



**UNIVERSITÉ
DE LORRAINE**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine spécialisée

En DERMATOLOGIE-VENEROLOGIE

Par

Sébastien COLIN

Le 07 janvier 2022

**TOXIDERMIES ET REACTIVATIONS VIRALES : REVUE DE
LA LITTERATURE**

Examineurs de la thèse :

Professeur BURSZTEJN Anne Claire	Directrice de Thèse
Professeur RABAUD Christian	Président du jury
Docteur JEULIN Hélène	Juge
Docteur ADAM Tania	Juge
Docteur JEANMAIRE Eliette	Juge
Docteur SEILLER Hélène	Juge

Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES-PASS : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET – Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE – Jean-Pierre KAHN – Alain LE FAOU - Thierry MAY - Patrick NETTER - François PLENAT - Jean-Luc SCHMUTZ - Paul VERT – Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : *(Physiologie)*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section : *(Biologie cellulaire)*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3^e sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : *(Génétique)*

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (Médecine intensive-réanimation)

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (Médecine d'urgence)

Professeur Tahar CHOUIHED

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (Neurologie)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (Cardiologie)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN
Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (Néphrologie)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (Urologie)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53^e Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54^e Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2^e sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^e sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4^e sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55^e Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2^e sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3^e sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^e Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –
Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2^e sous-section : (Physiologie)

Docteure Iulia-Cristina IOAN (stagiaire) - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2^e sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU (stagiaire)

2^e sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D'AVENI

2^e sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3^e sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4^e sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3^e sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2^e sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3^e sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4^e sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4^e sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3^e sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4^e sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU (stagiaire)

3° sous-section :

Docteur Charline BERTHOLD (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1° sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7° Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19° Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rûmeyza BASCETIN (stagiaire) - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –
Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE (stagiaire)

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Docteur Cédric BERBE – Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A NOTRE MAITRE, DIRECTRICE DE THESE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier en Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accompagné tout au long de notre internat, de nous avoir transmis votre passion pour la dermatologie et la dermato-pédiatrie.

Merci pour votre disponibilité et de nous pousser à toujours donner le meilleur de nous-même.

Merci pour votre implication et votre bienveillance.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre profond respect et admiration.

A NOTRE MAITRE, PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Christian RABAUD

Professeur des universités et Praticien Hospitalier en Maladies infectieuses et tropicales

Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Nous vous remercions pour votre implication et votre disponibilité.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Hélène JEULIN

Maître de Conférences Universitaire et Praticien Hospitalier en Virologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre implication et de votre disponibilité, permettant de mener à bien ce travail.

Merci de nous apporter votre expertise dans le domaine de la virologie.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur Tania ADAM

Assistante spécialiste en Allergologie

Nous vous remercions de nous faire l'honneur de juger cette thèse.

Merci pour votre implication, votre disponibilité et votre expertise pour permettre de mener à bien ce travail.

Merci de nous avoir partagé votre savoir et votre amour de l'allergologie.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre sincère respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le docteur Eliette JEANMAIRE

Praticien Hospitalier en Maladies infectieuses et tropicales

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions de votre implication et de votre collaboration.

Merci de nous avoir transmis votre rigueur et votre savoir en maladies infectieuses et tropicales.

Merci pour votre bienveillance.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde considération.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Docteur H  l  ne SEILLER

Assistante chef de clinique en Dermatologie et V  n  rologie

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.

Nous vous remercions pour votre implication et votre disponibilit   qui nous ont permis de mener    bien ce travail.

Merci de nous avoir transmis votre savoir et votre amour de la dermato-allergologie.

Merci pour votre bienveillance.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre profonde consid  ration.

A ma famille

A mes parents

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, pour tout l'amour que vous m'avez porté, pour votre soutien et vos encouragements, pour m'avoir enseigné de belles valeurs, pour avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui. Je vous dédie cette thèse.

A mon frère

A notre complicité si précieuse, tu as toujours été le premier à croire en moi, merci pour toutes ces années de fous rires et de conneries en tout genre, merci de m'avoir toujours soutenu, tu as toujours été et tu resteras un modèle pour moi.

A Juliette

A notre amour, merci pour ta présence et ton soutien qui comptent énormément pour moi. A ta joie de vivre et à ta générosité. Merci pour tout ce que tu fais pour moi. Je t'aime.

A papy Jean et mamie Josette

A mon papy victime de cette atroce épidémie et qui restera à jamais dans mon cœur, à nos parties des petits chevaux et autres jeux, merci pour tout votre amour et votre gentillesse.

A Pepes et mamie Georgette

Vous me manquez, merci de m'avoir enseigné vos valeurs et votre optimisme. A mamie Georgette qui restera pour toujours un modèle de courage et persévérance.

A Marion et Jobic

A ma cousine, tu réussis encore à supporter mes conneries, merci pour ton soutien et ton amour. A Jobic pour ta joie de vivre et ton humour.

A Isabelle et Jean-Marc

Merci pour tout votre amour et votre bonté, aux blagues et anecdotes de Jean-Marc qui resteront indétrônables.

A Béatrice et Lara

A ma petite cousine, je suis fier de ce que tu es devenu, merci pour votre soutien et vos attentions.

A Gilles

Merci pour ton humour démesuré, à nos moments passés à Boofzheim et évidemment à ton foie gras.

A Marie

Merci pour ton soutien et ta gentillesse. Un grand bravo pour avoir supporté la colloc des frangins un temps, merci de rendre heureux mon frère.

A Hervé, Marie, Joséphine et Benjamin

Merci de m'avoir accueilli dans votre magnifique famille, merci pour votre bonté et votre disponibilité.

A Nikki

Merci pour ton implication permanente dans ce travail.

A ceux qui m'ont tant appris

Merci au Dr Amélie SCHOEFFLER pour son empathie, pour m'avoir transmis son savoir-faire et son savoir être, sa volonté de transmettre ses connaissances, sa rigueur à l'alsacienne et sa gentillesse. Entendre de la part de l'équipe que je pourrais être une « mini Amélie » est un immense compliment. Merci de m'avoir donné l'envie de faire de l'oncologie dermatologique.

Merci au Docteur Axelle BONHOMME pour ta bonne humeur et ton amour des potins, merci d'avoir supporté mes allées et venues de demandes d'avis incessantes à Metz.

Merci au Docteur Hélène MARTIN pour m'avoir transmis ton savoir et pour m'avoir enseigné ta rigueur scolaire des courriers, merci pour ta bonne humeur.

Merci à Anne-Laure pour ta bonté et ta générosité, pour ta pédagogie de la dermoscopie et de la dermato chirurgie.

Merci au Docteur Jean POUAHA qui a été le premier à m'enseigner la sémiologie et qui m'a donné envie de faire de la chirurgie dermatologique. Vous êtes parti beaucoup trop tôt mais vous resterez une institution du service.

Merci au Docteur Philippe MULLER pour votre enseignement et votre amour du sens clinique, pour votre humour et vos blagues sans égales dans le monde de la dermatologie.

Merci au Docteur Béatrice FATREZ pour tes histoires d'internat et ta joie de vivre, pour ton amour des avis d'hématologie et de dermato pédiatrie.

Merci aux Docteur Camille DUBOIS et Gabrielle CLERC pour votre gentillesse et votre enseignement.

Merci au Docteur Florence GRANEL-BROCARD pour ta douceur et ta bonne humeur. Merci d'avoir soutenu et de m'avoir donné envie de faire de l'oncologie dermatologique.

Merci au Docteur Ambre MARZOUKI pour tout ton enseignement, ton soutien et ta sympathie. A nos astreintes pleines de rebondissements.

Merci aux Docteurs Emmanuelle MELGAR, Fadia DOUMAT-BATCH, Diane ABS, Laurie MONITOR, Marion MARIANNO-BOURIN, Julie HENRY, Léa FLEURENTIN et Estelle MOREAU pour tout votre soutien, sympathie, disponibilité et enseignement.

Merci aux Docteurs Claudie MOUTON-FAIVRE, Thomas BERMAND, Jenny FLABBEE et, Christophe HANS pour votre bonne humeur et pour m'avoir transmis votre passion de l'allergologie.

Merci au Docteur REIN Christopher qui a été mon pilier en médecine interne. Merci pour ta disponibilité et pour la transmission de ton savoir, tu resteras toujours une inspiration pour les internes.

Merci aux Docteur Gaël CINQUETTI et Céline FOLNY pour leur gentillesse et pour m'avoir soutenu lors de mon début d'internat.

Merci au Docteur Benjamin LEFEVRE qui a rendu ce stage de maladies infectieuses inoubliable, tu fais partie des modèles à suivre, merci pour tout.

Merci aux Docteurs Antoine LEGOFF, Guillaume BARRONET, Sybille BEVILACQUA Sandrine HENARD, Alexandre CHARMILLON, François GOEHRINGER et Laurence BOYER pour votre volonté de transmettre, votre sympathie et soutien lors des périodes difficiles de pandémie. Bravo pour votre courage.

Merci aux Docteurs Etienne BEAUDOUIN, Laurianne MOUMANNE et Sébastien LEFEVRE pour votre gentillesse et votre bonne humeur quotidienne.

Merci aux Docteurs Raffaele LONGO, Marco CAMPITIELLO, Chloé WENDEL et Julie EGEA pour m'avoir transmis votre savoir et votre empathie en oncologie, merci pour votre bienveillance, « Forza e Coraggio ».

Merci à Carine pour tous ces moments de fous rires et pour ses conseils.

Merci à Christelle, Virginie, Anaïs, Margaux, Carole et Christine, pour ce semestre passé à vos côtés, pour avoir supporté mes biopsies après la fin des horaires de consultation, pour votre gentillesse, ne changez rien

Merci à toutes les infirmières et aides-soignantes (avec une mention spéciale pour Sylvie) de Thionville, pour tous nos moments festifs.

Merci à toutes les infirmières et aides-soignantes des services de dermatologie et maladies infectieuses et tropicales (avec une mention spéciale pour Vincent et Claudie), pour toute votre bonne humeur et votre sagesse, merci de nous accompagner dans notre apprentissage.

A mes collègues

A Charlotte, merci pour ton soutien permanent, ton optimisme, ta bonne humeur et pour cette expérience inoubliable à Thionville. Ne change surtout rien !

A Victoria, ma bro de la dermato, merci pour tous ces fous rires et ces moments passés en secteur et autres services, un grand bravo pour avoir supporté mes memes quotidiens.

A Mélissa et Lorène, merci pour toutes ces soirées et votre gentillesse, merci pour votre aide pour la bonne rédaction de ce travail.

A Solveig, tu as partagé mon premier semestre d'internat et nous avons bien rigolé et progressé ensemble, merci pour ta bonne humeur et pour l'aide précieuse que tu as apporté pour ce travail.

A Elodie, merci pour tous ces moments passés à Thionville, merci pour ton initiation aux gestes de base en dermatologie et gestion des crises d'épilepsie.

A Alexandra, merci pour ces moments passés en allergologie et pour ta bonne humeur, nous avons formé une vraie équipe de choc.

A Adèle, un véritable coup de cœur pour tous les internes de dermatologie, tu es une bouffée de bonheur ! merci pour ton soutien dans certains moments difficiles.

A Margaux, merci pour ta gentillesse et tes conseils en dermato-pédiatrie.

A Simon, Alizée, Mélisandre, Justine et Olivier, merci pour ce semestre en maladies infectieuses et tropicales qui n'aurait pas été aussi incroyable sans votre bonne humeur et votre soutien.

A Camille, merci pour ta gentillesse, bravo pour ton courage, « forza ! »

A Mathilde, Julie, Nicolas, Chloé, Clémentine, Raphaël, Roxanne, Eva, Margaux, François, Harold et Pauline, j'ai apprécié travailler avec chacun(e)s d'entre vous, merci pour tout.

A mes amis

A Greg et Pierre, mon gang « fast and furscoot », impossible de dire en quelques mots à quel point je suis reconnaissant, merci pour toutes ces années, pour ce voyage mémorable, pour ces fous rires et pour votre soutien permanent. Ces années de médecine n'auraient jamais été aussi incroyables sans vous, merci pour tout.

A Quentin et Lubin (Morue), nous avons formé un sacré trio de polards, merci pour toutes ces années passées (depuis le lycée !) et à venir, merci pour tout.

A Clément, merci pour ton soutien dans certains moments difficiles, tu es une magnifique personne, ne change surtout rien.

A Julien, mon meilleur ami d'enfance, merci pour cette amitié qui existe depuis plus de 20 ans ! je suis fier de ton parcours, en espérant des retrouvailles plus fréquentes, merci mon ami.

Aux Ritons (Etienne, Pierre-Alexandre, Edgar, Maxime, Ludovic, Matthieu, Kévin et Arthur), merci les gars pour ces séjours annuels dans les Vosges (les détails ne seront pas évoqués ici), j'espère que cette tradition va perdurer de longues années !

A la Coloquinte (Guillaume, Pauline, Julia, Cédric, Margaux, Marion, Tristan et Marco), merci pour toutes ces années à vos côtés, merci pour toutes ces soirées et ces vacances, merci pour tous ces moments de joie.

A Marie et Jacob, merci pour votre bonté et pour ces bons moments passés et à venir à Berlin.

Et à tous ceux que j'ai rencontré au cours de ces années à Nancy (Erwan, Patrice, Ida, Hadrien, Lucas, Val Bal, Clément et à tous ceux que j'ai peut-être oublié) merci pour tout !

SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Liste des abréviations

ADN : Acide désoxyribonucléique
ARNm : Acide ribonucléique messenger
AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALAT : Alanine amino transférase
CMH : Complexe majeur d'histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
CPA : Cellule présentatrice d'antigène
CYP 450: Cytochrome P450
DIHS: Drug-induced hypersensitivity syndrome
DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EA: Early antigen
EBNA: Epstein-barr nuclear antigen
EBV : Epstein-Barr virus
ELISA : Enzyme linked immunosorbent assay
EMP : Exanthème maculopapuleux
EPF : Erythème pigmenté fixe
Fc : Fragment constant
HHV : Herpèsvirus humain
HLA: Human leucocyte antigen
HMGB-1: High-mobility group box 1
HSV : Herpès simplex virus
IDR : Intradermoréaction
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
Ig : Immunoglobulines
IL : interleukine
IL1- β : Interleukine 1 bêta
IPP : Inhibiteur de la pompe à protons
LBA : Lavage broncho-alvéolaire
LCR : Liquide céphalorachidien
MNI : Mononucléose infectieuse
NET : Nécrolyse épidermique toxique
NFS : Numération formule sanguine
NK : Natural killer
ORL : Otho-rhino-laryngologique
PEAG : Pustulose exanthématique aiguë généralisée

PCI : Produits de contraste iodés
PCR : Polymerase chain reaction
RT-PCR: Reverse-transcriptase polymerase chain reaction
ROAT: Repeated open application test
SAM: Syndrome d'activation macrophagique
SDRIFE: Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema
SIADH : Syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique
SIRS : Syndrome de réponse inflammatoire systémique
SJS : Syndrome de Stevens-Johnson
TCR : T-cell receptor
TNF- α : Tumor necrosis factor alpha
TPO : Test de provocation par voie orale
TTL : Test de transformation lymphocytaire
UV : Ultraviolet
VCA : Viral capsid antigen
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VZV : Varicella zoster virus

Table des matières

Liste des abréviations	21
1. Introduction	25
2. Les toxidermies médicamenteuses	26
2.1 Epidémiologie	26
2.1.1 Epidémiologie descriptive.....	26
2.1.2 Epidémiologie analytique.....	26
2.2 Physiopathologie	28
2.2.1 Les mécanismes d'interaction entre le médicament et le système immunitaire :.....	28
2.2.2 Les différents types d'hypersensibilité (Tab 1) :.....	30
2.3 Les différents types de toxidermie :	33
2.3.1 Urticaire.....	33
2.3.2 Exanthème maculopapuleux.....	35
2.3.3 <i>Drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms</i> (DRESS syndrome).....	37
2.3.4 Nécrolyse épidermique.....	49
2.3.5 Erythème polymorphe.....	57
2.3.6 Pustulose exanthématique aiguë généralisée.....	59
2.3.7 Érythème pigmenté fixe.....	61
2.3.8 <i>Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema</i> (SDRIFE syndrome).....	63
2.4 Diagnostiquer et explorer une toxidermie médicamenteuse :	65
2.4.1 Généralités :.....	65
2.4.2 L'imputabilité intrinsèque et extrinsèque :.....	65
2.4.3 Les tests cutanés :.....	66
2.4.4 Les tests <i>in vitro</i> :.....	68
2.4.5 Le test de provocation par voie orale (TPO) :.....	69
2.5 Prise en charge d'une toxidermie :	69
3. Les herpèsvirus humains :	70
3.1 HHV-6 et HHV-7	71
3.1.1 Généralités.....	71
3.1.2 Manifestations cliniques et maladies associées.....	72
3.1.3 Diagnostic.....	74
3.1.4 Traitement.....	75
3.2 CMV	75
3.2.1 Généralités.....	75
3.2.2 Manifestations cliniques.....	76
3.2.3 Diagnostic.....	77
3.2.4 Traitement.....	78
3.3 EBV	79
3.3.1 Généralités.....	79
3.3.2 Manifestations cliniques et maladies associés.....	80
3.3.3 Diagnostic.....	82
3.3.4 Traitement.....	83
3.4 VZV	84
3.4.1 Généralités.....	84
3.4.2 Manifestations cliniques.....	85
3.4.3 Diagnostic.....	86
3.4.4 Traitement.....	86

3.5	HSV	88
3.5.1	Généralités.....	88
3.5.2	Manifestations cliniques.....	88
3.5.3	Diagnostic.....	90
3.5.4	Traitement	91
3.6	HHV-8	91
4.	<i>Bibliographie</i>	92
5	<i>Article</i>	108
	Abstract	110
	Introduction	111
	Material and methods	112
	Results	113
	Discussion	116
	Conclusion	119
	References	120
	Tables' list	135
	Figure's list	136
	Figures and tables	137
6	<i>Conclusion et perspectives</i>	143

1. Introduction

Les toxidermies médicamenteuses regroupent l'ensemble des manifestations cutanéomuqueuses secondaires à une prise médicamenteuse. Il s'agit de l'évènement indésirable médicamenteux le plus fréquent (environ 25% des notifications spontanées d'accidents médicamenteux aux centres de pharmacovigilance) (1).

Les toxidermies sont imprévisibles, peuvent être graves et engager le pronostic vital. Elles constituent un problème majeur de santé publique.

La diversité des médicaments inducteurs, de la sémiologie, des manifestations biologiques et du pronostic permet de distinguer de nombreuses formes de toxidermies. Toutefois, la physiopathologie reste incomprise et fait l'objet de nombreuses controverses.

Le lien entre le *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) syndrome et réactivations virales du groupe herpèsvirus humains (HHV) est évoqué dans un nombre croissant de publications (2–4). Ces virus sont très répandus dans la population générale et sont capables de persister à l'état latent tout au long de la vie de l'hôte. Ils peuvent se réactiver lors d'état d'immunodépression mais la signification clinique précise de ce phénomène reste à déterminer. Cependant, le rôle des virus dans les toxidermies ne semble pas se limiter au DRESS syndrome comme en témoigne l'éruption secondaire à la prise d'ampicilline au cours de la primo-infection par le virus Epstein-Barr (EBV) ou la fréquence accrue des toxidermies au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (4).

De nombreux auteurs cherchent à établir un lien entre réactivation virales et toxidermies mais le sujet fait polémique.

Ce travail de thèse a pour objectif de faire une synthèse des connaissances du lien entre toxidermies et réactivations virales des virus du groupe herpès.

Nous détaillerons dans un premier temps l'épidémiologie, la physiopathologie, les formes de toxidermies, leurs modalités d'exploration et de prise en charge thérapeutique.

Nous détaillerons également les caractéristiques des HHV.

Dans un second temps, nous présenterons un article de revue de littérature visant à recenser les cas de toxidermies associé à une ou plusieurs réactivations virales et à comparer le spectre de réactivation virale entre les patients atteints de DRESS syndrome et les patients atteints par un autre type de toxidermie.

Nous aborderons enfin quelques éléments de perspectives.

