

DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) : Une coopération virus - médicament

Vincent DESCAMPS

Service de dermatologie

Hôpital Bichat, APHP, Paris

DRESS

- ✘ *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*
- ✘ Drug induced hypersensitivity syndrome
- ✘ “Toxidermie” grave (atteinte systémique)
 - + Prise en charge spécifique
- ✘ Critères du DRESS bien définis :
 - + cliniques et biologiques
- ✘ Physiopathologie originale
 - + un modèle pour comprendre les relations entre médicaments et virus
 - + Intérêt qui dépasse le cadre du DRESS



Caractéristiques cliniques

Exanthème (érythrodermie) +/-
éruption pustuleuse

œdème du visage

Polyadénopathie

Fièvre élevée

Précession :

-Odynophagie

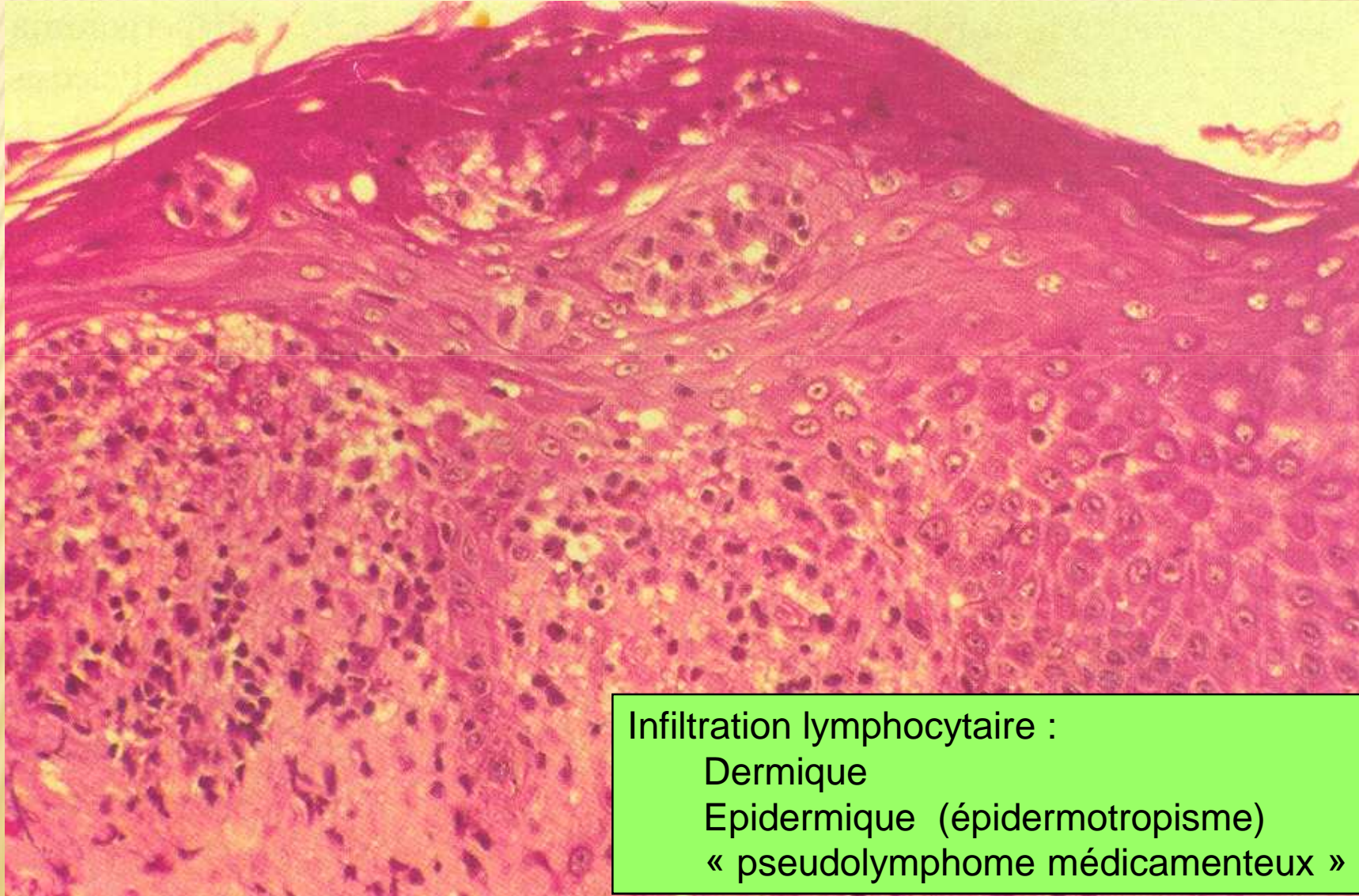
-Malaise général





HISTOLOGIE CUTANEE

Variable suivant la date de la biopsie



Infiltration lymphocytaire :
Dermique
Epidermique (épidermotropisme)
« pseudolymphome médicamenteux »

DRESS : CARACTERISTIQUES PAR RAPPORT AUX AUTRES TOXIDERMIES

- ✘ Longue période entre la prise médicamenteuse et le début du DRESS : 2 semaines - 3 mois
- ✘ Evolution prolongée : > 2 semaines après l'arrêt du médicament et des poussées évolutives peuvent survenir après l'arrêt du traitement
- ✘ Peu de médicaments : antiépileptiques, allopurinol, minocycline, sulfamides, dapsons, ...

GRAVITE

✘ Atteinte viscérale :

+ Hépatite

+ Rénale

+ Pulmonaire

+ Pancréatite

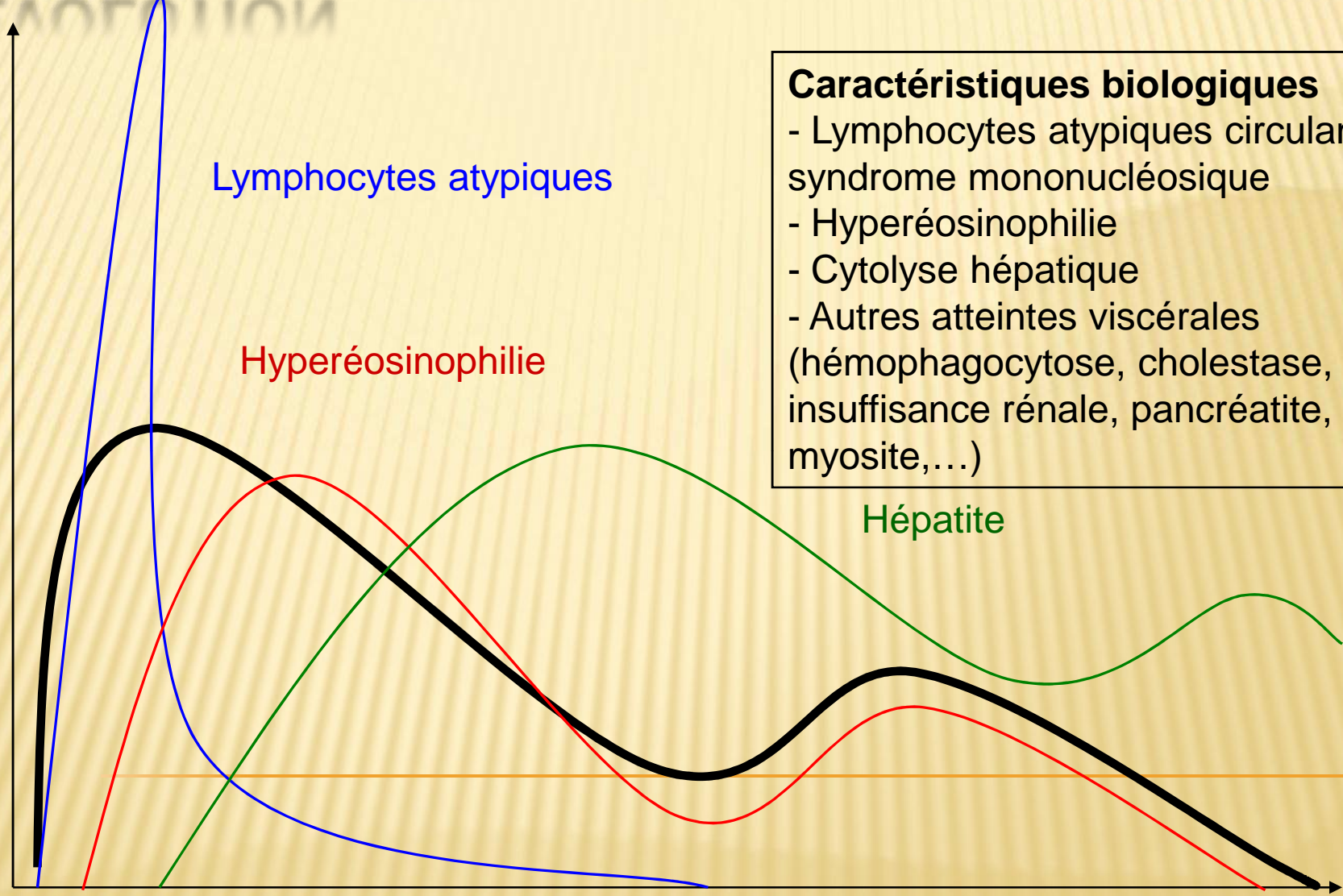
+ Méningo-encéphalite

+ Syndrome d'Hémophagocytose ++

+ ...

✘ Mise en jeu du pronostic vital (10%)

EVOLUTION



Lymphocytes atypiques

Hyperéosinophilie

Hépatite

Caractéristiques biologiques

- Lymphocytes atypiques circulants: syndrome mononucléosique
- Hyperéosinophilie
- Cytolyse hépatique
- Autres atteintes viscérales (hémophagocytose, cholestase, insuffisance rénale, pancréatite, myosite,...)

