




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



OPINION D'EXPERT

Prise en charge du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS)

Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

V. Descamps^{a,*}, B. Ben Saïd^b, B. Sassolas^c,
F. Truchetet^d, M. Avenel-Audran^e, P. Girardin^f,
M.-T. Guinépain^g, P. Mathelier-Fusade^h, H. Assierⁱ,
B. Milpied^j, P. Modiano^k, B. Lebrun-Vignes^l,
A. Barbaud^m, le groupe Toxidermies de la Société
française de dermatologie

^a Service de dermatologie, hôpital Bichat, AP–HP, 46, rue Henri-Huchard, 75877 Paris, France

^b Service de dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69437 Lyon, France

^c Service de dermatologie, hôpital Morvan, 2, avenue Foch, 29609 Brest, France

^d Service de dermatologie, hôpital Bon-Secours, 1, place Philippe-de-Vigneulles, 57038 Metz, France

^e Service de dermatologie, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France

^f Service de dermatologie, CHU de Besançon, 2, place Saint-Jacques, 25030 Besançon, France

^g Service de dermatologie, hôpital de l'institut Pasteur, 28, rue du Dr Roux, 75724 Paris cedex 15, France

^h Service de dermatologie, hôpital Tenon, AP–HP, 4, rue de Chine, 75020 Paris, France

ⁱ Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, AP–HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

^j Service de dermatologie, hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux, France

^k Service de dermatologie, hôpital Saint-Vincent-de-Paul, boulevard de Belfort, BP 387, 59020 Lille, France

^l Service de pharmacologie, centre hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP–HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France

^m Service de dermatologie, hôpital Fournier, 36, quai de la Bataille, 54035 Nancy cedex, France

Reçu le 11 février 2010 ; accepté le 16 avril 2010

Disponible sur Internet le 5 août 2010

MOTS CLÉS

Toxidémie ;

Résumé

Objectif. – La prise en charge du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) n'est pas codifiée. La mise en évidence

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : vincent.descamps@bch.aphp.fr (V. Descamps).

DRESS ;
Syndrome
d'hypersensibilité
médicamenteuse ;
Human Herpesvirus
6 ;
Réactivation virale

du rôle des réactivations virales à *Herpesvirus* dans le développement des manifestations systémiques illustre la physiopathologie particulière de ce syndrome qui dépasse le cadre des toxidermies. Afin d'aider à sa prise en charge, le groupe toxidermies de la Société française de dermatologie a élaboré des propositions.

Méthodes. – À partir d'une revue de la littérature et de l'expérience des membres du groupe toxidermie, les propositions les plus consensuelles possibles ont été rédigées pour préciser les critères diagnostiques, les examens complémentaires à réaliser au stade initial et en suivi, les options thérapeutiques et la surveillance. Ces propositions devront être validées dans des études cliniques.

Résultats. – Un arbre décisionnel des options thérapeutiques en fonction des critères de sévérité des atteintes viscérales est proposé. Il est rappelé l'importance d'un diagnostic précoce pour arrêter le plus précocement possible le médicament imputable et d'un suivi prolongé. Le traitement sera adapté à la situation clinicobiologique (corticothérapie locale, générale, immunoglobulines intraveineuses, antiviraux).

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Adverse cutaneous
drug reaction;
DRESS;
Drug-induced
hypersensitivity
syndrome;
Human Herpesvirus
6;
Viral reactivation

Summary

Objective. – The management of drug-induced hypersensitivity syndrome or drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is not codified. Demonstration of the reactivation of *Herpesviruses* illustrates the specific pathophysiology of this syndrome. Proposals for the management of DRESS were elaborated by the cutaneous adverse drug reaction working group of the French Society of Dermatology to help with its management.

Methods. – From a review of literature and the experience of the members of this group, consensual proposals were written about diagnostic criteria, tests, treatment options, and follow-up. These proposals will need to be validated in prospective studies.