2. Les toxidermies médicamenteuses

Les toxidermies médicamenteuses sont fréquentes. La majorité des médicaments peuvent induire une éruption cutanée mais certains semblent plus à risque que d'autres tel que l'allopurinol, le triméthoprim/sulfaméthoxazole (Bactrim®) ou les bêta-lactamines.

2.1 Epidémiologie

2.1.1 Epidémiologie descriptive

La prévalence varie selon les sources (entre 0 et 8% des patients exposés à un médicament donné), essentiellement en milieu hospitalier (5,6).

Il a été estimé que les toxidermies représentent 1,5% des motifs d'hospitalisation en dermatologie en France et 1% des consultations dermatologiques en CHU (7,8).

La plupart de ces toxidermies sont bénignes à type d'exanthème maculopapuleux ou d'urticaire. Les toxidermies graves représenteraient jusqu'à 2% de l'ensemble des toxidermies (9). Il est primordial de déclarer ces dernières aux centres de pharmacovigilance. En effet, ces effets secondaires n'apparaissent souvent qu'après mise sur le marché du médicament car trop rares pour être décrits dans les études pré-cliniques et cliniques.

Bigby et al. ont étudié l'incidence des réactions cutanées médicamenteuses chez 15 438 patients sur une période de 7 ans. Il a été mis en évidence 358 réactions cutanées soit une incidence de 2,2%. Les médicaments les plus fréquemment responsables étaient l'amoxicilline (51,4 réactions pour 1000 patients exposés) ou le triméthoprim/sulfaméthoxazole (33,8 réactions pour 1000 patients exposés). L'exanthème maculopapuleux était la forme prédominante (94%) (6).

2.1.2 Epidémiologie analytique

Les toxidermies médicamenteuses et notamment les formes sévères, semblent plus fréquentes chez les sujets âgés. La population pédiatrique semble moins affectée que la population adulte (probablement en raison d'une moindre exposition aux médicaments).

En revanche, les manifestations cliniques et biologiques sont similaires quel que soit l'âge (10).

Il existe une prédominance féminine avec un sexe-ratio de l'ordre de 2 femmes pour 1 homme. Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les manifestations cliniques ou la mortalité selon le sexe (10).

L'origine ethnique pourrait jouer un rôle pour certaines formes de toxidermies et il a été mis en évidence une prédominance du DRESS syndrome dans la population afro-américaine (10).

Certaines pathologies peuvent prédisposer ou être associées à un risque accru de toxidermie. C'est particulièrement le cas chez les patients infectés par le VIH qui auraient un risque nettement accru de développer un syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou de Lyell. Ces toxidermies graves seraient jusqu'à 1000 fois plus fréquentes par rapport aux patients non infectés par le VIH. Il a également été montré que les patients VIH exposés au triméthoprim/sulfaméthoxazole avaient 10 fois plus de risque de développer une toxidermie. Ceci pourrait s'expliquer par le nombre augmenté de médicaments administrés et l'augmentation des infections virales (et notamment du groupe des HHV) chez ces patients immunodéprimés (4,10,11).

Il n'a pas été démontré de risque accru de toxidermie chez les patients atopiques (12).

Un antécédent de toxidermie prédispose à la survenue d'une récurrence.

Ceci s'explique par la sensibilisation à la molécule mais également par le mécanisme des allergies croisées entre molécule (par exemple triméthoprim/sulfaméthoxazole et sulfasalazine) (13).

Une prédisposition génétique est indéniable et fait intervenir notamment le système *Human Leucocyte Antigen* (HLA).

Ainsi, il a été mis en évidence plusieurs associations entre des allèles du système HLA et la survenue de certaines toxidermies :

- Allopurinol et HLA*B5801 augmentent le risque de DRESS syndrome, de SJS ou de syndrome de Lyell chez certaines populations chinoises Han (14).
- Abacavir et HLA*B5701 augmentent le risque de DRESS syndrome. Le dépistage systématique de cet allèle est d'ailleurs recommandé avant mise en place d'un traitement par Abacavir.
- Carbamazépine et HLAB*1502 augmentent également le risque de SJS ou de syndrome de Lyell chez les populations chinoises Han.
- Carbamazépine et HLAB*3101 augmentent le risque de SJS ou de syndrome de Lyell chez des populations européennes et japonaises (15).

Pour finir, il existe des facteurs extrinsèques à l'hôte associés à un risque majoré de toxidermie.

La modalité d'administration du médicament joue un rôle (la voie parentérale étant plus à risque que la voie entérale ou locale). L'administration intermittente et répétée du médicament est plus sensibilisante qu'un traitement continu (16).

Enfin, la nature de la molécule est également un facteur important selon ses modalités d'interaction avec le système immunitaire.

2.2 Physiopathologie

La physiopathologie des toxidermies est complexe, incomplètement élucidée, et fait intervenir de très nombreux mécanismes du système immunitaire inné et adaptatif.

Elle fait également intervenir des facteurs environnementaux (virus) et génétiques (polymorphismes dans les gènes HLA). Cet ensemble rend compte de la très grande diversité des manifestations cliniques et des délais variables de survenue selon les mécanismes impliqués (17).

La plupart des toxidermies sont liées à des réactions immunologiques/immunoallergiques mais il existe également des réactions toxiques/pharmacologiques (représentées par exemple par la toxicité des *anti-epidermal growth factor* sur les kératinocytes) qui sont dose ou temps-dépendantes et qui ne seront pas détaillés ici (17).

En cas de réaction immunoallergique, une phase de sensibilisation immunologique spécifique est nécessaire avant mise en place d'une réponse immunitaire adaptative faisant intervenir différents effecteurs avec production d'immunoglobulines et/ou de lymphocytes T CD4+ et/ou CD8+ spécifiques du médicament. Ces réactions sont imprévisibles et sont dose-indépendantes. Elles surviennent de façon plus précoces et parfois plus graves en cas de sensibilisation préalable ou d'antécédent de réaction au même médicament (18).

2.2.1 Les mécanismes d'interaction entre le médicament et le système immunitaire :

Il est admis que pour induire une réponse immunitaire, le médicament doit se fixer de façon covalente sur des peptides ou d'autres molécules. L'ensemble médicament-peptide est reconnu par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et présenté aux lymphocytes T par le biais du complexe majeur d'histocompatibilité de type I et/ou II (CMH-I/CMH-II).

2.2.1.1 Le concept haptène, pro-haptène, pré-haptène (Fig 1) :

Un haptène est une molécule de petite taille (<1000 daltons) chimiquement réactive mais qui n'est pas intrinsèquement sensibilisante. Elle le devient en se liant de façon covalente à des protéines circulantes, intracellulaires ou membranaires.

Les pénicillines en sont l'exemple-type (le noyau β -lactame se fixe sur les lysines par une liaison covalente ce qui en fait un complexe immunogène) (19,20).

Un pro-haptène est une molécule chimiquement inerte. Elle ne peut pas former de liaisons covalentes avec d'autres peptides et nécessite d'être transformée en métabolite réactif.

L'exemple-type est représenté par le sulfaméthoxazole métabolisé par le cytochrome P450 (CYP 450) en sulfaméthoxazole-hydroxylamine puis en sulfaméthoxazole-nitroso après oxydation. Ce dernier est chimiquement réactif et peut se lier de façon covalente aux protéines (20). Un profil acétyleur lent peut conduire à l'augmentation des métabolites réactifs par accumulation et à un risque majoré d'hypersensibilité médicamenteuse.

Certains auteurs ont évoqué le rôle potentiel des kératinocytes dans la formation de sulfaméthoxazole-hydroxylamine ce qui pourrait expliquer les manifestations cutanées d'une hypersensibilité au sulfaméthoxazole (21).

Un pré-haptène est une molécule inerte qui devient immunogène après transformation dans l'environnement (oxygène, chaleur, lumière par exemple) (22). Ce mécanisme est peu impliqué dans les allergies médicamenteuses.

2.2.1.2 Le P-I concept (*pharmacological interaction of drug with immune receptors*):

Dans ce concept, la structure chimique des médicaments les rend capable d'interagir directement avec les lymphocytes T via le *T-cell receptor* (TCR) sans passer au préalable par l'établissement d'une liaison covalente ou une phase de métabolisation. Le médicament se fixe sur un des éléments du complexe TCR-HLA.

Ce phénomène a été évoqué au cours de réactions d'hypersensibilités à certains médicaments comme l'allopurinol, les produits de contraste iodés (PCI) ou le triméthoprim/sulfaméthoxazole (20).

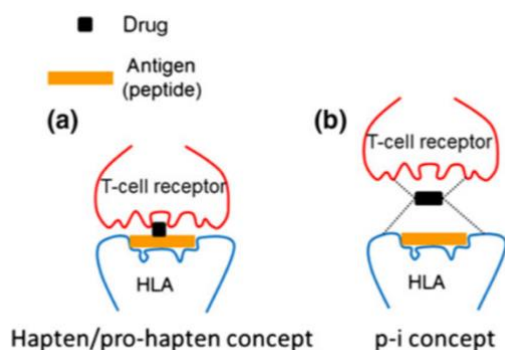


Figure 1 : Le concept hapten/pro-hapten (a) et *p-i* (b) d'après Abe et al. (23).

HLA: *Human leucocyt antigen*. *p-i*: *pharmacological interaction of drug with immune receptors*

2.2.1.3 Le concept « signal de danger » :

Certains médicaments pourraient provoquer des dommages cellulaires notamment sur les kératinocytes. Ces dommages cellulaires induisent la synthèse de médiateurs tels que le *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) et l'interleukine 1 bêta (IL-1 β) ce qui augmente la réponse immunitaire. Ce concept pourrait expliquer le rôle de certains virus dans la survenue de toxidermies médicamenteuses (19).

Au cours du DRESS syndrome, Hashizume et al. ont suggéré que les monocytes porteurs de l'herpès virus humain 6 (HHV-6) à l'état latent sont recrutés dans la peau par le biais de la protéine *high-mobility groupe box 1* (HMGB-1). Cette protéine est libérée suite aux dommages cellulaires des kératinocytes induits par le médicament. HHV-6 est transmis aux lymphocytes T CD4 + capables de le répliquer et d'induire des dommages tissulaires témoin des manifestations cliniques du DRESS syndrome (24).

2.2.2 Les différents types d'hypersensibilité (Tab 1) :

L'hypersensibilité est définie comme un ensemble de symptômes objectifs initiés par une exposition à un stimulus donné, à des doses habituellement tolérées par un individu sain.

Ces symptômes sont reproductibles et d'intensité plus ou moins variable. L'hypersensibilité peut être immédiate ou retardée faisant intervenir différents acteurs du système immunitaire (25). Néanmoins, le terme d'hypersensibilité est ambigu car il peut regrouper des manifestations immunologiques, pharmacologiques ou toxiques.

Les manifestations d'origine immunologiques sont répertoriées dans la classification de Gell & Coombs qui les sépare en 4 types principaux en fonction des mécanismes, effecteurs et les

médiateurs mis en jeu. Il existe également des manifestations d'hypersensibilité non immunologique telles que l'histaminolibération non spécifique liée aux opiacés ou aux PCI ou l'accumulation de bradykinine dans les angioedèmes liée aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) (19).

2.2.2.1 Hypersensibilité de type I :

L'hypersensibilité de type I ou hypersensibilité immédiate fait intervenir les Immunoglobulines (Ig) E. Parfois, elle est dite IgE-indépendante et fait intervenir d'autres mécanismes.

Elle peut se manifester par des signes cutanés (urticaire, angioedème, prurit), respiratoires (toux, bronchospasme), digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhées), oto-rhino-laryngologiques (ORL) tel que la rhinite et oculaires (conjonctivite). Elle regroupe des manifestations de gravité variable allant d'une urticaire simple jusqu'au choc anaphylactique voire parfois, au décès du patient. La symptomatologie survient, en général, dans l'heure qui suit l'exposition à l'allergène, plus rarement jusqu'à 6h après (26).

La physiopathologie fait intervenir deux phases principales :

La phase de sensibilisation, asymptomatique :

- L'allergène est reconnu par les CPA.
- Les CPA vont migrer vers les organes lymphoïdes secondaires et présenter l'allergène aux lymphocytes T CD4.
- Une différenciation vers la voie Th2 est induite avec synthèse de cytokines et interleukines.
- Les lymphocytes B vont produire des IgE spécifiques de l'allergène après stimulation par ces cytokines.
- Les IgE vont se fixer par leur fragment constant (Fc) à leur récepteur de haute affinité (FcεRI) situé sur les mastocytes, les polynucléaires éosinophiles et basophiles (26).

La phase effectrice ou symptomatique survient lors d'une nouvelle exposition à l'allergène.

- L'allergène se fixe sur les IgE présents à la surface des cellules et active ces dernières.
- Il se produit une libération de médiateurs préformés (histamines, protéases), la synthèse de médiateurs néoformés (prostaglandines, leucotriènes), de cytokines et chimiokines.
- La symptomatologie est liée à ces médiateurs qui induisent des phénomènes de bronchoconstriction, de vasodilatation, d'œdème et d'extravasation (26,27).

2.2.2.2 Hypersensibilité de type II :

L'hypersensibilité de type II fait intervenir des mécanismes de cytotoxicité.

Elle est caractérisée par la synthèse d'IgG et/ou IgM spécifiques d'antigènes présents à la surface de certaines cellules comme les globules rouges, les plaquettes ou les polynucléaires neutrophiles. Ces antigènes sont principalement endogènes mais peuvent parfois être exogènes (haptènes). Elle peut également faire intervenir le complément, les macrophages et les lymphocytes *T natural killer* (NK).

Les pathologies associées à ce type d'hypersensibilité peuvent être une anémie hémolytique, une agranulocytose, une thrombocytopénie mais également le pemphigus (26,28).

2.2.2.3 Hypersensibilité de type III :

L'hypersensibilité de type III est médiée par des complexes immuns circulants qui se déposent dans les tissus cibles, activant le complément et provoquant des dommages tissulaires. Les antigènes impliqués peuvent être endogènes (auto-antigènes des maladies auto-immunes par exemple) ou exogène (bactéries, virus, parasites, médicaments).

De nombreuses pathologies sont associées à ce type d'hypersensibilité (lupus, vascularites, polyarthrite rhumatoïde, maladie sérique, endocardite ...) (26,29).

2.2.2.4 Hypersensibilité de type IV :

L'hypersensibilité de type IV est retardée et médiée par les lymphocytes T.

Les lymphocytes peuvent causer des dommages directs par action cytotoxique (principalement médié par les lymphocytes T CD8) ou agir par le biais des lymphocytes T CD4 ou auxiliaires activant les macrophages, les polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles par la synthèse de cytokines (26,28). La réaction survient plusieurs jours à plusieurs semaines après exposition.

Elle est divisée en 4 sous-types :

- Type IV a : médiée par les lymphocytes Th1 activant les macrophages qui vont sécréter des cytokines (notamment le TNF- α et l'interféron-gamma). On peut y associer le test tuberculique et certains eczémas de contact.
- Type IV b : médiée par les lymphocytes Th2. Il s'agit du principal mécanisme impliqué dans les exanthèmes maculopapuleux et le DRESS syndrome.

- Type IV c : médiée par les lymphocytes cytotoxiques CD8 qui vont sécréter de nombreux médiateurs (granzyme B, granulysine, perforine). C'est le mécanisme principalement impliqué dans le SJS et de Lyell.
- Type IV d : les lymphocytes vont induire une inflammation médiée par l'interleukine (IL) 8. Il s'agit d'une cytokine chimiotactique et activatrice des polynucléaires neutrophiles. Ce type de réaction entre en jeu dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) (26).

Type d'hypersensibilité	Type I	Type II	Type III	Type IVa	Type IVb	Type IVc	Type IVd
Type de réponse immunitaire	Médiée par les IgE	Cytotoxicité médiée par les IgG/IgM	Dépôt de complexes immuns circulants	Médiée par les lymphocytes Th1 et les macrophages	Médiée par les lymphocytes Th2	Médiée par les lymphocytes T CD8+	Médiée par les lymphocytes T via l'IL-8
Pathologies associées	Urticaire, anaphylaxie, asthme, rhinite	Anémie hémolytique, thrombopénie, pemphigus	Maladie sérique, vascularite, endocardite	Eczéma de contact, test tuberculique	Exanthème maculo-papuleux, DRESS syndrome	Nécrolyse épidermique, érythème pigmenté fixe	PEAG
Délai	<60 minutes	Quelques heures à plusieurs jours	Quelques jours à plusieurs semaines	Quelques jours	Quelques jours jusqu'à 8 semaines	1 à 28 jours	1 à 11 jours

Tableau 1 : classification des hypersensibilités selon Gell & Coombs (26).

Ig (immunoglobuline). Th (*T-helper*). DRESS (*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). CD (cluster de différenciation). IL (interleukine). PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée).

2.3 Les différents types de toxidermie :

Il existe différents types de toxidermies. Certaines sont bénignes mais d'autre peuvent mettre en jeu le pronostic vital, fonctionnel ou esthétique. Les manifestations cliniques et biologiques sont variées, parfois typiques mais peuvent être aspécifiques et difficiles à distinguer d'une origine infectieuse.

2.3.1 Urticaire

L'urticaire se présente sous forme de papules érythémateuses, parfois confluentes en plaques à bordure nette et à contours géographiques (Fig 2). Une guérison centrale peut parfois être observée. Ces lésions s'accompagnent d'un prurit localisé ou généralisé.

Le caractère fugace et migrateur est caractéristique, c'est un élément essentiel à rechercher à l'interrogatoire. Le délai d'apparition par rapport à l'introduction médicamenteuse est rapide (quelques minutes à quelques heures) et les lésions disparaissent en 24 à 48 heures sans séquelles. (30)

Une urticaire peut s'accompagner d'un angioedème (forme profonde d'urticaire avec atteinte dermo-hypodermique), parfois érythémateux, en règle générale non prurigineux (Fig 3). Le patient peut décrire une sensation de cuisson en regard de l'œdème.

Il prédomine sur le visage, les mains et les organes génitaux externes. (17,31)

Dans le cadre d'une hypersensibilité de type I, ces deux manifestations cliniques peuvent s'associer à des manifestations systémiques parfois graves et pouvant aller jusqu'au décès du patient.



Figure 2 : Urticaire superficielle (30).



Figure 3 : Angioedème de la lèvre inférieure (32).

Les médicaments les plus souvent incriminés sont les bêta-lactamines (d'origine IgE-médié le plus souvent) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (30).

En revanche, dans 90 à 95% des cas, l'urticaire est en rapport avec des phénomènes pharmacologiques non immuno-allergiques. Elle peut faire intervenir des phénomènes d'histaminolibération non spécifique notamment dans les urticaires induites par les PCI ou les morphiniques. Elle peut également faire intervenir une accumulation de leucotriènes par inhibition des cyclooxygénases dans les urticaires aux AINS. Enfin, il est important de garder à l'esprit que l'urticaire peut être d'origine infectieuse (virale notamment) et en particulier au sein de la population pédiatrique (32,33).

L'analyse histologique est rarement pratiquée compte-tenu du caractère fugace des lésions. On peut observer un infiltrat lymphocytaire à prédominance péri-vasculaire, un œdème du derme interstitiel et une dilatation des capillaires (32).

Une élévation de la tryptase per-critique par rapport à sa valeur de base prélevée entre 2 et 6h après la réaction oriente vers une origine IgE-médiée (30).

Des tests cutanés (pricks-tests +/- intradermoréactions (IDR)) sont réalisés à distance si une urticaire médiée par les IgE est suspectée. Un test de provocation par voie orale est réalisé en cas de test cutanés négatifs. Si une urticaire d'origine non immuno-allergique est suspectée, le bilan repose sur la réalisation d'un test de provocation par voie orale en milieu hospitalier. Néanmoins des tests cutanés peuvent être réalisés en cas de doute sur le mécanisme sous-jacent.

Le traitement repose sur l'arrêt du médicament causal et l'administration d'anti-histaminiques (anti-H1) qui sont efficaces dans la majorité des cas.

Une corticothérapie orale est instaurée en cas d'angioedème menaçant ou en cas de signes associés évoquant une anaphylaxie. Une injection d'adrénaline est pratiquée en cas de signes menaçant le pronostic vital (17,32).

2.3.2 Exanthème maculopapuleux

L'exanthème maculopapuleux (EMP) représente 90% des toxidermies médicamenteuses (34). Il implique un mécanisme d'hypersensibilité de type IV.

