

Virus Herpes et DRESS syndrome

V. Descamps
Service de Dermatologie
Hôpital Bichat Claude Bernard, Paris

DRESS

- *“Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms”*
- “Drug-induced hypersensitivity syndrome” (DIHS)
- “Drug-induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome” (DIDMOHS)

- Toxidermie bien définie :
 - Critères cliniques et biologiques
- Peu de médicaments responsables :
 - Décrit initialement avec les anticonvulsivants
 - “Anticonvulsant hypersensitivity syndrome”
- Toxidermie grave : prise en charge spécifique

- Données récentes :
 - Reconsidérer le concept de toxidermie pour cette entité
 - Nouveau lien entre Virus / Médicament / Terrain Génétique

DRESS : critères cliniques

- Délai : 3 semaines – 3 mois
- Exanthème infiltré évoluant vers la desquamation (erythrodermie) +/- éruption pustuleuse
- Œdème facial

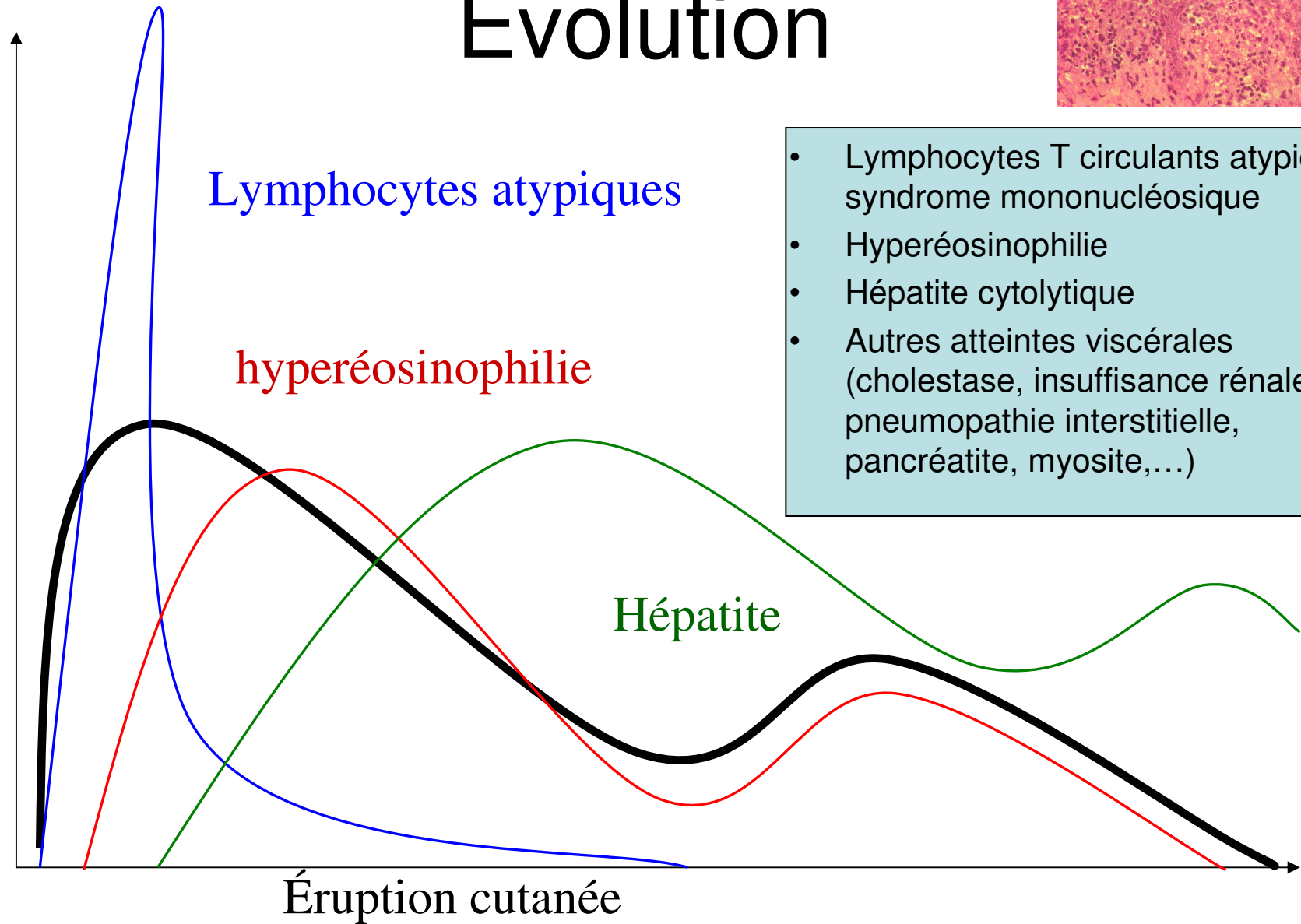
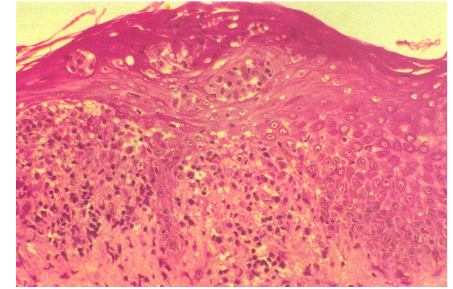


- Polyadénopathie
- Fièvre élevée

Médicaments associés

- Anticomitiaux : phénobarbital, valproate de sodium, carbamazépine, lamotrigine
- Allopurinol
- Disulone
- Salazopyrine
- Minocycline
- Ranélate de strontium

Evolution



- Lymphocytes T circulants atypiques syndrome mononucléosique
- Hyperéosinophilie
- Hépatite cytolytique
- Autres atteintes viscérales (cholestase, insuffisance rénale, pneumopathie interstitielle, pancréatite, myosite,...)

Evolution prolongée malgré l'arrêt du médicament imputable +++

Sévérité

- Atteinte viscérale :
 - Hépatique
 - Rénale
 - Pulmonaire
 - Pancréatite
 - Meningo-encéphalite
 - Hémophagocytose ++
 - ...
- Pronostic vital engagé par défaillance multiviscérale

Réactivation virale au cours du DRESS

- Herpesvirus : HHV6, HHV7, CMV, EBV, HSV
- Réactivation virale HHV6 +++
- 1ère description : *Descamps V et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. Br J Dermatol. 1997 137:605-8*
- Confirmée par de nombreux auteurs
- Réactivation HHV6 : critère diagnostique du DIHS au Japon depuis 2007

