

Clinique

Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

E. BEGON, J.-C. ROUJEAU

Critères diagnostiques et nosologie

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (SHM) a été décrit dès les années 1940 avec les antiépileptiques aromatiques [1], puis rapporté sous le nom de pseudolymphome médicamenteux [2]. Depuis, la littérature s'est enrichie de nombreux cas attribués à d'autres médicaments. Le syndrome d'hypersensibilité a été clairement dissocié des pseudolymphomes médicamenteux par Bocquet et Callot [3, 4]. Néanmoins les critères diagnostiques précisant les limites de ce syndrome et sa dénomination ne trouvent pas de consensus dans la littérature. Les appellations utilisées pour baptiser cette réaction idiosyncrasique restent variées : (drug) hypersensitivity syndrome, graft versus host-like illness, multisystem hypersensitivity reaction, Kawasaki-like illness. Des séries ont utilisé le nom du médicament inducteur : allopurinol hypersensitivity syndrome (HS) [5], anticonvulsant (antiepileptic) HS [6], phénytoïne HS, carbamazépine HS dapsone syndrome [7], minocycline HS [8]. Selon un consensus professionnel largement retrouvé dans la littérature, le diagnostic repose sur une triade associant : réaction médicamenteuse incluant le plus souvent une éruption cutanée, présence d'anomalies hématologiques à type d'hyperéosinophilie et hyperlymphocytose atypique et une ou plu-

sieurs atteintes viscérales intéressant notamment le foie et le rein. Selon Bonnetblanc, le SHM se définit comme toute manifestation cutanée généralisée d'origine médicamenteuse, sévère et aiguë, associée à une fièvre, à une éosinophilie, avec ou sans atteinte viscérale grave et ne relevant d'aucune autre explication [9]. Des critères diagnostiques (tableau I) et un acronyme reprenant les principales caractéristiques de l'affection ont été proposés par Bocquet *et al.* en 1996 [4] : DRESS pour Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. L'existence de formes multiviscérales sans atteinte cutanée justifie plutôt la dénomination de Drug REACTION with Eosinophilia and Systemic Symptoms.

Epidémiologie et incidence

Le DRESS est une réaction idiosyncrasique rare. Avec les anticomitiaux le

risque a été estimé de 1/1 000 à 1/10 000 [10]. Les facteurs de risque identifiés ou suspectés incluent un antécédent personnel ou familial de DRESS [11], une origine afro-américaine [12]. Il existe une forte association entre les haplotypes HLA et le risque de développer une réaction à l'abacavir [13].

Manifestations cutanées

Les manifestations dermatologiques sont quasi constantes mais parfois au second plan derrière une présentation essentiellement hépatique ou rénale. Il s'agit initialement d'un exanthème morbilliforme, difficilement distinguable d'une forme bénigne de toxidermie. L'attention doit être attirée par la fièvre, une altération marquée de l'état général et un œdème facial à prédominance péri-orbitaire, présent dans la moitié des cas, parfois suffisamment

Tableau I. – Critères diagnostiques de DRESS*.

Proposés en 1996 [4]

- 1) Eruption médicamenteuse
- 2) Eosinophilie $\geq 1\ 500$ et/ou lymphocytes atypiques
- 3) Au moins une atteinte viscérale :
 - adénopathies diffuses ≥ 2 cm
 - hépatite (ASAT $> 2N$)
 - pneumopathie interstitielle
 - néphropathie
 - péricardite ou myocardite...

Modification proposée (pour tenir compte de l'absence possible d'atteinte cutanée)

- 1) Suspicion de réaction médicamenteuse
- 2) Eosinophilie $\geq 1\ 500$ et/ou lymphocytes atypiques
- 3) Au moins deux atteintes viscérales (incluant la peau)

* dans les deux cas il s'agit de critères arbitraires (avis d'experts) qui n'ont pas été validés.