Il se manifeste par une éruption cutanée polymorphe constituée de maculo-papules érythémateuses, parfois confluentes en plaques (Fig 4). Il débute le plus souvent au tronc et à la racine des membres et peut s'étendre secondairement au reste du corps. Les lésions peuvent être purpuriques, notamment sur les membres inférieurs. Il peut s'accompagner d'un prurit, d'une fièvre en générale modérée et d'une hyperéosinophilie sanguine (1,17).



Figure 4 : Exanthème maculopapuleux induit par la prise d'Amoxicilline (35).

L'évolution est le plus souvent favorable en 7 à 14 jours et s'accompagne d'une desquamation secondaire sans séquelle (17). Néanmoins, il est impératif de rechercher des signes de gravités car l'EMP peut être la manifestation initiale d'une toxidermie plus grave comme le DRESS syndrome ou le SJS voire le syndrome de Lyell (1,35).

Ces signes sont :

- Intensité des signes fonctionnels : prurit, sensation de brûlures cutanées
- Fièvre supérieure à 38,5°C
- Atteinte généralisée
- Œdème du visage et/ou des extrémités
- Atteinte des muqueuses
- Adénopathies périphériques
- Décollement cutané avec signe de Nikolsky
- Atteintes systémiques tel qu'une insuffisance rénale, une hyperéosinophilie (>1500 éléments/mm³) ou une insuffisance hépatique.

Le diagnostic différentiel peut être délicat, il inclut les éruptions cutanées infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires), inflammatoires (maladie de Kawasaki, maladie de Still) ou auto-immunes (lupus) (1).

L'analyse histologique est souvent peu spécifique et met en évidence un infiltrat inflammatoire lymphocytaire à prédominance périvasculaire. Une vacuolisation de la basale, des nécroses kératinocytaires focales, une exocytose lymphocytaire ou la présence d'éosinophiles orientent vers l'origine médicamenteuse de l'éruption (1).

Le délai d'apparition de l'éruption est variable selon les sources (1,17). L'éruption débute en général entre 4 et 21 jours (9 jours en moyenne) après l'introduction du médicament.

Elle est plus précoce en cas de réintroduction (1 à 3 jours) (1,17). La majorité des médicaments peuvent induire un EMP avec un risque de 1%. Certains sont plus à risque (jusqu'à 3%) comme l'allopurinol, les antibiotiques de la classe des bêta-lactamines, le triméthoprim/sulfaméthoxazole les antiépileptiques ou les PCI (1,6).

Le traitement est symptomatique. Les dermocorticoïdes sont le plus souvent utilisés en association avec des anti-histaminiques en cas de prurit (35). Le bilan allergologique est réalisé à distance de l'éruption et repose sur les patch-tests, les prick-tests et les IDR avec une lecture retardée. Un test de réintroduction à doses progressivement croissantes est souvent réalisé en cas de tests négatifs (35).

2.3.3 *Drug reaction with Eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)*

2.3.3.1 Historique

Le DRESS syndrome est une forme grave de toxidermie. C'est une entité qui reste controversée depuis de nombreuses années. Les premières observations datent des années 1930 chez des patients traités par antiépileptiques (36). Le terme de « Dilantin hypersensitivity » est ensuite utilisé suite à l'observation d'un patient atteint d'une hépatite fébrile et d'une éruption cutanée secondaire à la prise de phénytoïne dans les années 1950 (37). De nombreuses observations ont été rapportées par la suite donnant lieu à plusieurs termes pour décrire ce syndrome (« allopurinol hypersensitivity », « anticonvulsant hypersensitivity syndrome » etc.).

Néanmoins, une confusion persistait entre syndrome d'hypersensibilité et pseudolymphomes médicamenteux. Celle-ci reposait sur l'existence de lymphocytes atypiques, d'adénopathies et d'analyses histologiques pouvant mimer un mycosis fungoïde.

En 1996, Callot et al. distingue ces deux entités (38) et Bocquet et al. propose le terme de DRESS syndrome pour *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (39).

Enfin, le terme DIHS pour *Drug-Induced hypersensitivity syndrome* est proposé par Shiohara et al. en 2007 (40). Actuellement, les termes DRESS et DIHS sont les plus utilisés pour désigner ce syndrome et diffèrent dans leurs critères diagnostiques (abordé dans la partie 2.3.3.8).

2.3.3.2 Épidémiologie

Son incidence est rare (entre 1 cas sur 1000 et 1 cas sur 10 000 patients exposés au médicament). Elle a surtout été estimée pour les sulfamides antibactériens (triméthoprim/sulfaméthoxazole) et les antiépileptiques (41). Elle est probablement sous-estimée en raison des difficultés diagnostiques.

Les études sont contradictoires concernant la prédominance selon l'âge ou le sexe. Une prédominance féminine a été rapportée par Kardaun et al. avec un sexe ratio homme/femme de 0,8 (14). L'âge médian au diagnostic varie selon les auteurs (40,7 ans dans la revue de Cacoub et al. et entre 50 et 55 ans pour Shiohara et al.) (41,42).

Il semble exister un risque accru chez les patients afro-américains et une prédisposition génétique lié à des allèles HLA particuliers chez certains patients (abordé dans la partie 2.1.2) (41,43). Un antécédent personnel ou familial de DRESS est également associé à un risque accru (44). Enfin, certaines pathologies semblent plus associées au DRESS (VIH, connectivite, infection virale dans le mois précédant l'éruption) (14,42).

2.3.3.3 Physiopathologie

La physiopathologie fait l'objet de controverses. Elle est complexe et incomplètement élucidée. Le DRESS syndrome résulterait d'une réaction immunologique retardée liée à l'interaction entre une hypersensibilité médicamenteuse de type IV et des réactivations des virus du groupe herpès sur un terrain de susceptibilité génétique (4).

Ainsi, la présence d'une réactivation virale est de plus en plus rapportée dans la littérature mais sa signification reste mal élucidée. La question « la réactivation virale est-elle l'évènement déclenchant du DRESS syndrome ou une simple conséquence ? » reste non résolue.

La présence d'une réactivation virale (en particulier HHV6) semble spécifique du DRESS syndrome, car non détectable dans les autres toxidermies (3). Celle-ci surviendrait dans un délai de 2 à 3 semaines après le début des symptômes, ce qui pourrait expliquer l'aggravation secondaire avec survenue d'atteintes systémiques malgré l'arrêt du médicament suspect (45).

Picard et al. suggèrent que la réponse immunitaire au cours du DRESS syndrome est médiée non pas par des lymphocytes T spécifiques dirigés contre le médicament suspect mais par des lymphocytes T dirigés contre les virus (2). Ils ont mis en évidence une expansion de lymphocytes T CD8+ activés parallèlement à la détection de réactivations virales. Ces lymphocytes T présentaient une séquence du récepteur T identique aux lymphocytes T anti-EBV et étaient détectables dans le sang, la peau et les organes atteints (foie, poumons) (2). Ils ont également réalisé des tests *in vitro* et ont montré que la production d'EBV par les lymphocytes B pouvait être déclenchée par le médicament suspect et par d'autres médicaments non consommés par le patient mais connus pour être inducteurs de DRESS syndrome (2). Ceci pourrait expliquer la survenue de poussées évolutives déclenchées par la prise de médicaments sans parenté structurelle avec le médicament inducteur.

Le long délai de survenue après le début de la prise médicamenteuse pourrait être expliqué par le délai nécessaire pour passer de la phase de latence à la phase de réactivation virale.

Mardivirin et al. suggèrent que le médicament pourrait agir directement sur la réplication virale. Ils ont en effet mis en évidence une réplication *in vitro* du virus HHV-6 en présence de taux thérapeutiques de carbamazépine et de valproate de sodium (46).

L'hyperéosinophilie, souvent constatée serait secondaire à la production d'interleukine (IL) 5 par les lymphocytes T activés.

Enfin, un terrain de susceptibilité génétique a été démontré pour certains médicaments (abordé dans la partie 2.1.2).

2.3.3.4 Manifestations cliniques

Le DRESS syndrome se caractérise par une sémiologie variée (Fig 5).

Il peut débuter par une phase inaugurale sans lésion cutanée associant de la fièvre, une sensation de malaise, une pharyngite et une polyadénopathie. Cette phase peut conduire à la prescription d'une antibiothérapie probabiliste souvent considérée comme responsable des manifestations ultérieures (17).

L'éruption cutanée se présente comme un exanthème maculopapuleux, prurigineux, symétrique, étendu et pouvant évoluer vers une érythrodermie. Une atteinte de plus de 50% de la surface corporelle est présente dans 79% des cas (14). Les lésions peuvent être œdémateuses et sont souvent infiltrées à la palpation. Elles peuvent également prendre un aspect violacé voire purpurique. Des lésions pustuleuses, bulleuses ou en cocardes atypiques ont également été décrites. L'éruption cutanée peut s'associer à un œdème du visage ou des extrémités (jusqu'à 76% des cas) (14).

Une atteinte muqueuse modérée peut également être observée (56% des cas) : chéilite, érosions buccales, érosions génitales et conjonctivite (14). Une desquamation secondaire est souvent observée (17,43).

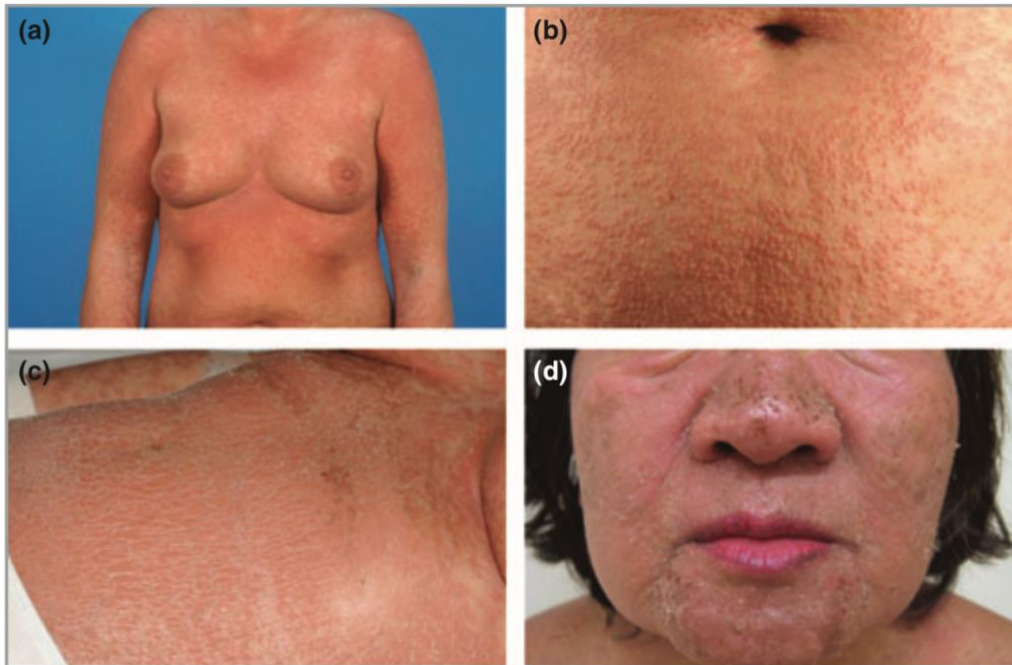


Figure 5 : Manifestations cutanées au cours du DRESS Syndrome, d'après Kardaun et al. (14)

(a) : Exanthème maculopapuleux infiltré diffus. (b) : Lésions maculopapuleuses infiltrées. (c) : Desquamation secondaire. (d) : Œdème du visage à prédominance péri-orbitaire, lésions pustuleuses, érythème du visage

2.3.3.5 Manifestations biologiques

Les manifestations biologiques sont également nombreuses et sont en rapport avec les atteintes systémiques (perturbations du bilan hépatique, élévation de la créatininémie, élévation des enzymes cardiaques etc...). Elles sont dynamiques et peuvent apparaître au fur et à mesure de l'évolution.

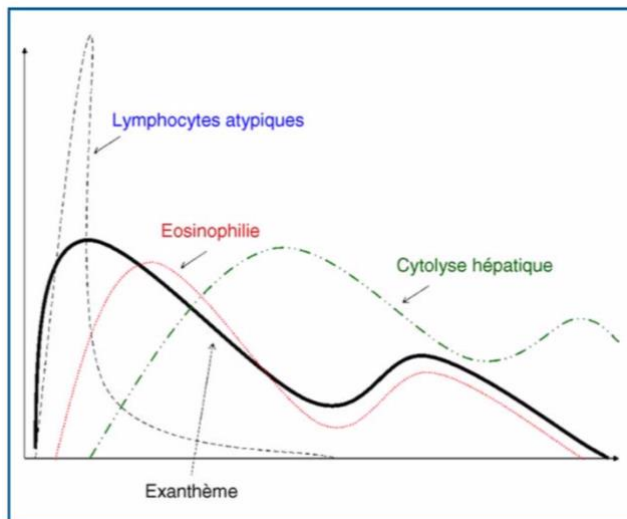


Figure 6 : Evolution typique des caractéristiques cliniques et biologiques du DRESS (47).

Un syndrome mononucléosique caractérisé par une hyperlymphocytose à lymphocytes hyperbasophiles est souvent observé (67% des cas). Il peut être précédé par une lymphopénie et associé à une monocytose (14). Une hyperéosinophilie est également fréquente (66 à 95% des cas). Elle peut être très élevée ($> 20\ 000/\text{mm}^3$) et d'apparition retardée par rapport au début de la symptomatologie (14,41). Une hypogammaglobulinémie et une élévation des LDH ont été rapportées par certains auteurs (14,48).

La survenue de cytopénies à type d'anémie ou de thrombopénie impose la réalisation d'un myélogramme à la recherche d'un syndrome d'activation macrophagique (SAM). Enfin, des réactivations virales des virus du groupe herpès (HHV6, HHV7, HHV8, Cytomegalovirus (CMV), EBV) peuvent être observés (36 à 80% des cas) (14,41).

En pratique, les explorations biologiques ne sont pas strictement codifiées. Le tableau ci-dessous détaille les examens biologiques recommandés par un groupe d'expert à la phase initiale, dans le cadre du suivi et en cas de poussée évolutive (47).

Bilan initial	Suivi (deux fois par semaine)	Poussée évolutive
NFS-plaquettes, frottis sanguin Bilan hépatique complet Ionogramme sanguin Créatininémie et clairance de la créatinine Bandelette urinaire +/- protéinurie, cytologie urinaire pour recherche d'éosinophilurie CPK, troponine LDH, ferritine, triglycérides Calcémie, procalcitonine Glycémie TP, TCA, fibrinogène Lipase Electrophorèse des protéines sériques PCR HHV-6, HHV-7, CMV, EBV Hémoscultures Anticorps anti-nucléaires	NFS-plaquettes Bilan hépatique complet Ionogramme sanguin Créatininémie et clairance de la créatinine LDH Examens orientés par le bilan initial	NFS-plaquettes Bilan hépatique complet Ionogramme sanguin Créatininémie et clairance de la créatinine LDH, ferritine, triglycérides PCR HHV-6, HHV-7, CMV, EBV

Tableau 2 : Examens complémentaires recommandés au cours du DRESS d'après Descamps et al. (47).

NFS (numération formule sanguine). CPK (créatine phosphokinase). LDH (lactate déshydrogénase). TP (taux de prothrombine). TCA (temps céphaline activé). PCR (polymerase chain reaction). HHV (human herpèsvirus). CMV (cytomégalovirus). EBV (Epstein-barr virus).

2.3.3.6 Manifestations viscérales

Les manifestations viscérales peuvent être multiples, d'apparition synchrone ou séquentielle. Elles font toute la gravité de la maladie.

Une fièvre continue ou évoluant par poussée accompagne le DRESS dans 90% des cas (14). Les atteintes hématologiques sont très fréquentes et se manifestent par des perturbations de la numération formule sanguine (NFS), des adénopathies (54%) prédominant à la région cervicale, une hépatosplénomégalie ou un SAM (14).

L'atteinte hépatique est également fréquente (75 à 94% des cas) à type d'hépatite cytolytique ou cholestatique (14,41). La cytolyse prédomine sur les alanines amino transférases (ALAT) et une atteinte cholestatique pure avec ictère peut être observée. Une hépatite fulminante est possible et peut conduire au décès en l'absence de transplantation hépatique. L'analyse histologique révèle une nécrose centro-lobulaire et un infiltrat inflammatoire dense à prédominance lymphocytaire et de polynucléaires éosinophile (49).

L'atteinte rénale est présente dans 8 à 37% des cas et semble plus sévère en cas d'insuffisance rénale préexistante ou de DRESS syndrome induit par l'allopurinol (14,41). Elle est liée à une néphrite tubulo-interstitielle ou plus rarement à une nécrose tubulaire aiguë. Elle se manifeste par une élévation de la créatininémie plus ou moins associée à une leucocyturie aseptique, une protéinurie modérée et une hématurie microscopique.

Elle régresse le plus souvent après l'arrêt du médicament imputable mais peut parfois nécessiter la mise en route de séances de dialyse à court ou long terme (43).

Une atteinte pulmonaire sous forme de pneumopathie interstitielle plus ou moins associée à une pleurésie est observée dans 5 à 32% des cas (14,41). L'atteinte peut être sévère et se manifester par un syndrome de détresse respiratoire aiguë nécessitant une ventilation mécanique. Cette atteinte semble plus fréquente dans les DRESS induits par la minocycline (43).

L'atteinte cardiaque à type de myocardite ou de péricardite est rapportée dans 2 à 13% des cas (14,41). La symptomatologie peut associer des douleurs thoraciques, une dyspnée, une hypotension ou des troubles du rythme et de la conduction. Son pronostic est sévère et elle est souvent sous-estimée car le dosage de la troponine est peu réalisé en pratique (14).

L'atteinte neurologique est rare et peut se manifester par des céphalées, des vertiges, des paralysies des nerfs crâniens et une méningoencéphalite (43). Plusieurs atteintes endocrinologiques ont été décrites à type de diabète de type 1 fulminant, de thyroïdite ou de syndrome de sécrétion inapproprié d'hormone antidiurétique (SIADH) (50,51). Une atteinte digestive à type de pancréatite ou de colite peut survenir (43).

2.3.3.7 Anatomopathologie

L'analyse histologique est souvent peu spécifique. Un infiltrat inflammatoire dermique lymphocytaire et éosinophilique à prédominance périvasculaire est souvent observé (Fig 7).

La population lymphocytaire CD8+ à activité cytotoxique est prédominante.

D'autres anomalies à type de dermatite de l'interface, d'épidermotropisme, de nécroses kératinocytaires, de spongiose, de pustule sous-cornée ou d'œdème du derme ont également été décrites (35,43). Skowron et al. ont mis en évidence une association entre le nombre de nécroses kératinocytaires et la sévérité globale de la maladie (52).

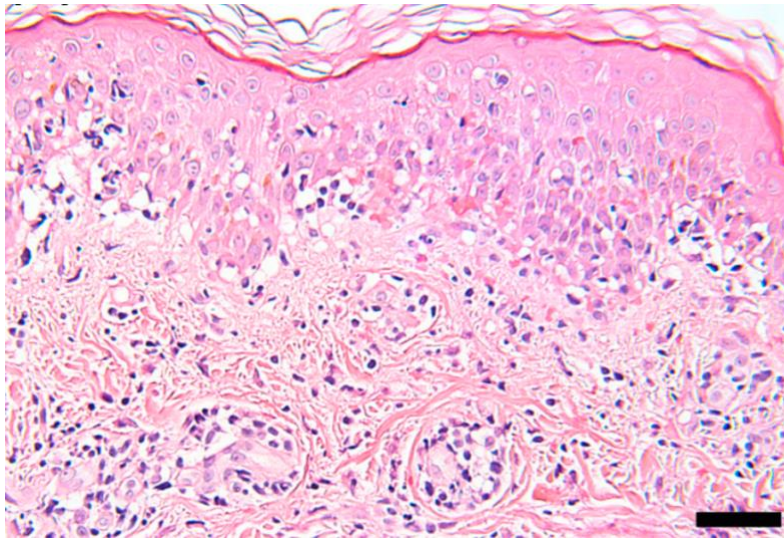


Figure 7 : Analyse histologique au cours du DRESS : dermite de l'interface associée à un infiltrat inflammatoire lymphocytaire du derme et des nécroses kératinocytaires, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine, grossissement x200 (43).