Y. Kano, T. Shiohara

K Hashimoto, M Toyahama

Critères diagnostiques

Groupe consensus japonais pour DIHS

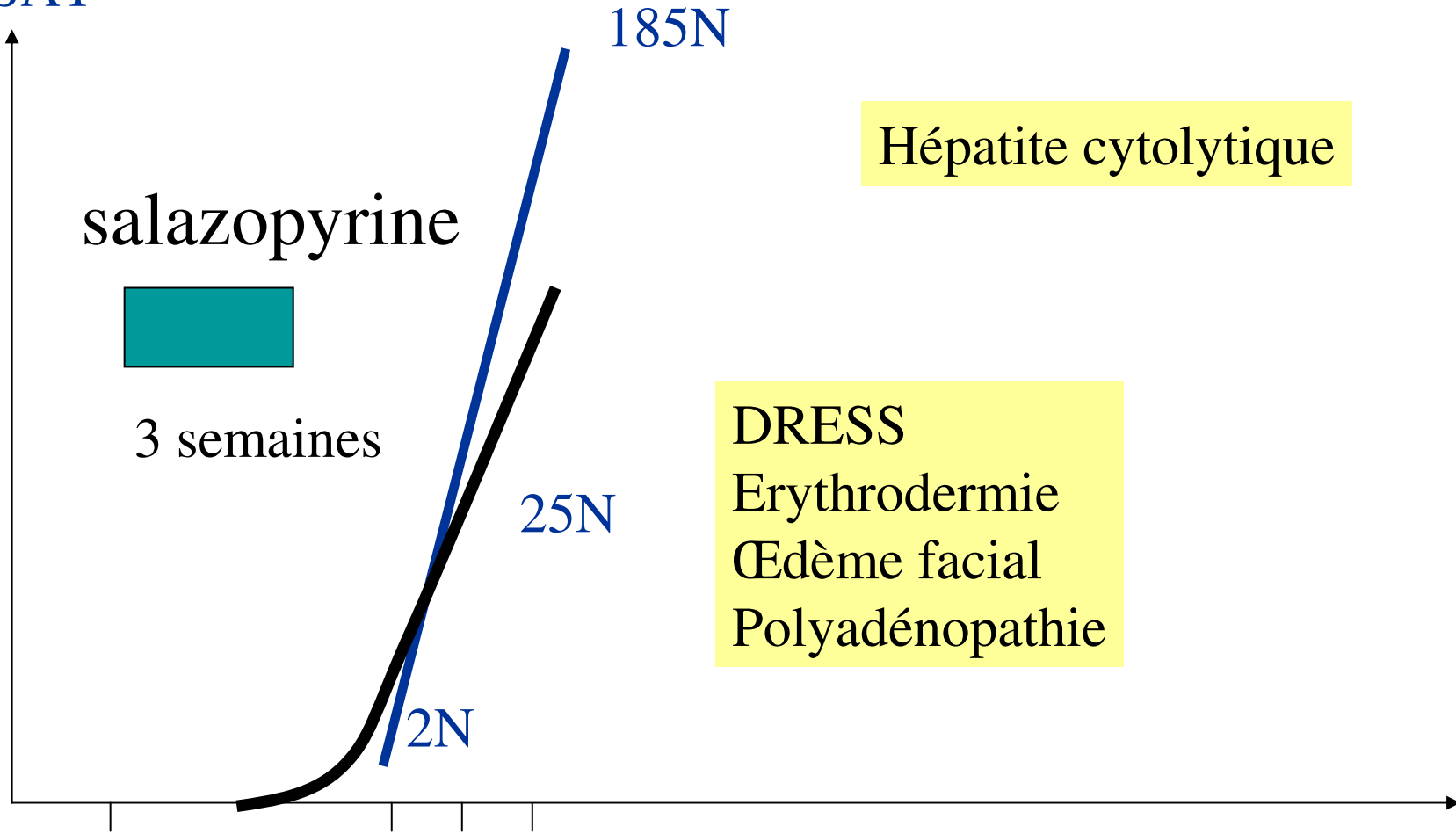
- 1 Rash maculopapuleux > 3 semaines après début d'un médicament à risque
 - 2 Évolution prolongée > 2 semaines après l'arrêt du médicament
 - 3 Fièvre > 38° C
 - 4 ALAT > 100 UI/L
 - 5 Anomalies leucocytaires :
 - > 11000 x 10⁶/L
 - Lymphocytes atypiques > 5%
 - Eosinophiles > 1500 x 10⁶/L
 - 6 Polyadénopathies
 - 7 Réactivation HHV6
- 7 critères : DIHS typique
 - 5 critères : DIHS atypique

Hépatite fulminante au cours d'un DRESS à la salazopyrine

- Femme de 30 ans
- Spondylarthrite ankylosante
- Début du traitement par salazopyrine : 1^{er} Octobre 2005 :
 - 2 cp/j pendant une semaine
 - puis 4 cp/j

Hépatite fulminante

DRESS
ASAT



1/10/05

J1 J5 J7

3/11 (hospitalisation)