Service de Dermatologie, Hôpital Henri Mondor, Université Paris XII, 51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

Tirés à part : J.-C. ROUJEAU, à l'adresse ci-dessus.
E-mail : jean-claude.roujeau@hmn.ap-hop-paris.fr

important pour rendre le patient méconnaissable. L'évolution est marquée par la coalescence et l'infiltration des lésions maculopapuleuses aboutissant à la formation de vastes plaques ou nappes infiltrées oedémateuses voire à une érythrodermie, présente chez plus de 50 p. 100 des patients. On peut également observer des cocardes atypiques, quelques vésiculo-bulles tendues en relation avec l'intensité de l'œdème dermique, du purpura, et des pustules dans près de 20 p. 100 des cas. Les pustules de petite taille sont le plus souvent localisées à quelques zones érythémateuses [14, 15] mais des éruptions micropustuleuses diffuses ont également été décrites, posant le problème du diagnostic différentiel avec une PEAG. L'atteinte muqueuse est rare (moins de 10 p. 100), unipolaire et le plus souvent discrète : chéilite, conjonctivite, érosions aphthoïdes buccales ou génitales.

Manifestations viscérales

La fièvre, présente dans la majorité des cas peut culminer à 39-40°C notamment dans les formes érythrodermiques. L'état général est altéré. Une polyadénopathie, bilatérale et symétrique, constituée de ganglions mesurant de 1 à 2 cm de diamètre, est retrouvée dans 30 à 80 p. 100 des cas. Elle correspond histologiquement à une hyperplasie lymphoïde bénigne. Il peut exister une hépatosplénomégalie. Les manifestations viscérales potentiellement graves intéressent principalement quatre organes : le foie, le rein, le poumon et le cœur. L'atteinte hépatique est la plus fréquente. Une cytolysé est retrouvée dans plus de 80 p. 100 des cas. Elle peut être intense avec des chiffres de transaminases atteignant 10 à 20 fois la normale et prédomine sur les ALAT. Une cholestase anictérique avec élévation des phosphatases alcalines et des γ -GT, lui est souvent associée. Une atteinte cholestatique pure avec ictère est plus rare [16]. Une détérioration de la fonction hépatique avec baisse du taux de prothrombine signe une forme grave. Histologiquement, cette atteinte hépatique correspond à des nécroses hépatocytaires

disséminées, associées à un infiltrat à éosinophiles ou granulomateux [16, 17].

L'atteinte rénale caractéristique est une néphrite tubulo-interstitielle associant une élévation de la créatinine, une protéinurie modérée, une hématurie microscopique et leucocyturie aseptique [18]. Elle peut conduire à l'insuffisance rénale aiguë dans 30 p. 100 des cas et parfois justifier une épuration extrarénale en urgence.

L'appareil respiratoire est atteint dans 15 p. 100 des cas, peut-être plus fréquemment dans les cas liés à la minocycline. Il s'agit de pneumonies interstitielles à éosinophiles caractérisées par une dyspnée avec toux sèche, une détresse respiratoire, un bronchospasme et un infiltrat radiologique bilatéral et symétrique. Le lavage broncho-alvéolaire retrouverait une lymphocytose avec des T cytotoxiques et/ou une augmentation des éosinophiles [19].

L'atteinte cardiaque est moins fréquente. Les péricardites sont les moins rares, des myocardites ont été rapportées, parfois compliquées de nécroses myocardiques fatales [15]. Une échocardiographie est réalisée en cas de symptômes cardiaques, d'anomalies ECG et systématiquement en cas d'hyperéosinophilie majeure.

D'autres organes peuvent être la cible du DRESS : arthralgies, rhabdomyolyse [20], hypothyroïdie transitoire [21], coagulation intravasculaire disséminée [22], insuffisance pancréatique endocrine avec diabète insulino-dépendant [23], hypotension voire choc [24]. La survenue de méningoencéphalites a été rapportée, la responsabilité du virus HHV6, retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien, étant alors suspectée [25, 26].