Results. – A decisional tree of treatment options is proposed, based on the severity of visceral manifestations. The importance of a rapid withdrawal of the culprit drug and of a long-term follow-up is underlined. Treatment will be adapted to the clinicobiological status (topical corticosteroid, systemic corticosteroid, intravenous gammaglobulins, antivirals).

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS est une toxidermie grave qui peut mettre en jeu le pronostic vital [1,2]. Ses caractères cliniques et biologiques sont maintenant bien connus et permettent son identification [2–4].

Récemment, la physiopathologie du DRESS s'est éclairée par la mise en évidence de réactivations de virus du groupe Herpes : *Human Herpesvirus 6* (HHV-6), *Cytomegalovirus* (CMV), Epstein-Barr Virus (EBV), *Human Herpesvirus 7* (HHV-7) [5–9]. Ces réactivations virales et la réponse immune qu'elles engendrent expliquent les manifestations cliniques et biologiques du DRESS, en particulier, les atteintes systémiques qui font toute la gravité du syndrome [10,11]. Cette physiopathologie spécifique au DRESS n'est pas trouvée dans les autres toxidermies.

Le lien entre médicament et réactivation virale reste à mieux comprendre. Les deux hypothèses qui prévalent aujourd'hui sont :

- le médicament pourrait, sur un terrain de susceptibilité génétique particulier, agir indirectement en créant un état d'immunodépression et directement en favorisant une augmentation de la réplication virale [12] ;
- une « allergie médicamenteuse » initiale serait le point de départ des réactivations virales.

L'ensemble de ces nouvelles données permet aujourd'hui de proposer une prise en charge plus adaptée, bien que non encore consensuelle, du DRESS. Les propositions thérapeutiques n'ont pas été validées dans le cadre d'études cliniques mais sont issues d'avis d'experts à partir de leur expérience et de l'analyse de la littérature.

Critères diagnostiques

Il existe plusieurs systèmes de critères diagnostiques pour le DRESS (Tableaux 1–3). Le groupe de travail japonais sur

Tableau 1 Critères diagnostiques classiques du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*.

Suspicion de réaction médicamenteuse

Hyperéosinophilie ($> 1,5 \times 10^9/L$) et/ou lymphocytes atypiques

Au moins deux atteintes viscérales (incluant la peau)

Adénopathies diffuses
Hépatite (transaminases $> 2N$)
Pneumopathie interstitielle
Néphropathie
Péricardite ou myocardite

Tableau 2 Critères du groupe d'étude japonais du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (appelé au Japon DIHS : *drug induced hypersensitivity syndrome*).

Exanthème maculopapuleux > 3 semaines après prise d'un médicament à risque

Manifestations cliniques persistant > 2 semaines après arrêt d'un médicament à risque

Fièvre (> 38 °C)

Élévation des transaminases (ALAT > 100 unités/L)

Une des anomalies suivantes du nombre des leucocytes

Hyperleucocytose (> 11 × 10⁹/L)

Lymphocytes atypiques (> 5%)

Hyperéosinophilie (> 1,5 × 10⁹/L)

Polyadénopathies

Réactivation HHV-6

Cinq critères présents : DIHS atypique ; sept critères présents : DIHS typique.

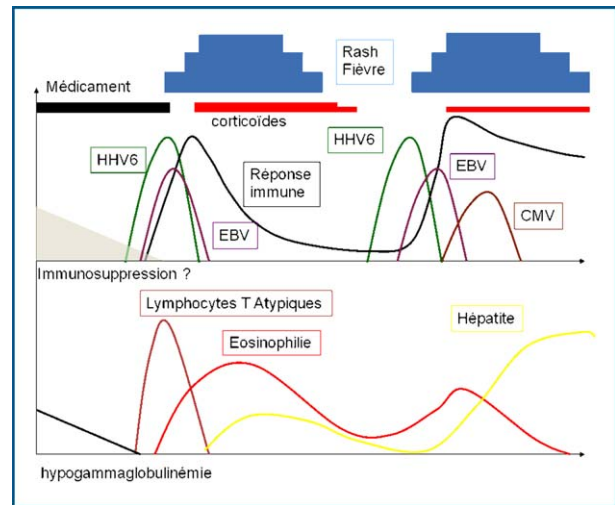


Figure 2. Représentation schématique de l'hypothèse physiopathologique du DRESS comme conséquence de réactivations virales séquentielles et de la réponse immunitaire antivirale. La corticothérapie permet le contrôle de la réponse immunitaire mais peut favoriser de nouvelles réactivations virales lors de sa décroissance.

cette affection est le premier à avoir inclus dans ces critères diagnostiques la réactivation d'HHV-6.