2.3.3.8 Critères diagnostiques

Plusieurs critères diagnostiques et scores de validation ont été développés pour faciliter le diagnostic. Le RegiSCAR développé par Kardaun et al. est un score de validation rétrospectif du DRESS syndrome qui associe des critères cliniques et biologiques (Tab 3). Le nombre de points obtenus permet de classer la réaction : DRESS exclu, possible, probable ou certain (14,53). Un autre score diagnostique a été élaboré par une équipe japonaise (Tab 4). Il est similaire au premier mais inclut dans ses critères la présence ou non d'une réactivation du virus HHV6. Le diagnostic de DIHS est retenu si les 7 critères sont réunis. Il est considéré comme atypique en présence d'au moins 5 critères (40,45). Pour Ushigome et al. Le DIHS typique représenterait les formes les plus sévères de DRESS syndrome (54).

Tableau 3 : Critères diagnostiques du DRESS selon Kardaun et al. (53)

Score	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fever ≥ 38.5 °C	No/U	Yes			-1	0
Enlarged lymph nodes		No/U	Yes		0	1
Eosinophilia		No/U			0	2
Eosinophils			$0.7-1.499 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$	$\geq 1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$		
Eosinophils, if leucocytes $< 4.0 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$			10-19.9%	$\geq 20\%$		
Atypical lymphocytes		No/U	Yes		0	1
Skin involvement					-2	2
Skin rash extent (% body surface area)		No/U	> 50%			
Skin rash suggesting DRESS	No	U	Yes			
Biopsy suggesting DRESS	No	Yes/U				
Organ involvement ^a					0	2
Liver		No/U	Yes			
Kidney		No/U	Yes			
Lung		No/U	Yes			
Muscle/heart		No/U	Yes			
Pancreas		No/U	Yes			
Other organ		No/U	Yes			
Resolution ≥ 15 days	No/U	Yes			-1	0
Evaluation of other potential causes						
Antinuclear antibody						
Blood culture						
Serology for HAV/HBV/HCV						
Chlamydia/mycoplasma						
If none positive and ≥ 3 of above negative			Yes		0	1
Total score					-4	9

U, unknown/unclassifiable; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus. ^aAfter exclusion of other explanations: 1, one organ; 2, two or more organs. Final score < 2, no case; final score 2-3, possible case; final score 4-5, probable case; final score > 5, definite case.

Tableau 4 : Critères diagnostiques du DIHS selon Shiohara et al. (40).

1 Maculopapular rash developing > 3 weeks after starting with a limited number of drugs
2 Prolonged clinical symptoms 2 weeks after discontinuation of the causative drug
3 Fever (> 38 °C)
4 Liver abnormalities (alanine aminotransferase > 100 U L ⁻¹) ^a
5 Leucocyte abnormalities (at least one present)
a Leucocytosis (> $11 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)
b Atypical lymphocytosis (> 5%)
c Eosinophilia (> $1.5 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$)
6 Lymphadenopathy
7 Human herpesvirus 6 reactivation

The diagnosis is confirmed by the presence of the seven criteria above (typical DIHS) or of the five (1-5) (atypical DIHS).
^aThis can be replaced by other organ involvement, such as renal involvement.

2.3.3.9 Diagnostics différentiels

La liste des diagnostics différentiels est longue. Devant un tableau de DRESS syndrome, il faut savoir évoquer les autres types de toxidermies graves (SJS, syndrome de Lyell, PEAG), un lymphome cutané et notamment le syndrome de Sézary, un pseudolymphome, une infection ou une réactivation virale (VIH, hépatite, EBV, CMV, HHV6 ou HHV7), une connectivite, un lupus, une vascularite à ANCA ou un syndrome hyperéosinophilique (35,43,55).

2.3.3.10 Délai et médicaments imputables

Le DRESS syndrome se différencie des autres toxidermies par son délai de survenue retardé par rapport à l'introduction du médicament. Il se situe entre 2 et 8 semaines (14,41).

Néanmoins, un délai plus court peut exister en cas de réintroduction ou pour certaines molécules (principalement les PCI et les bêta-lactamines) (31).

Les médicaments les plus associés au DRESS sont les antiépileptiques aromatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital), l'allopurinol, les sulfamides (triméthoprim/sulfaméthoxazole, sulfasalazine, dapsonne), la minocycline et la nevirapine (55). D'autres médicaments ont été rapportés tels que les antiépileptiques non aromatiques (zonisamide, lamotrigine, gabapentine, valproate de sodium), la mexilétine, le ranélate de strontium, les AINS ou les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) (47,55).

La date des premiers symptômes est importante à préciser. L'éruption cutanée peut être absente au début de la réaction et les médicaments prescrits pour des symptômes à type de pharyngite peuvent être considérés à tort comme étant les médicaments inducteurs.

C'est particulièrement vrai pour l'amoxicilline souvent prescrite à la phase prodromale. L'amoxicilline pourrait de plus jouer un rôle dans l'aggravation des symptômes en stimulant directement la réplication d'HHV6 (56).

2.3.3.11 Prise en charge

Il n'y a pas de recommandation officielle. Le traitement est principalement fondé sur des avis d'experts (47). Il repose surtout sur l'identification précoce et l'arrêt du médicament responsable de la toxidermie. L'hospitalisation est le plus souvent indispensable afin de surveiller l'état clinique et les atteintes d'organes.

Des traitements symptomatiques sont régulièrement mis en place (antipyrétiques, hydratation, soins émollients, prise en charge nutritionnelle) (47).

Les nouvelles données physiopathologiques permettent de mieux comprendre la démarche thérapeutique. Le DRESS syndrome étant secondaire à une stimulation intense du système immunitaire et, particulièrement, de l'immunité antivirale dirigée contre les réactivations virales, il semble licite de proposer une corticothérapie générale (43,47). Elle peut, néanmoins, se compliquer d'effets secondaires importants et surtout d'un effet rebond lors de la décroissance. Ainsi, Funck-Brentano et al. suggèrent qu'un traitement symptomatique est suffisant dans les formes légère à modérée de DRESS syndrome (57).

Un groupe d'experts français a émis des recommandations de prise en charge fondées sur des opinions d'experts et une analyse de la littérature (47).

Cet arbre décisionnel thérapeutique est basé sur la sévérité des atteintes d'organes.

- En l'absence de signes de gravité : traitement symptomatique par dermocorticoïdes de classe forte ou très forte, antihistaminique de type 1, émollients.
- En présence de signes de gravité : corticothérapie générale à 1mg/kg/j suivie d'une décroissance progressive dont la durée exacte n'est pas codifiée à ce jour.

Ces signes de gravité sont : une élévation des transaminases supérieure à 5 fois la normale, insuffisance rénale organique, pneumopathie, hémophagocytose ou une atteinte cardiaque.

- En présence de signes menaçant le pronostic vital : corticothérapie générale en association avec des immunoglobulines intraveineuses (2 g/kg par cure à répartir sur 5 jours).

Les signes menaçant le pronostic vital sont : hépatite sévère, encéphalite, hémophagocytose avec insuffisance médullaire, insuffisance respiratoire grave, insuffisance rénale sévère ou myocardite.

- En présence de signes de gravité avec confirmation d'une réactivation virale majeure (sans seuil précisé) : corticothérapie générale en association avec un antiviral (Ganciclovir) et/ou des immunoglobulines intraveineuses.

D'autres traitements ont été proposés par certains auteurs mais leur utilisation repose surtout sur des cas isolés (ciclosporine, cyclophosphamide, mycophénolate mofétil, rituximab) (43). Enfin, il ne faut pas oublier de déclarer le cas à la pharmacovigilance.

2.3.3.12 Évolution et pronostic

L'évolution est imprévisible. Une aggravation clinique et des récives peuvent être observées malgré l'arrêt du médicament causal (Fig 8). Cette particularité propre au DRESS syndrome

pourrait s'expliquer par des réactivations virales (56). Une aggravation ou des récives peuvent également être constatées après administration d'un médicament pourtant non apparenté au médicament inducteur par un phénomène de sensibilisations multiples (4) . L'évolution peut être prolongée de plusieurs mois voire plus d'un an, ce qui nécessite une surveillance et une réévaluation clinique régulière (17).

Une évolution fatale peut être observée jusqu'à 10% des cas (principalement par défaillance hépatique) (58). Wei et al. ont mis en évidence des facteurs associés à un mauvais pronostic : hyperleucocytose, tachycardie, tachypnée, coagulopathie, hémorragie digestive, syndrome de réponse inflammatoire systémique (SIRS) (59).

Une morbidité importante principalement liée aux atteintes viscérales est associée au DRESS syndrome. Cette morbidité peut être liée à une transplantation hépatique ou à la mise en route de séances de dialyse. Les traitements du DRESS peuvent également être source de complications (infections, diabète cortico-induit, ostéoporose), principalement en cas de corticothérapie systémique prolongée (47).

Des manifestations auto-immunes peuvent être observées à distance (dysthyroïdie, diabète de type 1, lupus, réaction de type réaction greffon contre l'hôte, vitiligo). Le mécanisme reste incompris mais pourrait faire intervenir une dysfonction des lymphocytes T régulateurs dans la phase de résolution du DRESS (43). Un possible lien entre réactivation du virus HHV6 et thyroïdite a été évoqué par Descamps et al.(60).

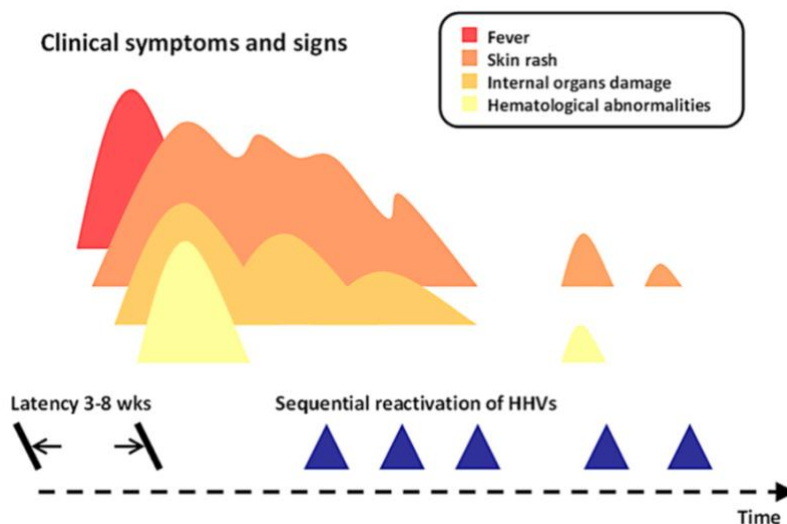


Figure 8 : Évolution clinique au cours du DRESS syndrome d'après Cho et al. (43).

2.3.3.13 Bilan allergologique

Il est effectué à distance du DRESS syndrome (6 semaines à 6 mois après) et repose sur la réalisation de tests cutanés. Ils sont maniés avec prudence, car une réactivation du DRESS syndrome est possible. Les patch-tests seront le plus souvent réalisés mais la rentabilité est variable selon les médicaments. Un patch-test négatif ne permet pas d'exclure la responsabilité du médicament. Les IDR sont parfois réalisées, uniquement en centre spécialisé. En revanche, le test de réintroduction médicamenteuse est contre-indiqué (47). Le test de transformation lymphocytaire (TTL) est utilisé dans certains centres mais sa rentabilité est également variable et il est peu disponible en pratique (61).

2.3.4 Nécrolyse épidermique

2.3.4.1 Généralités

Le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de chevauchement et le syndrome de Lyell font partie du même spectre clinique désigné par le terme nécrolyse épidermique.

Ils se distinguent par le pourcentage de surface décollée/décollable :

- <10% pour le syndrome de Stevens-Johnson
- 10 à 30% pour le syndrome de chevauchement
- >30% pour le de syndrome de Lyell ou de nécrolyse épidermique toxique (NET).

Le syndrome de Stevens-Johnson a été décrit en 1922 par Stevens et Johnson et le syndrome de Lyell en 1956 par Alan Lyell (62,63). C'est une toxidermie très grave qui met en jeu le pronostic vital. Elle associe une atteinte cutanée parfois étendue avec des décollements de l'épiderme et une atteinte muqueuse uni ou plurifocale le plus souvent sévère. Elle s'accompagne de séquelles parfois très invalidantes (notamment oculaires et psychologiques). Elle nécessite une prise en charge en centre spécialisé, le plus souvent dans un service de réanimation (64).

2.3.4.2 Épidémiologie

La nécrolyse épidermique est rare. L'incidence du syndrome de SJS est estimée entre 2 et 6 cas par million d'habitants par an et celle du syndrome de Lyell entre 0,4 et 1,2 cas par million d'habitants par an.

L'incidence globale incluant les 3 formes cliniques est estimée entre 2 et 7 cas par million d'habitants par an (65–67). Elle peut survenir à tout âge mais le risque est accru au-delà de 40 ans. Il existe une prédominance féminine (en excluant les cas survenant chez les patients infectés par le VIH) avec un sexe-ratio homme/femme estimé à 0,6. Ce dernier est équilibré dans la population pédiatrique (64–66).

Plusieurs facteurs prédisposant ont été identifiés. L'incidence de la nécrolyse épidermique est plus importante chez le patient VIH (jusqu'à 1000 fois plus fréquent) (64,68). Les autres facteurs prédisposant sont une néoplasie sous-jacente, une maladie auto-immune (lupus en particulier), la greffe de moelle, la radiothérapie et une susceptibilité génétique liée à certains allèles du système HLA (abordé dans la partie 2.1.2) (64–66).

2.3.4.3 Physiopathologie, étiologie

La physiopathologie de la nécrolyse épidermique reste mal élucidée. Il s'agit d'une hypersensibilité de type IVc faisant intervenir les lymphocytes T CD8 cytotoxiques dirigés contre le médicament ou ses métabolites actifs. De nombreux médiateurs sécrétés en excès ont été identifiés (TNF-alpha, granulysine, FasLigand, interleukine 6). Ils amplifient la réaction de cytotoxicité et participent à l'apoptose kératinocytaire massive (64,65). Il a été démontré que les lymphocytes T CD8 sont présents en grande quantité dans le liquide des bulles (69) et que le taux de granulysine y est augmenté (70).

La nécrolyse épidermique est causée par une prise médicamenteuse dans 85% des cas. L'origine peut également être infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Yersinia enterocolitica*) ou plus rarement idiopathique (64,71). Un bilan biologique à la recherche d'une autre cause doit être réalisé et comprend une sérologie et une PCR *Mycoplasma pneumoniae*, une sérologie *Chlamydia pneumoniae*, une sérologie VIH et le dosage des anticorps anti-nucléaires (71).

2.3.4.4 Manifestations cliniques et systémiques

La symptomatologie débute par un syndrome pseudo-grippal, de la fièvre, une odynophagie, des sensations de douleurs cutanées, de brûlure oculaire ou une conjonctivite pouvant durer quelques heures à 48h (64).

L'éruption cutanée apparaît secondairement et débute au visage et à la partie supérieure du tronc avant de s'étendre. Il s'agit de macules rouge foncé, purpuriques ou de cocardes atypiques.

Les lésions confluent rapidement avec apparition de bulles aboutissant à de larges décollements cutanés « en linge mouillé » (Fig 9). Le signe de Nikolski est alors observé (décollement de la peau lors de la pression superficielle en zone péri-lésionnelle) (35,64). Une atteinte muqueuse plurifocale est observée dans 85 à 90% des cas (Fig 10) (64). Elle peut être concomitante à l'atteinte cutanée ou la précéder. Il s'agit d'érosions secondairement recouvertes de croûtes, d'ulcérations ou de bulles. Elles sont responsables d'une dysphagie, d'une baisse d'acuité visuelle, de photophobie ou de brûlures mictionnelles. Le pronostic fonctionnel oculaire peut être menacé (35).

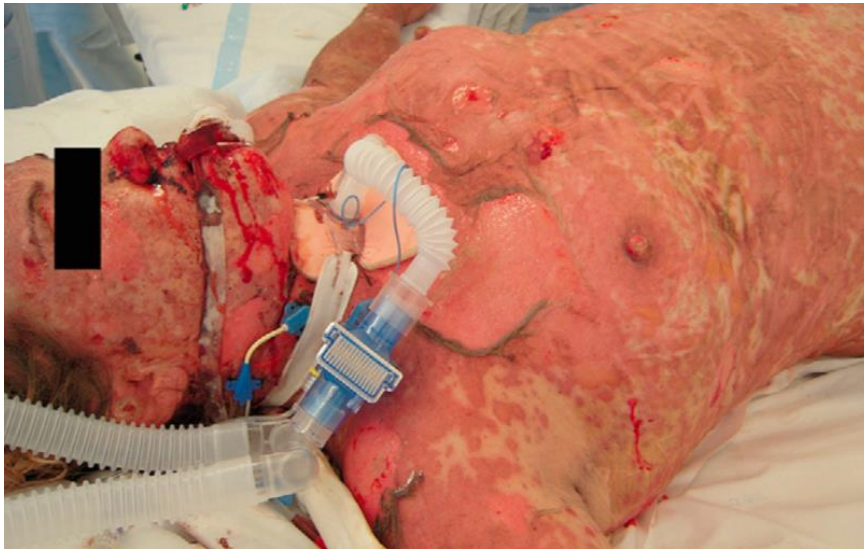


Figure 9 : Syndrome de Lyell avec atteinte étendue > 90% de la surface corporelle (72)



Figure 10 : Atteinte buccale d'une nécrolyse épidermique toxique avec lésions érosives et crouteuses (64).

Des manifestations systémiques sont souvent observées. La fièvre précède les lésions cutanées et peut se prolonger jusqu'à cicatrisation complète des lésions. Elle peut également être en lien avec une complication infectieuse. L'altération de l'état général est quasi-constante (64).

L'atteinte pulmonaire peut être grave et se manifester par une polypnée, une dyspnée, une toux ou une hypersécrétion bronchique. Elle nécessite le recours à l'intubation orotrachéale chez 25% des patients (73).

Des douleurs abdominales, des troubles du transit, des rectorragies, des vomissements ou une hématurie peuvent être observés en cas d'atteinte digestive. Une atteinte hépatique est également fréquente (cytolyse et/ou cholestase) (64).

Les atteintes pulmonaire et digestive peuvent s'expliquer par une nécrose des épithéliums muqueux (64).

L'atteinte rénale est fréquente, le plus souvent d'origine fonctionnelle ou parfois secondaire à une nécrose tubulaire aiguë.

Plusieurs anomalies biologiques peuvent être observées telles que des cytopénies, une lymphopénie, des troubles hydro-électrolytiques, une hypophosphatémie, une hyperamylasémie (secondaire à la nécrose des glandes salivaires). En revanche, il n'y a pas d'hyperéosinophilie dans la plupart des cas (17).

2.3.4.5 Anatomopathologie

La biopsie est indispensable, d'une part pour confirmer le diagnostic et d'autre part, d'un point de vue médico-légal.

On observe une nécrose de la totalité de l'épiderme avec une infiltration modérée du derme superficiel par des cellules mononuclées à prédominance lymphocytaire sans altération vasculaire (Fig 11) (17,64). L'immunofluorescence directe doit également être systématique pour le diagnostic différentiel avec un lupus ou une maladie bulleuse auto-immune. Aucun dépôt d'immunoglobulines ou de complément n'est observé dans la nécrose épidermique (64).

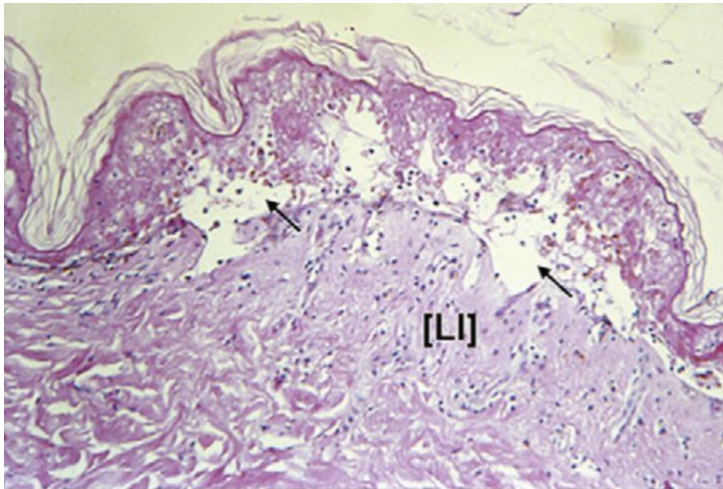


Figure 11 : Analyse histologique de la nécrolyse épidermique. Nécrose kératinocytaire de l'ensemble de l'épiderme avec décollement à la jonction dermo-épidermique (flèches) et infiltrat lymphocytaire (LI) du derme superficiel. Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (72).