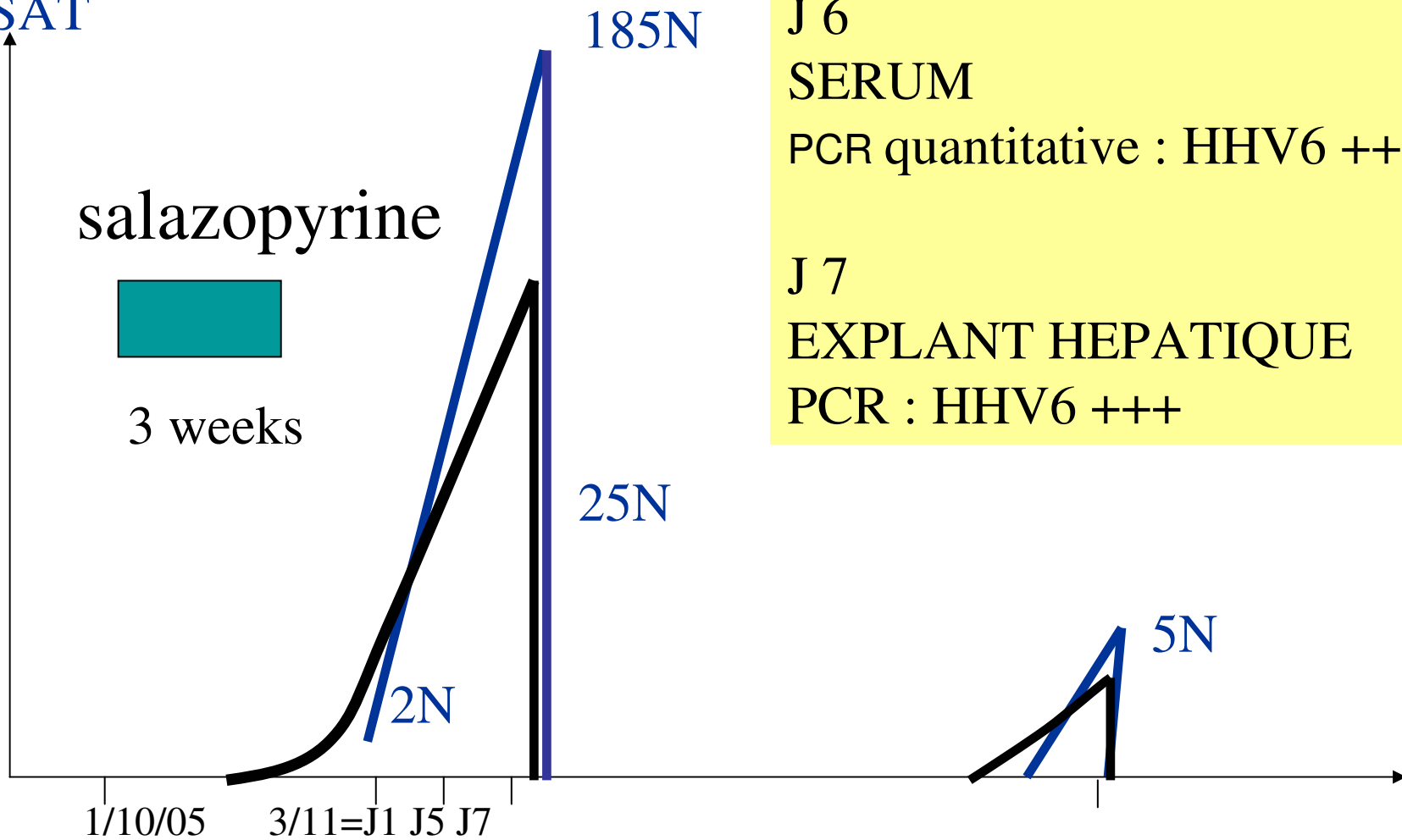
Hépatite fulminante : transplantation

DRESS
ASAT

salazopyrine



3 weeks



J 6

SERUM

PCR quantitative : HHV6 +++

J 7

EXPLANT HEPATIQUE

PCR : HHV6 +++

0

160

0

320

+++

2560

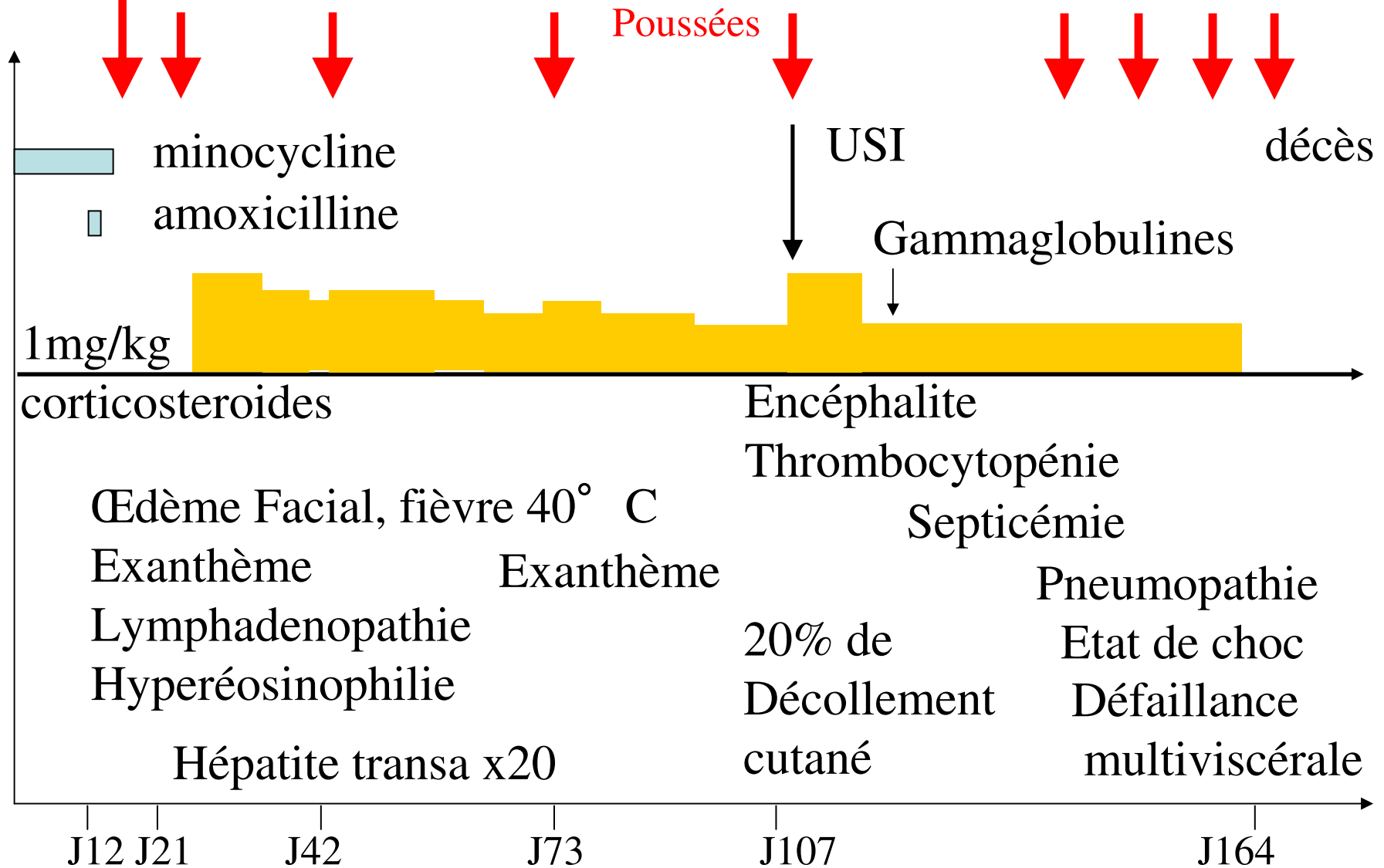
IgM anti HHV6

IgG anti HHV6

DRESS : une cause de défaillance multiviscérale imprévisible

- Jeune femme d'origine africaine de 15 ans
- Minocycline pour acné
- Pas d'allergie médicamenteuse antérieure
- 12 jours plus tard : pharyngite traitée par amoxicilline (probable première manifestation du DRESS)
- J16 : hospitalisation pour un DRESS typique

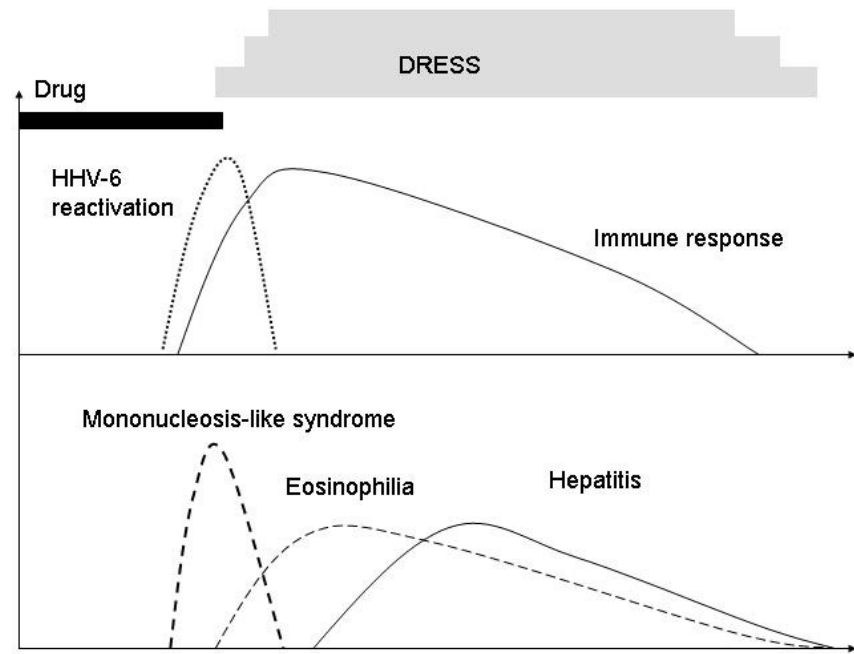
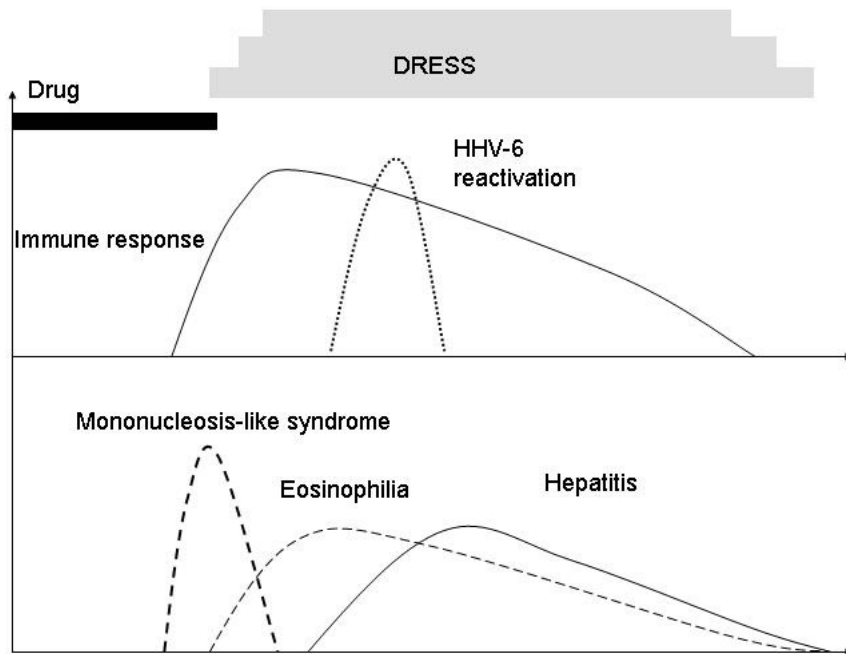
Evolution vers une défaillance multiviscérale



Sang : HHV6+

Sang : HHV6+
 LBA : CMV +

Débat actuel : séquence des événements



- Réactivation virale comme conséquence d'une allergie médicamenteuse

- Réactivation virale comme responsable des signes cliniques et biologiques :
 - infection virale
 - Réponse immune antivirale

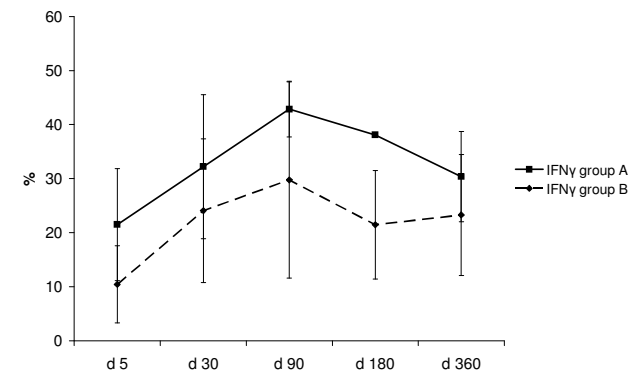
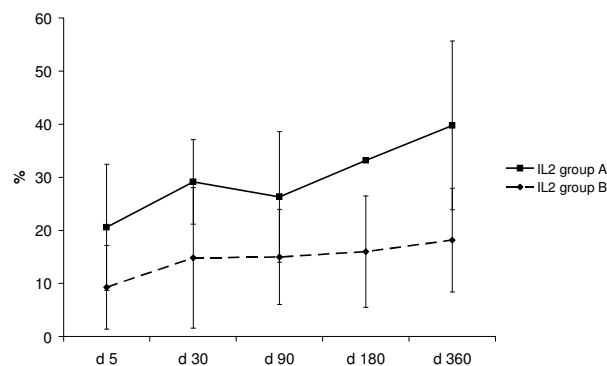
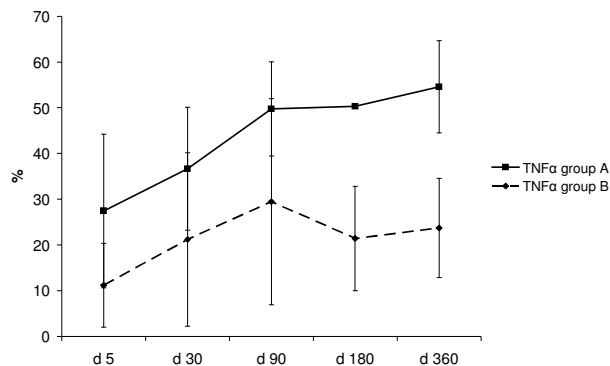
Etude française immunovirologique