Erythrodermie

DRESS

- ✘ Ce que nous avons appris
- ✘ Ce qui reste à comprendre
 - + Interaction médicaments – virus :
 - ✘ Exemple de l'amoxicilline
 - ✘ Médicaments associés au DRESS
 - + Données virologiques
 - + Terrain immunogénétique
- ✘ Quelles conséquences aujourd'hui ?
 - + Prise en charge des DRESS
 - + Traitement antiviral ?
 - + Prévention

DRESS :

Ce que nous avons appris

✘ Premier cas

- + DRESS induit par le phénobarbital
- + Syndrome d'hémophagocytose
- + Ascension des titres des anticorps anti-HHV6

Descamps V et al

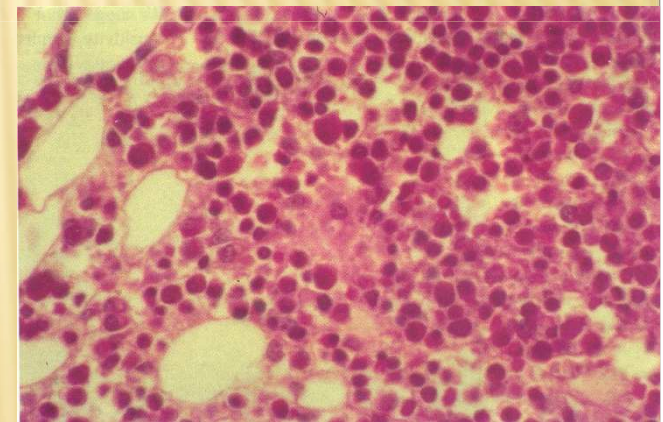
Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome.
Br J Dermatol. 1997 137:605-8.



Figure 1. Oedema of the face is evident.



Figure 2. An exfoliative dermatitis is present.



DRESS :

Ce que nous avons appris

- ✘ Données issues :
 - + Cas cliniques
 - + Petites séries rétrospectives
- ✘ Fréquence des Réactivations : HHV-6, HHV-7, EBV, CMV
- ✘ Données virologiques :
 - + Sérologies
 - + PCR quantitatives
 - + Sans donnée évolutive

Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S, Aslangul E, Veber B, Descamps D, et al. Human *Herpesvirus 6* infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol* 1997;137:605–8.

Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human *Herpesvirus 6* infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1998;134:1108–12.

Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M, Inagi R, Urano Y, Yamanishi K, et al. Severe hypersensitivity syndrome due to sulfasalazine associated with reactivation of human *Herpesvirus 6*. *Arch Dermatol* 1998;134:1113–7.

Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human *Herpesvirus 6* infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301–4.

Eshki M, Allanore L, Musette P, Milpied B, Grange A, Guillaume JC, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009;145:67–72.

CRITERES DIAGNOSTIQUES

Japanese Consensus Group for DIHS

- 1 Maculopapular Rash > 3 weeks after drug intake
 - 2 Course of long duration > 2 weeks after drug withdrawal
 - 3 Fever > 38° C
 - 4 ALAT > 100 UI/L
 - 5 Leucocytes abnormalities:
 - > 11000 x 10⁶/L
 - Atypical Lymphocytes > 5%
 - Eosinophils > 1500 x 10⁶/L
 - 6 Lymphadenopathies
 - 7 **HHV6 Reactivation**
- ✘ 7 criteria : typical DIHS
 - ✘ 5 criteria : atypical DIHS

ETUDE PROSPECTIVE NATIONALE

- ✗ 2002-2005 : 40 cas de DRESS
- ✗ Etude Immunologique (P Musette) :
 - + Etude des populations lymphocytaires T (marqueurs d'activation, d'apoptose, de cytotoxicité, de homing cutané)
 - + Etude de Production de cytokines (cytométrie, microarray)
 - + Répertoire T (immunoscope)
- ✗ Etude virologique (V Descamps, S Ranger-Rogez) :
 - + Herpesvirus (HHV6, HHV7, CMV, EBV)
 - + Serologies, PCR quantitative
- ✗ Prélèvements Séquentiels : cellules mononucléées et sérum (J0, J15, J30, J90, J180)
- ✗ Tests in vitro avec les médicaments



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response
Damien Picard, *et al.*
Sci Transl Med 2, 46ra62 (2010);

DRESS :

Ce que nous avons appris

- ✘ Réactivations HHV-6, HHV-7, EBV, CMV
- ✘ Etude prospective nationale : 40 DRESS
 - + 29 patients (76%) : réactivation (PCR quantitative)
 - + 13 patients (34%) : réactivations multiples

EBV reactivation*	16 (42%)
HHV-6 reactivation*	17 (45%)
HHV-7 reactivation*	12 (32%)



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response
Damien Picard, *et al.*
Sci Transl Med **2**, 46ra62 (2010);

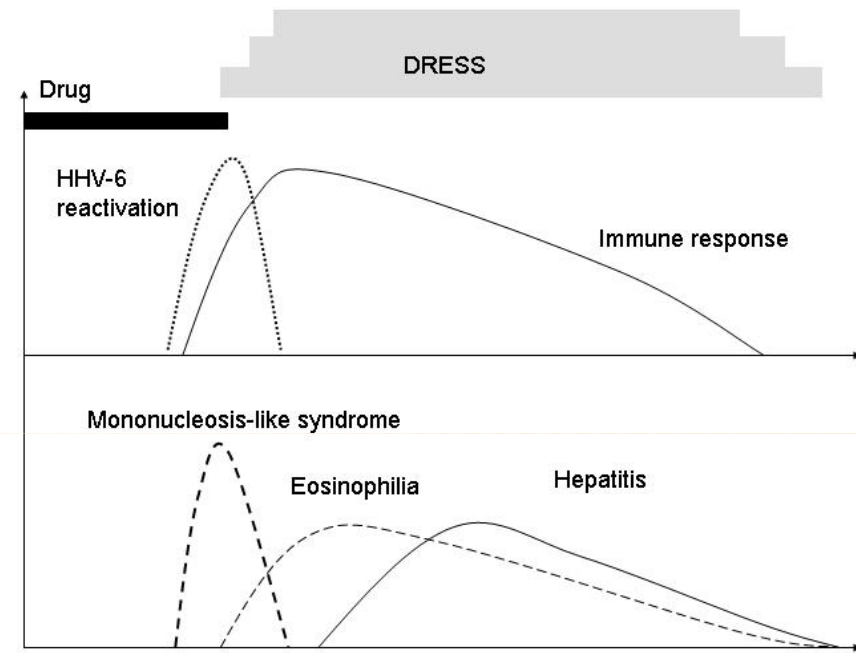
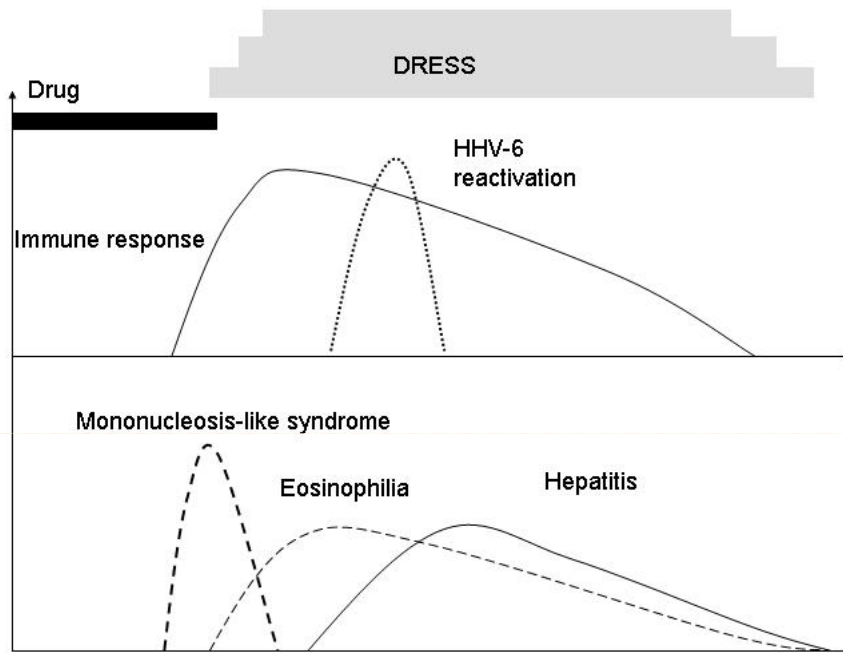
DRESS :

Ce que nous avons appris

Department of Dermatology,
Hôpital Richat-Claude Bernard,
46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
*Department of Virology,
Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren,
Limoges, France

V. DESCAMPS
J. MARDIVIRIN*
S. RANGER-BOGEBZ*

British Journal of Dermatology 2008 159, pp733-772



× Ractivation virale:

- + Conséquence de la réaction immunologique dirigée contre le médicament

× Ractivation virale :

- + Responsable des manifestations cliniques et biologiques
- + Infection virale / réponse immune antivirale