2.3.4.6 Critères diagnostiques

Il n'existe pas de critères diagnostiques précis de nécrolyse épidermique.

Il repose sur la clinique, la notion d'un médicament introduit dans les 28 jours précédant l'éruption, l'analyse histologique d'une biopsie cutanée et l'élimination des diagnostics différentiels (71).

2.3.4.7 Diagnostics différentiels

Plusieurs diagnostics différentiels doivent être évoqués mais sont le plus souvent éliminés à l'aide de l'examen clinique et de l'analyse histologique :

- L'érythème polymorphe de présentation clinique différente (cocardes typiques prédominant au visage et aux extrémités) et dont l'origine infectieuse (*Mycoplasma pneumoniae*, *herpès simplex virus*) est prédominante. En histologie, la nécrose épidermique est moins marquée et l'infiltrat inflammatoire dermique plus prononcé (64,74).
- Les autres formes graves de toxidermies (PEAG, érythème pigmenté fixe bulleux généralisé, DRESS). La chronologie médicamenteuse, l'examen clinique, l'atteinte muqueuse modérée et l'analyse histologique permettent d'éliminer ces diagnostics (17).
- Les dermatoses bulleuses auto-immunes (pemphigus vulgaire, pemphigus paranéoplasique, dermatose à IgA linéaire idiopathique ou médicamenteuse) seront éliminées par l'immunofluorescence directe (17).

- L'épidermolyse staphylococcique, plus fréquente chez l'enfant avec une atteinte péri-orificielle sans atteinte muqueuse et un décollement épidermique plus superficiel en histologie (17).
- Certaines formes de lupus à type de « lupus-lyell » autrement nommé syndrome de Rowell peuvent mimer une nécrolyse épidermique et seront éliminées par l'immunofluorescence et la recherche d'anticorps anti-nucléaires (75).
- Les brûlures étendues chez un patient inconscient (absence d'atteinte muqueuse en général, atteinte bien limitée en regard des zones de brûlures) (64).

2.3.4.8 Délais et médicaments imputables

Une nécrolyse épidermique se développe entre 4 et 28 jours après l'introduction du médicament responsable. Le délai peut être raccourci en cas de réaction antérieure au même médicament. De nombreux médicaments ont été incriminés et une étude cas-témoins (EuroSCAR) a permis de détailler les médicaments à haut risque (76).

Ces médicaments sont : les sulfamides antibactériens, les antiépileptiques aromatiques, la lamotrigine, les AINS de la famille des oxicam, l'allopurinol, les inhibiteurs de la pompe à protons et la névirapine.

Un score d'imputabilité spécifique à la nécrolyse épidermique a été développé (score ALDEN). L'utilisation de ce score est complexe mais permet d'identifier le médicament en cause dans 70% des cas et d'éliminer le rôle des autres médicaments dans 64% des cas (77).

2.3.4.9 Prise en charge

Le pronostic vital étant mis en jeu, la prise en charge doit être rapide et multidisciplinaire. Une hospitalisation en unité de soins intensifs ou à défaut l'avis d'un réanimateur sont essentiels. Il est indispensable d'identifier et d'arrêter rapidement le médicament suspect. Dans la mesure du possible, il faut éviter d'arrêter les médicaments indispensables non suspects car cela risque de compromettre leur utilisation ultérieure (64,71).

Les mesures symptomatiques sont nécessaires et font l'objet d'un protocole national de diagnostic et de soins (71). Elles incluent l'hydratation intraveineuse adaptée aux pertes, une alimentation entérale voire parentérale, une antalgie et une anxiolyse adaptée, des soins locaux quotidiens réalisés par des équipes entraînées (applications d'antiseptiques et de pansements gras non collants sur les zones décollées) et un réchauffement de la température ambiante au-delà de 28°C. L'antibiothérapie prophylactique systématique n'est pas recommandée (risque de sélection de germes résistants) (64).

Il n'existe aucun traitement spécifique. La corticothérapie générale est controversée compte-tenu du risque infectieux majoré. La ciclosporine, les immunoglobulines intraveineuses ou les anti-TNF alpha ont démontré une efficacité mais sur de faibles effectifs. La thalidomide entraîne un risque de surmortalité et ne doit pas être prescrite (78). La déclaration à la pharmacovigilance doit être systématique.

2.3.4.10 Evolution, pronostic et séquelles :

La phase initiale est caractérisée par l'extension des lésions sur une dizaine de jours suivie d'une phase de ré-épithélialisation de 2 à 3 semaines en moyenne (17).

La durée moyenne d'hospitalisation est de 3 à 4 semaines (64).

Le pronostic reste sévère (mortalité précoce estimée entre 1 et 5% dans le SJS et entre 25 et 35% dans le syndrome de Lyell) (64,71). Il est lié principalement aux complications infectieuses (sepsis particulièrement fréquent et redoutable, secondaire à l'altération de la barrière épidermique) ou pulmonaires. Un score pronostique (SCORTEN) a été développé et permet d'estimer le risque de mortalité (Tab 5) (79).

	0	1
Âge	<40 ans	> 40 ans
Néoplasie	Non	Oui
Fréquence cardiaque	< 120/min	> 120/min
Urée plasmatique	< 10 mmol/L	> 10 mmol/L
Surface cutanée décollée	< 10 %	> 10 %
Bicarbonates	< 20 mmol/L	> 20 mmol/L
Glycémie	< 14 mmol/L	> 14 mmol/L
Nombre de facteurs de risque	Taux de mortalité (%)	
0-1	3,2	
2	12,1	
3	35,3	
4	58,3	
≥ 5	>90	

Tableau 5 : score prédictif de mortalité (SCORTEN) dans les nécrolyses épidermiques d'après Bastuji-Garin et al. (79).

Les séquelles sont fréquentes et peuvent altérer significativement la qualité de vie.

Elles sont cutanées (dyschromies, cicatrices, alopecie, chute des ongles ou prurit), muqueuses (syndrome sec, synéchies génitales, sténoses digestives ou bronchiques), oculaires (syndrome sec ou larmoiement, éversion des cils, baisse d'acuité visuelle jusqu'à la cécité) ou psychologiques (état de stress post-traumatique) (17,71). Elles nécessitent un suivi régulier auprès d'une équipe pluridisciplinaire.

2.3.4.11 Bilan allergologique :

Le bilan allergologique est le plus souvent peu contributif et peut être risqué. Le test de réintroduction médicamenteuse et les IDR ne sont pas recommandés en raison du risque de réactivation de la nécrolyse épidermique. Des patch-tests peuvent être réalisés mais leur sensibilité est faible et leur négativité ne permet pas d'exclure la responsabilité du médicament. Ce bilan doit être réalisé à distance (3 à 6 mois au minimum) (71,80). Le lien de causalité est donc le plus souvent établi à partir des critères d'imputabilité intrinsèques et extrinsèques (64).

2.3.5 Erythème polymorphe

L'érythème polymorphe a été décrit en 1870 par Von Hebra puis distingué en érythème polymorphe mineur et majeur par Thomas et al. en 1950 (81,82). Son incidence est inconnue. Il survient à tout âge avec un pic d'incidence vers la 3^e décennie. Une prépondérance masculine a été constatée. Il n'y a pas de prédominance ethnique (81,83,84). La physiopathologie est méconnue et semble faire intervenir une réaction cellulaire à des antigènes viraux présents dans l'épiderme médiée par les lymphocytes T CD8+ et CD4+ (85).

Les lésions cutanées sont caractéristiques et se présentent sous formes de cocardes arrondies, bien limitées (Fig 12). Elles sont constituées de 3 zones concentriques (un disque central érythémateux, une zone plus pâle œdémateuse puis un anneau externe érythémateux). Elles peuvent être moins typiques (constitués de 2 zones concentriques ou être moins bien limitées). Elles sont distribuées de façon symétrique sur les faces dorsales des mains, les paumes et les faces d'extension des membres. Une atteinte du visage est parfois observée (81).



Figure 12 : Erythème polymorphe : cocarde typique avec trois zones concentriques (81).

L'érythème polymorphe mineur se présente uniquement par les lésions cutanées caractéristiques. L'érythème polymorphe majeur est une forme sévère et associe une atteinte muqueuse pluriorificielle à l'atteinte cutanée. Elle prédomine à la cavité buccale (50 à 65% des patients hospitalisés) (82). Elle se présente sous forme de lésions érythémateuses et œdémateuses suivie d'érosions douloureuses recouvertes secondairement de croûtes. Elles sont souvent contemporaines des lésions cutanées mais peuvent les précéder ou leur succéder. Elles sont plus rarement isolées (82).

L'érythème polymorphe peut être précédé d'un syndrome pseudo-grippal ou fébrile mais ne s'accompagne pas d'atteintes organiques ou d'anomalies biologiques (81).

L'histologie est souvent peu spécifique. Un infiltrat inflammatoire lymphocytaire à prédominance périvasculaire situé dans le derme et des nécroses kératinocytaires épidermiques peuvent être observés (81).

La guérison survient en 1 à 3 semaines dans la forme mineure. L'évolution peut être prolongée dans la forme majeure et des récurrences peuvent être observés (82).

Devant une présentation muqueuse sévère, il faut savoir évoquer le diagnostic de nécrolyse épidermique. D'autres diagnostics différentiels peuvent être évoqués (infection virale, dermatoses bulleuses auto-immunes, lupus subaiguë) (81).

L'érythème polymorphe est lié dans la plupart des cas à un agent infectieux et en particulier le virus de l'herpès. Les lésions apparaissent quelques jours après la récurrence herpétique et peuvent récidiver à chaque récurrence (81,82,86). *Mycoplasma pneumoniae* a également été associé à l'érythème polymorphe et en particulier dans la forme majeure. Ainsi, il convient de rechercher systématiquement une infection à HSV ou à *Mycoplasma pneumoniae*.

D'autres maladies infectieuses ont été associées telles que les virus des hépatites B ou C, la yersiniose, la rickettsiose, la légionellose, la bartonellose ou la tularémie (81).

L'origine médicamenteuse de l'érythème polymorphe reste débattue. Le délai exact entre le début de la prise médicamenteuse et l'apparition des lésions n'est pas connu. Une étude prospective multicentrique a pu mettre en évidence une origine médicamenteuse dans moins de 20% des cas (74). Plusieurs médicaments susceptibles d'induire un érythème polymorphe ont été décrits dans la littérature (AINS de la famille des oxicams, allopurinol, sulfamides antibactériens, pénicillines, tétracyclines et antiépileptiques) (67,74,82,87).

Le traitement repose sur l'abstention thérapeutique dans les formes mineures. Une hospitalisation est préconisée dans les formes majeures et peut nécessiter des mesures symptomatiques (nutrition entérale, rééquilibration hydro électrolytique etc...).

Il n'existe pas de traitement spécifique hormis l'aciclovir qui pourrait avoir une efficacité dans les formes récurrentes post-herpétiques (88). La corticothérapie générale est parfois discutée en cas de signes généraux importants mais son utilisation est controversée (81).

2.3.6 Pustulose exanthématique aiguë généralisée

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) a été individualisée en 1980 par Beylot et al. (89). Elle appartient aux formes graves de toxidermies et son incidence exacte demeure inconnue (elle reste rare). Elle peut survenir à tout âge sans prédominance de sexe (90). Sa physiopathologie reste mal comprise. Il s'agit d'une hypersensibilité retardée de type IVd faisant intervenir des cytokines (IL3, IL8, GM-CSF) libérées par des lymphocytes T spécifiques du médicament. Ces cytokines participent au recrutement et à l'activation des polynucléaires neutrophiles dont l'accumulation semble être responsable des lésions cliniques (17).

Cliniquement, elle se présente sous forme de lésions pustuleuses, non folliculaires, aseptiques, reposant sur un érythème infiltré et œdémateux (Fig 13). Elles prédominent aux grands plis et au visage et peuvent être prurigineuses. Un décollement cutané avec signe de Nikolski est possible en cas de confluence des lésions (17,90).

La PEAG est souvent associée à un syndrome fébrile (pouvant précéder les symptômes cutanés), une altération de l'état général et, plus rarement une atteinte muqueuse légère à modérée prédominant dans la cavité buccale (environ 20% des cas) (90).

A la biologie, on peut constater une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et parfois une hyperéosinophilie modérée (environ un tiers des cas). Un syndrome inflammatoire biologique est quasi-constant (90). Des atteintes systémiques peuvent exister et toucher le rein (insuffisance rénale aiguë), le foie (cytolyse et/ou cholestase hépatique), le poumon (infiltrats interstitiels) ou la moelle osseuse (agranulocytose). Elles sont présentes dans environ 17% des cas (33).

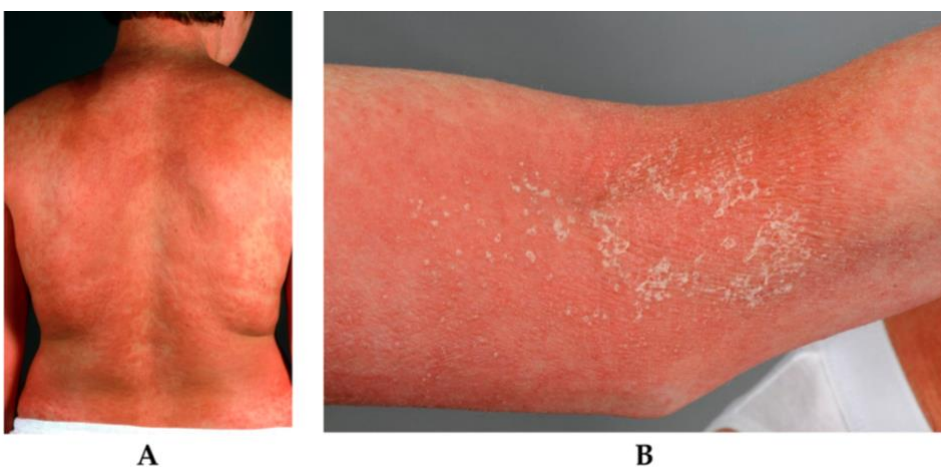


Figure 13 : Aspect clinique de la PEAG. (A) érythème infiltré étendue du dos. (B) pustules localisées aux plis avec collerette de desquamation post-pustuleuse (91).

En l'histologie, on observe un aspect de pustules spongiformes sous-cornées ou intra-épidermiques, un œdème du derme superficiel associé à un infiltrat dermique à prédominance de polynucléaires neutrophiles (PNN) et de polynucléaires éosinophiles (PNE). Les nécroses kératinocytaires focales ou un aspect de vascularite sont plus rares (91).

L'éruption cutanée dure entre 7 et 10 jours. L'évolution est le plus souvent favorable en moins de 2 semaines au prix d'une desquamation secondaire (17). Le pronostic vital peut être mis en jeu dans environ 1% des cas (89).

Plusieurs diagnostics différentiels peuvent être évoqués (90) :

- Le psoriasis pustuleux généralisé (antécédent personnel de psoriasis, poussée récurrente sans médicament inducteur, analyse histologique différente)
- La pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson
- La vascularite pustuleuse
- Les autres formes de toxidermies graves (DRESS, SJS, Syndrome de Lyell). Néanmoins, des formes de chevauchement existent entre ces différentes formes.

Le diagnostic de PEAG peut être posé rétrospectivement à l'aide d'un score diagnostic développé par Sidoroff et al. en 2001 (90).

La PEAG est d'origine médicamenteuse dans 90% des cas et se développe rapidement après l'introduction du médicament responsable (entre 1 et 11 jours selon les sources) (17,90).

Plus rarement, elle peut être d'origine virale, alimentaire ou liée à une morsure d'araignée (92). Plusieurs médicaments ont été identifiés comme fréquemment en cause dans les PEAG à partir d'une enquête de pharmacovigilance et une étude cas-témoins : pristinaamycine, amoxicilline, quinolones, sulfamides antibactériens, hydroxychloroquine, diltiazem, terbinafine (93,94).

Le bilan allergologique est réalisé à distance de la guérison. Le test de réintroduction ou les IDR seront évités pour ne pas risquer une récurrence. Ils sont parfois réalisés en centre spécialisé. La rentabilité des patch-tests semble meilleure dans ce type de toxidermie (95).

Le traitement consiste surtout à arrêter le médicament suspect. Les dermocorticoïdes permettent de raccourcir la durée d'évolution. Il n'existe aucun traitement spécifique.

2.3.7 Érythème pigmenté fixe

L'érythème pigmenté fixe (EPF) est une toxidermie bénigne. Il implique une hypersensibilité de type IVc faisant intervenir les lymphocytes T CD8+ mémoires. Ces derniers persistent dans l'épiderme de la peau atteinte. Lors d'une réintroduction du médicament, les lymphocytes prennent un profil cytotoxique *Natural Killer* entraînant une nécrose kératinocytaire (17). Le caractère limité des lésions pourrait s'expliquer par une régulation de la réponse immune par les lymphocytes T CD4+ régulateurs. Ces derniers ont été mis en évidence dans le sang et la peau lésée (96).

L'EPF se présente sous forme de macules ou de plaques érythémateuses, parfois violacées, unique ou multiples, arrondies, bien limitées. Le centre de la lésion peut être bulleux ou nécrotique (Fig 14). Des symptômes fonctionnels à type de brûlure ou de prurit peuvent être constatés. Les lésions récidivent toujours au même endroit en cas de réexposition au même médicament (parfois de nouvelles lésions apparaissent) et laissent une hyperpigmentation séquellaire (17,97).

L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé est une forme sévère d'EPF qui se présente sous forme de grandes plaques érythémateuses bien limitées, de topographie asymétrique associées à des intervalles de peau saine. Des décollements cutanés avec signe de Nikolski peuvent être constatés et le pronostic peut être sévère selon leur étendue. Cette forme peut mimer une nécrolyse épidermique (17,97).

Une atteinte muqueuse peut être observée, notamment de la zone génitale chez l'homme. Une forme muqueuse pure peut exister, de diagnostic difficile (98).

Il n'y a pas de manifestation biologique particulière ou d'atteinte organique associée à l'EPF. Les lésions régressent rapidement après l'arrêt du médicament (17).



Figure 14 : Érythème pigmenté fixe avec décollement cutané en regard de la lésion de la jambe gauche (17).

En histologie, on peut observer un infiltrat dans derme superficiel et profond de disposition périvasculaire, constitué de lymphocytes, de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles (Fig 15). Des nécroses kératinocytaires parfois responsables d'un décollement sous-épidermique peuvent être constatés. L'immunofluorescence directe est négative. L'accumulation de macrophages chargés de pigments de mélanine (mélanophages) dans le derme superficiel permet le diagnostic (17,97).

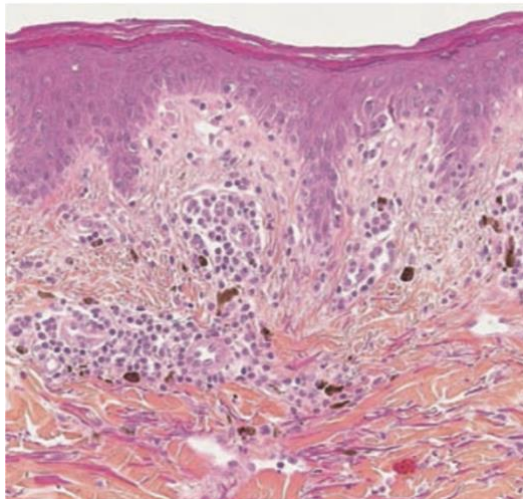


Figure 15 : Érythème pigmenté fixe avec présence de mélanophages dans le derme, coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (99).