(Immunologie : P Musette ; Virologie : S Ranger-Rogez, V Descamps)

- 40 patients
- Etude Immunologique (P Musette, P Joly) :
 - Etude des sous populations lymphocytaires T (marqueurs d'activation, apoptose, cytotoxicité, homing cutané)
 - Production cytokines (cytométrie)
 - Répertoire T (immunoscope)
- Etude virologique (V Descamps, S Ranger-Rogez) :
 - Herpesvirus (HHV6, CMV, EBV)
 - Sérologies, PCR quantitative
- Prélèvements Séquentiels : cellules mononucléées, sérum (J0, J15, J30, J90, J180)
- Test in vitro avec les médicaments

Résultats immunologiques

- Réponse immune lymphocytaire T, CD8+ activés (CD25+, CD69+, HLADR+), TH1
- Marqueurs de Homing cutané (CLA, CCR4)
- Marqueurs de cytotoxicité (FasL, perforine)
- Production de cytokines par lymphocytes CD8+ : TNF alpha, IL2, IFN g



Résultats virologiques

- Positivité précoce des PCR : HHV6 / EBV
 - Positivité à J0 (hospitalisation):
 - PCR HHV-6 positive : 13 cas
 - PCR EBV positive : 6 cas
 - Quand coréactivation EBV et HHV-6 :
 - 4 cas HHV-6 précède et/ou majoritaire sur EBV
 - 1 cas EBV précède et/ou majoritaire sur HHV-6
 - 2 cas HHV-6 et EBV contemporaines
- Réactivation HHV6/EBV : 63% des patients
- Atteinte viscérale avec PCR virale positive

Résultats

- Réponse immunitaire principalement antivirale (EBV) :
 - Étude par immunoscope (TCR Vbêta CD8+)
 - Etude de stimulation lymphocytaire (cibles EBV)
 - Clones présents dans les tissus (peau, foie, poumon)
- Réponse immunitaire dirigée contre les médicaments mineure

DRESS

- Un exemple de manifestations systémiques liées à des réactivations virales induites par des médicaments
- Cf tableau clinique d'autres situations d'immunodépression à l'origine de réactivations virales :
 - Immunodéprimés
 - Transplantés (moelle +++, organes,...)
 - Situation de stress (réanimation,...)

Réactivation HHV6 puis autres Herpesvirus

Transplantés

- 3 semaines après transplantation
- Discussion :
 - Immunosuppression favorise réactivation HHV-6
 - HHV-6 favorise GVH
 - GVH favorise HHV-6
- Corrélation à :
 - TNF alpha +++
 - IL-6 +++

DRESS

- 3 semaines après prise des médicaments à risque
- Discussion :
 - Médicament favorise la réactivation HHV-6
 - Immunomodulation
 - Action directe
 - Allergie médicamenteuse favorise la réactivation HHV-6

Fujita et al. J Infect. 2008.

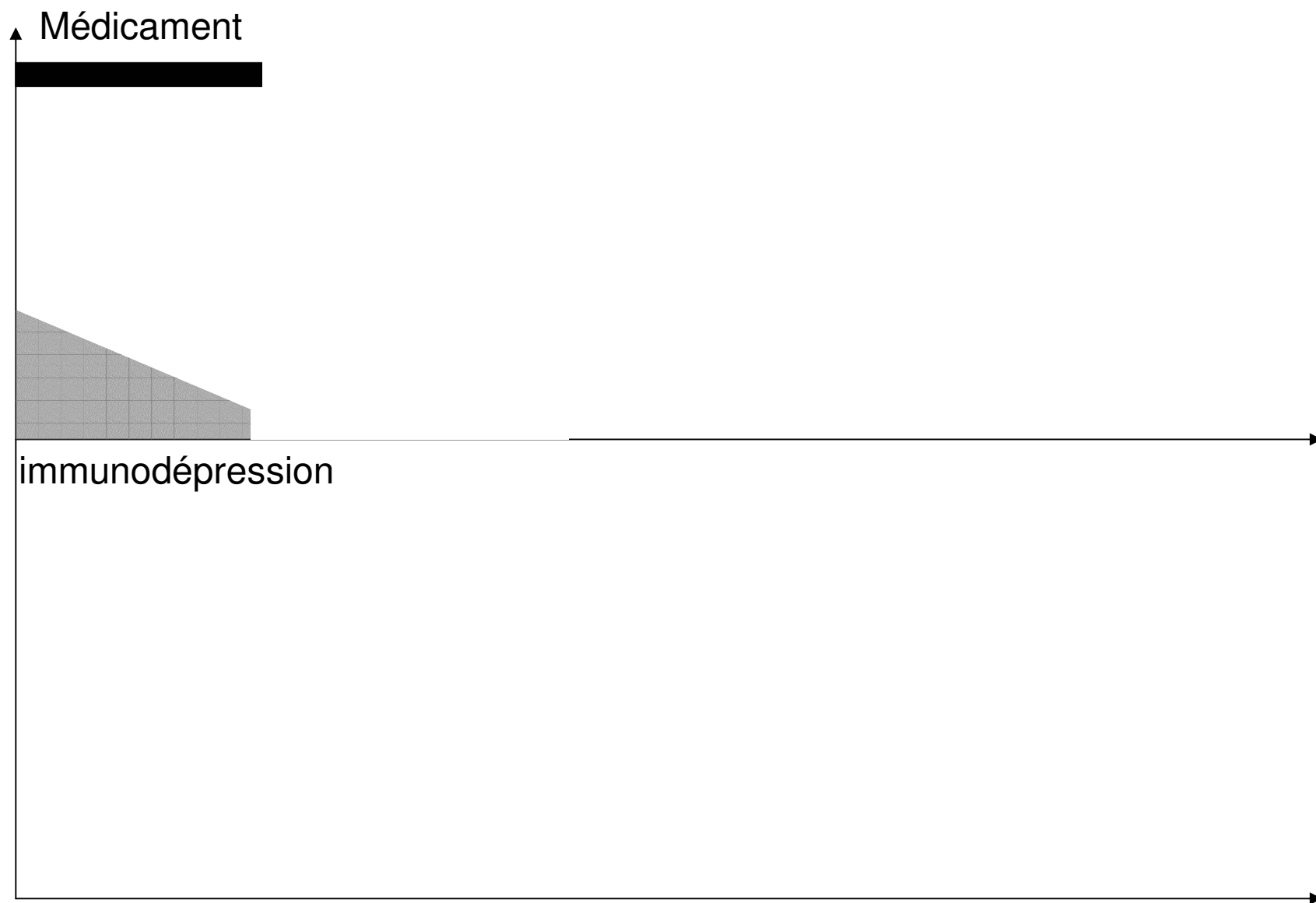
Elevated serum cytokine levels are associated with human herpesvirus 6 reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients.