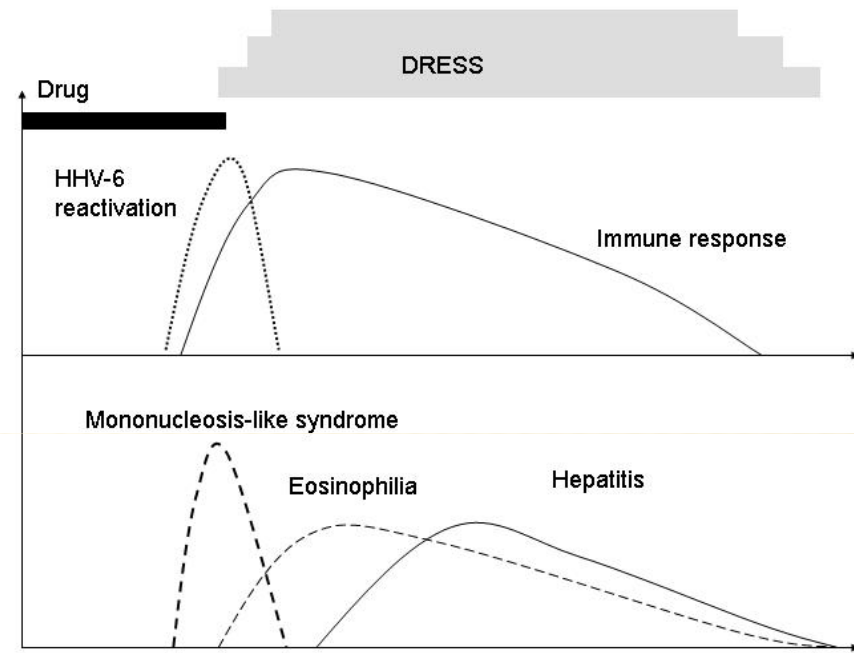
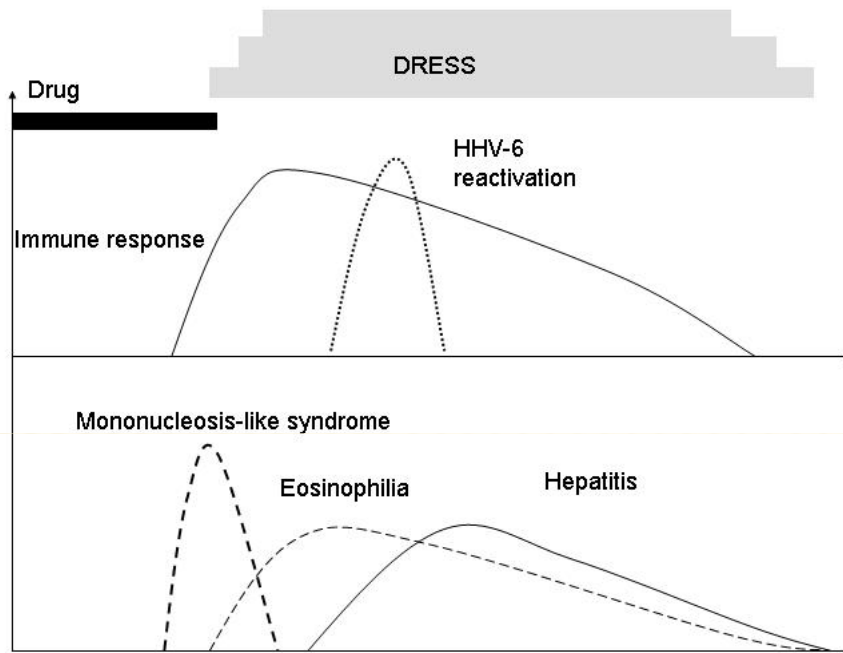
DRESS :

Ce que nous avons appris

Department of Dermatology,
Hôpital Richat-Claude Bernard,
46 rue Henri Huchard, 75018 Paris, France
*Department of Virology,
Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren,
Limoges, France

V. DESCAMPS
J. MARDIVIRIN*
S. RANGER-ROGEE*

British Journal of Dermatology 2008 159, pp733-772



- × Réactivation virale:
 - + Conséquence de la réaction immunologique dirigée contre le médicament

- × Réactivation virale :
 - + Responsable des manifestations cliniques et biologiques
 - + Infection virale / réponse immune antivirale

DRESS :

Ce que nous avons appris

Active Human Herpesvirus 6 Infection in a Patient with Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms

THE JOURNAL OF INVESTIGATIVE DERMATOLOGY VOL. 121, NO. 1 JULY 2003

- ✘ Patient vu précocement : PCR quantitative HHV-6 sur le sérum
 - + J1 (J6 de l'évolution) : 17 000 000 copies /ml
 - + J 11 : 8 400 copies / ml
 - + J 20 : négatif

- + Sérologie IgG positive dès le 1^{er} prélèvement

Vincent Descamps, Sophie Collot,*
Emmanuel Mahé, Nadhira Houhou,†
Béatrice Crickx, and Sylvie Ranger-Rogez*

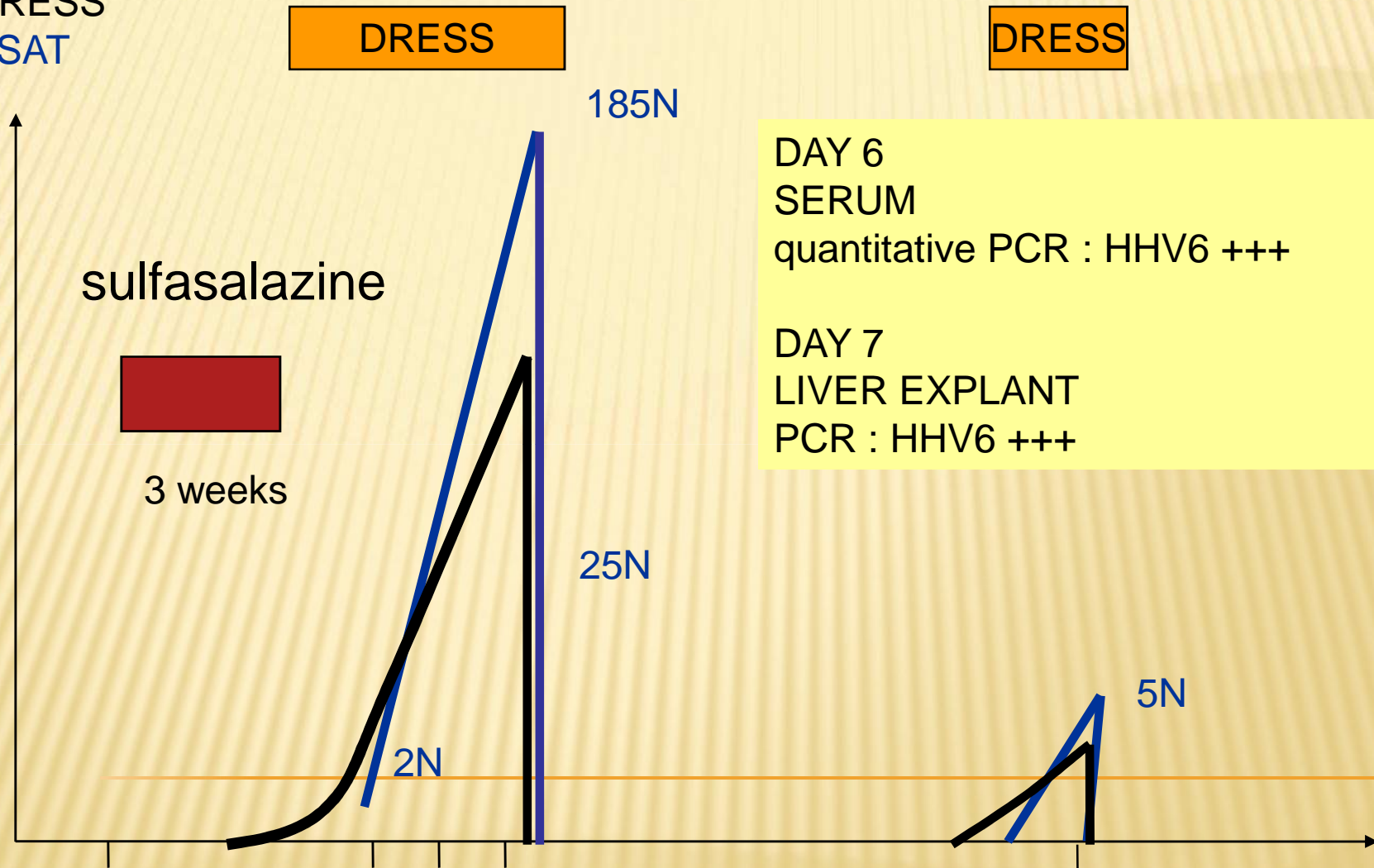
DRESS :

Ce que nous avons appris

- ✘ Virus : présent dans les atteintes viscérales
 - + Foie : Hépatite fulminante
 - + LCR : méningoencéphalite
-

DRESS à la salazopyrine : hépatite fulminante

DRESS
ASAT



DAY 6
SERUM
quantitative PCR : HHV6 +++

DAY 7
LIVER EXPLANT
PCR : HHV6 +++

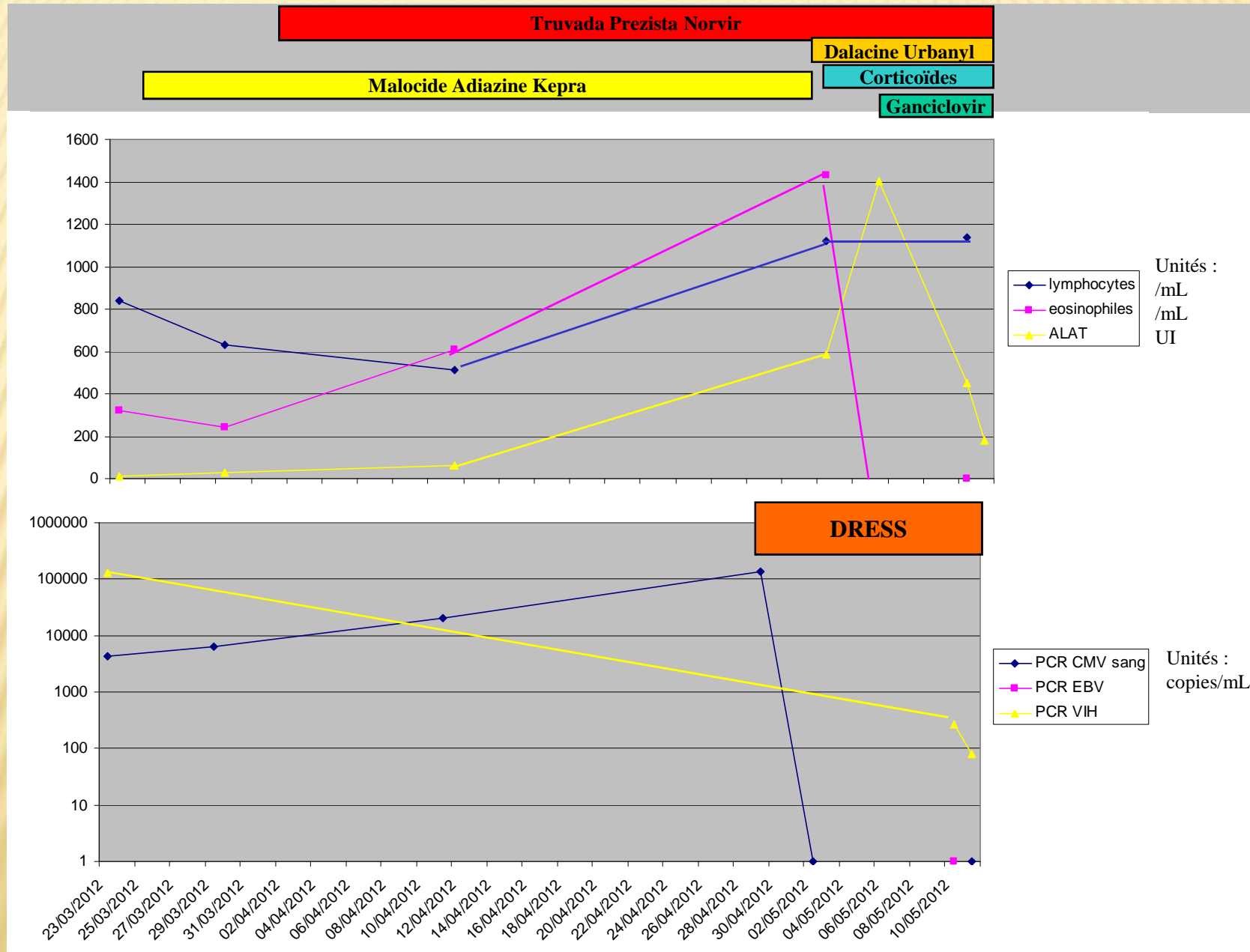
160
0

320
0

2560
+++

IgG anti HHV6
IgM anti HHV6

Réactivation CMV précédant et contemporaine d'un DRESS malocide / adiazine



DRESS :

