

Syndrome DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)

Drs YASSAMAN ALIPOUR TEHRANY^a, EMMANUEL LAFFITTE^b, OLIVIER GROSGURIN^a et DAVID SPOERL^c

Rev Med Suisse 2016; 12: 684-90

Les toxidermies sont des effets indésirables médicamenteux qui peuvent être potentiellement graves. Les formes sévères sont la pustulose exanthématique aiguë généralisée (*Acute generalized exanthematous pustulosis*: AGEP), le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*: DRESS), le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et le syndrome de Lyell (synonyme: *toxic epidermal necrolysis*: TEN).

Dans cet article, nous nous focalisons sur le syndrome DRESS, qui a un taux de mortalité estimé à 10%. Ceci implique la nécessité d'identifier rapidement et d'interrompre le médicament en cause ainsi que de débiter un traitement si nécessaire.

Dans cette perspective, cet article présente les manifestations cliniques, la physiopathologie, les médicaments incriminés et les traitements proposés du syndrome DRESS.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

Cutaneous drug eruptions are delayed type hypersensitivity reactions that can be potentially life threatening. Severe cutaneous adverse reactions encompass the acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), the Stevens-Johnson syndrome (SJS) and the toxic epidermal necrolysis (TEN, synonym: Lyell syndrome).

In this article, we focus on the DRESS syndrome, which associates skin eruption and systemic symptoms. Its mortality rate is estimated at 10%. Therefore early diagnosis and the interruption of the culprit drug are crucial.

In this review, we discuss the physiopathology, the most common eliciting drugs, the diagnostic criteria and the proposed treatments of DRESS.

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.^{1,2} Ce syndrome a été décrit au début des années trente suite à l'introduction de la phénytoïne chez les enfants.³ Mais c'est seulement dans les années nonante que Bocquet et coll.⁴ ont proposé le terme d'hypersensibilité médicamenteuse systémique avec éosinophilie afin de distinguer cette entité des autres toxidermies

sans éosinophilie. Un groupe de consensus japonais a par la suite proposé le terme de *drug induced hypersensitivity syndrome* (DIHS).⁵ Actuellement, les deux termes (DRESS et DIHS) sont utilisés et sont synonymes.

L'incidence du syndrome DRESS est entre 1/1000 et 1/10000 expositions médicamenteuses.² Néanmoins, elle peut varier selon le médicament et atteindre, par exemple, pour la lamotrigine jusqu'à 1/300 patients traités.⁶ En Suisse, il y a environ 150-200 cas par an.⁷ Cet article parcourt la physiopathologie, les manifestations cliniques et la prise en charge actuelle de ce syndrome.

PHYSIOPATHOLOGIE

La pathogenèse du syndrome DRESS est encore très controversée. Une réaction d'hypersensibilité médiée par les lymphocytes T (LT) avec sécrétions des cytokines est en partie responsable du tableau clinique.⁷ Dans la phase précoce du syndrome DRESS, des taux élevés d'interleukine 5 (IL-5) plasmatiques sécrétée par les LT ont pu être mis en évidence, pouvant expliquer l'éosinophilie observée.⁸

D'autres mécanismes impliqués dans la pathogenèse du DRESS ont été également proposés sur la base d'observations diverses.^{2,9} Picard et coll.¹⁰ ont montré dans une étude prospective sur 40 cas que 76% des patients présentaient une réactivation des virus du groupe herpès comme le virus Epstein-Barr (EBV), l'herpèsvirus 6 (HHV-6), ou l'herpèsvirus 7 (HHV-7). La réactivation de l'HHV-6 semble être spécifique du syndrome DRESS, n'étant pas détectable dans d'autres formes sévères de toxidermie.¹¹ La réactivation virale survient précocement au cours du syndrome DRESS, typiquement après 2-3 semaines du début des symptômes.⁵ Les LT CD8+ dirigés contre l'EBV, producteurs de TNF α et IFN-gamma, ont été mis en évidence dans le sang et les tissus atteints (foie, poumon et peau). Le nombre de LT CD8+ était d'ailleurs plus élevé chez les patients avec une atteinte systémique sévère.¹⁰ La réplication de l'EBV dans les lymphocytes B des patients atteints a pu être induite non seulement par le médicament responsable, mais également par d'autres auxquels le patient n'avait jamais été exposé, et qui n'avaient pas de similarité moléculaire pouvant expliquer une réaction croisée.¹⁰ Ces résultats suggèrent que certains médicaments peuvent induire la réactivation virale et la présentation des épitopes de l'EBV chez les sujets prédisposés même en l'absence d'une sensibilisation. Dans ce même sens, Mardivirin et coll.¹² ont pu montrer que la répllication in vitro de l'HHV-6 est induite en présence des taux thérapeutiques de carbamazépine et de valproate de sodium. Michaelis et coll.¹³ ont pu également démontrer que le val-