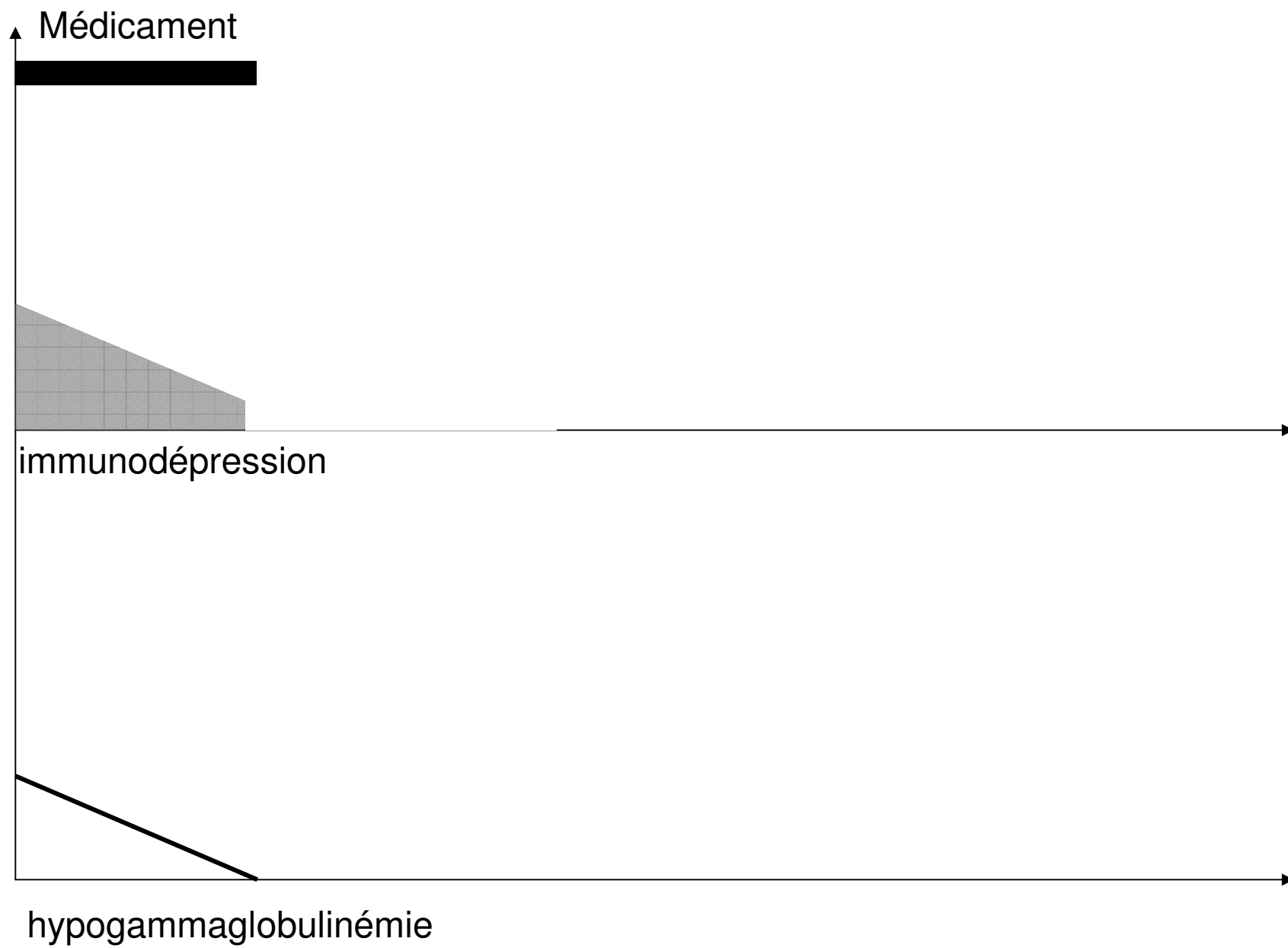
Médicament



?







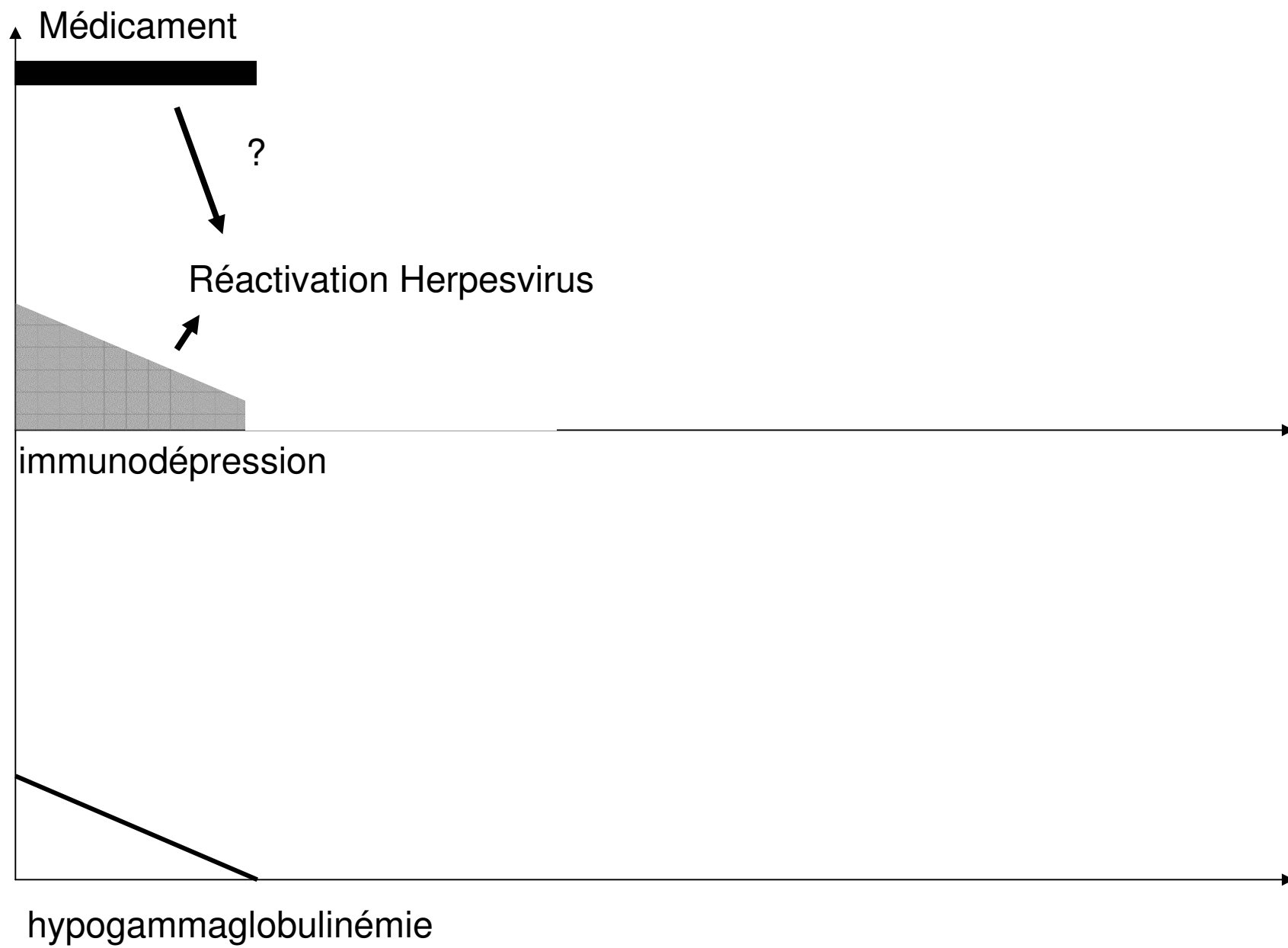
Hypogammaglobulinémie et DRESS

- Observée au début du DRESS
- Hypogammaglobulinémie déjà rapportée indépendamment du DRESS au cours des traitements par antiépileptiques
- Correction à l'arrêt des traitements

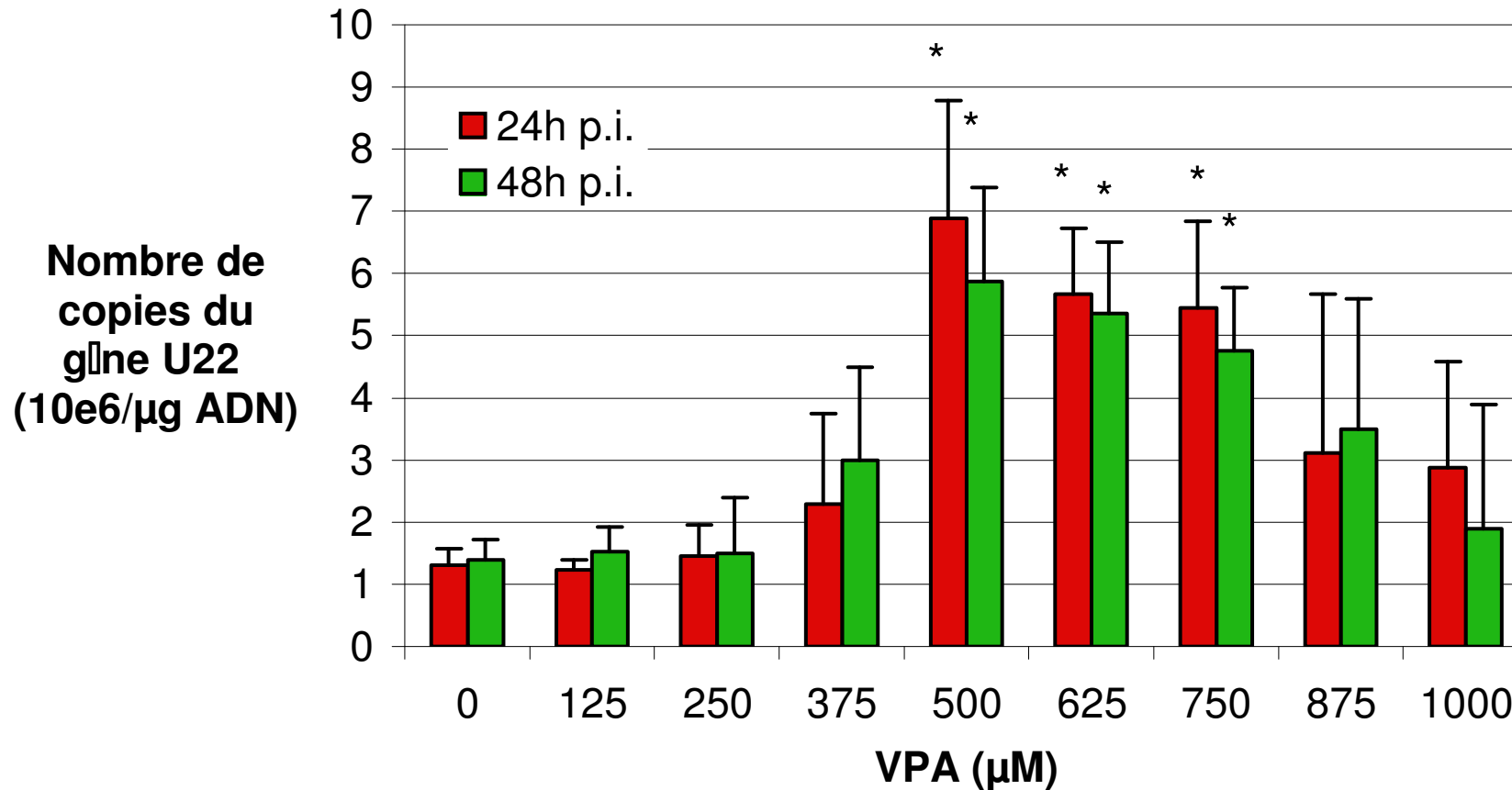
J Am Acad Dermatol. 2006;;55:727-8.

