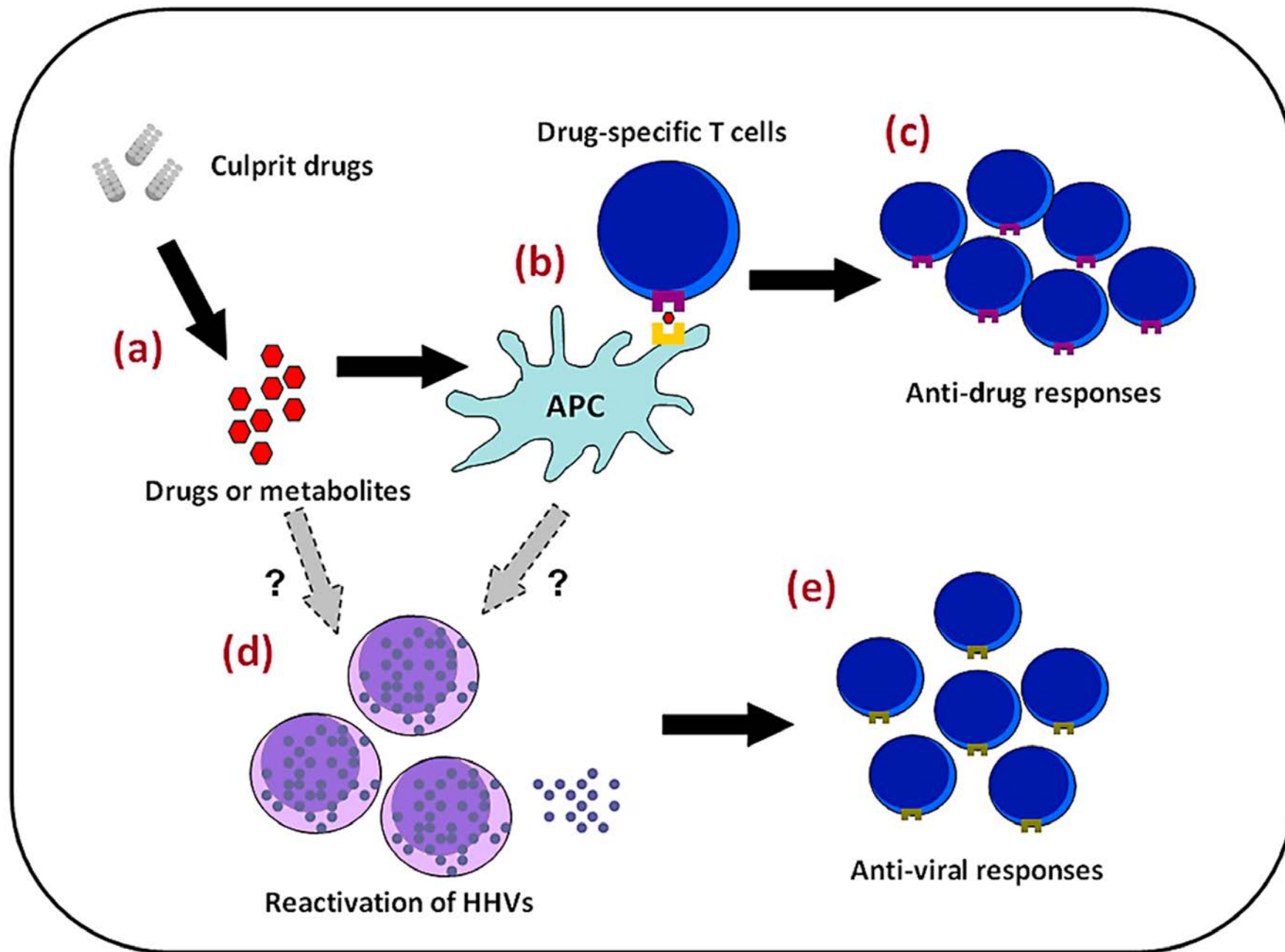


Figure 1. Effect of therapeutical plasma levels of amoxicillin on HHV-6 B strain HST replication in MT4 cells. Cells were incubated 24 h with the appropriate concentration of amoxicillin, infected with an HHV-6 MOI of 0.2, and incubated 24 or 48 h. **A)** The percentage of infected cells was determined by detecting the p41 early viral protein (IFA). **B)** The number of U22 viral gene copies was determined by real-time PCR, after a standard phenol-chloroform DNA extraction. (*: $p < 0.05$).