^aService de médecine interne générale, ^bService de dermatologie et de vénéréologie,

^cService d'immunologie et d'allergologie, Département des spécialités de médecine, HUG, 1211 Genève 14

yasaman.alipourtehrany@hcuge.ch | emmanuel.laffitte@hcuge.ch
olivier.grosgurin@hcuge.ch | david.spoerl@hcuge.ch

TABLEAU 1		Liste non exhaustive des médicaments incriminables dans le syndrome DRESS^{7,9,19}
Catégorie des médicaments		
Anticonvulsants		<ul style="list-style-type: none"> • Carbamazépine • Phénytoïne • Phénobarbital • Lamotrigine • Zonisamide
Antimicrobiens		<ul style="list-style-type: none"> • Dapsone • Sulfaméthoxazole • Minocycline • Vancomycine • Lévofloxacine
Antiviraux		<ul style="list-style-type: none"> • Abacavir • Névirapine
AINS		<ul style="list-style-type: none"> • Célécoxib • Ibuprofène
Antihypertenseur		<ul style="list-style-type: none"> • Captopril
Biologiques		<ul style="list-style-type: none"> • Efalizumab
Autres		<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol • Sulfasalazine • Imatinib

proate de sodium, un inhibiteur de la désacétylase des histones, induit une augmentation de la réplication du cytomégalo virus (CMV).¹⁰

Une prédisposition génétique semble donc jouer un rôle important dans la pathogenèse du syndrome DRESS. Ceci pourrait expliquer en partie son incidence plus importante dans les pays asiatiques.⁹ Par ailleurs, des associations entre le complexe majeur d'histocompatibilité (HLA) et le syndrome de DRESS ont été observées. Par exemple, l'HLA-B*57:01 est associé au syndrome DRESS à l'abacavir et l'HLA-B*58:01 au syndrome DRESS à l'allopurinol chez les Chinois.⁹ Une fréquence élevée de l'HLA-B*58:01 a été également observée chez les patients portugais atteints du syndrome DRESS induit par l'allopurinol.¹⁴ De même, l'allèle HLA-B*13:01 est associé au syndrome DRESS induit par la sulfasalazine chez la population chinoise¹⁵ et l'HLA-A*31:01 est fortement associé au syndrome DRESS induit par carbamazépine en Europe et en Chine.¹⁶

FIG 1 Syndrome DRESS à l'allopurinol

A: Œdème du visage; B: Eruption érythémateuse maculaire évoluant vers une érythrodermie.