Il faut insister sur la séquence chronologique d'apparition des manifestations cliniques et biologiques (Fig. 1 and 2). Le tableau clinique initial du DRESS est souvent limité à une pharyngite, un malaise général et une fièvre ; dans un second temps, apparaissent un œdème du visage, des polyadénopathies et un exanthème. Sur le plan biologique, les premiers signes sont le plus souvent une lymphopénie, puis un syndrome mononucléosique avec une monocytose circulante (séquence similaire à ce qui est observé au cours d'une infection virale sévère). Suivent l'éosinophilie, puis les anomalies biologiques témoignant d'une atteinte viscérale (syndrome d'hémophagocytose, cytolysse hépatique, insuffisance rénale, etc.) (Fig. 1). L'ensemble des critères de DRESS ne sont donc pas forcément présents initialement

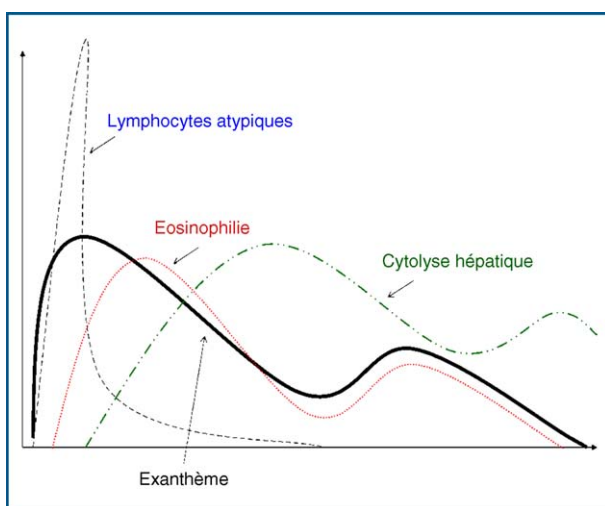


Figure 1. Schéma de l'évolution caractéristique des manifestations cliniques et biologiques du DRESS au cours du temps.

mais peuvent apparaître au cours de l'évolution. Ces critères, en particulier ceux proposés par le groupe RegiSCAR, ont surtout un intérêt rétrospectif.

Deux critères majeurs du DRESS, qui lui sont spécifiques, sont d'ordre chronologique : le long délai d'apparition après le début de la prise médicamenteuse (typiquement trois semaines à trois mois) et la persistance, voire l'aggravation des manifestations après l'arrêt du médicament responsable. Enfin, il faut rappeler l'absence possible de toute atteinte cutanée au cours du DRESS, qui a été à l'origine du changement de signification du « R » de l'acronyme : « réaction » a remplacé « rash » [2].

Médicaments responsables

Les médicaments associés au DRESS sont en nombre limité (Tableau 4). L'enquête doit rechercher ceux dont l'introduction remonte généralement entre trois semaines et trois mois (mais parfois deux semaines à plusieurs mois) avant le début du DRESS. En cas de réintroduction médicamenteuse, le délai peut être plus court. Il existe un risque d'attribuer la responsabilité du DRESS à un médicament prescrit pour des manifestations cliniques qui correspondent déjà au début du syndrome, en particulier la prise d'amoxicilline ou d'une autre bêta-lactamine prescrite pour une pharyngite fébrile. Cette prise d'amoxicilline peut être associée à une poussée évolutive du DRESS, de façon similaire à ce qui est classiquement observé au cours de la mononucléose infectieuse. Il est donc important, avant d'imputer à l'amoxicilline un tableau clinique de DRESS d'apparition rapide après la prise de ce médicament, en absence d'allergie antérieure aux bêta-lactamines, de rechercher un autre médicament pris depuis plusieurs semaines et connu pour être associé au DRESS. Récemment, il a été mis en évidence que l'amoxicilline augmentait la réplication in vitro de HHV-6, apportant un argument

Tableau 3 Critères du groupe Regiscar : classement du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* comme certain, probable, possible ou exclu.