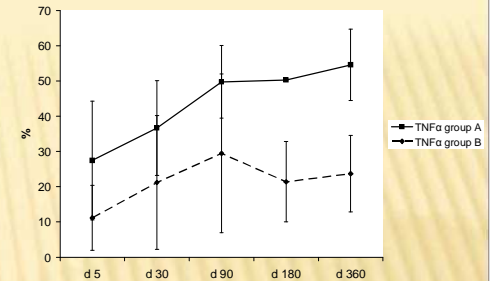
Ce que nous avons appris

- ✘ DRESS : réaction induite par des médicaments
- ✘ DRESS : réactivation des Herpesvirus (HHV6, HHV7, EBV, CMV) précoce puis séquentielle

DRESS :

Ce que nous avons appris

- ✗ Présence de lymphocytes T CD8+ T circulants activés
 - + Expression des marqueurs de homing cutané
 - + Production de taux élevés de TNF-alpha, IL-2, et interferon-gamma (TH1)
 - + Production corrélée à la sévérité du DRESS
 - + Augmentation de la transcription de l'IL-17E alors que l'IL-5 est normale (éosinophilie)
- ✗ Réponse lymphocytaire T dirigée contre les peptides viraux :
 - + Répertoire lymphocytaire T (immunoscope technique) :
 - ✗ Fortes homologies avec réponse antivirale anti-EBV (betaV CDR3 des lymphocytes T CD8+ spécifiques de l'EBV)
 - ✗ Detectés dans les atteintes viscérales du DRESS (sang, peau, foie et poumons) des patients
 - + Reconnaissance spécifique des épitopes EBV (tetramères avec HLA-A*0201 et HLA-B*0702) même en absence de réactivation EBV ++



DRESS :

Ce que nous avons appris

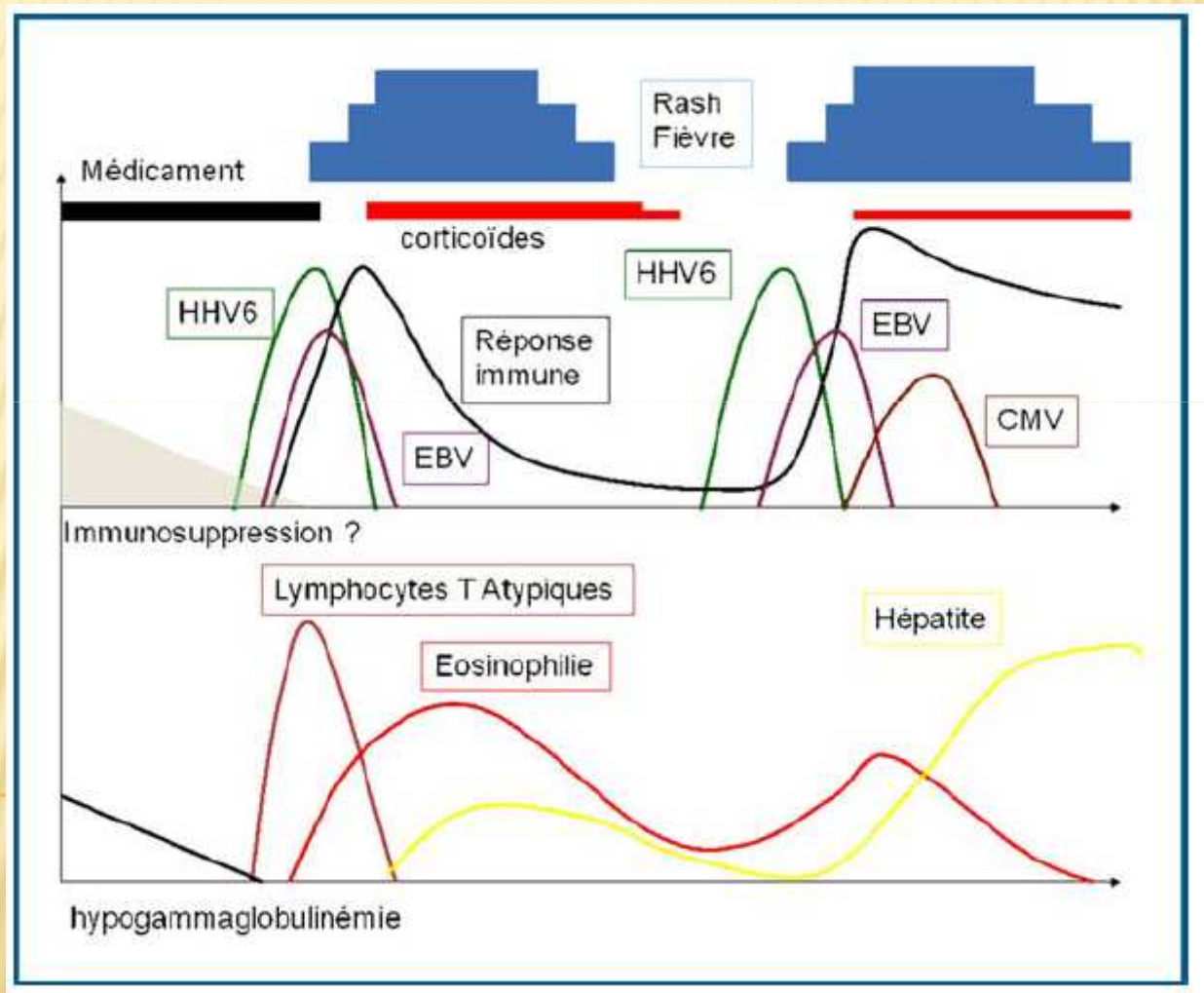
- ✘ DRESS est la conséquence de la réponse immunitaire lymphocytaire T dirigée contre les réactivations virales
- ✘ DRESS illustre les réactions systémiques liées aux réactivations à HHV6 et autres Herpesvirus



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response
Damien Picard, *et al.*
Sci Transl Med **2**, 46ra62 (2010);

DRESS :

Ce que nous avons appris



DRESS :

Ce que nous avons appris

- ✘ DRESS : un modèle pour comprendre les relations entre certains médicaments et Herpesvirus
- ✘ DRESS : un modèle de situations plus complexes mais plus fréquentes
 - + Greffés (+/- GVH)
 - + Immunodéprimés (+/- IRIS)
 - + Patients en réanimation

à type de DRESS sans médicament inducteur : VRESS

(Virus Reactivation with Eosinophilia and Systemic Symptoms)



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response
Damien Picard, *et al.*
Sci Transl Med **2**, 46ra62 (2010);

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Relation médicament – virus
 - + Interaction médicaments – virus :
 - ✘ exemple de l'amoxicilline
 - ✘ Médicaments associés au DRESS
- ✘ Données virologiques
- ✘ Terrain de prédisposition immuno-génétique :
 - + « Susceptibilité » médicamenteuse
 - + Réponse antivirale inadaptée

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Interaction Médicament-Virus :
 - + L'exemple de l'amoxicilline
-

RASH A L'AMOXICILLINE AU COURS DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE

- ✘ Meilleure illustration des interactions Médicament- Virus
 - + Primo-infection EBV
 - + Apparition d'un rash maculopapuleux après prise d'amoxicilline (42-100%)
- ✘ Aujourd'hui : Absence d'explication (une « allergie » à l'amoxicilline est retrouvée dans seulement 10% des cas)



- Réaction immunologique induite par l'antibiotique ?

- Manifestation de la maladie virale ?