Les diagnostics différentiels à évoquer sont (17) :

- La nécrolyse épidermique en cas d'atteinte étendue (mais la fièvre, l'altération de l'état général, le délai de survenue et l'atteinte muqueuse plus sévère permettent de faire la différence avec un érythème pigmenté fixe bulleux généralisé)
- L'érythème polymorphe
- Les dermatoses bulleuses auto-immunes (dépôts d'anticorps et de complément en immunofluorescence)
- Une récurrence herpétique en cas d'atteinte muqueuse pure

L'étiologie est médicamenteuse dans la quasi-totalité des cas. Elle peut être exceptionnellement d'origine alimentaire (asperges, fraises ou colorants alimentaires) (35,97,100). Les lésions se développent rapidement après l'introduction du médicament (de 1 à 4 jour). Ce délai se réduit au fur et à mesure des réintroductions médicamenteuses et peut atteindre quelques heures (97).

De nombreux médicaments ont été associés à l'EPF, parmi lesquels : le paracétamol, les AINS, les barbituriques, la carbamazépine, les tétracyclines, les sulfamides antibactériens, les fluoroquinolones, le furosémide, les inhibiteurs de la pompe à protons le fluconazole ou la terbinafine (17,97,101).

Le diagnostic repose sur l'histoire clinique et sur la réalisation de patch-tests qui seront appliqués sur les sites lésionnels. Un test d'application répété (*repeated open application test* (ROAT)) peut être réalisé en cas de résultat négatif. La préparation contenant le médicament est alors appliquée sur un seul site tous les jours sans occlusion. Un test de provocation par voie orale peut être réalisé en cas de test cutanés négatifs sauf en cas d'EPF bulleux généralisé (102).

Il n'existe pas de traitement spécifique (hormis l'arrêt du médicament suspect). Les dermocorticoïdes peuvent être utilisés pour accélérer la guérison des lésions ou soulager les symptômes fonctionnels (97).

2.3.8 *Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema* (SDRIFE syndrome)

Le SDRIFE est une toxidermie bénigne flexurale dont les critères diagnostiques ont été établis en 2004 par Hausermann et al. (103).

Il a été initialement décrit en 1984 sous le terme de syndrome Babouin et correspondait à la survenue d'une éruption cutanée prédominant aux plis après administration systémique d'un médicament ou d'un allergène chez un sujet préalablement sensibilisé par voie cutanée (104).

Son incidence et sa physiopathologie ne sont pas connues du fait de la rareté des cas publiés. Il semble en lien avec une hypersensibilité de type IV (105).

Les critères diagnostiques sont (103) :

- Éruption cutanée secondaire à l'exposition à un médicament par voie systémique (excluant les allergies de contact)
- Érythème bien limité de la région péri-anale et des fesses et/ou érythème en V de la région inguinale et/ou péri-génitale (Fig 16)
- Atteinte d'au moins un autre pli
- Atteinte symétrique
- Absence de signes généraux.

Il n'y a pas d'anomalie biologique ou d'atteinte systémique. L'évolution est souvent favorable en 1 à 2 semaines après l'arrêt du médicament responsable (106).



Figure 16 : Erythème en V de la région inguinale et péri-génitale (107).

L'analyse histologique est peu spécifique. On peut observer un infiltrat inflammatoire de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, à prédominance péri vasculaire du derme superficiel. Un œdème dermique peut également être constaté. Des nécroses kératinocytaires, une vacuolisation de la basale ou des pustules sous-cornées sont plus rares (17,105).

Il faut savoir évoquer les autres causes d'intertrigos (bactériens, fongiques), les eczémas de contact ou la PEAG dans le cadre du diagnostic différentiel (105).

Plusieurs médicaments ont été associés à la survenue du SDRIFE (amoxicilline dans presque la moitié des cas, pristinamycine, valaciclovir, allopurinol, PCI et certaines chimiothérapies ou anticorps monoclonaux) (105,106). Le SDRIFE surviendrait quelques heures à quelques jours après l'introduction médicamenteuse mais le délai exact d'apparition n'est pas connu avec précision (103,105).

Les tests cutanés sont souvent réalisés. Les patch-tests sont positifs dans environ 50% des cas (105). Les prick-tests et les IDR en lecture retardée ont une sensibilité moindre (108).

Le gold-standard reste le test de réintroduction médicamenteuse. Il reproduit la réaction dans la majorité des cas (105).

Le SDRIFE ne nécessite pas de traitement particulier en dehors de l'arrêt du médicament. Il n'existe aucun traitement spécifique (103).

2.4 Diagnostiquer et explorer une toxidermie médicamenteuse :

2.4.1 Généralités :

Faire le diagnostic d'une toxidermie peut s'avérer difficile. L'interrogatoire associé à un examen clinique minutieux sont essentiels pour déterminer le type de toxidermie et identifier les signes de gravité. Des photographies seront réalisées avec l'accord du patient à la phase initiale et lors du suivi. Le bilan biologique peut permettre de rechercher des signes de gravité et d'exclure certains diagnostics différentiels. Une biopsie cutanée sera le plus souvent réalisée. L'analyse histologique permet de confirmer le diagnostic de certaines formes de toxidermies (nécrolyse épidermique) ou d'exclure les diagnostics différentiels (maladie bulleuse auto-immune par exemple) (33,61).

2.4.2 L'imputabilité intrinsèque et extrinsèque :

L'imputabilité est l'établissement d'un lien de causalité entre une manifestation clinique et un médicament.

L'imputabilité intrinsèque repose sur des critères chronologiques et sémiologiques. Un délai évocateur entre le début de l'introduction médicamenteuse et la survenue de la toxidermie,

l'évolution favorable après l'arrêt ou la récurrence en cas de réintroduction (souvent accidentelle) sont des arguments en faveur de la responsabilité du médicament suspecté dans la survenue de la réaction. Les critères sémiologiques sont caractérisés par une clinique compatible avec un type de toxidermie, l'exclusion des diagnostics différentiels, l'existence de facteurs favorisants (VIH par exemple) et un antécédent de toxidermie (109).

L'imputabilité extrinsèque repose sur les données bibliographiques de l'effet d'un médicament donné (109).

2.4.3 Les tests cutanés :

Ils sont réalisés 6 semaines à 6 mois après la guérison, dans un centre spécialisé et à distance de toute prise d'antihistaminique et de corticothérapie locale ou générale. Il faut toutefois préciser que la sensibilité et la spécificité des tests cutanés est variable selon le type de toxidermie et le type de médicament. Un résultat négatif ne permet donc pas d'exclure la responsabilité d'un médicament dans la survenue des symptômes (61). Leur utilisation peut être risquée et certains tests cutanés ne seront pas réalisés dans les formes graves de toxidermies. Ils sont surtout intéressants dans l'EMP, le DRESS, la PEAG et le SDRIFE (61). Les modalités d'explorations selon le type de toxidermie ont été détaillées précédemment.

2.4.3.1 Les tests épicutanés (patch-tests) :

Les patch-tests représentent le premier type de test à effectuer en cas de toxidermie. Ils peuvent être réalisés avec n'importe quelle forme commercialisée de médicaments et ne nécessitent pas de surveillance hospitalière. Les médicaments sont dilués à 1%, 10% ou 30% dans la vaseline ou dans l'eau puis placés dans une cupule qui sera appliquée sur le dos du patient pendant 48 heures (110). La lecture est effectuée à 48 heures, 96 heures et parfois à 1 semaine.

Les résultats sont analysés et rapportés de la façon suivante (Fig 17) (110) :

- Test négatif
- Test irritant
- + : Érythème, papule
- ++ : Érythème, papule, vésicule
- +++ : Érythème, papule, vésicules confluentes, bulle

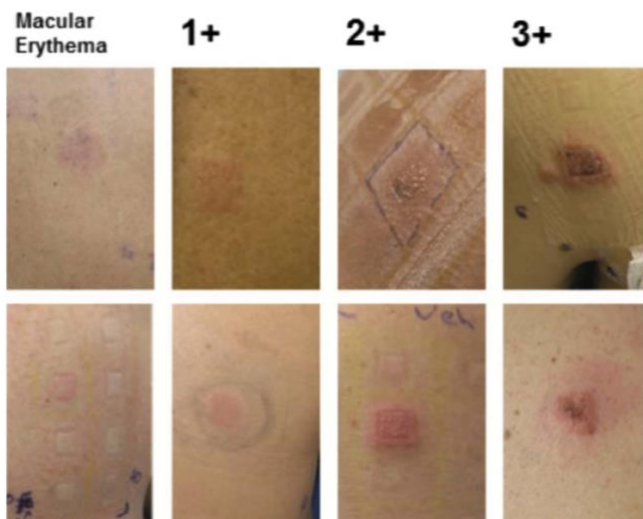


Figure 17 : Interprétations des patch-tests d'après Goldenberg et al. (111).

2.4.3.2 Les prick-tests et les intradermoréactions (IDR) :

Ils sont effectués uniquement pour les molécules négatives en patch-tests. Ils sont réalisés sur les faces antérieures des avant-bras, la face externe des bras ou plus rarement dans le dos. Le prick-test consiste à réaliser une effraction épidermique très superficielle à travers une goutte de solution contenant le principe actif à tester alors qu'une injection intradermique du principe actif à tester est réalisée lors des IDR. En cas de prick-test négatif lors de la lecture à 20 minutes, on réalise secondairement des IDR avec le/les médicament(s) suspect(s). Les médicaments sont préparés avec des dilutions progressives, chaque molécule à une concentration maximale autorisée définie. Les injections sont réalisées toutes les 20 minutes avec une dilution de plus en plus faible. La lecture est ainsi effectuée à 20 minutes, 24 ou 48 heures et parfois 7 jours après les tests (17). Elle consiste à mesurer le diamètre de la papule éventuellement présente. Une comparaison est effectuée avec un témoin négatif (sérum physiologique) dans tous les cas et un témoin positif (histamine ou phosphate de codéine) pour les prick-tests uniquement.

En lecture immédiate (à 20 minutes) :

Concernant les prick-tests :

- Le test est positif si le diamètre de la papule est supérieur à 3mm ou supérieur à la moitié du diamètre du témoin positif.

Le témoin négatif doit rester négatif pour affirmer la positivité du test (112).

Concernant l'IDR :

- Le test est positif si le diamètre de la papule augmente d'au moins 3 mm par rapport à la taille de la papule initiale.

On peut également considérer une IDR positive si le diamètre de la papule est le double de celui de la papule initiale (112).

En lecture retardée :

Les prick tests et les IDR sont positifs en cas d'érythème associé à une papule.

L'utilisation des IDR est proscrite dans certaines toxidermies graves car des rechutes sont possibles (61).

2.4.4 Les tests *in vitro* :

Aucun test *in vitro* n'a été validé dans l'exploration des toxidermies. Leur place dans la stratégie diagnostique reste donc à évaluer (61).

Le dosage des IgE spécifiques à une mauvaise valeur prédictive négative. Il est surtout utile dans les hypersensibilités de type I (35,61).

Le test de prolifération lymphocytaire (également nommé test de transformation lymphoblastique) consiste à mesurer la réplication d'acide désoxyribonucléique (ADN) induit par un allergène.

En effet, les lymphocytes sensibilisés par un antigène se transforment en lymphoblastes et prolifèrent lors d'une nouvelle exposition à ce même antigène (113,114).

Le test d'activation lymphocytaire consiste à mesurer par cytométrie en flux la production de cytokines par des lymphocytes T activés par le médicament (113).

Le moment adéquat de réalisation de ces tests reste à déterminer. Certains auteurs préconisent de les réaliser à la phase aiguë dans les nécrolyses épidermiques et plus tardivement dans le DRESS syndrome (115,116). Ces explorations restent peu sensibles et coûteuses et sont réservées à certains centres spécialisés.

2.4.5 Le test de provocation par voie orale (TPO) :

Le TPO (ou test de réintroduction médicamenteuse) doit être réalisé avec une extrême prudence. Il n'a d'intérêt qu'en cas de tests cutanés négatifs. Un TPO positif permet d'affirmer avec certitude la responsabilité du médicament dans la survenue de la toxidermie (61).

Il est formellement contre-indiqué dans les formes graves de toxidermies.

Il consiste à administrer le médicament suspect à des doses progressivement croissantes.

Sa réalisation dépend également de l'imputabilité du médicament. Ainsi, en cas d'imputabilité vraisemblable ou forte, il peut être licite de ne pas réaliser de TPO et de contre-indiquer la molécule. Une molécule de substitution peut être réintroduite dans certains cas (après réalisation de tests cutanés) pour trouver des alternatives thérapeutiques. On peut par exemple tester et réintroduire une céphalosporine dans le cadre d'une allergie à l'amoxicilline.

2.5 Prise en charge d'une toxidermie :

La prise en charge de chaque type de toxidermie a été détaillée précédemment.

Les messages clés à retenir sont (61) :

- L'identification et l'arrêt précoce du ou des médicament(s) suspect(s)
- L'hospitalisation en centre spécialisé en cas de signes de gravité
- Le traitement est essentiellement symptomatique. Aucun traitement spécifique n'a été validé.
- Déclaration à la pharmacovigilance.

Une information détaillée doit être apportée au patient. Une carte d'allergie lui sera remise. La nature de la réaction, les médicaments (écrits en dénomination commune internationale) contre-indiqués et autorisés y seront renseignés. Les molécules apparentées contre-indiqués et éventuellement le bilan allergologique réalisé doivent également y figurer. Un courrier détaillé sera adressé au médecin traitant et aux différents soignants prenant en charge le patient (61).

3. Les herpesvirus humains :

Les herpesvirus appartiennent à la famille des *Herpesviridae*. Elle comporte près de 120 herpesvirus différents et concerne presque toutes les espèces animales.

Chez l'homme, on identifie 8 herpesvirus qui sont regroupés en 3 sous-familles (*herpesvirinae*) selon certaines caractéristiques (site de latence *in vivo*, propriété de croissance *in vitro*, taille et structure du génome viral) (117,118).

Ainsi, on distingue (118) :

- Les *alphaherpesvirinae* comprenant herpes simplex virus 1 et 2 (HSV1 et HSV2) et le virus de la varicelle et du zona (VZV)
- Les *betaherpesvirinae* comprenant le cytomegalovirus (CMV) et les herpesvirus humains de type 6 et 7 (HHV-6 et HHV-7)
- Les *gammaherpesvirinae* comprenant le virus d'Epstein et Barr (EBV) et l'herpesvirus humain de type 8 (HHV-8).

Les caractéristiques de chaque herpesvirus humains sont indiquées dans le tableau 6.

Ce sont des virus à ADN de poids moléculaire élevé codant pour un grand nombre de protéines. Ils sont constitués d'une capsidie icosaédrique, d'une enveloppe porteuse de glycoprotéines dérivées de la membrane nucléaire et d'une structure tégumentaire située entre l'enveloppe et la nucléocapsidie (118). Nous ne rentrerons pas dans les détails des structures virales et des modalités de réplication pour l'ensemble des herpesvirus.

La particularité des HHV est de rester à l'état latent tout au long de la vie de l'hôte. Cette phase de latence peut être interrompue par des épisodes de réactivation au cours de laquelle le virus se réplique et produit des particules infectantes. Elle est en général asymptomatique chez le sujet immunocompétent mais peut être grave voire mortelle chez l'immunodéprimé (en particulier le greffé d'organe) (117,118).

Ils ont une prévalence élevée dans la population générale à l'exception d'HSV2 et d'HHV-8 et la contamination est strictement interhumaine (118). Chaque herpesvirus a un large éventail de manifestations cliniques (Tab 6).

Sous-famille	Virus	Taille en kilobase (kb)	Principaux siège de latence	Pathologies associées
<i>Alphaherpèsvirinae</i>	HSV1 HSV2 VZV	152 152 126	Neurones, ganglions nerveux sensitifs	Herpès oral, encéphalite Herpès génital, méningite Varicelle, zona
<i>Betaherpèsvirinae</i>	CMV HHV-6 HHV-7	229 140-170 145-153	Cellules hématopoïétiques Monocytes Lymphocytes, cellules endothéliales	Syndrome mononucléosique, infection congénitale Roséole Non formellement associé à une maladie humaine
<i>Gammaherpèsvirinae</i>	EBV HHV-8	172 140	Lymphocytes B Lymphocytes B	Mononucléose infectieuse, Lymphome de Burkitt, carcinome nasopharyngé Sarcome de Kaposi, maladie de Castleman, lymphome des séreuses

Tableau 6 : Caractéristiques des herpèsvirus humains.

HSV (herpès simplex virus). VZV (varicella zoster virus). CMV (Cytomegalovirus). HHV (Human herpesvirus). EBV (Epstein-Barr virus).

3.1 HHV-6 et HHV-7

3.1.1 Généralités

Le virus HHV-6 a été identifié en 1986 par Salahuddin et al. puis distingué en deux espèces distinctes (HHV-6A et HHV-6B) en 2004 par Ablashi et al. (119,120). HHV-7 a été identifié en 1990 par Frenkel et al. (121). La séroprévalence dans la population générale est proche de 90% (122). La primo-infection HHV-6B survient le plus souvent avant l'âge de 2 ans avec un pic d'incidence rapportée entre 6 et 9 mois dans une cohorte américaine prospective (123). Les primo-infections HHV-6A et HHV-7 surviennent plus tardivement mais l'âge moyen ou le pic d'incidence ne sont pas connus précisément.

La transmission est essentiellement salivaire. Des modes de transmission plus rares ont été décrits (*in utero* dans environ 1% des cas) et par le biais des greffes d'organes (124,125).

Leur structure génomique est similaire avec une séquence codante unique de grande taille encadrée par des séquences répétées (126). Le cycle réplcatif du virus entraîne la mort de la cellule hôte et la libération de nouveaux virus qui vont disséminer secondairement dans l'organisme. Il peut survenir lors d'une primo-infection ou lors d'une réactivation virale (126).

Le tropisme du virus HHV-6 est très étendu. Il peut infecter les lymphocytes T CD4+ ou CD8+, les monocytes, les macrophages, les cellule hématopoïétiques de la moelle osseuse, les cellules épithéliales, les cellules endothéliales et certaines cellules nerveuses telles que les astrocytes ou les oligodendrocytes. Il peut être mis en évidence dans différents tissus (peau, rein, foie, moelle osseuse, glandes salivaires, rein, cerveau, cœur).

Le tropisme de HHV-7 concerne surtout les lymphocytes T CD4+ mais il peut également être mis en évidence dans plusieurs tissus du corps humain.

Plusieurs récepteurs cellulaires ont été identifiés tel que CD46 pour HHV-6A, CD134 pour HHV-6B et CD4 pour HHV7 (126).

Une particularité de HHV-6 est sa capacité d'intégration à l'ADN des chromosomes. Elle touche environ 1% de la population générale (127). La transmission verticale des parents aux enfants par les cellules germinales ou horizontale entre individus lors des dons d'organes est possible par le biais de cette intégration au génome (126). La transmission *in utero* pourrait être expliquée en partie par cette spécificité (128).

3.1.2 Manifestations cliniques et maladies associées

3.1.2.1 Primo-infection :

La majorité des primo-infections à HHV-6 et 7 sont asymptomatiques.

La souche HHV-6B peut être responsable d'une maladie de l'enfance nommée exanthème subit ou roséole infantile, affectant le plus souvent les enfants entre 6 mois et 1 an (129).

L'exanthème subit peut se manifester par de la fièvre, une toux ou une symptomatologie digestive. L'éruption cutanée dite roséoliforme est faite de macules et de papules rosées, distribuées sur le tronc et le visage (Fig 18). Elle apparaît lors de la défervescence thermique (126,129). Des complications peuvent être observés telles que des convulsions fébriles ou plus rarement une méningoencéphalite (130). Des cas d'hépatites graves ou de syndrome d'activation macrophagique ont également été rapportés (131,132).

La primo-infection liée à HHV-6A semble survenir à un âge plus tardif. Les manifestations cliniques sont méconnues (133).

L'infection congénitale n'est pas associée à des manifestations cliniques précoces mais pourrait être responsable d'un retard de développement psychomoteur (134).

En pratique, la primo-infection est rare chez l'adulte et mal documentée. On peut observer un syndrome mononucléosique ou un syndrome fébrile et pseudo-grippal peu spécifique. Elle peut être grave chez l'immunodéprimé (135).

Les manifestations associées à une primo-infection HHV-7 sont peu rapportées. Un tableau clinique d'exanthème subit peut être observé. Des cas de syndrome mononucléosique ou de convulsions fébriles ont également été décrits (136).



Figure 18 : Exanthème subit, lésions maculeuses et papuleuses rosées du dos (137).