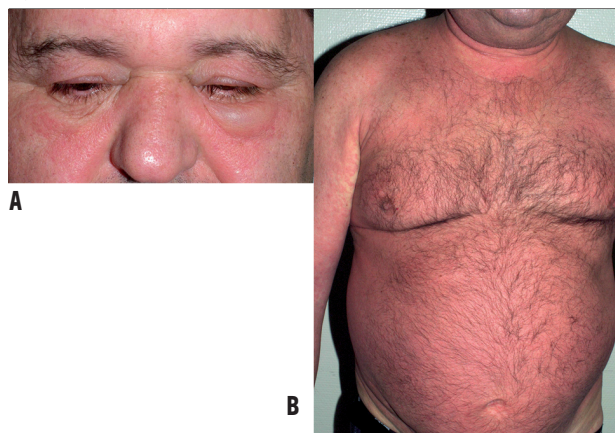
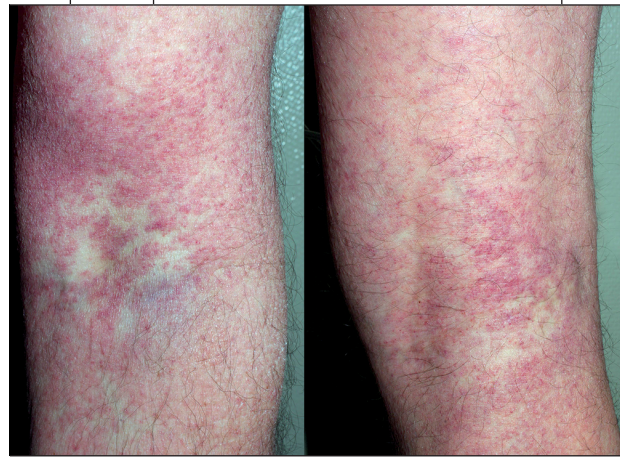


FIG 2 Lésions purpuriques dans le syndrome de DRESS



Pour finir, un autre phénomène observé dans le syndrome DRESS est la prolifération des cellules T régulatrices (Treg) tolérogéniques dans la phase aiguë de la maladie, un phénomène qui n'est pas présent dans les autres toxidermies sévères comme le TEN (*toxic epidermal necrolysis*).¹⁷ L'augmentation des Treg, en particulier au niveau cutané, pourrait expliquer l'atteinte cutanée discrète dans le DRESS comparé aux autres formes sévères de toxidermie.¹⁷ Le rôle exact des Treg dans la pathogenèse de syndrome DRESS reste cependant peu clair. Certains auteurs évoquent même un rôle de l'infection HHV-6 des cellules Treg dans la pathogenèse du syndrome DRESS.¹⁸ Après une prolifération initiale, les Treg semblent perdre progressivement leur fonction, ce qui pourrait éventuellement expliquer l'augmentation du risque de phénomènes d'auto-immunité constatés suite à un syndrome DRESS.¹⁷

MÉDICAMENTS IMPUTABLES

Les antiépileptiques aromatiques, notamment la phénytoïne, la carbamazépine et le phénobarbital ainsi que les sulfamides sont les médicaments les plus impliqués dans le syndrome DRESS.^{7,9,19} L'allopurinol est aussi souvent à l'origine du syndrome DRESS et une certaine dose dépendance a été observée. En analogie à d'autres toxidermies sévères, la dose de 100 mg/jour d'allopurinol semble rarement être suffisante pour déclencher un syndrome DRESS par rapport à la dose de 300 mg chez les sujets avec une fonction rénale conservée.¹⁴ Plus de 50 médicaments ont été associés au syndrome DRESS. Le **tableau 1** montre une liste non exhaustive des médicaments incriminables.

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES

Les symptômes apparaissent souvent deux à six semaines après l'introduction du médicament responsable et plus rapidement en cas de réintroduction.^{2,19} Les médicaments pris pendant plus de trois mois avant le début des symptômes sont rarement impliqués. Un intervalle plus court a été décrit en particulier pour les quinolones qui pourraient déclencher un syndrome DRESS déjà après 48 heures de traitement.²⁰

TABLEAU 2		Associations observées entre certains médicaments et l'atteinte d'un organe spécifique dans le syndrome DRESS^{7,9,19,21}	
Localisation de l'atteinte	Types d'atteinte d'organe	Médicaments	
Hépatique	<ul style="list-style-type: none"> • Hépatite • Hépatite fulminante avec insuffisance hépatocellulaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Dapsone • Minocycline • Phénytoïne 	
Rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Néphrite interstitielle 	<ul style="list-style-type: none"> • Allopurinol 	
Pulmonaire	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumopathie interstitielle/syndrome de détresse respiratoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline • Abacavir 	
Cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Myocardite éosinophilique 	<ul style="list-style-type: none"> • Minocycline 	
Hématologique	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome d'activation macrophagique (SAM) 	-	
Endocrinologique	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) • Thyroïdite ou Euthyroid sick syndrome • Diabète de type 1 	-	
Digestive	<ul style="list-style-type: none"> • Pancréatite • Colite 	-	
Neurologique	<ul style="list-style-type: none"> • Méningo-encéphalite 	-	