Lignée lymphablastoïde T MT4
RT PCR



DRESS

Réactivations

Virus Herpes

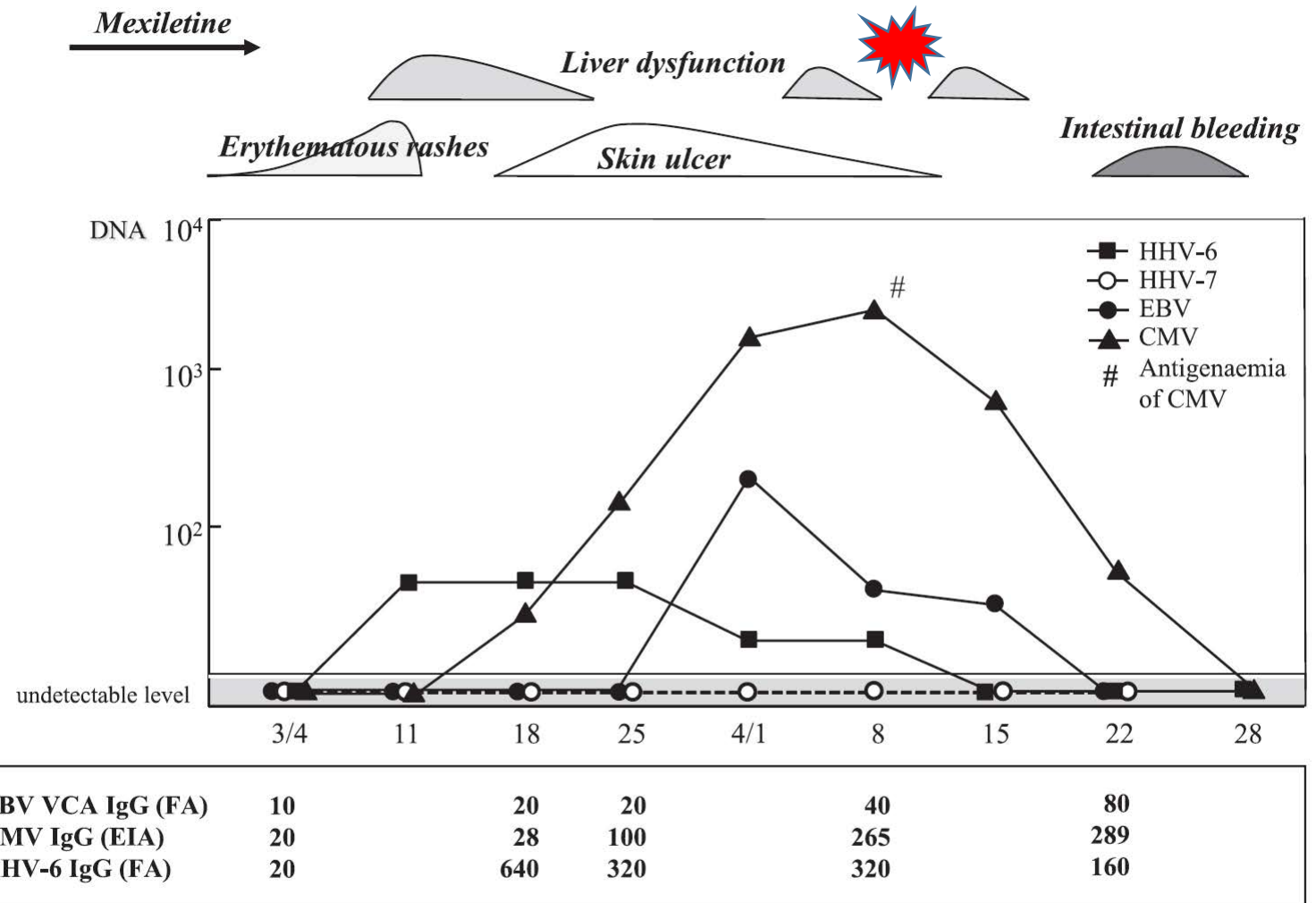
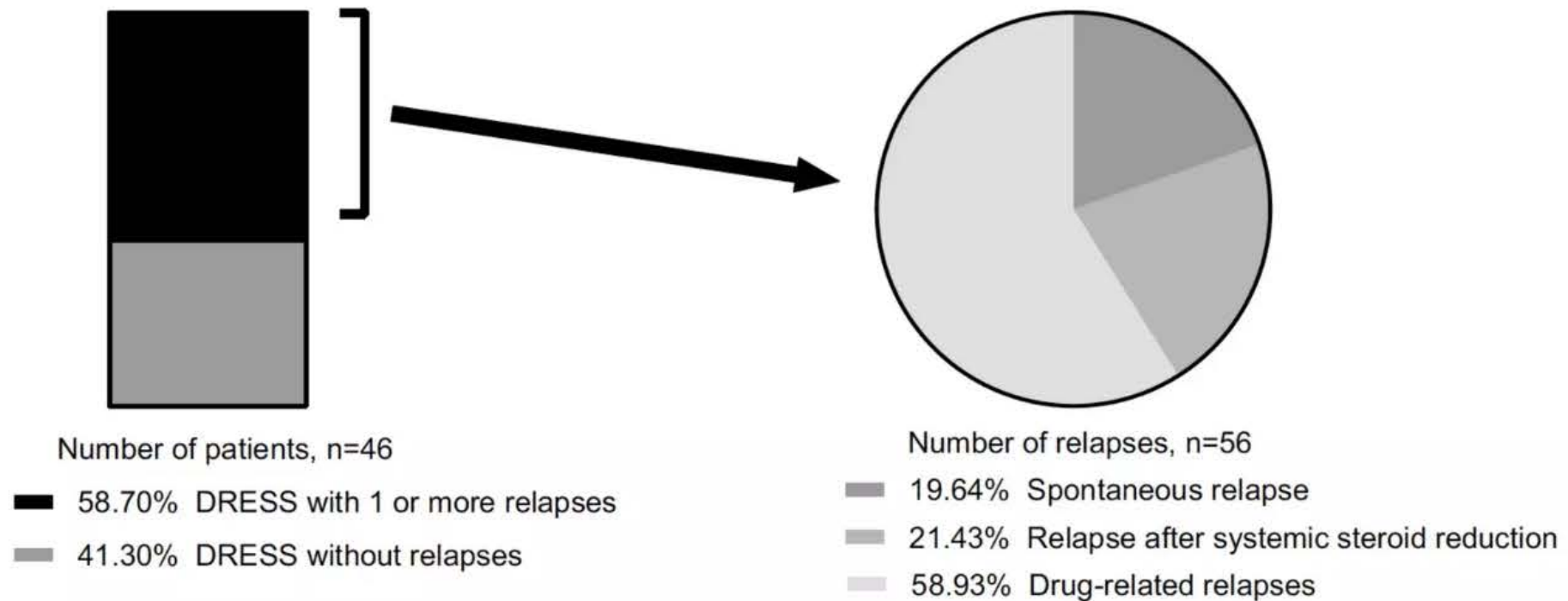