Score	-1	0	1	2	Minimum	Maximum
Fièvre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$	Non/U	Oui			-1	0
Polyadénopathies		Non/U	Oui		0	1
Éosinophilie		Non/U			0	2
Éosinophiles			$0,7-1,499 \times 10^9/\text{L}$	$\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$		
Éosinophiles, si leucocytes $< 4,0 \times 10^9/\text{L}$			10-19,9%	$\geq 20\%$		
Lymphocytes atypiques		Non/U	Oui		0	1
Atteinte cutanée					-2	2
Étendue du exanthème (% surface corporelle)		Non/U	> 50%			
Exanthème évocateur de DRESS	Non	U	Oui			
Biopsie cutanée en faveur du DRESS	Non	Oui/U				
Atteinte viscérale ^a					0	2
Foie		Non/U	Oui			
Rein		Non/U	Oui			
Poumon		Non/U	Oui			
Muscle/cœur		Non/U	Oui			
Pancréas		Non/U	Oui			
Autre organe		Non/U	Oui			
Régression ≥ 15 jours	Non/U	Oui			-1	0
Évaluation d'autres causes						
Facteurs antinucléaires						
Hémocultures						
Sérologies pour HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
Si non positif ou ≥ 3 négatif			Oui		0	1
Score total					-4	9

U : non connu ; HAV : virus hépatite A ; HBV : virus hépatite B ; HCV : virus hépatite C.

^a Après exclusion de tout autre diagnostic : 1, un organe ; 2, deux organes ou plus. Score final < 2 : diagnostic exclu ; score final 2 à 3 : diagnostic possible ; score final 4 à 5 : diagnostic probable ; score final > 5 : diagnostic certain.

supplémentaire sur le caractère initial de la réactivation virale dans le DRESS [13]. D'autres médicaments ont été rapportés associés au DRESS (acénocoumarol, mexilétine, ranélate de strontium, etc.).

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

<i>Anticonvulsivants</i>
Phénobarbital
Carbamazépine
Valproate de sodium
<i>Allopurinol</i>
Minocycline
<i>Sulfamides</i>
Sulfasalazine
Adiazine
Disulone

Examens complémentaires

Devant une suspicion de DRESS devront être réalisés des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic, en gardant toujours à l'esprit que ce syndrome est évolutif et que ses critères diagnostiques peuvent ne pas être tous rassemblés au stade initial. Le début des manifestations est souvent antérieur à l'éruption cutanée ; il est volontiers marqué par une fièvre et des manifestations oropharyngées.

Les examens initiaux seront dominés par l'étude de la numération formule sanguine avec frottis sanguin et la recherche d'une atteinte viscérale (Tableau 5). Les anomalies sanguines peuvent être une lymphopénie, un syndrome mononucléosique, une hyperlymphocytose, une hyperéosinophilie, une anémie ou une thrombopénie. Les atteintes viscérales les plus fréquentes sont un syndrome d'hémophagocytose (élévation des LDH, hypertriglycéridémie, hyperferritinémie, hyponatrémie, bicytopénie voire pancytopénie), une cytolysse hépatique, une insuffisance rénale (en faisant la part d'une insuffisance rénale fonctionnelle), dont le lien avec le DRESS est parfois illustré par une éosinophilurie, une pneumopathie, une encéphalite,

Tableau 5 Examens complémentaires au cours du *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*.**Bilan initial**