Le tableau clinique initial peut mimer une infection virale avec la fièvre élevée, des malaises, une polyadénopathie, un exanthème maculeux et souvent un œdème du visage (**figure 1A**).^{7,9,19} L'atteinte cutanée est présente dans la majorité des cas de syndrome DRESS. Il s'agit d'une éruption érythémateuse maculaire souvent prurigineuse qui évolue fréquemment vers une érythrodermie (**figure 1B**). D'autres types d'atteintes cutanées sont également décrits comme des lésions pustuleuses, un purpura (**figure 2**) et plus rarement des lésions vésiculobulleuses.^{9,19} L'atteinte de muqueuse peut être présente et touche principalement la cavité buccale et le pharynx (éruption buccale et pharyngite).^{9,19} L'atteinte viscérale la plus fréquemment observée est hépatique sous forme d'une nécrose hépatocellulaire.¹⁹ Toutefois, en fonction du médicament incriminé, d'autres atteintes d'organes sont observées (**tableau 2** et **3**) et peuvent survenir conjointement, conduisant parfois à une défaillance multiviscérale.^{7,9,19,21}

Le bilan biologique montre une leucocytose avec des lymphocytes atypiques. Une éosinophilie est présente dans 70% des cas.²² Elle est souvent absente les deux premières semaines¹⁹ et est moins prononcée avec certains médicaments comme la lamotrigine et l'abacavir.^{21,22}

Le taux de mortalité est estimé à environ 8-11%.^{2,23} Celui-ci est le plus souvent secondaire à l'hépatite fulminante.^{7,9} Dans les autres cas, l'évolution clinique est lente et les symptômes persistent plusieurs semaines malgré l'arrêt du médicament incriminé.¹⁹

Plusieurs critères diagnostiques et de validation ont été développés et peuvent aider dans le diagnostic de syndrome DRESS. Le **tableau 4** montre les critères de validation selon le groupe RegiSCAR, qui permettent de classer le syndrome DRESS comme certain, probable, possible ou exclu.²³ Le **tableau 5** montre les critères diagnostiques du DIHS du groupe japonais de consensus.²⁴

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Le **tableau 6** montre la liste des examens biologiques à réaliser en cas de suspicion de syndrome DRESS. Le but de ce bilan est de confirmer le diagnostic, d'exclure les diagnostics différentiels, d'évaluer la sévérité de l'atteinte systémique et de suivre l'évolution.⁹ La biopsie cutanée est souvent nécessaire pour exclure d'autres diagnostics, mais ne permet pas d'affirmer

TABLEAU 3 Manifestations en fonction du médicament

Les valeurs sont une moyenne des données cliniques et biologiques des cas rapportés dans la base de données pharmacovigilance française et des données dans la littérature en %.²¹

Médicaments	Fièvre	Eruption	Adénopathie	Foie	Eosinophilie	Poumon	Rein
Carbamazépine	74,5	92	75	69,5	72,5	15	8,5
Phénytoïne	70	98,5	17,5	65	79	9	9
Phénobarbital	90	90	22,5	77,5	87,5	6	0
Lamotrigine	100	100	19	46,5	10,5	7	20,5
Allopurinol	59	94,5	5	75	61	0	63,5
Minocycline	97	94	80,5	75	66,5	22	17
Névirapine	71	86,5	10	82	78	16,5	2
Abacavir	79,5	89	2	9	4,5	38	18

TABLEAU 4 Critères de validation du groupe RegiSCAR

Score final <2, exclu; score final 2-3, possible; score final 4-5, probable; score final >5, certain.²³
 U: non connu; VHA: virus de l'hépatite A; VHB: virus de l'hépatite B; VHC: virus de l'hépatite C. *Après exclusion de tout autre diagnostic: 1, un organe; 2, deux organes ou plus.