Fig. 1. Representative sequential viral DNA loads in blood of a DiHS/DRESS patient in relation to the clinical symptoms.

DRESS relapse



DRESS

Diagnostic

DRESS / Regiscar

Table 1

Diagnostic criteria for DRESS by the RegiSCAR.²⁰

1. Acute rash
2. Reaction suspected drug-related
3. Hospitalization
4. Fever ($>38^{\circ}\text{C}$)
5. Laboratory abnormalities (at least 1 present)
 - a. Lymphocyte above or below normal
 - b. Low platelet
 - c. Eosinophilia
6. Involvement of >1 internal organ
7. Enlarged lymph nodes >2 sites

The first 3 criteria are necessary for diagnosis, and the presence of 3 out of the other 4.

DIHS / Japanese

Table 2

Diagnostic criteria for DiHS established by a Japanese consensus group.¹⁴

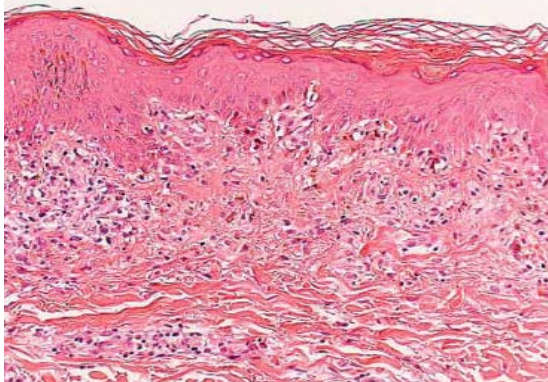
1. Maculopapular rash developing >3 weeks after starting with a limited number of drugs
2. Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug
3. Fever ($>38^{\circ}\text{C}$)
4. Liver abnormalities ($\text{ALT} > 100 \text{ U/L}$)[†]
5. Leukocyte abnormalities (at least one present)
 - a. Leukocytosis ($>11 \times 10^9/\text{L}$)
 - b. Atypical lymphocytosis ($>5\%$)
 - c. Eosinophilia ($>1.5 \times 10^9/\text{L}$)
6. Lymphadenopathy
7. HHV-6 reactivation


The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DiHS) or of five of the seven (atypical DiHS).

[†] This can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai** : 3-7 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments** : allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique** :
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
-  **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
- **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

DRESS

Traitements

Chen C-B, Hung W-K, Wang C-W, Lee C-C, Hung S-I and Chung W-H (2023) Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front. Med.* 10:1187937. doi: 10.3389/fmed.2023.1187937

TABLE 3 Summary of current alternative therapeutic options and evidence other than systemic corticosteroids.

Treatment	Mechanism	Clinical indication	Reported dose ^f	Evidence (study design)
Topical corticosteroids alone	Inhibitory effects on a broad range of immune responses	Non-severe DRESS (absence of life-threatening organ involvement)	Potent or very potent TCS (betamethasone or clobetasol) 1–2 times/day	Case series (162, 176, 177)
Cyclosporin	Calcineurin inhibitor: inhibition of production and release of IL-2 and downstream activation of resting T-lymphocytes.	1. First-line therapy in early DRESS or patients contraindicated to corticosteroid 2. Second-line therapy in corticosteroid-refractory or recurrent relapsing DRESS	3–5 mg/kg/day for 3–7 days (first-line therapy) or longer A lower dose (1–3 mg/kg/day) has also been reported	Case reports (178–180) Case series (181, 182) Retrospective case-control study (183)
IVIg	1. Replacement therapy for harmful autoantibodies 2. Provides passive immunity by increasing the antibody titer with antigen-antibody reaction potential	1. Monotherapy in patients contraindicated to corticosteroids 2. Add-on therapy as salvage therapy or steroid-sparing agent	0.2–2 g/kg/day for 2–5 days or monthly for 8 months as a steroid-sparing agent	Case reports (184–188) Case series (one prospective study) (189–191)

Les corticoïdes topiques sont-ils aussi efficaces que systémiques pour traiter le DRESS?