Eur J Dermatol. 2006;16:666-8





Augmentation de la réplication HHV-6 en présence de valproate de sodium



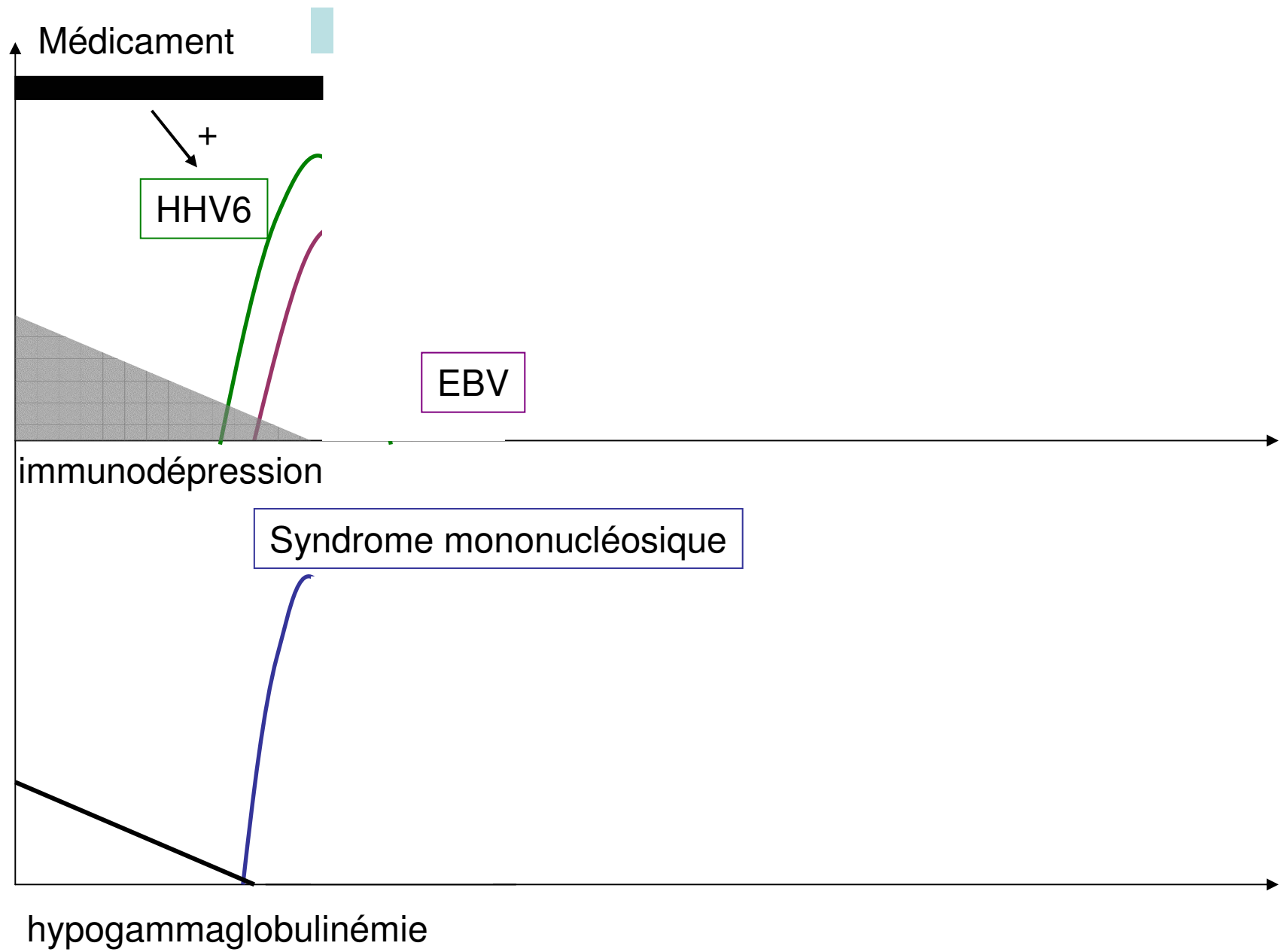
Interaction valproate de sodium et Herpesvirus

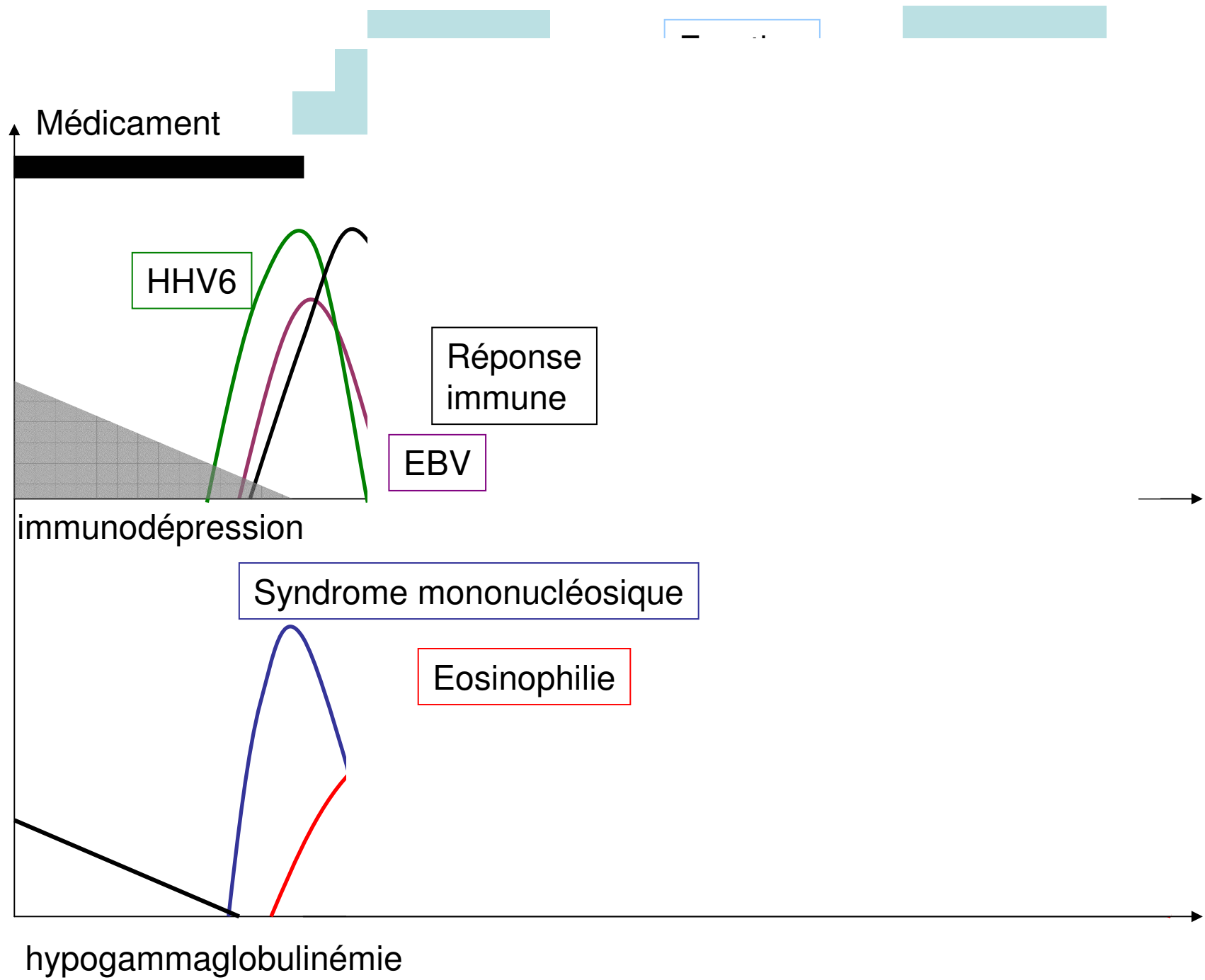
- Inhibition des histone désacétylases :
 - augmentation de la réplication (CMV)
 - Inhibition des antiviraux (CMV et ganciclovir, cidofovir et foscarnet)
 - Switch entre phase latente et phase lytique (EBV)