Manifestations hématologiques

L'éosinophilie, caractéristique hématologique majeure du SHM/DRESS, n'est pas pour autant constante. Elle est constatée dans 70 à 80 p. 100 des cas. Elle oscille habituellement entre 2 000 et 5 000 éléments/mm³, mais peut atteindre 20 000/mm³. Elle peut dans certains cas se révéler modérée

(de 500 à 1 500/mm³), voire absente. Un syndrome mononucléosique avec hyperlymphocytose atypique, constituée de lymphocytes activés basophiles, est constatée dans 50 à 60 p. 100 des cas. Une monocytose lui est parfois associée. La réalisation d'un frottis sanguin est nécessaire pour la mettre en évidence. Un taux élevé de LDH sérique est fréquemment observé. Plusieurs auteurs ont rapporté la possibilité d'une baisse du taux des gammaglobulines.

Histologie

L'examen histologique des lésions n'est pas spécifique. Est noté le plus souvent un infiltrat inflammatoire lymphocytaire dermique plus ou moins dense, avec parfois présence d'éosinophiles et d'un œdème dermique. Dans l'épiderme sont observées des nécroses kératinocytaires éparses. La densité de l'infiltrat dermique, un épidermotropisme, peuvent parfois prêter à confusion avec un lymphome cutané ou un pseudolymphome [4].

Diagnostic différentiel

TOXIDERMIE MACULO-PAPULEUSE

Le DRESS peut prendre le masque initial d'une toxidermie maculopapuleuse d'apparence bénigne. Quatre éléments doivent alerter le clinicien : fièvre, œdème facial, survenue plus tardive que 7 à 10 jours et polyadénopathie. L'un ou l'autre de ces éléments justifie la réalisation d'une numération formule sanguine et d'un bilan hépatique [27].

ÉRYTHRODERMIE

En cas d'érythrodermie les autres causes doivent être évoquées. La biopsie cutanée avec étude en biologie moléculaire aide à leur différenciation sachant qu'un clone sanguin circulant transitoire a parfois été observé au cours du DRESS.

LYMPHOME ANGIOIMMUNOBLASTIQUE

Le lymphome angioimmunoblastique s'accompagne d'un exanthème dans

50 p. 100 des cas et parfois de fièvre et d'une hyperéosinophilie. L'absence de monoclonalité de l'infiltrat lymphocytaire, l'histologie ganglionnaire permettent de l'écarter.

PSEUDOLYMPHOME MÉDICAMENTEUX

Le pseudolymphome médicamenteux a longtemps été confondu avec le DRESS. Ses caractéristiques cliniques sont différentes : très long délai de survenue (semaines ou mois), évolution indolente, atteinte cutanée faite de quelques nodules ou plaques isolées.

PUSTULOSE

La présence de pustules peut prêter à confusion avec une pustulose exanthématique aiguë généralisée, mais les pustules du DRESS sont habituellement en moins grand nombre et n'ont pas de topographie préférentielle pour les grands plis. La PEAG survient plus précocement, guérit plus vite et s'accompagne rarement d'une éosinophilie > 1 500.

SYNDROME DE STEVENS JOHNSON

La présence de lésions vésiculobulleuses peut faire évoquer un syndrome de Stevens Johnson. Mais les bulles du DRESS, le plus souvent par œdème dermique, diffèrent cliniquement et histologiquement de celles qui résultent de nécrolyse épidermique. De plus les lésions muqueuses sont absentes ou discrètes.

SYNDROME HYPERÉOSINOPHIQUE

Enfin le syndrome hyperéosinophilique, dont l'atteinte cutanée est plutôt caractérisée par des placards urticariens, est écarté par la notion de prise médicamenteuse et la régression spontanée habituelle du DRESS.

Médicaments imputables

Le DRESS a initialement été rapporté à la prise d'anticomitéux. Les antiépileptiques aromatiques (phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital), les sulfamides (dapsone, sulfasalazine,

salazopyrine, sulfamides antibactériens), l'allopurinol et la minocycline, sont les médicaments inducteurs les plus fréquemment cités dans la littérature. Une réaction croisée entre les trois anticomitéux aromatiques est possible. Dans notre expérience hospitalière la minocycline était le principal médicament imputable, suivi de près par la carbamazépine et l'allopurinol. D'autres médicaments peuvent être en cause : autres antiépileptiques (lamotrigine, gabapentine), antirétroviraux (zalcitabine, nevirapine), AINS, fluindione, thalidomide, antithyroïdiens de synthèse.