*Shiohara et al
Clinic Rev Allerg Immunol 2007;33:124-133*

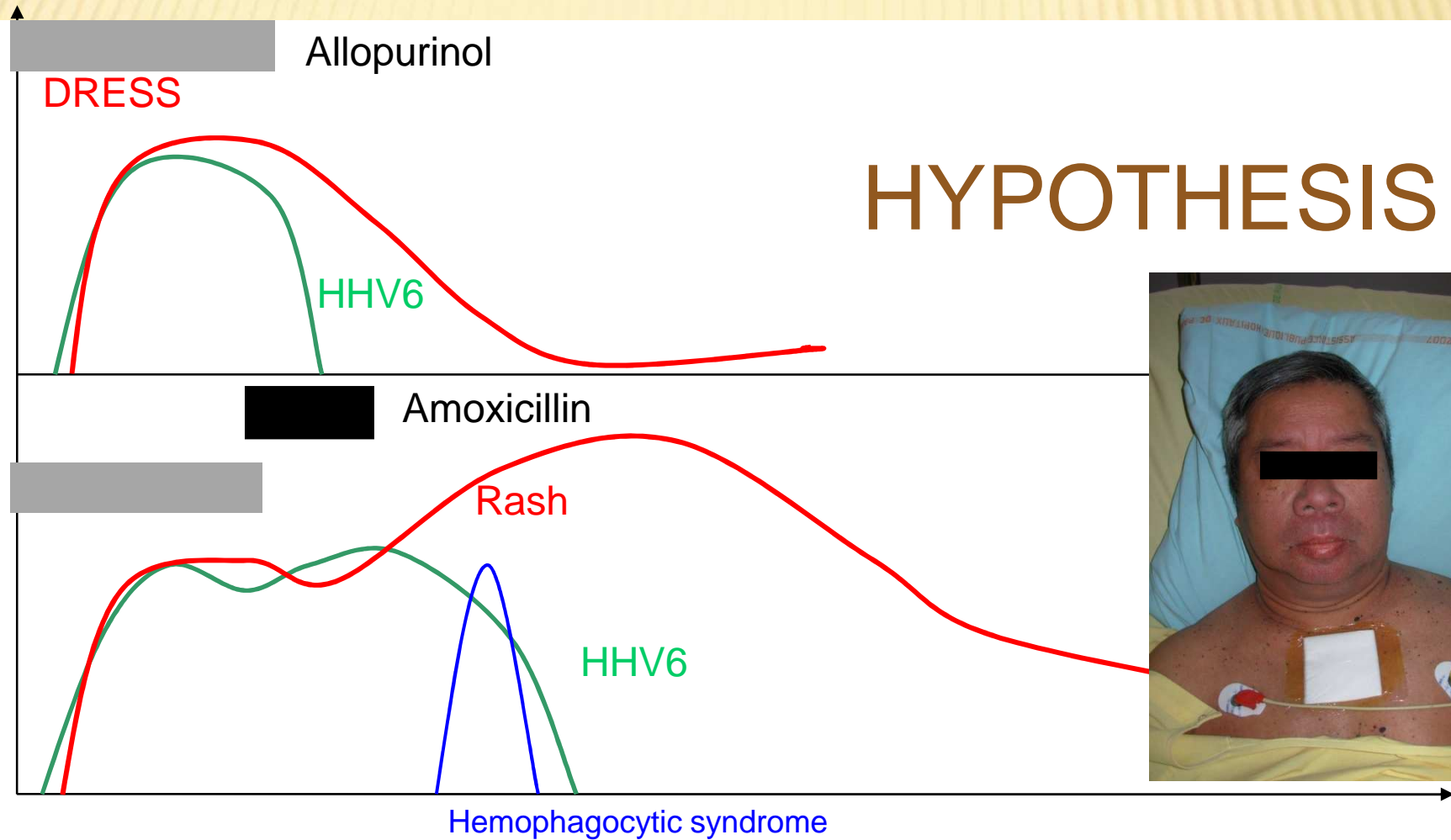
POUSSÉE EVOLUTIVE DU DRESS APRES PRISE D'AMOXICILLINE

Report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on HHV6 replication in vitro

Mardivirin et al Eur J Dermatol 2010;20:1-6

- ✘ Etude rétrospective de 7 cas :
 - + DRESS induits par d'autres médicaments
 - + Amoxicilline prescrit pour un tableau de pharyngite avec adénopathies cervicales (début du DRESS)
 - + Observation d'une poussée évolutive après prise d'amoxicilline
 - + Dans deux cas une réactivation HHV6 a été démontrée

AMOXICILLIN-INDUCED FLARE IN DRESS



Methods

MT4 cells pretreatment (therapeutic levels)

24h, 37°C

48 or 72h 37°C

HHV6 Infection (strain HST,
M.O.I. of 0.1) and treatment of
infected cells

Cellular viability (MTT)

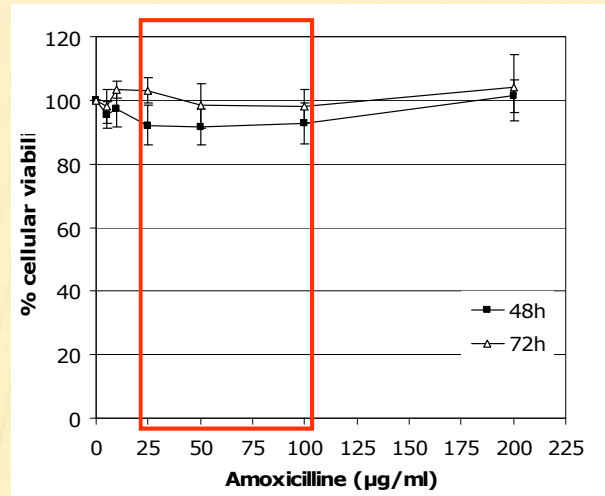
24 or 48h, 37°C

Determination of the
percentage of infected cells
(IFA)

Quantification of viral
genomes number
(quantitative real-time PCR)

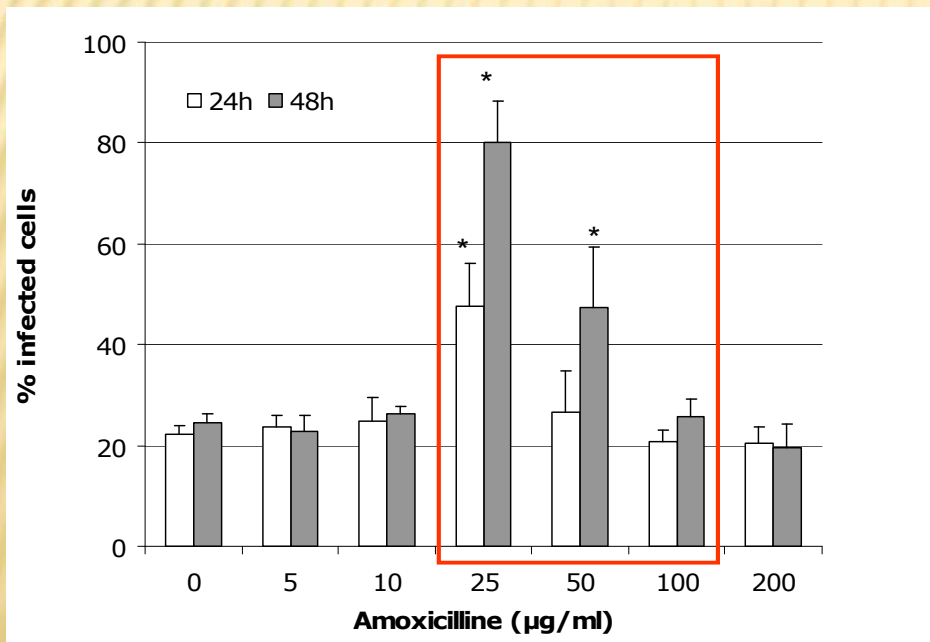
Amoxicillin

Therapeutic levels

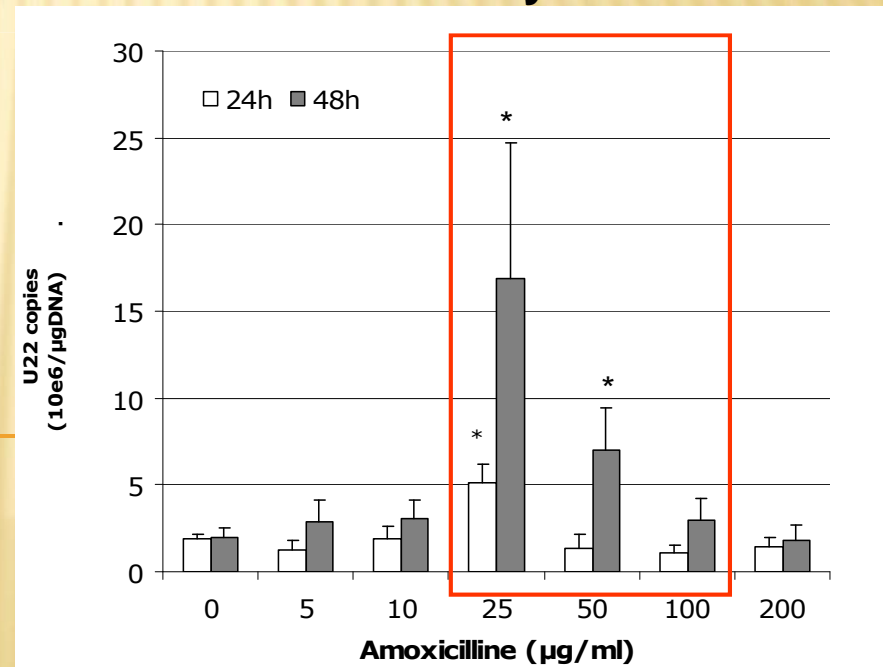


Cellular viability

IFA analysis



qPCR analysis



DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Interaction Médicament-Virus :

- + L'exemple de l'amoxicilline :