Type de l'étude

Cohorte rétrospective de patients diagnostiqués de DRESS entre 2009 et 2017 à l'hôpital général de Singapour.

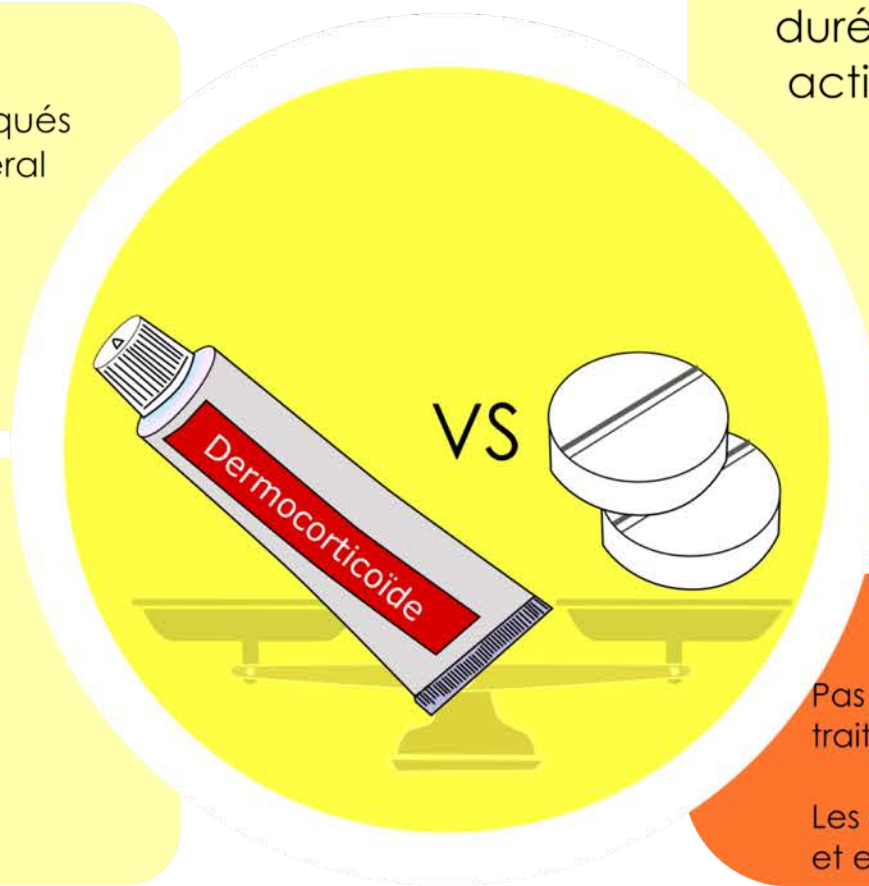
Revue de la littérature et méta-analyse

Résultats

94 patients en total

44% traités par corticoïde topique

56% par corticoïde systémique



Risque de complication infectieuse

32.1% versus 12.2%

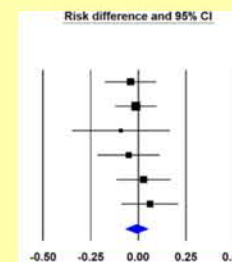
Traités par
voie systémique

Traités par
voie orale

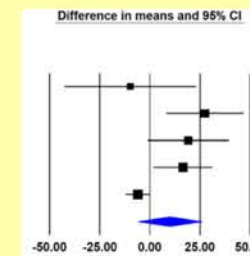
Pas de différence trouvée

concernant la mortalité à 1 mois, 12 mois, durée de séjour hospitalier, activation virale et flares de DRESS

META-ANALYSE



Risque



Durée de séjour

TAKE HOME MESSAGE

Pas de différence significative de mortalité entre patients traités par corticoïde topique ou systémique

Les corticoïdes topique peuvent être un alternatif sûr et efficace pour le DRESS faible et modéré

REFERENCE: Lian, BSY et al. (2023). Systemic versus topical corticosteroids in the treatment of DRESS: A retrospective cohort study followed by a meta-analysis **Am J Clin Dermatol** (4):637-647

DRESS

Traitements

Treatment	Mechanism	Clinical indication	Reported dose [¶]	Evidence (study design)
Cyclophosphamide	Alkylating agent: prevents cell division by cross-linking DNA strands and decreasing DNA synthesis	DRESS with severe internal organ (renal) involvement	750 mg/m ² once and relayed by oral cyclophosphamide (100 mg/day) for 6 months	Case reports (192, 193)
Plasmapheresis	Rapid removal of disease-causing autoantibodies or cells	Recurrent, relapsing, or corticosteroid-refractory DRESS with life-threatening organ involvement	4 sessions	Case reports (194–196)
Mycophenolate mofetil	IMPDH inhibitor which inhibits <i>de novo</i> guanosine nucleotide synthesis and blocks DNA synthesis	Corticosteroid-refractory DRESS with severe myocarditis (one fatal outcome)	Not specified in studies	Case reports (194, 197)