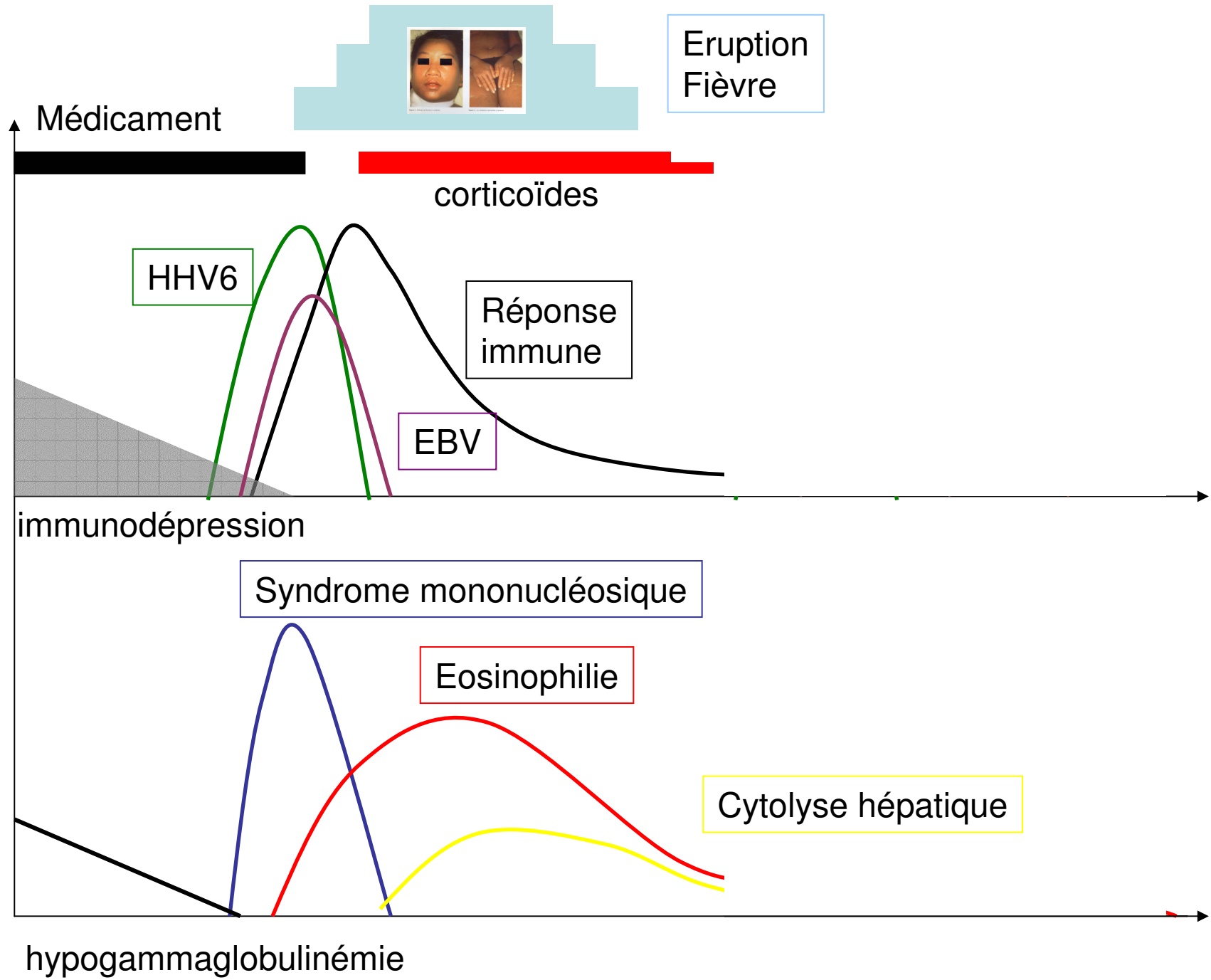
Kuntz-Simon G, Obert G. Sodium valproate, an anticonvulsant drug, stimulates human cytomegalovirus replication. *J Gen Virol.* 1995;76:1409-15.24.

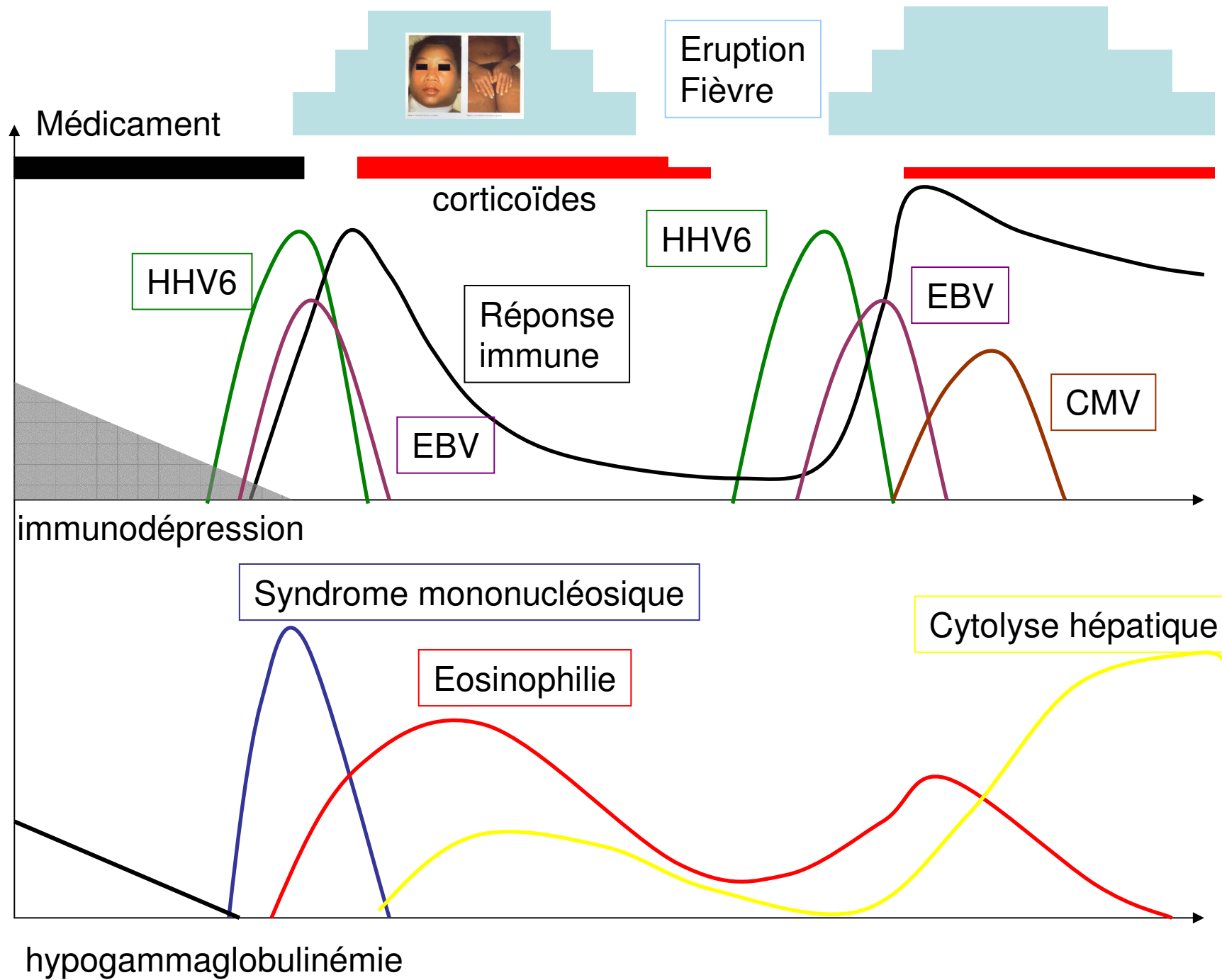
Michaelis M, Ha TA, Doerr HW, Cinatl J Jr. Valproic acid interferes with antiviral treatment in human cytomegalovirus-infected endothelial cells. *Cardiovasc Res.* 2008;77:544-50. 25.