L'abacavir [13, 28] mérite une mention particulière. Les tableaux de « réactions d'hypersensibilités » rapportées chez 3 à 4 p. 100 des malades traités sont assez mal décrits, mais comportent des éléments (choc, diarrhée) qui évoquent plus un mécanisme anaphylactique ou anaphylactoïde qu'un DRESS.

Causes non médicamenteuses

Certaines primo-infections ou réactivations virales ont été incriminées dans la physiopathogénie du SHM/DRESS [25, 26, 29-34]. Les infections à HHV6, EBV, CMV, enterovirus, parvovirus B19 [34], primo-infection VIH, doivent être systématiquement évoqués à titre de diagnostic différentiel ou de facteur causal. La primo-infection à *Chlamydia pneumoniae* ou à *Mycoplasma pneumoniae* peut prendre l'aspect d'un SHM/DRESS [35].

Formes prolongées

L'arrêt du médicament inducteur entraîne habituellement une guérison en 10 à 15 jours. Mais une des particularités du DRESS est la possible persistance des symptômes au-delà de 6 semaines, qui pourrait concerner un quart des patients [15]. Des rechutes graves ont été observées lors des tentatives de diminution de la corticothérapie locale ou générale. Dans de rares cas, les manifestations cutanées et viscérales ont persisté jusqu'à 6 à 12 mois après l'accident aigu. Ces formes très

prolongées sont dans notre expérience exclusivement rencontrées chez les patients noirs ayant reçu de la minocycline. La physiopathologie de ces formes « chroniques » n'est pas claire : autonomisation de la réaction immunologique induite par le médicament, réactivation virale prolongeant les symptômes cliniques, déficit métabolique entraînant la persistance de la molécule dans l'organisme.

Gravité et mortalité

Le DRESS est une toxidermie engageant le pronostic vital puisque grevée d'un taux de mortalité de 10 p. 100. La défaillance hépatique est la principale cause de mortalité rapportée dans la littérature [16]. Les infections bactériennes nosocomiales impliquant des germes cutanés, et les septicémies sur cathéter, sont fréquentes chez les patients érythrodermiques.

Formes dans la population noire

L'incidence du DRESS semble accrue chez les patients d'ascendance africaine [23]. Plusieurs courtes séries avaient depuis longtemps suggéré cette prédisposition ethnique qui est confirmée par notre expérience [12]. Un quart des patients admis pour DRESS dans notre service étaient d'origine africaine ou antillaise, chiffre notablement supérieur à celui attendu dans la population francilienne et significativement supérieur à celui d'autres toxidermies graves. Dans notre expérience, la minocycline est la principale molécule inductrice de DRESS dans la communauté noire avec des atteintes multiviscérales et des formes prolongées plus fréquentes.

Physiopathogénie

La physiopathologie du DRESS, comme celle des autres réactions cutanées idiosyncrasiques reste encore obscure. Le concept selon lequel un déficit enzymatique génétiquement

hérité conduirait à l'accumulation de métabolites réactifs agissant comme des haptènes et induisant une réponse immune [36] est de plus en plus remis en question [37]. Les études récentes mettent l'accent sur le rôle de la reconnaissance spécifique du médicament par des lymphocytes T, stimulés de façon polyclonale [38] et dirigeant une réaction inflammatoire. Dans le cas du DRESS, le recrutement des éosinophiles [39] semble essentiel aux manifestations viscérales de la maladie notamment des atteintes cardiopulmonaires. Rappelant le lien existant entre réaction aux aminopénicillines et infection à EBV, de récentes publications avancent l'hypothèse que la réactivation de virus du groupe herpès, et notamment HHV6 [29-31], serait impliquée dans la physiopathogénie du SHM. Suspecté sur une augmentation du titre des anticorps et/ou la présence plasmatique et cutanée du virus prouvée en PCR, le rôle exact de HHV6 dans l'induction et/ou la prolongation de la réaction cutanée reste indéterminé. HHV6 pourrait interagir avec les voies de détoxication enzymatique, modifier la réponse immune ou prolonger le SHM sous la forme d'un syndrome mononucléosique viral indistinguishable des symptômes initiaux.