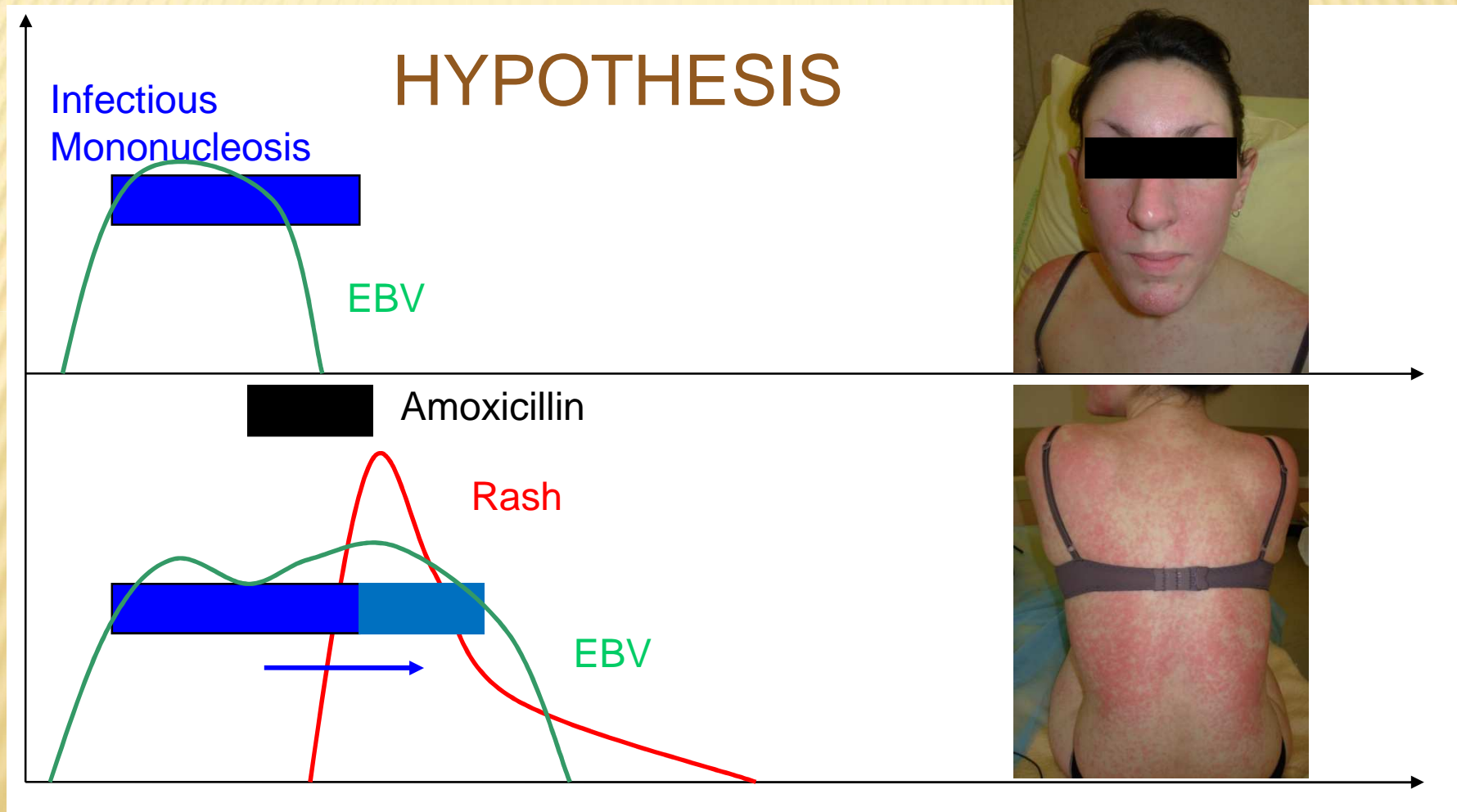
- ✗ Amoxicilline augmente la réplication de HHV-6

- ✗ Résultat équivalent sur une lignée EBV (Raji) :

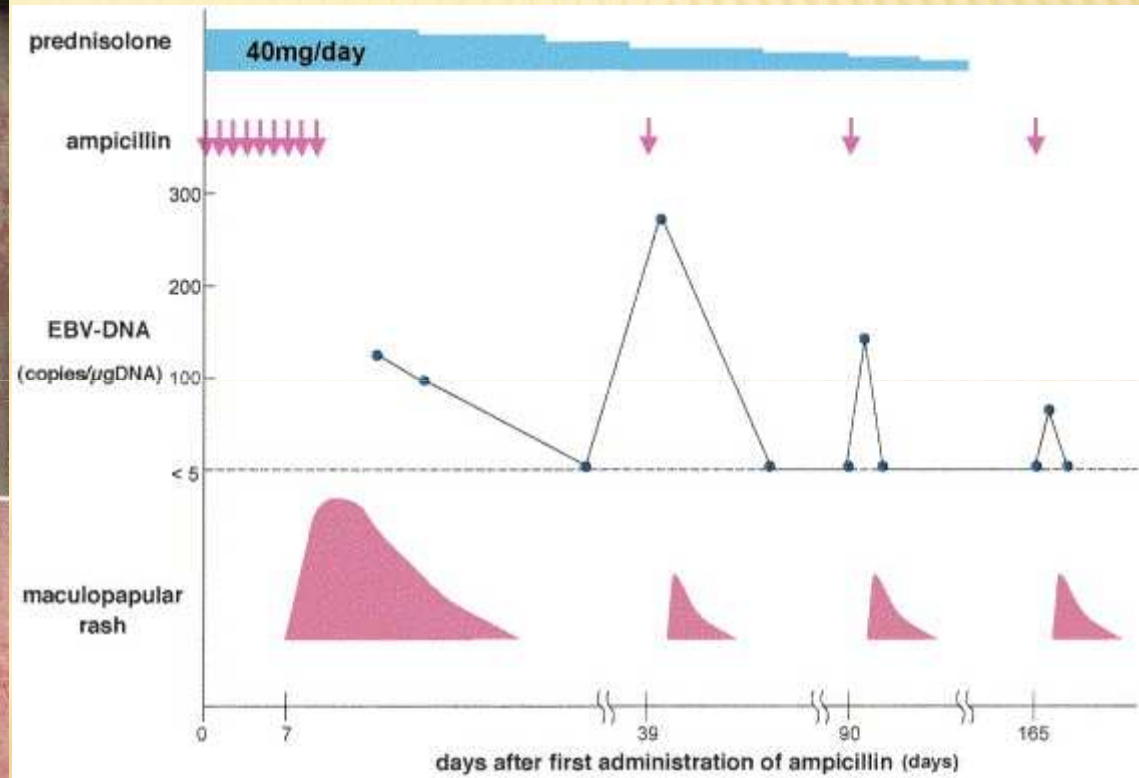
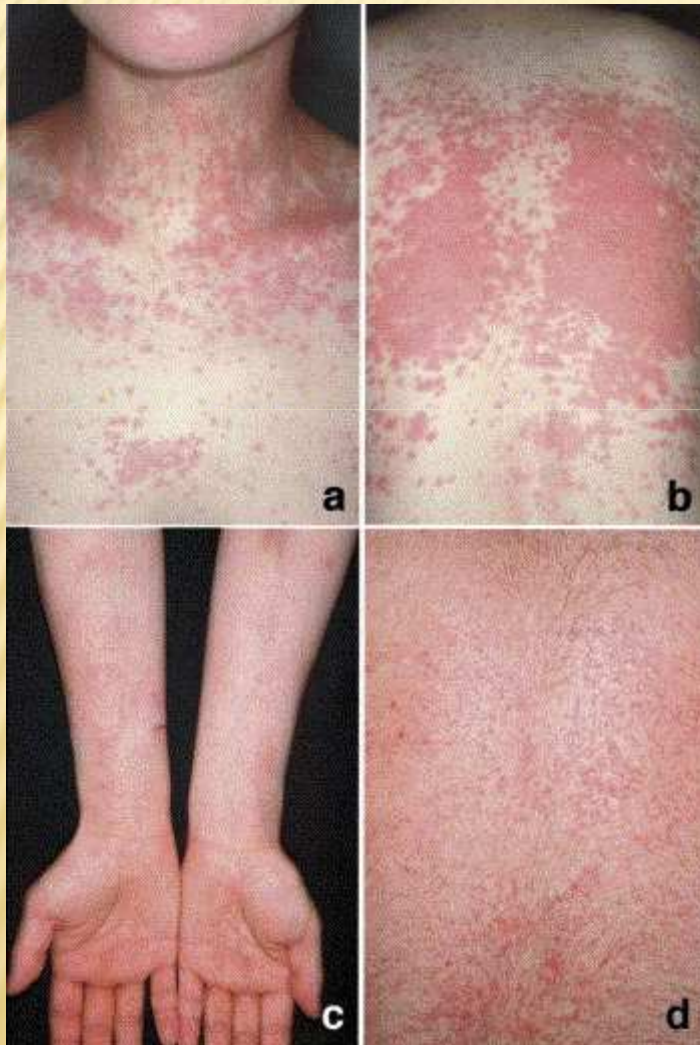
- ✗ Augmentation de la réplication de l'EBV en présence d'amoxicilline

- + Laurent Mardivirin Thèse de Doctorat 2010

AMOXICILLIN-INDUCED EXANTHEMA IN INFECTIOUS MONONUCLEOSIS



AMPICILLIN-INDUCED CUTANEOUS ERUPTION ASSOCIATED WITH EBV REACTIVATION.



Saito-Katsuragi et al. J Am Acad Dermatol. 2005

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Interaction Médicament-Virus :
 - + Les médicaments associés au DRESS

Tableau 4 Principaux médicaments responsables de *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*.

Anticonvulsivants

Phénobarbital
Carbamazépine
Valproate de sodium

Allopurinol

Minocycline

Sulfamides

Sulfasalazine
Adiazine
Disulone

- + Activité immunomodulatrice

DRESS :