Chen C-B, et al. (2023) Front. Med. 10:1187937

DRESS

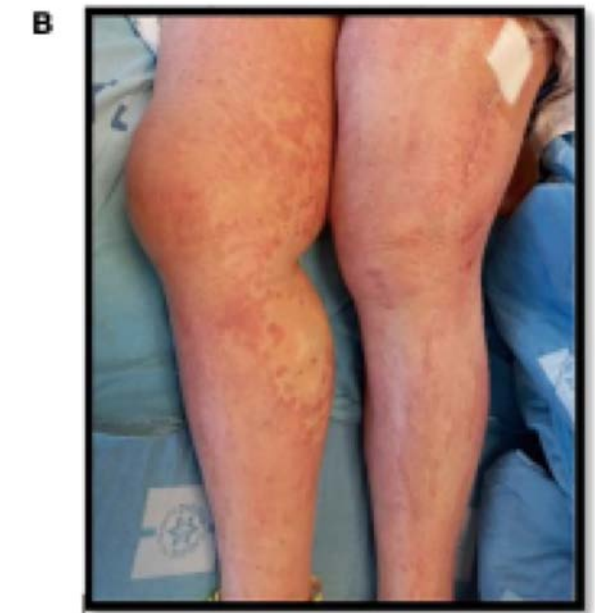
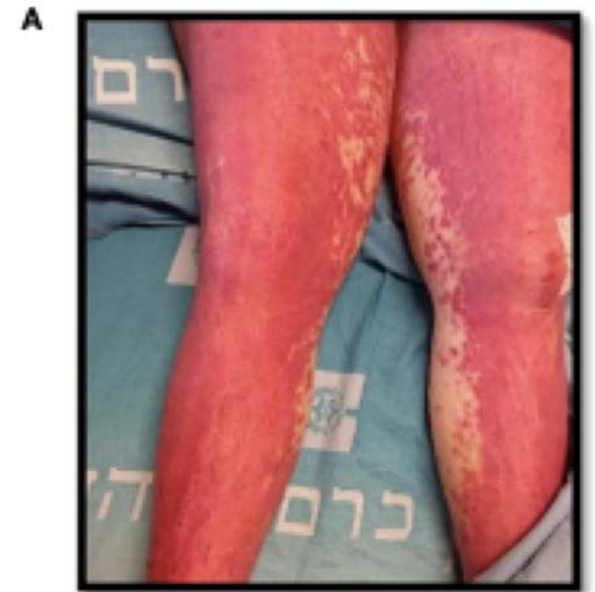
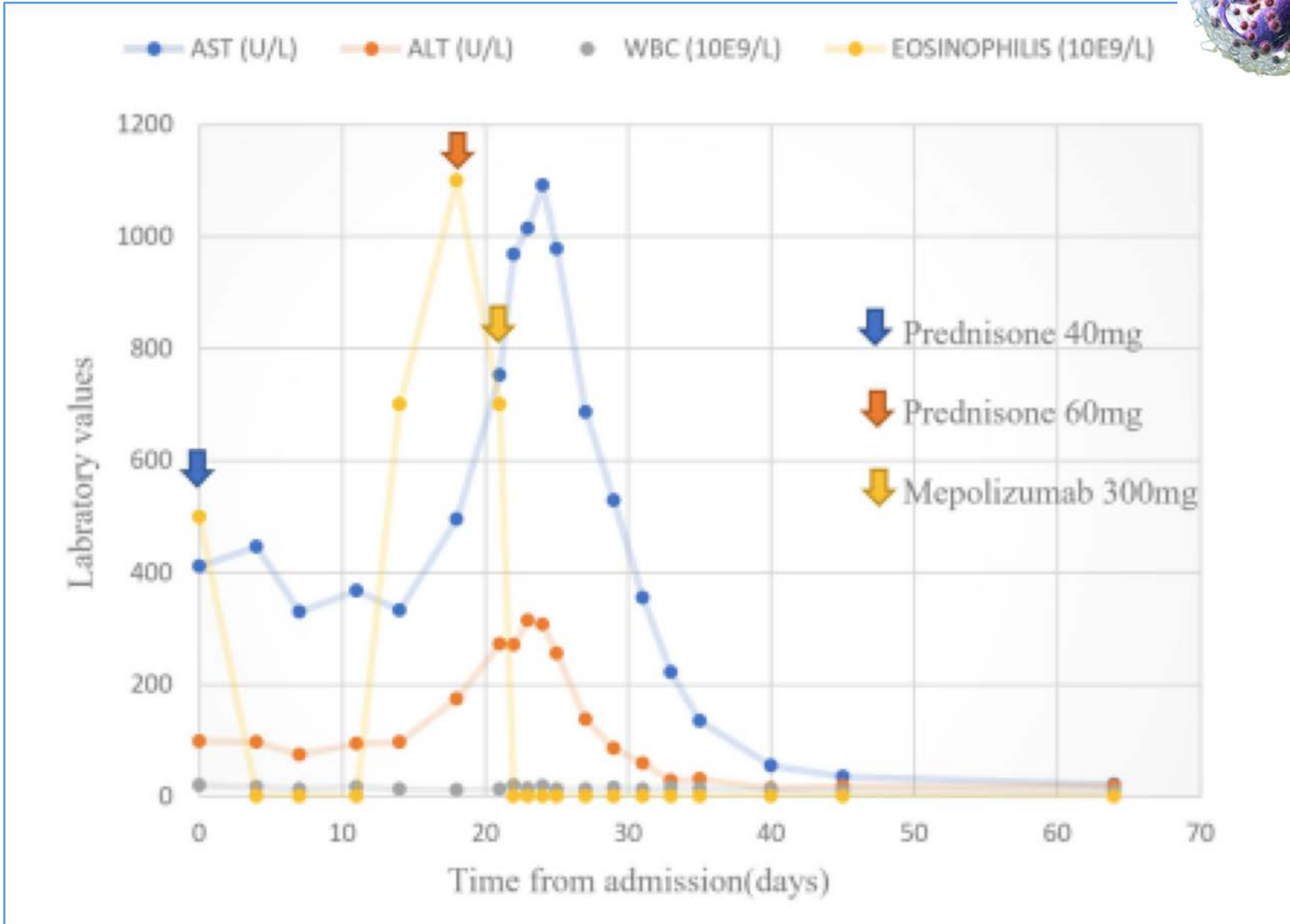
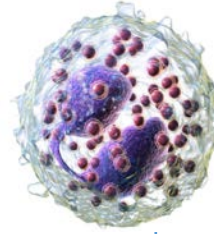
Traitements ciblés