Zhou J, Snyder AR, Lieberman PM. Epstein-Barr virus episome stability is coupled to a delay in replication timing. *J Virol.* 2009;83:2154-62.









Poussées évolutives et réactivation virale

- Etude rétrospective sur 12 ans des formes les plus sévères de DRESS : 15 cas
 - 3 décès, 12 transferts en USI
 - 6 cas sur 7 PCR HHV6 positive
 - Arch Dermatol 2009
- Etude rétrospective de 100 DIHS au Japon :
 - Association de la réactivation HHV6 avec les poussées évolutives et la sévérité des DRESS
 - Tohyama et al. Br J Dermatol 2007

En pratique

- Faire le diagnostic de DRESS
- Arrêter les médicaments imputables
- Si atteinte viscérale sévère:
 - PCR quantitatives virales (HHV-6, EBV, CMV) sur sang total
 - Corticothérapie générale
- Si mise en jeu du pronostic vital :
 - Association IGIV et corticothérapie générale
 - +/- antiviraux (ganciclovir)
- Actuellement étude DRESS 2 : IGIV sans corticoïde pour DRESS de sévérité moyenne
- Surveillance prolongée +++

Surveillance prolongée

- Poussées évolutives à distance de l'arrêt du médicament
- Apparition de manifestations d'auto-immunité :
 - Thyroïdite
 - Connectivite
 - GVH like

Br J Dermatol. 2007;156:1061-3.

Perspectives

- Terrain de susceptibilité génétique
 - HLA-B*5701 : hypersensibilité à l'abacavir
 - HLA-B*5801 : hypersensibilité à l'allopurinol

Restreints à certains groupes ethniques
- Test biologique simple pour évaluer le risque de DRESS avec les « médicaments à risque »
 - Réactivation virale en présence du médicament (in vitro) ?
 - Apparition d'une hypogammaglobulinémie ?

Conclusion

- DRESS : « Toxidermie » grave
 - Réaction systémique liée à la réponse immune dirigée contre les réactivations Herpesvirus (HHV6 +++, EBV, CMV, Herpes simplex)
 - Médicament induit une rupture d'équilibre entre virus / réponse immune sur terrain génétique prédisposé
 - Le DRESS n'est pas une « allergie médicamenteuse » classique
 - Situation exemplaire de phénomènes fréquents (réanimation, greffés, immunodéprimés)

Remerciements

Groupe Toxidermie de la SFD

A. Barbaud

Département de Virologie, Limoges

L. Mardivirin, S. Ranger-Rogez

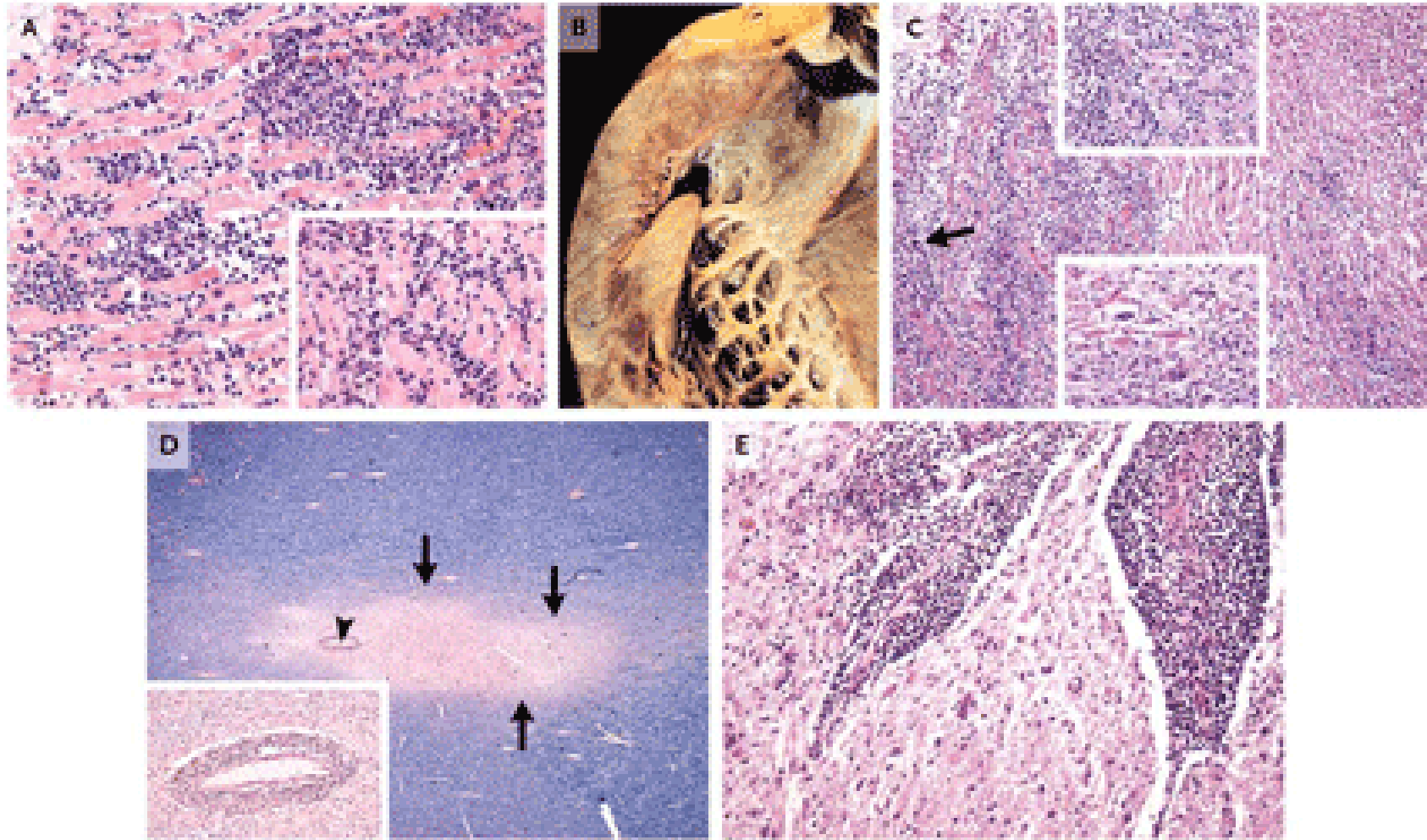
Département d'immunologie, Rouen

D. Picard, B. Janela, P. Musette

P. Joly

Case records 36-2007 NEJM

- Femme de 31 ans
- SEP
- Traitement par Modafinil 3 semaines auparavant
- DRESS (diagnostic a posteriori):
 - Asthénie, œdème facial
 - Adénopathies cervicales
 - température 38.9° C
 - tachycardie 120 /mn et troubles de la repolarisation
 - Eosinophilie et lymphocytes atypiques
- Administration ponctuelle de corticoïdes
- Puis aggravation : décès à J4 par myocardite



Anatomical Diagnosis

Acute necrotizing eosinophilic myocarditis associated with a systemic necrotizing inflammatory process also involving skeletal muscle, the liver, and the spinal cord, most consistent with a severe drug-induced hypersensitivity reaction.

Letter to the Editor

Case records 36-2007 NEJM

- « It would be of interest in this case to look for HHV-6 and HHV-7 reactivation in blood and cerebrospinal fluid samples and in heart tissue. An understanding of the role of HHV-6 in DRESS might be important in the management of this syndrome and might suggest the use of antiviral agents in addition to corticosteroids »

Descamps V et al. NEJM 2008

NEJM : Author answer

- « There is no solid evidence that these viruses play a causal role in either of these conditions, and their reactivation could simply be a consequence of immune activation. Therefore, although testing for the reactivation of HHV-6 and HHV-7 in the patient described in our report might be interesting, the significance of any positive findings would be unclear. »