NFS, plaquettes, frottis sanguin
 ASAT, ALAT, bilirubine, gamma GT, phosphatases alcalines
 Ionogrammes sanguin et urinaire
 Créatininémie, clairance de la créatinine
 Bandelette urinaire ; selon résultat protéinurie des 24 heures, cytologie urinaire avec recherche éosinophilurie
 CPK, troponinémie
 LDH, ferritinémie, triglycéridémie
 Calcémie, procalcitoninémie
 Glycémie
 TP, TCA
 Lipasémie
 Électrophorèse des protides (hypogammaglobulinémie?)
 PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV
 FAN, hémocultures (diagnostic différentiel)

Suivi (deux fois par semaine)

NFS, plaquettes
 ASAT, ALAT
 Créatininémie
 LDH
 Suivi des examens anormaux initialement et orientés en fonction de l'examen clinique

Poussée évolutive

PCR quantitative HHV-6, HHV-7, EBV, CMV
 NFS, plaquettes
 ASAT, ALAT, phosphatases alcalines
 Créatininémie
 LDH, ferritinémie, triglycéridémie

etc. Il sera de plus recherché une hypocalcémie, une hypogammaglobulinémie, une atteinte pancréatique. Les autres examens comprendront une radiographie thoracique, une mesure de la saturation en oxygène, un électrocardiogramme complété par une échographie cardiaque en cas d'hyperéosinophilie majeure ou d'augmentation des enzymes cardiaques.

Les examens à visée virologique sont importants à réaliser. La réactivation HHV-6 fait maintenant partie des critères diagnostiques au Japon et son importance pourrait être un critère pronostique. Les sérologies n'ont aucun intérêt, la majorité de la population ayant été en contact avec ces virus. L'examen de référence est la PCR quantitative sur sang total (tube EDTA) avec recherche d'une virémie HHV-6, EBV et CMV. Son interprétation dépend de la date de réalisation de l'examen. Les virémies au cours du DRESS sont de courte durée. À la phase d'état, elles peuvent ne pas être mises en évidence, sauf en cas de poussée évolutive. Les PCR virales seront répétées lors des poussées évolutives.

La biopsie cutanée apporte des arguments supplémentaires au diagnostic, avec une image histologique qui dépend du moment de sa réalisation : infiltrat lymphocytaire avec

parfois épidermotropisme, infiltrat dermique à polynucléaires éosinophiles, aspect lichénoïde.

Les diagnostics différentiels devront être éliminés : infection sévère, en particulier bactérienne, qui doit être recherchée de manière systématique (hémocultures, examen cytot bactériologique urinaire), connectivite, hémopathie, etc. Surinfections bactériennes et récurrences herpétiques (*Herpes simplex virus*) sont fréquentes.

Des atteintes viscérales sévères justifieront une prise en charge adaptée avec l'aide du spécialiste : ponction-biopsie hépatique (hépatite sévère), myélogramme (hémophagocytose), analyse du liquide céphalorachidien et IRM cérébrale (encéphalite), lavage bronchoalvéolaire (pneumopathie hypoxémiant), échographie cardiaque, voire IRM cardiaque (myocardite ou autres atteintes cardiaques).

Les tests cutanés (patch tests principalement, prick tests, intradermoréactions) devront être faits à distance. Ces tests peuvent être faussement négatifs, en particulier s'ils sont réalisés à proximité de la phase aiguë [14].

Une déclaration à la pharmacovigilance ne doit pas être oubliée. Enfin, l'inclusion des cas dans les études de recherche clinique en cours est importante pour aider à mieux comprendre ce syndrome (étude RegiSCAR).