Scores	-1	0	1	2	Min	Max
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/U	Oui			-1	0
Polyadénopathies (>1 cm)		Non/U	Oui		0	1
Eosinophilie • Eosinophiles • Eosinophiles si leucocytes $< 4 \times 10^9/l$			0,7-1,499 $\times 10^9/l$ 10-19,9%	$\geq 1,5 \times 10^9/l$ $\geq 20\%$	0	2
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée • Etendue du rash (% surface corporelle) • Rash évocateur de DRESS • Biopsie cutanée en faveur de DRESS	Non Non	Non/U U Oui/U	>50% Oui		-2	2
Atteinte viscérale* • Foie • Poumon • Rein • Muscle/cœur • Pancréas • Autre organe		Non/U Non/U Non/U Non/U Non/U	Oui Oui Oui Oui Oui		0	2
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Evaluations d'autres causes • Anticorps antinucléaires • Hémo-cultures • Sérologies VHA/VHB/VHC • Chlamydia/Mycoplasma Si aucun positif et ≥ 3 négatifs			Oui		0	1
Score total					-4	9

le diagnostic de syndrome DRESS. L'examen histopathologique est caractérisé par la combinaison d'une spongiose, d'acanthose et d'un infiltrat lymphocytaire périvasculaire dans le derme papillaire ainsi que des érythrocytes et des éosinophiles extravasés.^{4,19,25,26} Le phénotypage des lymphocytes au niveau cutané montre une prédominance des LT CD8+.²⁷ La mise en évidence d'une réactivation virale du groupe de herpès n'a pas de conséquence thérapeutique directe, mais les PCR virales sont demandées de plus en plus souvent afin de mieux évaluer le pronostic et d'aider dans la démarche diagnostique (tableau 5). La réactivation virale semble en effet être corrélée à la sévérité des symptômes systémiques et par conséquent à un moins bon pronostic.²⁸

Pour identifier le médicament incriminé, le test de transformation lymphocytaire (TTL) peut être utilisé. Sa sensibilité et sa spécificité augmentent s'il est effectué cinq à huit semaines après la survenue des symptômes.²⁹ Une sensibilité et une spécificité du TTL supérieures à 90% pour les antiépileptiques ont été décrites, mais sont probablement inférieures pour les autres médicaments.⁷ Les tests épicutanés et cutanés peuvent également être utiles pour déterminer le médicament incriminé, mais ils peuvent déclencher une réaction systémique.⁷ Pour cette raison ils ne sont pas effectués si le médicament suspecté peut être évité.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

Le diagnostic différentiel du syndrome DRESS est large. Le syndrome DRESS peut mimer une infection virale aiguë comme

la primo-infection de virus de l'immunodéficience humaine (VIH), CMV, EBV, HHV-6 et les hépatites A et B.^{2,7,30} L'éruption cutanée avec éosinophilie peut également évoquer des vascularites associées aux anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles (ANCA).³⁰ Le lupus érythémateux avec atteinte cutanée ou une maladie de Still sont également à considérer.^{9,30} En présence d'adénopathies, le diagnostic d'un lymphome peut être évoqué et une biopsie est souvent nécessaire.³⁰ Les autres toxidermies sévères telles qu'une AGEP (pustulose exanthématique aiguë généralisée), un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou le syndrome de Lyell ont souvent

TABLEAU 5

Critères diagnostiques du groupe japonais Drug induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)⁵

5 critères présents: DIHS atypique. 7 critères présents: DIHS typique. HHV-6: herpèsvirus 6.