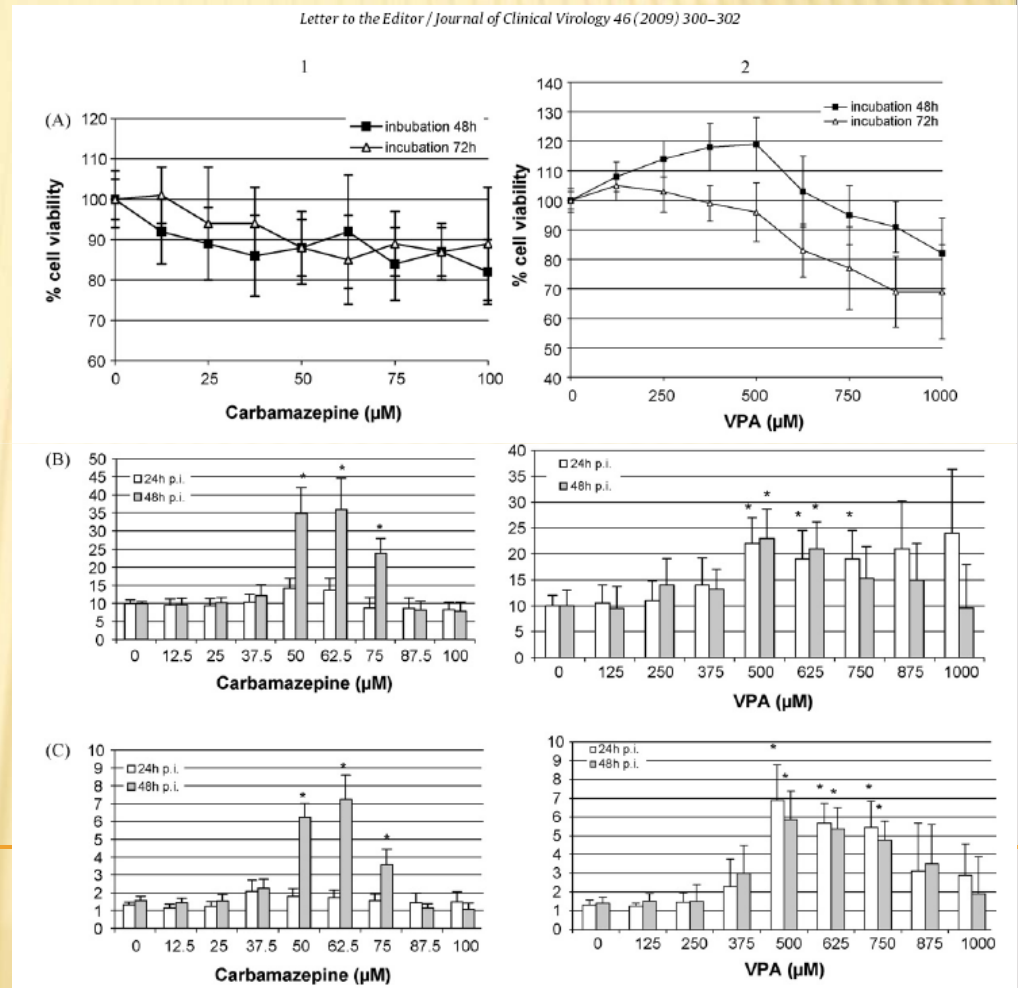
Ce qui reste à comprendre

- ✗ Interaction Médicament-Virus :
 - + Activité immunomodulatrice liée au médicament
 - ✗ Hypogammaglobulinémie
 - ✗ associée à plusieurs médicaments responsables du DRESS
 - ✗ mise en évidence au début du DRESS
 - ✗ Résolutive à l'arrêt du médicament
 - ✗ Aihara Br J Dermatol 2003
 - ✗ Kano Arch Dermatol 2004
 - ✗ Boccara Eur J Dermatol 2006
 - ✗ Autres...
 - ✗ Conséquence d'une « allergie médicamenteuse » classique

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Interactions médicaments - virus :
- + Lignées lymphocytaires T
- + Infection par HHV-6 (souche HST)



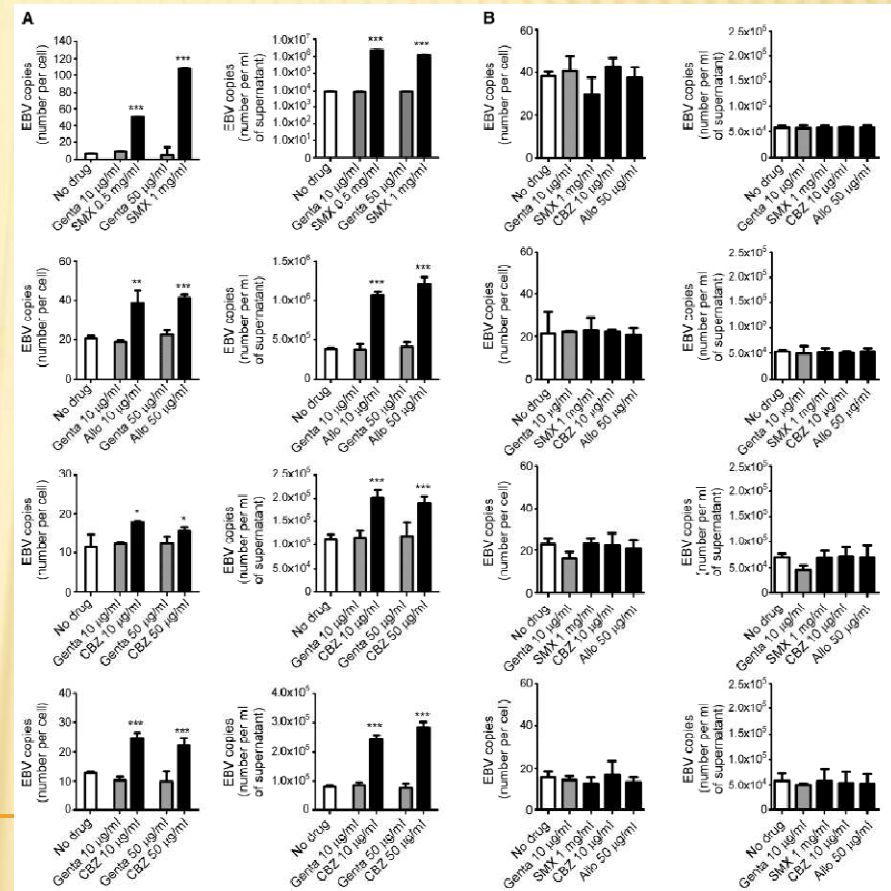
Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication *in vitro*

Laurent Mardivirin^a
 Vincent Descamps^b
 Aurélie Lacroix^a
 Sylvie Delebassée^a

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Interactions médicaments - virus :
- + Lignées EBV :
 - ✗ Patients
 - ✗ Contrôle
- + Étude production EBV en présence de médicament inducteur



Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response
 Damien Picard, *et al.*
Sci Transl Med 2, 46ra62 (2010);

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Interaction médicaments –virus :
 - + Dans deux systèmes différents :
 - ✘ Lignée cellulaire et surinfection virale par HHV-6
 - ✘ Lignées cellulaires EBV (issue des patients)
 - + Augmentation de la réplication virale en présence des principaux médicaments inducteurs de DRESS
-

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Données virologiques :
 - + Caractéristiques des Herpesvirus
 - ✗ Forte prévalence
 - ✗ Majorité de la population séropositifs pour ces virus
 - ✗ Histoire naturelle :
 - ✗ Primo-infection
 - ✗ Infection latente
 - ✗ Réactivation
 - ✗ Infection lytique
 - ✗ Infection latente dans différents types cellulaires :
 - ✗ Lymphocytes T : HHV-6, HHV-7
 - ✗ Lymphocytes B : EBV
 - ✗ Macrophages, cellules dendritiques et précurseurs : CMV
 - ✗ Infection latente sous forme extra-chromosomique

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Données virologiques :

 - + Réactivation :

 - ✗ Passage de la phase de latence à une phase répllicative et productive

 - ✗ Facteurs favorisant la réactivation des herpesvirus :

 - ✗ Immunosuppression

 - ✗ Maladie

 - ✗ Situation de stress

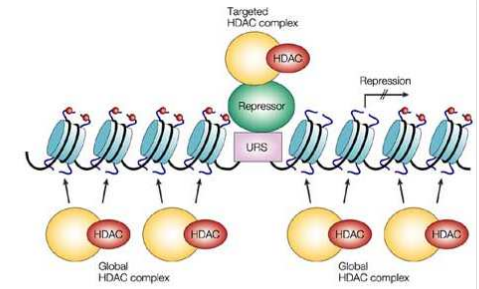
 - ✗ Exposition aux UV (HSV)

 - ✗ Médicament

 - ✗ Autre

DRESS :

Ce qui reste à comprendre



Nature Reviews | Molecular Cell Biology

- ✘ Facteurs épigénétiques contrôlant la réactivation des herpesvirus : mécanisme de « silencing »
 - + Méthylation : hyperméthylation de l'ADN
 - + Acétylation des histones
- ✘ Interactions médicaments - virus :
 - + Médicaments inducteurs
 - ✘ Inhibiteurs des Histones deacétylases qui normalement bloquent la transcription
 - ✘ Autres propriétés ?

Identification of a Functional Network of Human Epigenetic Silencing Factors^{*[5]}

Received for publication, September 9, 2009, and in revised form, October 29, 2009. Published, JBC Papers in Press, October 30, 2009, DOI 10.1074/jbc.M109.064667

Andrey Poleshko¹, Margret B. Elnarson, Natalia Shalginskikh, Rugang Zhang, Peter D. Adams², Anna Marie Skalka, and Richard A. Katz³

From the Institute for Cancer Research, Fox Chase Cancer Center, Philadelphia, Pennsylvania 19111

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Facteurs virologiques : données virologiques récentes sur HHV-6 :
 - + Possibilité d'intégration HHV-6
 - ✘ Définition : présence du génome intégré au niveau chromosomique
 - ✘ Responsable d'une PCR très élevée (plusieurs millions de copies par ml)
 - ✘ Intégration présente dans toutes les cellules transmises de façon « héréditaire »
 - ✘ Diagnostic : présence du virus dans le follicule pileux
 - ✘ Absence de transcription virale
 - ✘ Mise en évidence chez les greffés : 0,2 à 3%
 - ✘ Responsable de «Fausse virémie élevée»

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✗ Facteurs virologiques : données virologiques récentes sur HHV-6 :
 - + Possibilité d'intégration HHV-6

Reviews in Medical Virology

DOI: 10.1002/rmv.715

R E V I E W



Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers

Philip E. Pellett^{1*}, Dharam V. Ablashi², Peter F. Ambros³, Henri Agut⁴, Mary T. Caserta⁵, Vincent Descamps⁶, Louis Flamand⁷, Agnès Gautheret-Dejean⁴, Caroline B. Hall⁸, Rammurti T. Kamble⁹, Uwe Kuehl¹⁰, Dirk Lassner¹¹, Irmeli Lautenschlager¹², Kristin S. Loomis², Mario Luppi¹³, Paolo Lusso¹⁴, Peter G. Medveczky¹⁵, Jose G. Montoya¹⁶, Yasuko Mori¹⁷, Masao Ogata¹⁸, Joshua C. Pritchett², Sylvie Rogez¹⁹, Edward Seto²⁰, Katherine N. Ward²¹, Tetsushi Yoshikawa²² and Raymund R. Razonable^{23**}

Rev Med Virol. 2011 Nov 4

Table 3. Important areas for further research related to ciHHV-6

What is the prevalence of ciHHV-6 in populations of various geographic, cultural, and socioeconomic origins?

What are the consequences of ciHHV-6?

Retrospective outcome analysis

Is ciHHV-6 over-represented in some diseases?

For example, children with neurological disorders, Hodgkin's lymphoma, GVHD

Prospective analysis: cohorts of individuals with ciHHV-6

Is ciHHV-6 associated with atypical development in children?

Is ciHHV-6 associated with peculiar phenotypes (physical or psychological)?

Do ciHHV-6 transplant recipients have a greater risk of GVHD or other adverse outcome?