3.1.2.2 Manifestations associées aux réactivations et/ou à la latence virale :

Comme pour l'ensemble des herpèsvirus, HHV-6 et 7 peuvent se réactiver et être responsables d'infections opportunistes lors d'états d'immunodépression.

Cette réactivation peut être grave et se manifester par de la fièvre, une éruption cutanée maculopapuleuse, une hépatite, une pneumopathie, une encéphalite ou une rétinite.

(126,138,139). Le risque de retard ou de rejet d'une prise de greffe de cellules souches hématopoïétiques est controversé. Les manifestations semblent moins sévères en cas de greffe d'organe solide (140).

Le rôle du virus HHV-6 est suspecté dans plusieurs pathologies (126,140–142) :

- Certaines hémopathies et syndromes lymphoprolifératifs
- La progression vers le stade SIDA chez les patients infectés par le VIH
- La sclérose en plaque
- La thyroïdite d'Hashimoto
- Le DRESS syndrome

Ces associations ne sont pas confirmées et font l'objet de multiples controverses.

3.1.3 Diagnostic

Le diagnostic indirect repose sur la réalisation d'une sérologie détectant la présence d'IgM et/ou d'IgG spécifiques. Elle est effectuée le plus souvent par immunofluorescence ou par *enzyme linked immunosorbent assay* (test ELISA). Plusieurs inconvénients limitent son utilisation. Elle distingue difficilement une primo-infection d'une réactivation virale, elle ne permet pas de faire la distinction entre les souches HHV-6A et HHV-6B et il peut exister des réactions croisées entre HHV-6, HHV-7 et CMV. De plus, la réponse immunitaire humorale peut être modifiée en cas de déficit immunitaire sous-jacent.

Une augmentation des IgG d'un facteur 4 sur deux prélèvements successifs peut signer une séroconversion en faveur d'une infection active (126,143). Néanmoins, il faut noter qu'environ 5% de la population adulte saine a des IgM positifs ce qui rend l'interprétation délicate (144). Sa place dans la stratégie diagnostique est donc limitée et réservée au diagnostic de primo-infection ou pour les études de séroprévalence (126,145).

Le diagnostic direct est plus informatif. Il est réalisé sur sang total ou sur d'autres liquides biologiques tel que le liquide céphalorachidien (LCR), le lavage broncho-alvéolaire (LBA) ou sur des biopsies tissulaires.

L'isolement du virus par culture est la méthode de référence mais peu utilisée en routine car longue, coûteuse et peu sensible.

La recherche d'antigènes viraux par immunohistochimie est confrontée aux mêmes problématiques. Elle permet de mettre en évidence l'expression d'HHV-6 dans certains tissus mais elle est réservée à certains centres spécialisés (126,145).

Les techniques les plus sensibles et les plus spécifiques reposent sur la détection d'ADN génomiques par *polymerase chain reaction* (PCR). Il s'agit du *gold standard*.

La PCR qualitative ne permet pas de différencier une infection latente d'une réactivation.

En revanche, la PCR quantitative en temps réel sur sang total ou sur cellules circulantes permet de mesurer objectivement la charge virale. Elle permet également de faire la distinction entre les souches HHV-6A et HHV-6B (146).

La détection et la quantification des acides ribonucléiques messagers (ARNm) viraux par *reverse-transcriptase* PCR (RT-PCR) permet d'affiner le diagnostic d'une réactivation virale. Elle pourrait également apporter des arguments en faveur d'une réactivation virale chez les patients ayant une intégration chromosomique d'HHV-6 (126).

En pratique, le diagnostic direct reste la méthode de référence en mesurant la virémie d'HHV-6 et 7. Le seuil est fixé actuellement à 1000 copies/ml de sang total.

Ce seuil doit être interprété avec précaution et une intégration chromosomique doit être suspectée en cas de virémie très élevée (supérieur à un million de copies par millilitre de sang total). Elle est d'autant plus difficile qu'une authentique réactivation virale peut survenir dans cette population de patients.

Il est possible de confirmer cette intégration génomique en détectant la présence d'ADN viral dans un échantillon de phanère. Il est également admis que la présence du virus limitée à un organe ou un liquide biologique particulier peut témoigner d'une infection active. Ainsi, la détection par PCR d'HHV-6 dans le LCR peut être suffisante pour poser le diagnostic de méningo-encéphalite à HHV-6 (126,145).

3.1.4 Traitement

Les antiviraux actifs sur les virus HHV-6 et 7 sont le ganciclovir, le cidofovir et le foscarnet. Ils empêchent la sécrétion de virions en bloquant l'ADN polymérase virale.

La toxicité hématologique du ganciclovir et rénale du cidofovir ou du foscarnet limite néanmoins leur utilisation.

Les autres antiviraux tel que l'aciclovir ou le valaciclovir ne sont pas efficaces (126,145).

Il n'existe pas d'indication validée pour l'initiation d'un traitement antiviral. Son introduction peut être discutée lorsqu'une participation du virus à la symptomatologie est suspectée, en particulier chez les patients immunodéprimés. Ainsi, un traitement par ganciclovir peut être envisagé chez un patient greffé présentant de la fièvre associée à une éruption cutanée évocatrice ou en cas d'encéphalite associée à la mise en évidence du virus dans le liquide céphalo-rachidien. Le suivi de la charge virale par PCR permet d'évaluer l'efficacité du traitement (126).

3.2 CMV

3.2.1 Généralités

Le cytomegalovirus est également nommé *human herpesvirus 5* (HHV5). Il a été isolé en culture par Margareth Smith en 1956 puis nommé par Weller et al. en 1960 (147).

La séroprévalence est élevée dans la population générale mondiale et varie selon les conditions socioéconomiques. Elle est proche de 100% dans la population adulte des pays à faible développement socio-économique. Elle est plus basse dans les pays à niveau socioéconomique élevé (environ 50% de la population adulte et 80% de la population âgée) (148).

Il est transmis par les sécrétions (salive en particulier, les larmes, les sécrétions génitales, les urines ou le lait maternel), par l'exposition au sang (accident d'exposition au sang, transfusion sanguine) ou par la transplantation d'organes (148,149).

C'est un virus fragile qui nécessite un contact étroit entre individus pour être transmis.

On distingue ainsi deux périodes à risque de transmission (la petite enfance et la période d'activité sexuelle). Une transmission materno-fœtale est possible et résulte du passage transplacentaire du virus (de l'ordre de 30 à 50% en cas de primo-infection maternelle avec un risque d'infection néonatale symptomatique approchant les 10%). Cette dernière peut être grave et responsable de lourdes séquelles. Elle est la première cause d'infection congénitale virale dans le monde (148,149).

La structure globale du CMV est analogue à celle de l'ensemble des herpèsvirus.

La primo-infection est suivie d'une dissémination à l'ensemble de l'organisme puis d'une persistance du virus à l'état latent. Le tropisme cellulaire est varié (cellules endothéliales, épithéliales, monocytes, macrophages, fibroblastes, cellules du système nerveux central).

Il persiste surtout dans les cellules endothéliales et les monocytes. La présence du virus dans le sang (virémie) chez un patient préalablement contaminé témoigne d'une réactivation virale ou d'une réinfection. Ce phénomène est surtout observé chez l'immunodéprimé (148,149).

3.2.2 Manifestations cliniques

3.2.2.1 Chez l'immunocompétent :

La primo-infection est asymptomatique dans presque 90% des cas (148). On peut observer plus rarement un tableau de fièvre prolongé avec syndrome pseudogrippal, des adénopathies, une hépatosplénomégalie, une éruption cutanée maculopapuleuse peu spécifique et un syndrome mononucléosique. Des ulcères de Lipschütz ont été décrits en association avec une primo-infection CMV (détaillé dans la partie 3.3.2.1) (150). Des atteintes viscérales graves à type d'hépatite, d'encéphalite, de colite ou de pneumopathie sont exceptionnelles.

La latence et les épisodes de réactivation virale sont asymptomatiques (148,149).

3.2.2.2 Chez l'immunodéprimé :

Les manifestations cliniques sont plus fréquentes (le CMV étant un virus opportuniste). Elles peuvent être secondaires à une primo-infection, une réactivation (le plus souvent) ou une réinfection. Elles s'observent essentiellement chez les patients greffés ou infectés par le VIH avec un faible taux de CD4 ($<100/\text{mm}^3$) (151).

Le tableau clinique peut associer, à divers degrés, une fièvre, une asthénie, un syndrome pseudo-grippal, une éruption cutanée peu spécifique, une vasculite avec purpura, des lésions nodulaires nécrotiques et un syndrome mononucléosique. La gravité est liée aux complications viscérales qui peuvent être mortelles (pneumopathie interstitielle, colite, ulcérations digestives, hépatite, chorioretinite, myocardite, méningoencéphalite) (148,149,151).

3.2.2.3 Chez le nouveau-né :

La transmission *in utero* peut être responsable d'un tableau clinique sévère (environ 30% de mort fœtale). Il associe de manière variable un retard psychomoteur, une microcéphalie, une chorioretinite, une surdité, un ictère, une hépatosplénomégalie, un purpura, un syndrome mononucléosique ou une thrombopénie.

Il peut s'accompagner de lourdes séquelles qui peuvent se développer malgré l'absence de symptomatologie et nécessiter un suivi rapproché et prolongé.

L'infection péri-natale par le biais des sécrétions maternelles est moins sévère mais peut se compliquer d'une pneumopathie interstitielle chez le prématuré.

Il n'existe pas de recommandation de dépistage systématique d'une s ropositiv  avant la grossesse ce qui justifie une vigilance accrue en cas d'éruption cutanée ou de fièvre pendant la grossesse (148,151,152).

3.2.3 Diagnostic

La sérologie est réalisée le plus souvent par technique ELISA. Elle détecte les IgG et/ou les IgM dirigés contre les antigènes majeurs du CMV (pp65). Elle doit être interprétée avec prudence car les IgM peuvent être associées à une primo-infection, une réactivation, une stimulation immunitaire non spécifique au cours de certaines infections ou à l'existence de faux positifs liés à la présence de facteurs rhumato ides. Pour confirmer une primo-infection récente, un test d'avidité des IgG est réalisé (l'avidité sera faible) (148,149).

Les méthodes de diagnostic direct sont le plus souvent utilisées chez l'immunodéprimé. Elles peuvent être réalisées sur sang total, le LCR, le LBA, l'humeur aqueuse ou à partir de biopsies tissulaires (peau, foie, tube digestif) (149).

La culture virale n'est plus réalisée en routine en raison de sa faible sensibilité, du coût et des difficultés techniques de réalisation.

La détection d'antigène viral permet de détecter le virus dans le sang (antigénémie). Elle est réalisée par immunohistochimie et est bien corrélée à la virémie (148).

La détection d'ADN viral par PCR reste la méthode diagnostique de choix. La technique par PCR en temps réel est la plus utilisée et permet de mesurer la charge virale sanguine (virémie) corrélée à la sévérité de la maladie. Elle peut également servir au diagnostic prénatal lorsqu'elle est réalisée sur liquide amniotique (148,149).

En pratique, le diagnostic d'une infection à CMV repose sur la sérologie chez l'immunocompétent et la PCR chez l'immunodéprimé.

3.2.4 Traitement

3.2.4.1 Traitement préventif

Il repose sur des mesures d'hygiène simples chez la femme enceinte (lavage fréquent des mains, éviter les contacts salivaires et avec les urines des enfants) ainsi que sur l'éviction des rapports sexuels à risque pendant la grossesse. La déleucocytation systématique des produits sanguins labiles a nettement réduit le risque de contamination transfusionnelle.

La sélection des donneurs et des receveurs selon leur statut sérologique permet de limiter la transmission lors des greffes d'organes solides ou de moelle.

Aucun vaccin n'est disponible actuellement (148,149).

3.2.4.2 Traitement prophylactique et curatif

Les antiviraux actifs sur le CMV sont le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir et le foscarnet. L'aciclovir et le valaciclovir sont peu efficaces hors prophylaxie.

Le traitement prophylactique repose sur le valaciclovir et est indiqué chez les patients transplantés.

Le traitement curatif est indiqué en cas de maladie à CMV chez l'immunodéprimé et en cas d'infection congénitale. La molécule de choix est le ganciclovir.

Un traitement préemptif est parfois indiqué en cas de détection d'une virémie sans symptomatologie clinique chez les patients greffés. Il permet de prévenir l'apparition d'une pneumopathie interstitielle qui peut être fatale (148,149,153).

3.3 EBV

3.3.1 Généralités

L'Epstein-Barr virus ou *human herpesvirus 4* (HHV-4) a été identifié par Epstein et al. en 1964 (154). Sa distribution est ubiquitaire (près de 95% de la population mondiale est infectée par ce virus) (155,156).

L'âge de la primo-infection est variable selon les conditions socioéconomiques. Elle survient dans l'enfance dans les pays en voie de développement et chez les adolescents ou adultes jeunes dans les pays développés (155).

Le mode de transmission est principalement salivaire. L'excrétion virale peut être importante lors de la primo-infection et se prolonger plusieurs mois malgré la guérison. Elle peut également survenir de façon intermittente chez le porteur sain (le plus souvent asymptomatique) (155,157). Plus rarement, il peut être transmis lors des greffes de moelle et d'organes solides ou lors des transfusions sanguines. Une transmission maternofoetale est également possible mais sans conséquence pour le fœtus et son développement futur (155). L'EBV infecte préférentiellement les lymphocytes B et les cellules épithéliales de l'oropharynx. Il persiste sous forme latente au sein des lymphocytes B et est capable d'induire *in vitro* une immortalisation de cette lignée cellulaire (155,158). Ce tropisme particulier explique l'association d'EBV avec certains syndromes lymphoprolifératifs et certains cancers de la sphère ORL. Chez le sujet sain, la prolifération des lymphocytes B infectés par EBV est limitée par une réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8+ et les cellules NK. La rupture de l'équilibre entre prolifération et contrôle immunitaire aboutit à un syndrome lymphoprolifératif (155).

3.3.2 Manifestations cliniques et maladies associés

3.3.2.1 Manifestations associées à la primo-infection :

La primo-infection EBV est le plus souvent asymptomatique chez l'enfant mais peut se manifester chez l'adolescent ou l'adulte par un tableau clinique correspondant à la mononucléose infectieuse (MNI) (155). Les manifestations cliniques débutent entre 30 et 50 jours après la contamination (157). Elles sont induites par la réponse immunitaire médiée par les lymphocytes T CD8+ dirigés contre EBV.

La MNI associe inconstamment une fièvre, une asthénie, une toux, une rhinopharyngite, une angine érythématopultacée ou pseudomembraneuse, des adénopathies, une hépatosplénomégalie et une éruption cutanée maculopapuleuse plus ou moins étendue (155). Cette éruption survient dans environ 5% des cas et peut être scarlatiniforme ou associée à un purpura cutanéomuqueux notamment du voile du palais. Elle survient dans 90 à 100% des cas en cas de prise d'ampicilline souvent confondue avec une allergie (Fig 19) (155,157).

Biologiquement, on peut observer un syndrome mononucléosique avec présence de lymphocytes hyperbasophiles représentant plus de 10% des leucocytes circulants et correspondant aux lymphocytes T CD8+ activés, des cytopénies ou une cytolyse hépatique (157).

Des complications peuvent survenir. Elles sont rares mais potentiellement sévères.

Les patients peuvent présenter un trouble respiratoire obstructif, une rupture de rate (secondaire à une splénomégalie majeure), un syndrome d'activation macrophagique, des troubles neurologiques centraux ou une hépatite grave (155). Une fatigue intense peut persister plusieurs mois après la résolution des symptômes et peut être source d'une altération importante de la qualité de vie des malades (155).

La primo-infection EBV peut également se manifester par un ulcère de Lipschütz (Fig 19). Il affecte le plus souvent les femmes jeunes sans activité sexuelle et se présente comme une ulcération génitale unique ou multiple, douloureuse des petites lèvres en miroir plus ou moins associée à une adénopathie inguinale satellite. L'évolution est favorable en 2 à 6 semaines sans séquelle. La séroconversion s'effectue environ 15 jours après le début des symptômes et la PCR EBV sur écouvillon de la lésion peut apporter une aide précieuse au diagnostic (157).

Enfin, des cas de syndrome de Gianotti-Crosti ont été rapportés en association avec une primo-infection EBV (Fig 19). Il se présente par des lésions papuleuses ou vésiculeuses, érythémateuses ou couleur chair des faces d'extension des membres régressant spontanément. Ce syndrome est également associé à d'autres agents infectieux (CMV, HHV-6, Hépatite B, adénovirus etc...) (157).



Figure 19 : Manifestations cliniques associées à la primo-infection par EBV.

A : Exanthème maculopapuleux du tronc secondaire à la prise d'amoxicilline au cours d'une MNI (159). B : Ulcère de Lipschütz, ulcération génitale fibrineuse disposée en miroir (160). C : Syndrome de Gianotti-Crosti, lésions papulovésiculeuses des extrémités (161).

3.3.2.2 Manifestations associées à l'infection chronique :

L'infection chronique par l'EBV peut être associée à certaines pathologies malignes que nous ne détaillerons pas.

Il s'agit (155) :

- Du syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
- Du lymphome de Burkitt
- Du lymphome de Hodgkin
- Du lymphome T ou à cellules NK nasal
- Du carcinome du nasopharynx

L'EBV pourrait également jouer un rôle dans la survenue de certaines maladies auto-immunes (lupus, polyarthrite rhumatoïde) mais cette association reste controversée (162).

Une infection chronique active peut également être observée et est considérée comme un syndrome lymphoprolifératif lié d'une part à la prolifération de lymphocytes B mais également de lymphocytes T ou NK.

Elle se manifeste par de la fièvre, des adénopathies et parfois une hypersensibilité aux piqûres d'insectes (inflammation importante, bulle ou ulcération). Elle peut être accompagnée de signes systémiques avec fièvre et adénopathies (157).

Une association entre l'EBV et l'hydroa vaccininforme décrite initialement par Bazin en 1862 a été suggérée (163). La réalisation d'une PCR sur biopsie d'une lésion cutanée a permis de mettre en évidence le virus et de suggérer sa participation à la survenue de cette maladie.

Elle se présente sous forme de lésions vésiculeuses secondairement ombiliquées puis croûteuses des zones photoexposées chez l'enfant (Fig 20). Elles laissent secondairement des cicatrices d'allure varioliforme. Les lésions seraient induites par une réactivation virale secondaire à l'immunosuppression induite par les rayons ultraviolets (UV) (157,163).



Figure 20 : Aspect clinique de l'hydroa vaccininforme avec lésions vésiculeuses, ombiliquées et croûteuses du visage (157).

3.3.3 Diagnostic

Le diagnostic repose sur la sérologie pour la primo-infection et la mesure de la charge virale par PCR chez les patients greffés et immunodéprimés (164). La réponse immunitaire est dirigée contre plusieurs antigènes appartenant au cycle lytique ou de latence.

Les anticorps dirigés contre ces antigènes apparaissent selon une cinétique précise permettant de définir les phases de primo-infection et de latence (ou infection chronique) (155).

Les anticorps anti-*viral capsid antigen* (VCA) d'isotypes IgM et IgG apparaissent en premier suivi des antigènes anti-*early antigen* (EA). Les anticorps anti-*Epstein barr virus nuclear antigen* (EBNA) d'isotype IgG apparaissent en dernier (environ 2 à 3 mois après la primo-infection) (155,164).

La primo-infection est caractérisée par la présence d'IgM anti-VCA, la présence possible d'IgG anti-VCA et l'absence d'IgG anti-EBNA. Les IgM anti-VCA peuvent persister plusieurs mois après la primo-infection ou réapparaître en cas de réactivation virale, de réaction croisée avec d'autres herpèsvirus humains ou en cas d'activation polyclonale non spécifique (155,164). L'infection ancienne est caractérisée par la présence d'IgG anti-VCA et anti-EBNA et par l'absence d'IgM anti-VCA. Néanmoins, les IgG anti-EBNA peuvent manquer ou disparaître chez 3 à 5% des individus immunocompétents. Les IgG anti-VCA persistent toute la vie et constituent donc le marqueur de choix d'une infection ancienne (155,164).