Treatment	Mechanism	Clinical indication	Reported dose [¶]	Evidence (study design)
Mepolizumab	Anti-IL-5 monoclonal antibody	Recurrent, relapsing, or corticosteroid-refractory DRESS	100–300 mg monthly with single or multiple doses	Case reports (198–202)
Benralizumab	Anti-IL-5 receptor monoclonal antibody	Recurrent, relapsing, or corticosteroid-refractory DRESS	30 mg once or monthly	Case reports (198, 202–205)
Reslizumab	Anti-IL-5 monoclonal antibody	For continued use of the culprit drug	100 mg once followed by 200 mg once	Case report (only one case) (206)
Tofacitinib	Pan-JAK inhibitor	Recurrent, relapsing, life-threatening, or corticosteroid-refractory DRESS	5–10 mg/day for more than 1–10 months [§]	Case reports (207–209)

[¶]Summary of doses that had been reported in the literature.

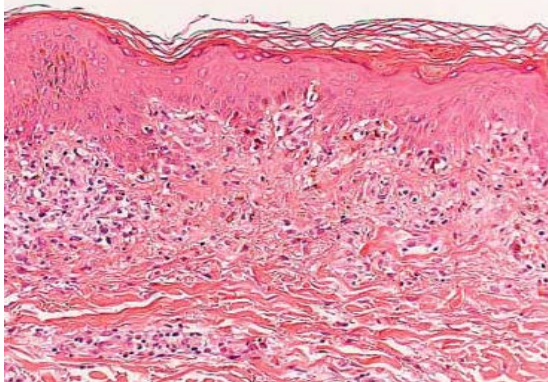
Chen C-B, et al. (2023) Front. Med. 10:1187937


Intérêt des anti-IL5 dans le DRESS



DRESS at a glance

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse



- **Physiopathologie:**
 - hypersensibilité retardée impliquant des LT spécifiques du médicament
 - inflammation de type 2
 - réactivation de virus latents -> rechute (relapse)
- **Incidence** inconnue
- **Délai** : 3-6 semaines-24h à 3 mois
- **Médicaments** : allopurinol, sulfamides, anticonvulsivants, minocycline... Bétalactamines
- **Clinique** :
 - Prodromes : pharyngite, altération de l'état général, fièvre
 - Exanthème, œdème du visage, des extrémités,
 - Polyadénopathies, hépatosplénomégalie
- **Histologie:** infiltrat dermique lymphocytaire, à PNE, parfois épidermotropisme, nécroses kératinocytaires éparées
- **Biologie:**
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absente),
 - Lymphocytes activés (hyperbasophiles), Syndrome d'activation macrophagique
 - Réactivation virus Herpes
- **Atteinte viscérale:** foie+++ , rein, cardiaque, poumon, thyroïde, digestive
- **Traitement:** corticostéroïdes, biothérapies ciblant l'inflammation de type 2
-  **Séquelles:** autoimmunité
- **Mortalité:** 10%

DRESS

Séquelles autoimmunes

Autoimmune disease	N	Mean age	Interval
Autoimmune thyroiditis			
- Graves' disease	2	30	2 m, 9 m
- Hashimoto's thyroiditis	3	67	6 m–3 yr
Fulminant type 1 DM	5	56.6	1–2 m
Reactive arthritis	1	63	3 m
Rheumatoid arthritis	1	48	10 yr
Alopecia	1	45	4 m
Systemic lupus erythematosus	1	1	3.5 yr
Vitiligo	1	45	4.5 m

From 145 patients questionnaire (Japan and Taiwan)