1. Exanthème maculopapuleux >3 semaines après prise d'un médicament à risque
2. Manifestations cliniques persistant >2 semaines après arrêt d'un médicament à risque
3. Fièvre $> 38^{\circ}\text{C}$
4. élévation des transaminases (ALAT > 100 UI/l)
5. Une des anomalies suivantes:
 - Hyperleucocytose ($> 11 \times 10^9/l$)
 - Lymphocytes atypiques ($> 5\%$)
 - Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/l$)
6. Polyadénopathies
7. Réactivation HHV-6

TABLEAU 6

Examens biologiques recommandés en cas de syndrome DRESS^{2,9,19}

HHV-6: herpèsvirus 6; ASAT: aspartate aminotransférase; ALAT: alanine aminotransférase; EBV: virus d'Epstein-Barr.

Bilan initial et évaluation d'atteinte d'organe	<ul style="list-style-type: none"> • Formule sanguine complète (FSC) avec répartition et frottis sanguin • HHV-6 et EBV: PCR quantitative • ASAT, ALAT, bilirubine, gamma GT, phosphatases alcalines • Créatininémie, clairance de la créatinémie • Sédiment urinaire, protéinurie • Créatinine kinase et troponine • LDH, ferritinémie, triglycéridémie • Glycémie • Lipase
Exclusion des diagnostics différentiels	<ul style="list-style-type: none"> • Facteur antinucléaire (FAN) • Sérologies hépatites A, B et C • Biopsie des adénopathies
Examen de Suivi (2x/sem)	<ul style="list-style-type: none"> • FSC • ASAT, ALAT, phosphatase alcaline • Créatininémie

un intervalle plus court entre l'introduction du traitement et l'apparition des symptômes.³⁰ D'autre part, l'éosinophilie, les lymphocytes atypiques et l'atteinte hépatique sont plus souvent présents chez les patients atteints de syndrome DRESS.³⁰ En présence d'une éosinophilie, d'autres causes pouvant en être à l'origine doivent également être recherchées.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Actuellement, il n'y a pas de recommandations basées sur des études randomisées prospectives pour la prise en charge du syndrome DRESS. Les traitements proposés le sont sur la base des avis d'experts et le but est de contrôler la réponse immunitaire délétère. La première étape de la prise en charge consiste à l'arrêt du médicament incriminé. Dans la phase aiguë de la maladie, il convient d'arrêter tous les traitements qui ne sont pas nécessaires.⁷ La prise en charge thérapeutique dépend de la sévérité de l'atteinte systémique. Il est donc nécessaire d'effectuer un bilan afin d'évaluer l'atteinte des organes cibles.⁹

En l'absence d'atteinte d'organes viscéraux, un traitement par des dermocorticoïdes seuls peut être envisagé.^{9,31} Autrement, une corticothérapie systémique (1-1,5 mg/kg/jour) est le traitement de choix.^{9,30} En cas de menace vitale (hépatite sévère,

hémophagocytose avec insuffisance médullaire, etc.) ou en l'absence de réponse aux corticoïdes, un traitement par des immunoglobulines intraveineuses (IVIg) en association avec une corticothérapie peut être discuté,^{9,30,32} bien que les données concernant leur efficacité soient contradictoires.^{32,33} La corticothérapie doit être continuée jusqu'au contrôle du syndrome DRESS. L'expérience clinique nous apprend qu'il y a souvent un effet rebond lors de son sevrage avec, parfois, une récurrence de l'éruption cutanée et de l'éosinophilie sanguine. Dans ce cas, la corticothérapie générale doit être poursuivie avec un schéma dégressif sur plusieurs mois.⁹ Un suivi régulier des atteintes viscérales est indispensable et une répétition de la virémie pour le HHV-6 peut se révéler utile.³⁰ Le diagnostic de DRESS doit être déclaré à la pharmacovigilance.

