



Journal Homepage: - [www.journalijar.com](http://www.journalijar.com)

## INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCED RESEARCH (IJAR)

Article DOI: 10.21474/IJAR01/10529

DOI URL: <http://dx.doi.org/10.21474/IJAR01/10529>



### RESEARCH ARTICLE

#### DRUG HYPERSENSITIVITY SYNDROME OR DRESS SYNDROME WITH ESCITALOPRAM: ABOUT A CASE

Madiha Anwar, Fouad Laboudi and Abderazzak Ouanass

Hôpital Universitaire Psychiatrique Arrazi - Salé, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat - Université Mohammed V – Rabat – Maroc.

#### Manuscript Info

##### Manuscript History

Received: 17 December 2019

Final Accepted: 20 January 2020

Published: February 2020

##### Key words:-

Hypersensitivity

Syndrome,

Escitalopram , Toxidermy

#### Abstract

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a rare skin hypersensitivity reaction but potentially fatal, characterised by a large cutaneous-mucosal rash, fever, haematological abnormalities including eosinophilia and/or atypical lymphocytosis and a disturbed liver balance. Although the term was coined in 1996 by Bocquet et al, it has been described for several decades earlier, in the 1930-1939 decade, associated with phenytoin and its re-marketing. It was subsequently linked etiologically to other aromatic anticonvulsants, in addition to antibiotics, antivirals, antidepressants, antihypertensives, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. Therapeutic management relies mainly on the rapid suspension of the responsible drug and the early introduction of corticosteroids. In severe cases refractory to corticosteroids, alternatives may be considered as: intravenous immunoglobulin, plasmapheresis, ciclosporine, cyclophosphamide, azathioprine, mycophenolate mofetil, and rituximab. Here we describe a very rare case of DRESS syndrome in a woman who received treatment with escitalopram for a characterized depressive disorder. According to the Regiscar rating system, our case could be classified in the DRESS category and healing was achieved through the administration of corticosteroid therapy. The evolution was favorable with complete disappearance of skin lesions and normalization of the liver balance after 3 months, and the patient was put on an antidepressant belonging to another therapeutic class.

Copy Right, IJAR, 2020,. All rights reserved.

#### Introduction:-

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) est une forme grave de toxidermie qui associe des manifestations cutanées et une atteinte systémique. Ce syndrome a été décrit au début des années trente suite à l'introduction de la phénytoïne chez les enfants. (1) Mais c'est seulement dans les années soixante que Bocquet et coll ont proposé le terme d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie afin de distinguer cette entité des autres toxidermies sans éosinophilie. (2)

Les effets cutanés indésirables des inhibiteurs sélectifs de recaptage de la sérotonine sont rares, mais la connaissance de ces réactions est importante. Différents bloqueurs de l'absorption de la sérotonine pourraient être impliqués dans

**Corresponding Author:- Madiha Anwar**

Address:- Hôpital Universitaire Psychiatrique Arrazi - Salé, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat - Université Mohammed V – Rabat – Maroc.

la même réaction allergique, ce qui suggère une réactivité croisée, même si ces médicaments ont des structures de chimie différentes. Il est conseillé de remplacer après la survenue d'un effet néfaste un médicament provenant de l'une des autres classes d'antidépresseurs.(3)

Le retard des symptômes, l'implication de plusieurs organismes et la mortalité importante font du syndrome DRESS un différentiel important à prendre en compte par les médecins. Un manque de sensibilisation peut entraîner un retard dans le diagnostic et le traitement des symptômes individuels avant le retrait de l'agent en cause. (4)

Ce cas clinique souligne l'importance de l'éducation des patients sur les complications cutanées graves associées au médicament et l'importance de la prise en charge précoce ainsi que la nécessité d'une évaluation constante de la sécurité et de la tolérance du traitement. Ainsi que Les médecins doivent être vigilants face aux complications cutanées sévères qui appartiennent à l'éventail des effets indésirables des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.

Nous rapportons dans cet article le cas d'une jeune femme ayant présenté un dress syndrome suite à la prise d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine: l'Escitalopram.

#### **Vignette clinique:**

Il s'agit de F.Z, âgée de 29 ans, célibataire issue d'un niveau socio- économique moyen ; père fonctionnaire et mère femme au foyer. C'est la 2<sup>ème</sup> d'une fratrie de 4. Elle travaille actuellement dans une pâtisserie. Le début du trouble semble remonter à l'âge de 25 suite à un choc émotionnel où la patiente serait devenue pendant plus d'un mois : triste anhédonique insomniaque isolé et refusant de rejoindre son travail. Avec verbalisation des idées d'auto dévalorisation et autodépréciation, ce qui aurait nécessité une consultation psychiatrique où le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé a été retenu selon les critères de DSM 5 (5).Elle ne présente aucun antécédent pathologique particulier.