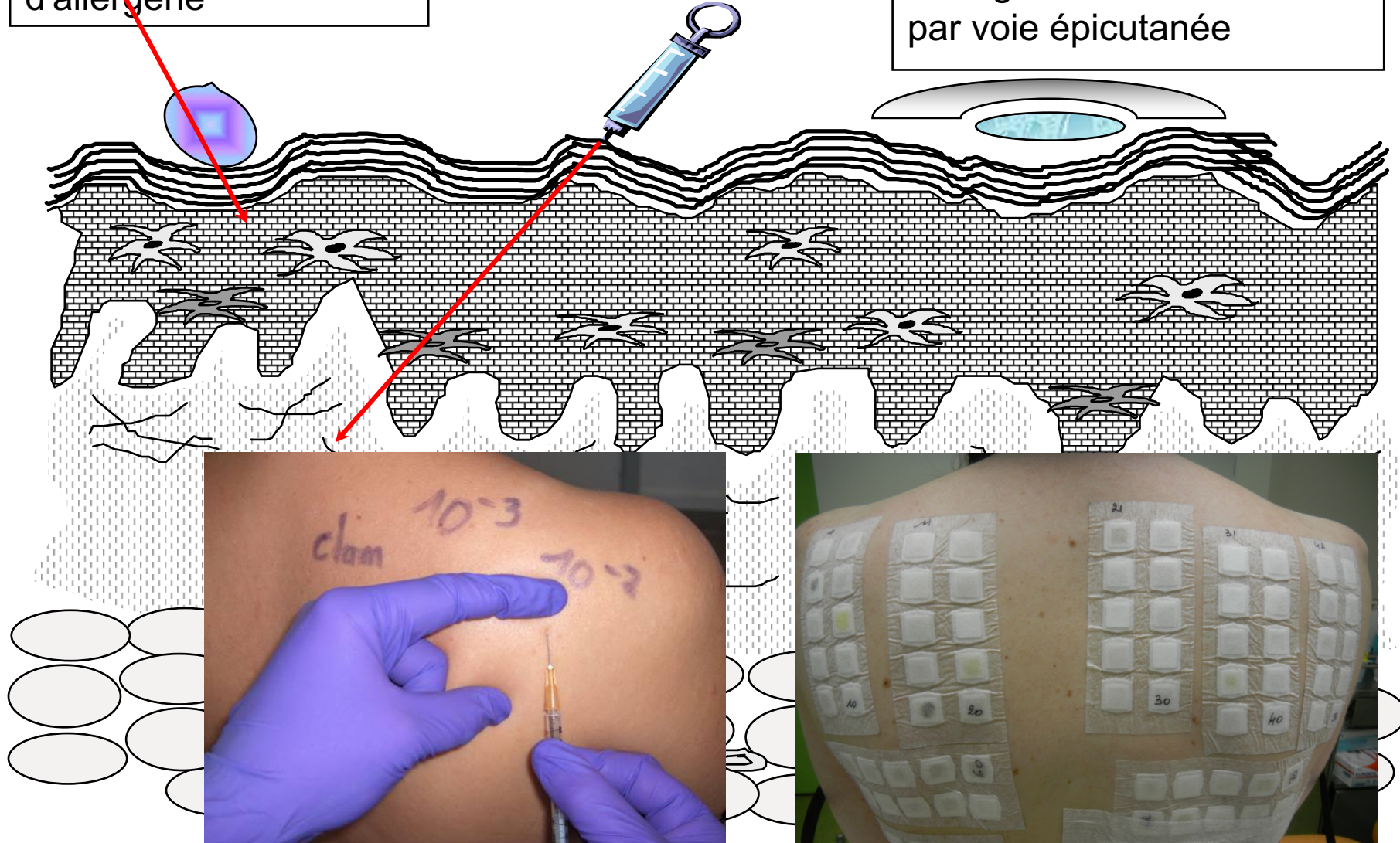
DRESS

Diagnostic Allergologique

Prick-test: piqûre superficielle au travers d'une goutte d'allergène

IDR: injection intradermique de l'allergène de façon stérile

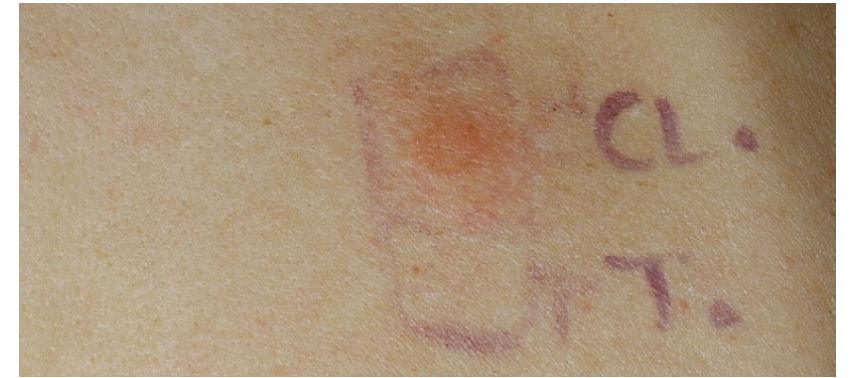
Patch-test: application de l'allergène sous occlusion par voie épicutanée