Traitement

Le traitement princeps est l'arrêt immédiat du médicament inducteur. L'hospitalisation est conseillée car les manifestations viscérales peuvent se déclarer tardivement. Aucun traitement n'a fait l'objet d'étude contrôlée. La corticothérapie générale est employée de façon empirique en cas d'atteinte viscérale menaçante [40]. Un consensus professionnel largement retrouvé dans la littérature s'accorde à lui reconnaître une efficacité. La posologie initiale varie de 0,5 à 1 mg/kg/j. La diminution de posologie s'effectue sur environ 4 semaines. Si l'atteinte viscérale n'est pas menaçante il est préférable de n'utiliser qu'une corticothérapie locale de classe I ou II pour diminuer l'intensité de l'exanthème et du prurit. Si les effets de la corticothérapie sont souvent spectacu-

lares, il existe un risque de corticodépendance dont la responsabilité dans les formes prolongées est débattue. D'autres traitements ont été utilisés de façon anecdotique : interféron dans les formes chroniques en analogie au syndrome hyperéosinophilique primitif, immunoglobulines intraveineuses [41]. Après l'hospitalisation, un suivi prolongé est recommandé du fait du risque de rechute et de retard de guérison.

Traitement préventif

L'exclusion à vie du médicament inducteur doit être notifiée par écrit au patient. Les molécules apparentées, notamment pour les anticomitiaux aromatiques, sont également proscrites. L'emploi de la minocycline chez les patients d'origine africaine ou antillaise est déconseillé en raison du risque accru et de la sévérité des DRESS [42].

Références

1. Coope R, Burrows R. Treatment of epilepsy with sodium diphenyl hydantoine. *Lancet* 1940; i : 490-2.
2. Saltztein S, Ackermann L. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. *Cancer* 1959;12:164-82.
3. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, Chosidow O, Souteyrand P, Morel P, Dubertret L, Avril MF, Revuz J. Drug induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome : two different clinical entities. *Arch Dermatol* 1996; 132:1315-21.
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. Singer JZ, Wallace SL. The allopurinol hypersensitivity syndrome. Unnecessary morbidity and mortality. *Arthritis Rheum* 1986;29:82-7.
6. Kaur S, Sarkar R, Thami GP, Kanwar AJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Pediatr Dermatol* 2002;19:142-5.
7. Tomecki KJ, Catalano CJ. Dapsone hypersensitivity. The sulfone syndrome revisited. *Arch Dermatol* 1981;117:38-9.
8. Antunes A, Davril A, Trechot P, Grandidier M, Truchetet F, Cuny JF. Syndrome d'hypersensibilité à la minocycline. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:518-21.
9. Bonnetblanc JM. Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse : à la recherche de son identité. *Ann Dermatol Venerol* 1998;125:309-10.
10. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate : a record linkage study. *Neurology* 1997;49:542-6.
11. Gennis MA, Vemuri R, Burns EA, Hill JV, Miller MA, Spielberg SP. Familial occurrence of hypersensitivity to phenytoin. *Am J Med* 1991; 91:631-4.
12. Warmock JK, Morris DW. Adverse cutaneous reactions to antidepressants. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:329-39.
13. Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359:727-32.
14. Kleier RS, Breneman DL, Boiko S. Generalized pustulation as a manifestation of the anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 1991;127:1361-4.
15. Parneix Spake A, Bastuji-Garin S, Lobut JB, Erner J, Guyet-Rousset P, Revuz J, et al. Minocycline as a possible cause of severe and protracted hypersensitivity drug reaction. *Arch Dermatol* 1995;131:490-1.
16. Pohle T, Menzel J, Domschke W. Minocycline and fulminant hepatic failure necessitating liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:560-1.
17. Mitchell MC, Boitnott JK, Arregui A, Maddrey WC. Granulomatous hepatitis associated with carbamazepine therapy. *Am J Med* 1981;71:733-5.
18. Hogg RJ, Sawyer M, Hecox K, Eigenbrodt E. Carbamazepine-induced acute tubulointerstitial nephritis. *J Pediatr* 1981;98:830-2.
19. Guillon JM, Joly P, Autran B, Denis M, Akoun G, Debre P, et al. Minocycline-induced cell-mediated hypersensitivity pneumonitis. *Ann Intern Med* 1992;117:476-8.
20. Engel JN, Mellul VG, Goodman DB. Phenytoin hypersensitivity : a case of severe acute rhabdomyolysis. *Am J Med* 1986;81:928-30.
21. Gupta A, Eggo MC, Uetrecht JP, Cribb AE, Daneman D, Prieder MJ, et al. Drug-induced hypothyroidism : the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 56:67.
22. Chattergoon DS, McGuigan MA, Koren G, Hwang P, Ito S. Multiorgan dysfunction and disseminated intravascular coagulation in chil-