CONCLUSIONS

Le syndrome DRESS est une maladie iatrogène et souvent méconnue.⁷ Son diagnostic est retardé en raison d'un long intervalle entre l'introduction du médicament incriminé et l'apparition des symptômes.⁷ Il associe des lésions cutanées et des atteintes viscérales, en particulier hépatiques. Son taux de mortalité est estimé à 10%.² Il est donc important de le reconnaître et d'arrêter le médicament responsable le plus rapidement possible.⁷ Sa pathogenèse est encore discutée mais elle résulte probablement d'une réponse immunitaire dans le contexte d'une réactivation des virus du groupe herpes.^{7,9,19}

Une corticothérapie systémique ou topique peut être introduite en fonction de la sévérité de l'atteinte systémique.⁹ L'évolution clinique est lente (plusieurs semaines à mois) et nécessite un suivi rapproché.⁹

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le syndrome DRESS est une forme grave de toxidermie pouvant apparaître plusieurs semaines après l'exposition médicamenteuse et qui associe des manifestations cutanées et une atteinte systémique
- En fonction de l'évolution et de la sévérité, une corticothérapie systémique pendant plusieurs semaines ou mois est nécessaire

1 Thielen AM, Toutous-Trellu L, Desmeules J. Les toxidermies médicamenteuses. Rev Med Suisse 2008;4:1671-5.
 2 Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: A literature review. Am J Med 2011;124:588-97.
 3 Silbert IB, Epstein JW. The treatment of chorea with phenyl-ethyl-hydantoin: A study of 28 cases. Arch Pediatr 1934;5:373-82.
 4 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;15:250-7.
 5 Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-in-

duced hypersensitivity syndrome (DIHS): A reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. Allergol Int 2006;55:1-8.
 6 Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: Risk/benefit considerations in adults and children. Epilepsia 1999;40:985-91.
 7 ** Pichler WJ, Wendland T, Hausmann O, et al. Syndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Une allergie médicamenteuse grave souvent méconnue. Forum Med Suisse 2011;11:879-84.
 8 Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, et al. Increased levels of inter-

leukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. Br J Dermatol 1998;139:1026-32.
 9 * Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. Joint Bone Spine 2014;81:15-21.
 10 * Picard D, Janela B, Descamps V, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A multiorgan antiviral T cell response. Sci Transl Med 2010;2:46ra62.
 11 Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, et al. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: Their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. Allergy 2014;69:798-805.

12 Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, et al. Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. J Clin Virol 2009;46:300-2.
 13 Michaelis M, Köhler N, Reinisch A. Increased human cytomegalovirus replication in fibroblasts after treatment with therapeutic plasma concentrations of valproic acid. Biochem Pharmacol 2004;68:531-8.
 14 Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, et al. HLA-B*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. Br J Dermatol 2013;169:660-5.
 15 Yang F, Gu B, Zhang L, et al. HLA-B*13:01 is associated with salazosulapyridine-

induced drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in Chinese Han population. *Pharmacogenomics* 2014;15:1461-9.

16 Genin E, Chen DP, Hung SI, et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: An international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014;14:281-8.

17 Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, et al. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: Timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009;182:8071-9.

18 Otani N, Okuno T. Human herpesvirus 6 infection of CD4+ T-cell subsets. *Microbiol Immunol* 2007;51:993-1001.

19 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693.e1-14.

20 Alkhateeb H, Said S, Cooper CJ, et al. DRESS syndrome following ciprofloxacin

exposure: An unusual association. *Am J Case Rep* 2013;14:526-8.

21 Peyrière H, Dereure O, Breton H, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2006;155:422-8.

22 Maniu CM, Buss G, Feldmeyer L, et al. Formes sévères d'hypersensibilité médicamenteuse retardée. *Rev Med Suisse* 2013;9:803-11.

23 Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.

24 Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007;156:1083-4.

25 Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al.

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol* 2013;168:391-401.

26 Chi MH, Hui RC, Yang CH, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol* 2014;170:866-73.

27 Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol* 2015;173:50-8.

28 Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934-40.

29 Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, et al. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity:

Dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy* 2007;62:1439-44.

30 Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709 e1-9.

31 Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246-52.

32 Joly P, Janela B, Tetart F, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543-4.

33 Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol* 2013;149:494-5.

* à lire
** à lire absolument



Votre laboratoire de proximité

Nous vous proposons :

- Une vaste gamme de services de haute qualité issus de laboratoires locaux et de centres de compétence nationaux
- Suivi personnalisé, rapide et fiable assuré par un personnel qualifié et spécialisé
- Une technologie de pointe d'analyse et de transmission des résultats
- Le rattachement au réseau international synlab