La patiente a été mise sous Escitalopram 10mg/jour en monothérapie avec une légère amélioration. Après 4 semaines de traitement, elle a présenté une symptomatologie clinique faite de fièvre chiffrée à 40°, frisson, asthénie érythème du visage puis généralisé avec prurit, diarrhées et des vomissements. L'examen clinique a trouvé une distension abdominale sans hépatosplénomégalie et les aires ganglionnaires étaient libres. Un avis gastroentérologique a préconisé une fibroscopie digestive avec biopsie du duodénum qui a montré une discrète duodénite chronique et une gastrite chronique interstitiel antrale et fundique. Puis la patiente a été mise sous un traitement à base d'inhibiteurs de la pompe. Devant sa symptomatologie dermatologique elle a été adressée au service de dermatologie avec un tableau fait d'érythème du visage, un rash maculeux généralisé, une fine desquamation superficielle au niveau des plis axillaires sous mammaires, du cou et du pubis et une chéilite desquamative (Voir Figures 1 et 2). Un bilan a été demandé, ayant montré une anémie hypochrome microcytaire, des globules blancs à 5220/mm<sup>3</sup> et une éosinophilie 30/mm<sup>3</sup>. La bilirubine totale était à 76 (UI/l), les ASAT à 716(UI/l), les ALAT à 665(UI/l), les gammas GT à 987 (UI/l), les phosphatases alcalines à 151(UI/l). Le taux de prothrombine était de 34% et l'albuminémie de 32.

Le bilan rénal s'est révélé normal, la radiographie thoracique n'a pas objectivé d'anomalies, et l'échographie abdominale a trouvé un foie homogène de taille normale, la vésicule était à paroi épaissie 20mm alithiasique avec œdème sous muqueux. Les sérologies HIV et syphilitiques sont revenues négatives et les sérologies CMV-EBV note la présence d'AC IgG. Le diagnostic d'une hépatite médicamenteuse sévère fut posé et le médicament incriminé était l'Escitalopram, qui a été arrêté d'une façon définitive.

Une corticothérapie par voie générale était instaurée chez la patiente devant l'atteinte hépatique sévère et une surveillance biologique a été faite 2 à 3 fois par semaine. L'évolution était favorable avec disparition totale des lésions cutanées et normalisation du bilan hépatique au bout de 3mois (les gammas GT à 25 UI/l, les ASAT à 17UI/l, les ALAT à 29UI/l et les phosphatases alcalines à 85UI/l).

En parallèle la patiente a été mise sous un traitement antidépresseur Imipraminique avec une bonne amélioration clinique.



**Figure 1:** Lésions squameuses prurigineuses au niveau des bras et avant-bras Figure



**Figure 2:-** Lésions squameuses prurigineuses au niveau du cou et du visage.

### **Discussion:-**

Le terme « DRESS syndrome » a été utilisé pour la première fois en 1996 par Bocquet et al. Les symptômes surviennent après 2 à 6 semaines du début du traitement, dominés le plus souvent par les lésions cutanées et hépatiques. (2)

Les réactions indésirables aux médicaments sont classées comme simples ou complexes. Dans ce dernier groupe, la réaction de médicaments présentant une éosinophilie et des symptômes systémiques est une entité rare, grave et menaçant le pronostic.(6)

De nombreux médicaments ont été impliqués, la carbamazépine et l'allopurinol étant les plus courants.(4)

Parmi les autres groupes de médicaments, un rôle significatif a été attribué aux antidépresseurs (antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine), aux sulfamides, aux anti-inflammatoires, aux

antiviraux, aux inhibiteurs de l'ECA et aux  $\beta$ -bloquants. L'incidence de ce syndrome varie de 1/1 000 à 1/10 000 par ce qui est plus fréquent que le SJS (Stevens-Johnson syndrome). (7)

En 2001, certaines publications décrivaient l'apparition d'un syndrome d'hypersensibilité avec des symptômes systématiques après le citalopram, la fluoxétine et l'amitriptyline. Dans la même année, une publication a décrit la survenue d'un syndrome DRESS avec de rares complications dans le système respiratoire après l'introduction de la clomipramine (8)

Les réactions cutanées causées par les médicaments psychotropes sont deux fois plus fréquentes que celles causées par d'autres médicaments. (8)

La majorité des patients présentant le DRESS syndrome ne sont initialement pas correctement diagnostiqués(9)