Traitement

Le DRESS est un syndrome pouvant mettre en jeu le pronostic vital par la survenue de manifestations systémiques allant jusqu'à la défaillance multiviscérale. Ces atteintes viscérales sont principalement liées à la réponse immunitaire antivirale secondaire aux réactivations virales. La prise en charge du DRESS a pour objectif la surveillance et l'éventuel contrôle de cette réponse immunitaire. Dans certains cas, aucun traitement n'est nécessaire. Il est possible d'imaginer que la réponse immunitaire a été efficace pour contrôler la réactivation virale. Dans d'autres cas, la réponse immunitaire est délétère et un traitement corticoïde permet de la contrôler de façon satisfaisante. Mais chez quelques patients surviennent des poussées évolutives qui témoignent d'un contrôle insuffisant de la réactivation virale. Il apparaît souhaitable alors d'ajouter un traitement antiviral. Enfin, certaines manifestations viscérales graves justifient un traitement spécifique.

Il est possible de proposer un arbre décisionnel en fonction des éléments clinico-biologiques et évolutifs. Les critères de sévérité des atteintes viscérales sont indicatifs et à réévaluer en fonction de chaque patient. Cet algorithme n'a pas été validé dans le cadre d'études prospectives et correspond à des propositions d'experts :

- arrêt du ou des médicaments imputables ;
- absence de signes de gravité : dermocorticoïdes (forts ou très forts), émollissants, antihistaminiques de type 1 ;
- présence de signes de gravité (transaminases > 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose, atteinte cardiaque, etc.) : corticothérapie générale à 1 mg/kg par jour de prednisone, à évaluer dans le contexte de chaque patient et en lien avec les spécialistes d'organe ;
- signes de menace vitale (hémophagocytose avec insuffisance médullaire, encéphalite, hépatite sévère,

insuffisance rénale, insuffisance respiratoire): corticothérapie générale associée à des immunoglobulines intraveineuses (IGIV) à la dose de 2 g/kg par cure à répartir sur cinq jours [15]. Les IGIV ne doivent pas être proposées sans corticothérapie générale associée. Ces traitements seront réalisés en lien avec les spécialistes d'organe ;

- présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure: associer corticothérapie générale et antiviraux (ganciclovir) et/ou IGIV et mettre en place une surveillance rapprochée car ces patients sont vraisemblablement plus à risque de développer des formes graves de DRESS et des poussées évolutives.

Surveillance

Le DRESS justifie une surveillance prolongée. La surveillance biologique repose sur un contrôle des examens biologiques deux fois par semaine jusqu'à un mois après la normalisation des signes clinicobiologiques, 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, laquelle est souvent nécessaire, par exemple, pour les patients épileptiques. 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.

La survenue de poussées évolutives à distance n'est pas rare même en absence de toute nouvelle prise médicamenteuse, en particulier, lors de la décroissance de la corticothérapie générale, laquelle devra être progressive. Des manifestations d'auto-immunité (diabète, réaction du type réactions du greffon contre l'hôte, dysthyroïdie, lupus, etc.) peuvent survenir à distance.

Conclusion

Le DRESS occupe une place très particulière au sein des toxidermies, qui justifie une prise en charge spécifique et prolongée. Des études contrôlées sont souhaitables pour valider les propositions thérapeutiques présentées. Il est probable qu'à l'avenir, le terrain de susceptibilité génétique sera mieux compris, permettant de définir les patients à risque de développer des DRESS.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272–85.
- [2] Begon E, Roujeau JC. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Ann Dermatol Venerol* 2004;131:293–7.
- [3] Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. 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.
- [4] Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Rogez S, Moins Teisserenc H, et al. T-cell repertoire, phenotype and functionality in drug hypersensitivity syndrome. 2007 ESDR, Zurich. *J Invest Dermatol* 2007;127:S21 [abstract].
- [11] Shiohara T, Kano Y. A complex interaction between drug allergy and viral infection. *Clin Rev Allergy Immunol* 2007;33:124–33.
- [12] Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A, Delebassée S, Ranger-Rogez S. Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *J Clin Virol* 2009;46:300–2.
- [13] Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Brantant-Redon E, Beneton N, Jidar K, Barbaud A, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human *Herpesvirus* 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010;20:68–73.
- [14] Barbaud A. Patch-tests médicamenteux dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Venerol* 2009;136:635–44.
- [15] Kano Y, Inaoka M, Sakuma K, Shiohara T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* 2005;209:165–7.