DRESS

Diagnostic Allergologique

Patch tests
Tests épicutanés

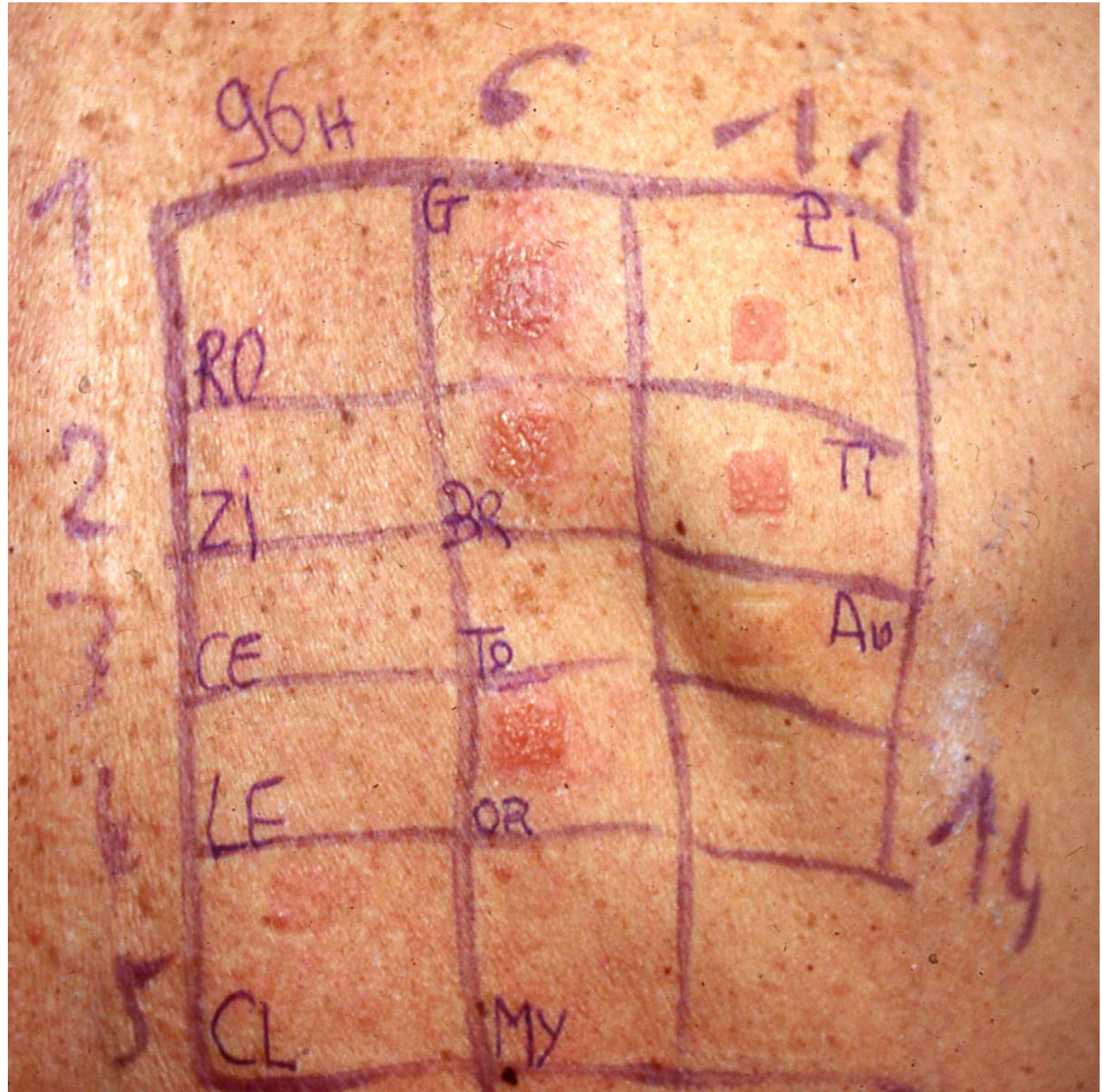


DRESS

Diagnostic Allergologique

Patch tests

Tests épicutanés



Bonne valeur des tests cutanés dans le DRESS syndrome pour guider les réintroductions médicamenteuses

OBJECTIF

évaluer la valeur des tests cutanés et l'innocuité des tests de réintroductions

METHODES

Inclusion de tous les DRESS entre 01/2019 et 01/2021
3 schémas de réintroduction

- I- Molécule alternative si molécule imputable positive**
- II- Molécule imputable si vitale**
- III- Molécule alternative si structure éloignée**

REFERENCE: Ben Said B et al. (2023) Valeurs des tests cutanés dans le DRESS syndrome et leur impact pour guider les réintroductions médicamenteuses. Expérience d'un centre de référence. **Revue française d'allergologie** (63) 103478

RESULTS

80 patients inclus

31



50



Tests positifs:
51%
des cas

Réintroductions :
74 cas

41 cas molécules de la même famille si test positif
24 cas molécule alternative éloignée
9 cas molécule imputable

1 seule

réaction notée avec évolution favorable

TAKE HOME MESSAGE

Confirmation de la valeur des explorations dans le DRESS syndrome avec 51% de positivité
Bonne valeur positive des tests avec réintroduction de médicaments négatifs sans incidents



Clinical Research Unit



INSERM translational research team



Allergology & Clinical
Immunology Department