Les médicaments en vente libre, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, peuvent souvent masquer le véritable facteur de complications cutanées. De telles réactions cutanées induites par des médicaments peuvent également apparaître avec d'autres maladies constitutionnelles ou infectieuses( le lupus érythémateux induit par les médicaments, la mononucléose, la maladie de Kawasaki, le SJS, la nécrolyse épidermique toxique, la rougeole, le pseudolymphome, la lymphadénopathie immunoblastique, la réaction de type maladie sérique et Staphylococcal toxiquesyndrome de choc) ou des facteurs environnementaux comme le tabagisme ou l'abus d'alcool. (7)

Il existe néanmoins plusieurs consensus sur les critères diagnostiques de DRESS syndrome proposés par certains auteurs. (10,11)

En tenant compte de critères de Kardaun (Tableau 1), la patiente présente 3 critères positifs ; l'hyper-éosinophilie, fièvre à 38.5°, et le rash aigu. Selon les critères du groupe japonais (Tableau 2), la patiente présente 5 critères, l'exanthème maculopapuleux > 3 semaines, les manifestations cliniques persistantes plus de 2 semaines, Troubles de la fonction hépatique, l'hyper-éosinophilie et la fièvre. (10)

Le mécanisme pathogène de DRESS n'a pas encore été complètement identifié, mais il est dit que les symptômes induits par le médicament sont liés au dysfonctionnement du cytochrome P 450 et aux métabolites biologiquement réactifs des médicaments présents dans le sang. Une autre raison est la possibilité de réactivation de certains virus dans l'issue du DIHS Drug-induced hypersensitivity syndrome, principalement les virus HHV-6 et HHV-7, EBV, CMV. (7)

La prise en charge du DRESS, en dehors de l'arrêt du médicament incriminé, n'est pas bien codifiée.

La première étape consiste à l'arrêt du médicament incriminé. Ainsi que l'arrêt de tous les traitements qui ne sont pas nécessaires. La sévérité de l'atteinte systémique est un élément d'orientation clinique. Elle dépendra des éléments clinico-biologiques et évolutifs d'où la nécessité d'effectuer un bilan afin d'évaluer l'atteinte des organes cible.(14)

Le DRESS justifie une surveillance prolongée qui repose sur un contrôle des examens biologiques deux fois par semaine jusqu'à un mois après la normalisation des signes clinico-biologiques, puis une fois par semaine pendant trois mois, voire plus selon l'évolution. Une vigilance particulière s'impose lors de l'introduction de nouveaux traitements. Des réactions croisées sont possibles entre des molécules de nature biochimique non apparentée, illustrant la singularité des mécanismes pathogéniques du DRESS en comparaison des autres toxidermies (13)

En l'absence d'atteinte d'organes viscéraux, un traitement par des dermocorticoïdes seuls peut être envisagé, une corticothérapie systémique à raison de (1-1,5 mg/kg/jour) est le traitement de choix. En cas d'une complication vitale (hépatite sévère, hémophagocytose avec insuffisance médullaire, etc.) ou en l'absence de réponse aux corticoïdes, un traitement par des immunoglobulines intraveineuses en association avec une corticothérapie peut être discuté(14)

La corticothérapie doit être continuée jusqu'au contrôle du syndrome DRESS. Dans l'expérience un effet rebond lors de son sevrage avec est souvent décrits, parfois, une récurrence de l'éruption cutanée et de l'éosinophilie sanguine peuvent survenir. Dans ce cas, la corticothérapie générale doit être poursuivie avec un schéma dégressif sur

plusieurs mois. Un suivi régulier des atteintes viscérales est indispensable et une répétition de la virémie pour le HHV-6 peut se révéler utile(15)

Différents bloqueurs de l'absorption de sérotonine pourraient être impliqués dans la même réaction allergique, suggérant une réactivité croisée, bien que ces médicaments aient des structures chimiques différentes. Il est conseillé de remplacer après un effet indésirable un médicament de l'une des autres classes d'antidépresseurs. (8)

Le diagnostic de DRESS doit être déclaré à la pharmacovigilance.

### Conclusion:-

Il semble que l'individualisation de la pharmacothérapie soit cruciale, ainsi que l'évaluation régulière de la sécurité et de la tolérance du traitement. De plus, le patient doit être conscient des symptômes, qui peuvent être un signe d'hypersensibilité à un médicament spécifique, car les complications cutanées graves font partie du spectre de ses effets indésirables, d'où l'intérêt d'une psychoéducation adéquate.