Are grafts from ciHHV-6 donors more likely to be rejected or otherwise fail?

Can ciHHV-6 be activated *in vivo* by exposure to common drugs or chemicals?

Additional cell culture experiments are required to confirm the finding that ciHHV-6 can be activated *in vitro* by chemicals such as HDAC inhibitors and hydrocortisone.

Are individuals with ciHHV-6 at increased risk when they take drugs known to activate HHV-6 including common anti-seizure drugs valproic acid and carbamazepine?

Can individuals with ciHHV-6 acquire HHV-6 horizontally?

Are there increased risks for blood transfusion, HSCT or SOT when the donor or recipient has ciHHV-6?

What are the risks of transplacental transmission of HHV-6 by ciHHV-6 mothers?

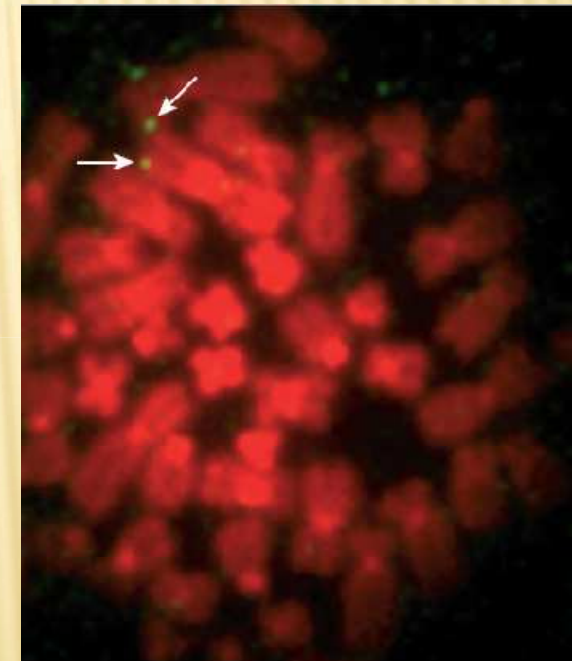
ciHHV-6, chromosomally integrated human herpesvirus 6; HHV-6, human herpesvirus 6; GVHD, graft-versus-host disease, HSCT, hematopoietic stem cell transplantation; SOT, solid organ transplantation; HDAC, histone deacetylase.

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

✗ Intégration HHV-6 et DRESS :

- + DRESS JDP 2010 (P371 Paquier et al)
- + DRESS induit par la carbamazépine



Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome

H. WATANABE *British Journal of Dermatology* 2008 **158**, pp624–657
M. DAIBATA*
M. TOHYAMA†
J. BATCHELOR‡
K. HASHIMOTO†
M. IJIMA

Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a unique opportunity for the understanding of their relation

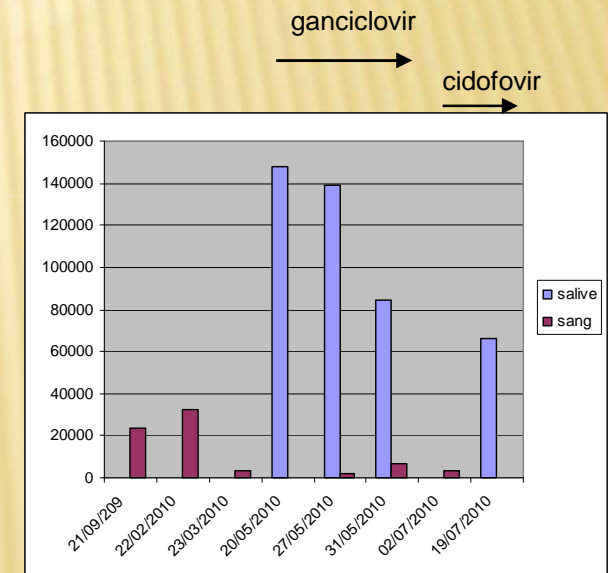
British Journal of Dermatology 2008 **159**, pp733–772

V. DESCAMPS
L. MARDIVIRIN*
S. RANGER-ROGEZ*

Réactivations virales et DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- Intégration HHV-6 limitée à quelques cellules ?
 - DRESS à la salazopyrine JDP 2010
 - Hépatite, pneumopathie
 - Traitement par corticoïdes et IGIV
 - A distance
 - Persistance d'une virémie HHV-6
 - Colite à HHV-6
 - Traitement par antiviraux (ganciclovir, cidofovir) : faible diminution de la charge virale
 - Étude in vitro : absence de transcrits
 - Etude du follicule pileux : pas d'intégration
 - Possible intégration limitée à quelques populations cellulaires ?



DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Terrain de prédisposition immuno-génétique :
 - + « Susceptibilité » médicamenteuse :
 - ✘ HLA B*5801 : allopurinol (asiatiques)
 - ✘ HLA B*1502 : carbamazépine (asiatiques) SJS/TEN
 - ✘

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

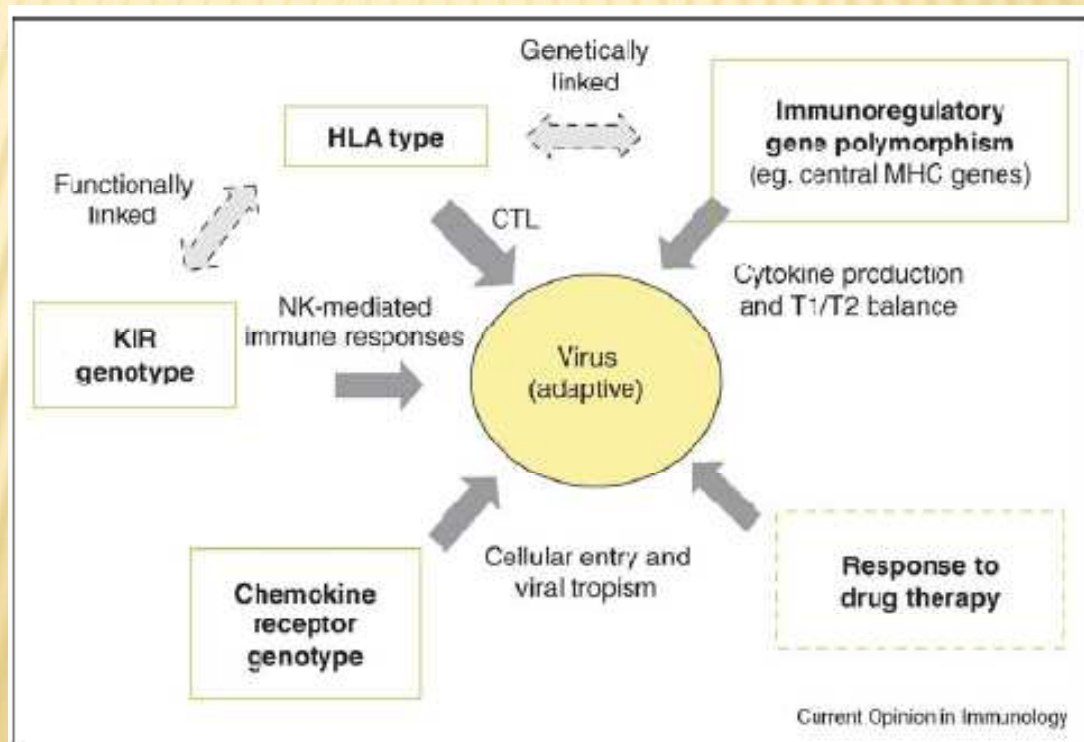
Munir Pirmohamed, Ph.D., F.R.C.P.

HLA-A*3101 and Carbamazepine-Induced
Hypersensitivity Reactions in Europeans

DRESS :

Ce qui reste à comprendre

- ✘ Terrain de prédisposition immuno-génétique :
 - + « Susceptibilité » médicamenteuse
 - + Réponse antivirale inadaptée



DRESS :

Conséquences

- ✘ Prise en charge du DRESS (Ann Dermato Venereol 2010:137:703-8)
 - + Recherche des réactivations virales
 - ✘ PCR quantitatives sur sang total
 - ✘ Sérologies : peu d'intérêt (réactivation / primo-infection)
 - + Précocement et lors des poussées évolutives
- ✘ Traitement : arrêt du médicament +++
 - + Contrôle de la réponse immune : corticoïdes, (immunosuppresseurs)
 - + Contrôle de la réactivation virale :
 - ✘ IGIV, antiviraux (ganciclovir, foscarnet, cidofovir)
- ✘ Prévention :
 - + Détermination du HLA pour les médicaments à risque ou autre déterminant génétique
 - + Absence de données sur l'évolution sous traitement :
 - ✘ Charge virale (intérêt des prélèvements salivaires ?)
 - + Après/pendant le DRESS : Rechercher manifestations d'auto-immunité
- ✘ Déclaration à la pharmacovigilance
- ✘ A distance : tests cutanés

DRESS : traitement en pratique

- ✘ Formes modérées :
 - + Dermocorticoïdes forts
- ✘ Formes sévères :
 - + Corticothérapie générale (1mg/kg/j)
 - + Antiviraux si démonstration d'une réactivation importante (ganciclovir, foscavir, cidofovir)
- ✘ Formes mettant en jeu le pronostic vital :
 - + Corticothérapie générale (1mg/kg/j)
 - + IGIV en association aux corticoïdes
 - + Antiviraux si démonstration d'une réactivation importante (ganciclovir, foscavir, cidofovir)

DRESS

- ✘ Une illustration des manifestations systémiques liées aux réactivations virales
 - ✘ Un « modèle pur et simple » de situations complexes
 - ✘ Tableaux de DRESS observés dans d'autres situations :
 - + Patients immunodéprimés
 - + Transplantés (greffe de moelle+++ , organes,...)
 - + Situations de Stress (USI,...)
- VRESS (Virus Reactivation with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

REMERCIEMENTS

- ✘ Groupe français d'étude des toxidermies de la Société Française de Dermatologie
 - + Bénédicte Lebrun-Vignes, Annick Barbaud
- ✘ Laurent Mardivirin, Sylvie Ranger Rogez
 - + Département de Virologie, Limoges
- ✘ Philippe Musette
 - + Laboratoire d'Immunologie et Service de dermatologie de Rouen
 - + HHV-6 Foundation