- dren receiving lamotrigine and valproic acid. *Neurology* 1997;49:1442-4.
23. Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, et al. Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. *JAMA* 2001;285:1153-4.
24. Colvin JH, Sheth AP. Minocycline hypersensitivity syndrome with hypotension mimicking septic shock. *Pediatr Dermatol* 2001;18:295-8.
25. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpes virus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol* 2002;51:771-4.
26. 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 herpes virus 6. *Arch Dermatol* 1998;134:1113-7.
27. Dijen V, Bocquet H, Dupuy A, Revuz J, Roujeau JC. Sémiologie et marqueurs de sévérité des toxidermies érythémateuses. *Ann Dermatol Venerol* 1999;126:247-50.
28. Clay PG. The abacavir hypersensitivity reaction : a review. *Clin Ther* 2002;24:1502-14.
29. Descamps V, Valance A, Edlinger C, Fillet AM, Grossin M, Lebrun-Vignes B, et al. Association of human herpes virus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol* 2001;137:301-4.
30. Suzuki Y, Inagi R, Aono T, Yamanishi K, Shiohara T. Human herpes virus 6 infection as a risk factor for the development of severe drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol* 2000;136:1108-12.
31. Tohyama M, Hashimoto K. Drug hypersensitivity syndrome and human herpesvirus 6 reactivation. *Arch Dermatol* 2002;138:268-9.
32. Aihara M, Sugita Y, Takahashi S, Nagatani T, Arata S, Takeuchi K, et al. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome associated with reactivation of cytomegalovirus. *Br J Dermatol* 2001;144:1231-4.
33. Descamps V, Mahe E, Houhou N, Abramowitz L, Rozenberg F, Ranger-Rogez S, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol* 2003;148:1032-4.
34. Regnier S, Descamps V, Boui M, Lebrun-Vignes B, Descamps D, Grossin M, et al. Primo-infection à Parvovirus B19 mimant un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Ann Dermatol Venerol* 2000;127:505-6.
35. Kosseian-Bal I, Bocquet H, Beneton N, Encaoua R, Deforges L, Roujeau JC, et al. Syndrome d'hypersensibilité durant une infection à *Mycoplasma pneumoniae*. *Ann Dermatol Venerol* 1998;125:328-30.
36. Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions : the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-91.
37. Eliasiewicz M, Flahault A, Roujeau JC, Fillet AM, Challine D, Mansouri S, et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40-6.
38. Hashizume H, Takigawa M, Tokura Y. Characterization of drug-specific T cells in phenobarbital-induced eruption. *J Immunol* 2002;168:5359-68.
39. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1998;139:1026-32.
40. Tas S, Simonart T. Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome) : An Update. *Dermatology* 2003;206:353-6.
41. Morand JJ, Lightburn E, Coton T, Carre D, Chouc C, Debonne JM, et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse rapidement résolutif après perfusion d'immunoglobulines humaines. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:1351-3.
42. Beneton N, Bocquet H, Cosnes A, Revuz J, Roujeau JC. Benefit-risk assessment of acne therapies. *Lancet* 1997;349:1252.