Le diagnostic du DRESS syndrome doit être évoqué devant un tableau associant une éruption fébrile et des signes systémiques faisant suite à une prise médicamenteuse. La précocité du diagnostic est fondamentale impose l'arrêt définitif du médicament suspect, et permet de prévenir des complications ultérieures qui peuvent être irréversibles voire mettre en jeu le pronostic vital.

### Annexes:-

**Tableau 1:-** Critères RegiSCAR d'inclusion de DRESS syndrome.

Hospitalisation	
Suspicion de lien entre la réaction et un médicament	Adénopathie dans au moins 2 sites distincts*
Rash aigu*	Anomalies de la formule sanguine (lymphopénie ou lymphocytose*, éosinophilie*, thrombocytopenie*)
Fièvre > 38 °C*	Trois critères sur les quatre marqués d'une étoile sont nécessaires pour poser le diagnostic

**Tableau 2:-** Critères du groupe japonais de consensus du Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS) ou DRESS syndrome.

Rash maculopapuleux apparaissant plus de 3 semaines après le début du traitement médicamenteux incriminé
Persistance des symptômes 2 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux incriminé
Fièvre > 38 °C
Troubles de la fonction hépatique (ALAT > 100 U/L)
Anomalies leucocytaires :
Hyperleucocytose (> 11×10 <sup>9</sup> /L)
Lymphocytes atypiques (> 5 %)
Hyperéosinophilie (> 1,5× 10 <sup>9</sup> /L)
Lymphadénopathie
Réactivation HHV-6
Sept critères présents = DiHS typique. Cinq premiers critères présents = DiHS atypique

### Bibliographie:-

1. P Cacoub P Musette V Descamps TheDRESS syndrome : A literature review. Am J Med 2011 (124)[Medline]
2. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS) Semin Cutan Med Surg. 1996;15(4):250–7. [PubMed]
3. Richard MA1, Fiszenson F, Jreissati M, Jean Pastor MJ, Grob JJ.[Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy : 2 cases]. Ann Dermatol Venereol. 2001 Jun-Jul; 128 (6-7): 759-61. [PubMed]
4. Obadah Aqtash, Elise Anderson, Ryan Carroll, Adeeb Elhamdani, Eva Tackett, Brent A Thornhill, Aman Naim Ajmeri Int J .Un cas unique de syndrome DRESS induit par le ténofovir associé à la langue de Raynaud Gen Med. 2019; 12: 381–385. Publié en ligne 2019 octobre 23. doi: 10.2147 / IJGM.S21551

5. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.
6. Arellano J 1 , Vargas P 2 , Martínez C 3 , Chahuan M 3 , Corredoira Y 4 Vital Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms or DRESS syndrome.Report of one case Rev Med Chil. 2019;147(1):114-118. doi: 10.4067/S0034-98872019000100114
7. Marta Herstowska, 1 Olivia Komorowska,2 Wiesław J. Cubała,1 Katarzyna Jakuszkowiak-Wojten,1Maria Gałuszko-Węgielnik,1 and Jerzy Landowski1(Severe skin complications in patients treated with antidepressants: a literature review) Published online 2014 Apr 22 [PubMed]
8. Richard MA, Fiszenson F, Jreissati M, et al. Cutaneous adverse effects during selective serotonin reuptake inhibitors therapy: 2 cases. Ann Dermatol Venereol. 2001;128:759–61. [PubMed]
9. Pichler WJ, Wendland T, Hausmann O, Schnyder B, Fricker M, Pichler C, Helbling A. Syndrome DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms): une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue. Forum Med Suisse. 2011;11(48):879–84. [Google Scholar]
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davi-dovici BB, Mockenhaupt M, Roujeau JC. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol. 2007;156(3):609–11. [PubMed] [Google Scholar]
11. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol. 2007;156(5):1045–92. [PubMed] [Google Scholar]
12. Siham Jridi, Rajae Azzeddine, Jamal Eddine Bourkadi Le DRESS syndrome secondaire aux antituberculeux: à propos d'un cas. Pan Afr Med J. 2017; 27: 37. French. Publication en ligne 2017 mai 11. DOI : 10.11604/pamj.2017.27.37.11663
13. Chebbi W, Souissi J, Chelli J, Larbi F, Zantour B, Habib Sfar M. [DRESS syndrome: report of three cases]. Pan Afr Med J. 2014 Oct 17;19:166. doi: 10.11604/pamj.2014.19.166.4648. eCollection 2014 [PubMed]
14. Descamps S. Ranger-Rogez DRESS syndrome. Joint Bone Spine 2014
15. Z Husain BY Reddy RA. Schwartz DRESS syndrome : Part II. Management and therapeutics. J Am Acad Dermatol 2013.