Le MNI-test est une autre modalité diagnostique permettant de détecter des anticorps hétérophiles (dirigés contre des antigènes d'origine animale) présents uniquement dans la MNI infectieuse. Il peut suffire en cas de contexte clinique et de symptomatologie compatibles mais il ne permet pas d'éliminer le diagnostic du fait de sa faible sensibilité (50 à 85% selon l'âge) (155,164).

Le diagnostic direct par PCR quantitative sur sang total ou qualitative sur biopsies tissulaire peut aider au diagnostic de primo-infection ou de réactivation virale (particulièrement chez l'immunodéprimé). Il est également très informatif dans les néoplasies ou les hémopathies induites par EBV. En effet, la charge virale est corrélée à l'activité de la tumeur dans les cancers ORL EBV-induits et le suivi de la charge virale permet de prévenir les lymphoproliférations post-transplantation. Enfin, le diagnostic direct par immunohistochimie est également une aide majeure au diagnostic de néoplasie EBV-induite (155,158,164).

3.3.4 Traitement

Il n'existe pas de traitement curatif ou préventif spécifique. Aucun vaccin n'a été développé en raison de la physiopathologie complexe de ce virus (155).

Aucun traitement antiviral n'est indiqué dans la MNI car la symptomatologie est principalement secondaire à la réponse immunitaire. Les formes graves relèvent d'une corticothérapie générale et parfois d'une chimiothérapie (étoposide dans le syndrome d'activation macrophagique). Ainsi, le traitement de la MNI est symptomatique en évitant l'introduction d'antibiotiques de la classe des bêtalactamines. Le repos et l'éviction des sports de contact sont préconisés pendant plusieurs mois pour éviter une rupture de rate (155,158). Le rituximab (anticorps anti-CD20) ou la diminution d'une immunosuppression sont utilisés comme ressources thérapeutiques dans les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (165).

3.4 VZV

3.4.1 Généralités

Le VZV ou *human herpesvirus 3* (HHV-3) est responsable de la varicelle lors de la primo-infection et du zona lors d'une réactivation virale. La primo-infection affecte l'enfant de moins de 10 ans et la séroprévalence chez l'adulte est très élevée (environ 98%). La réactivation peut survenir à tout âge mais elle prédomine chez les sujets âgés et immunodéprimés (166).

Il s'agit de l'herpèsvirus le plus contagieux. Sa transmission est aérienne, salivaire et par contact direct avec les lésions vésiculeuses. La durée d'incubation est en moyenne de 14 jours (10 à 21 jours). Le patient est contagieux 2 jours avant l'apparition des lésions cutanées et jusqu'à 6 jours après la fin de l'éruption. Une transmission materno-foetale est également possible et peut être responsable d'un avortement spontané au cours des 3 premiers mois de la grossesse puis d'une varicelle congénitale jusqu'au 6^e mois. Le risque est plus faible et sans conséquence pour le fœtus au-delà du 6^e mois sauf au moment de l'accouchement (151,166). En effet, il existe un risque majeur de varicelle néonatale grave en cas de varicelle débutant entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement (167).

Le virus pénètre par les voies respiratoires superficielles et gagne les premiers relais lymphatiques avant de disséminer dans la circulation sanguine (virémie) et d'atteindre la peau. Il se produit plusieurs virémies successives se manifestant par plusieurs poussées de lésions cutanées.

Une virémie plus importante peut atteindre d'autres organes tel que le poumon ou le cerveau. Le système immunitaire permet de contrôler l'infection et le VZV va persister à l'état latent dans les ganglions nerveux. Le zona correspond à une réactivation du VZV dans un ganglion

nerveux. Le virus est à nouveau libéré dans la peau à partir des terminaisons nerveuses d'un dermatome précis (expliquant la topographie particulière du zona) (151,166).

3.4.2 Manifestations cliniques

3.4.2.1 La varicelle

La varicelle se manifeste initialement par une phase prodromique (syndrome grippal, fièvre, céphalées, arthromyalgies, sensation de malaise). Cette phase est suivie par une éruption cutanée vésiculeuse prurigineuse débutant à l'extrémité céphalique et d'évolution descendante (Fig 21). Les lésions deviennent ombiliquées puis croûteuses et peuvent laisser des cicatrices. La succession des poussées est responsable de lésions d'âge différents.

Le tableau clinique peut être plus sévère chez l'adulte ou l'immunodéprimé et se manifester par des lésions plus profuses, ulcéronécrotiques ou hémorragiques (Fig 22). Les complications les plus graves sont la pneumopathie interstitielle hypoxémiante, l'hépatite fulminante et l'atteinte du système nerveux (ataxie cérébelleuse, méningoencéphalite).



Figure 21 : Varicelle chez un nourrisson (168). **Figure 22 :** Varicelle de l'immunodéprimé (168).

3.4.2.2 Le zona

L'éruption cutanée est précédée de quelques jours par des douleurs neuropathiques métamériques sources d'errance diagnostique. Elle est caractérisée par des lésions maculopapuleuses érythémateuses puis vésiculeuses arrangées « en bouquet » et enfin croûteuses (Fig 23). L'évolution est favorable en 2 à 3 semaines (166). Le zona ophtalmique, touchant le territoire du nerf ophtalmique (V1) est la forme la plus redoutée en raison des complications oculaires pouvant aller jusqu'à la cécité (Fig 24).

Les douleurs neuropathiques peuvent persister pendant des années (algies post-zostériennes) et être source d'une altération majeure de la qualité de vie. Elles nécessitent une prise en charge multidisciplinaire que nous ne détaillerons pas (166).



Figure 23 : Zona thoracique (167).



Figure 24 : Zona ophtalmique (167).

3.4.3 Diagnostic

Le diagnostic est clinique. Les examens biologiques sont peu utilisés pour le diagnostic. La sérologie permet d'affirmer le statut séronégatif du patient avant vaccination ou lors d'une exposition à risque notamment chez la femme enceinte. Elle est également réalisée avant l'instauration d'un traitement immunosuppresseur, en particulier avant greffe de moelle ou d'organe solide. Le diagnostic direct par PCR peut être utile en cas d'atypie clinique ou pour confirmer le diagnostic dans les formes compliquées (PCR sur LCR dans les formes neurologiques). La culture virale est peu utilisée car coûteuse et peu sensible (151,166).

3.4.4 Traitement

3.4.4.1 Traitement de la varicelle

La varicelle ne nécessite aucun traitement antiviral excepté pour les formes graves de l'adulte, de l'immunodéprimé et dans la forme néonatale. Il repose alors sur l'aciclovir administré par voie intraveineuse.

Le traitement est surtout symptomatique et fait appel aux soins antiseptiques quotidiens, aux antipyrétiques (sauf les anti-inflammatoires qui sont contre-indiqués), aux antihistaminiques et aux antibiotiques en cas de surinfection (166).

L'éviction scolaire est préconisée jusqu'à guérison et l'isolement contact et respiratoire est indispensable en cas d'hospitalisation.

Les immunoglobulines anti-VZV sont indiquées en cas de contact chez l'immunodéprimé ou la femme enceinte séronégative.

La vaccination est indiquée chez les enfants à risque (avant de débiter un traitement immunosupresseur ou une chimiothérapie), les femmes en âge de procréer, les personnels de santé ou travaillant au contact de la petite enfance ou des personnes immunodéprimés.

Il est contre-indiqué en cas d'immunosuppression ou de grossesse (vaccin vivant) (151,166).

3.4.4.2 Traitement du zona

Le traitement symptomatique du zona est analogue à celui de la varicelle. Il fait également appel à des antalgiques forts (de palier 2 voir 3) ou agissant contre les douleurs neuropathiques tels que la gabapentine ou la prégabaline. Il n'y a pas de transmission respiratoire et des précautions standards sont préconisées en hospitalisation. Le traitement antiviral doit être instauré dans les 72 heures suivant le début de l'éruption et repose sur l'aciclovir, le valaciclovir ou le famciclovir (166).

Il est indiqué dans les situations suivantes :

- Zona ophtalmique quel que soit l'âge
- Zona chez le sujet de plus de 50 ans quel que soit la localisation
- Zona chez le sujet immunodéprimé quel que soit l'âge ou la localisation
- Zona chez le sujet de moins de 50 ans en cas de facteurs prédictifs d'algies post-zostériennes (zona étendu, multimétamérique, hyperalgique à la phase aiguë)

Un vaccin a été développé. Il est proposé chez les personnes âgées de plus de 50 ans et recommandé chez les personnes âgées de 65 à 74 ans.

Il vise à stimuler la réponse immunitaire humorale et cellulaire contre le VZV. Il est en revanche contre-indiqué chez les patients immunodéprimés (vaccin vivant) (151).

3.5 HSV

3.5.1 Généralités

Les virus HSV-1 ou *human herpesvirus 1* (HHV-1) et HSV-2 ou *human herpesvirus 2* (HHV-2) partagent de nombreuses caractéristiques (épidermo-neurotropisme, mécanismes de latence et de réplication, homologie de structure génomique, sensibilité aux antiviraux).

Ils se distinguent par les manifestations cliniques et leur épidémiologie (169,170).

Ainsi, HSV-1 infecte plutôt la sphère ORL tandis que HSV-2 infecte plutôt la sphère anogénitale (avec toutefois un nombre croissant d'herpès génitaux induits par HSV-1 causé en partie par les modifications des pratiques sexuelles). Comme pour le VZV, HSV peut être responsable de réactivations plus ou moins symptomatiques mais également d'excrétion virales asymptomatiques (169,170).

Le virus est transmis par contact direct avec les lésions herpétiques ou par les sécrétions salivaires et génitales. La séroprévalence chez l'adulte est estimée entre 50 et 70% pour HSV-1 et entre 10 et 40% pour HSV-2. Elle est plus élevée dans les pays en voie de développement (171). La primo-infection survient dans l'enfance pour HSV-1 et au début de l'activité sexuelle pour HSV-2. La durée d'incubation est estimée entre 4 et 10 jours (170).

Le virus pénètre dans l'organisme par la muqueuse buccale ou génitale puis migre vers les ganglions sensitifs (lieu de latence) par voie axonale. La réactivation peut survenir suite à différents stimuli (exposition solaire, infection, fièvre, stress, traumatisme, chirurgie, menstruations ou rapports sexuels). Le virus migre à nouveau vers la peau par voie axonale. La réponse immunitaire cellulaire est essentielle pour le contrôle de l'infection. Elle est principalement médiée par les lymphocytes T CD4 mais elle n'empêche pas les récurrences. Les sujets immunodéprimés sont plus susceptibles de développer des récurrences fréquentes et des formes sévères pouvant engager le pronostic vital (169,170).

3.5.2 Manifestations cliniques

3.5.2.1 Primo-infection

La primo-infection est asymptomatique dans la plupart des cas. Elle peut se manifester par une gingivostomatite aiguë fébrile au niveau orofacial (Fig 25) et par une vulvovaginite ou des ulcérations génitales chez l'homme en cas d'herpès génital (Fig 26).

Les lésions cutanées sont des vésicules sur fond érythémateux secondairement ulcérées et croûteuses. Elles peuvent être polycycliques ou groupées « en bouquet ». Elles peuvent s'associer à des signes généraux tel qu'une fièvre, une asthénie, des adénopathies, une dysphagie, une dysurie allant jusqu'à la rétention aiguë d'urine. Les lésions évoluent favorablement en 10 à 15 jours et ne laissent pas de cicatrice (169,170,172).



Figure 25 : Primo-infection à HSV-1 (169).



Figure 26 : Herpès génital (169).

3.5.2.2 Récurrences

Les récurrences herpétiques surviennent avec une fréquence variable selon les individus. Elles peuvent être déclenchées par de nombreux facteurs internes ou externes. Les lésions sont cliniquement similaires à la primo-infection mais moins étendues et elles ne s'accompagnent pas de signes généraux (Fig 27). Elles sont souvent précédées par des prodromes à type de prurit, de sensation de brûlure ou de douleurs localisées.

Elles régressent spontanément en quelques jours sans séquelle mais peuvent être source d'une altération majeure de la qualité de vie (surtout dans l'herpès génital récurrent) (169,170).



Figure 27 : Herpès labial récurrent (169).

3.5.2.3 Autres formes cliniques et formes graves

De nombreuses autres formes cliniques ont été décrites et seront uniquement citées telles que le panaris herpétique, l'herpès gladiatorum favorisé par les sports de contact, l'herpès oculaire ou encore l'herpès de la joue (169).

L'infection herpétique est le plus souvent bénigne mais peut être source de complications graves nécessitant un traitement précoce par voie parentérale dans les cas suivants : l'herpès néonatal, la méningoencéphalite herpétique et l'eczéma herpeticum ou syndrome de Kaposi-Juliusberg. (Fig 28) correspondant à la surinfection herpétique d'une dermatose sous-jacente (le plus souvent une dermatite atopique). L'atteinte peut également être atypique (ulcérations chroniques, forme pseudo-tumorale), sévère ou se diffuser dans l'organisme chez les patients immunodéprimés. L'érythème polymorphe récurrent est également une complication invalidante et peut nécessiter un traitement antiviral préventif au long cours (169,170,172).



Figure 28 : Syndrome de Kaposi-Juliusberg, lésions ulcérées groupées en bouquet du visage (173).

3.5.3 Diagnostic

Le diagnostic d'une primo-infection ou d'une récurrence herpétique est avant tout clinique. Les examens complémentaires sont réalisés en cas de doute clinique, de formes graves ou pour dépister une excrétion virale asymptomatique chez la femme enceinte.

L'examen de référence reste la culture du virus permettant à la fois de confirmer le diagnostic et de réaliser un antivirogramme (utile chez le patient immunodéprimé). Cet examen reste peu pratiqué en routine car difficile à réaliser et coûteux (169,170).

Le cytodiagnostics de Tzanck réalisé sur frottis d'une lésion permet d'obtenir un résultat rapide et d'observer l'effet cytopathogène viral. Néanmoins, il ne permet pas de différencier les virus HSV et VZV (169).

La sérologie est surtout utile en cas de primo-infection, pour connaître le statut sérologique chez la femme enceinte ou pour les études épidémiologiques de séroprévalence.

La recherche d'antigènes viraux sur frottis est peu réalisée car cette technique manque de sensibilité (169,170).

La PCR reste aujourd'hui la méthode de choix et la plus sensible. Les résultats sont obtenus en 16 à 48h et elle peut être réalisée sur les lésions cutanées ou dans le LCR pour confirmer une méningoencéphalite herpétique. Elle permet également de dépister une excrétion virale asymptomatique chez la femme enceinte et de prévenir ainsi la survenue d'un herpès néonatal (169,170,172).

3.5.4 Traitement

Le traitement curatif ou préventif repose principalement sur 3 molécules que sont l'aciclovir, le valaciclovir et le famciclovir. Ils ne permettent pas d'éviter les récurrences mais réduisent les douleurs, la durée d'une poussée et la durée d'excrétion virale (169,170). Elles sont surtout utilisées par voie orale ou intraveineuse. La voie locale apporte des bénéfices moindres. Elle est peu utilisée en pratique (169,170,172).

Le traitement curatif est surtout indiqué dans la primo-infection ou pour les formes graves.

Il peut être indiqué dans les récurrences en cas de gêne importante ou pour réduire la durée de contagion mais il doit être instauré dès la phase prodromique pour apporter un réel bénéfice (169,172).

Le traitement préventif est indiqué chez les patients immunodéprimés ou en cas de récurrences multiples (plus de 6 par an). Aucun vaccin n'est disponible actuellement (169,170,172).

3.6 HHV-8

Nous ne développerons pas les caractéristiques du virus HHV-8 car ce virus n'est pas associé aux toxidermies médicamenteuses. Il diffère des autres virus par son pouvoir oncogène, son association aux différentes formes de maladies de Kaposi et sa séroprévalence moindre par rapport aux autres herpèsvirus.

4. Bibliographie

1. Lebrun-vignes B, Wolkenstein P, Chosidow O. Réactions cutanées aux médicaments. In: Saurat JH, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle JM. Dermatologie et infections sexuellement transmissibles. 6th ed. Issy Les Moulineaux: Elsevier Masson;2017. 289-98.
2. 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.
3. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. 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.
4. Shiohara T, Kano Y. A Complex Interaction Between Drug Allergy and Viral Infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2007;33:124-33.
5. Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA.* 1976;235:918-23.
6. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA.* 1986;256:3358-63.
7. Modeste AB, Josset V, Hautemaniere A, Roujeau JC, Plantin P, Joly P. Survey on the activity of hospital departments of dermatology in France. *Ann Dermatol Vener.* 2002;129:1266-70.
8. Lambert A, Delaporte E, Lok C et al. Skin diseases observed in the dermatology departments of three French university teaching hospitals. *Ann Dermatol Vener.* 2006;133:657-62.
9. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol.* 2005;2:171-81.

10. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71:684-700.
11. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV Infection. *N Engl J Med.* 1993;328:1670-4.
12. Haddi E, Charpin D, Tafforeau M et al. Atopy and systemic reactions to drugs. *Allergy.* 1990;45:236-9.
13. Bocquet H, Chosidow O. Les toxidermies au cours du SIDA. *Rev Fr Allergol.* 1997;37:678-84.
14. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071-80.
15. Bergmann MM, Villard J, Caubet J-C. Genetic predispositions in drug allergy: the role of HLA. *Rev Med Ch.* 2014;10:864-8.
16. Demoly P, Hillaire-Buys D, Raison-Peyron N, Godard P, Michel F-B, Bousquet J. Identifier et comprendre les allergies médicamenteuses. *Med Sci.* 2003;19:327-36.
17. Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *Rev Med Int.* 2015;36:256-70.
18. Mokhtar J. Toxidermie médicamenteuse : revue de littérature [Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie]. Lille: Université de Lille 2 Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille; 2014.
19. Poszepczynska-Guigné E, Revuz J, Roujeau J-C. Mécanismes immunologiques des réactions cutanées aux médicaments. *Ann Dermatol Vener.* 2005;132:177-83.
20. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139:683.
21. Hertl M, Jugert F, Merk HF. CD8+ dermal T cells from a sulphamethoxazole-induced bullous exanthem proliferate in response to drug-modified liver microsomes. *Br J Dermatol.* 1995;132:215-20.

22. Lepoittevin J-P. Metabolism versus chemical transformation or pro- versus prehapten? *Contact Dermatitis*. 2006;54:73-4.
23. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2015;42:42-8.
24. Hashizume H, Fujiyama T, Kanebayashi J et al. Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy. *Allergy*. 2013;68:681-9.
25. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immun*. 2004;113:832-6.
26. Dispenza MC. Classification of hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:470-3.
27. Collège des enseignants de pneumologie (France), Marquette CH. *Pneumologie : référentiel pour la préparation de l'ECN*. S-editions;2021.
28. Ghaffar A, Hudrisier D. (page consultée le 07/08/21). Immunologie- chapitre dix-sept réactions d'hypersensibilité, [en ligne]. <http://www.microbiologybook.org/French-immuno/immchapter17.htm>,.
29. Dong S. Réactions d'hypersensibilité immédiate en anesthésie: épidémiologie et risques environnementaux [Thèse de doctorat d'université, sciences de la vie et de la santé] Nancy: Université de Lorraine Faculté de Médecine; 2012.
30. Doutre MS. Urticaires. *EMC Dermatol*. 2020;22:1-20.
31. Soria A, Bernier C, Veyrac G et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:606-11.
32. Soria A, Francès C. Urticaires : diagnostic, prise en charge et traitement. *Rev Med Int*. 2014;35:586-94.
33. Duong T, Valeyrie-Allanore L. Toxidermies. *EMC*. 2010;5:1-13.

34. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol.* 2001;137:765-70.
35. Bourrain J-L. Toxidermies. *Ann Dermatol Vener.* 2019;146:740-55.
36. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *JAMA.* 1938;111:1068.
37. Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin Sensitivity: Report of a Case of Hepatitis with Jaundice, Pyrexia and Exfoliative Dermatitis. *N Engl J Med.* 1950;242:897-8.
38. Callot V, Roujeau JC, Bagot M et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol.* 1996;132:1315-21.
39. 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.
40. 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.
41. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med.* 2011;124:588-97.
42. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf.* 2017;16:139-47.
43. Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System. *Int J Mol Sci.* 2017;18:1243.
44. 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.
45. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergol Int.* 2006;55:1-8.

46. 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.
47. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Vener.* 2010;137:703-8.
48. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reactivation and Hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol.* 2004;140:183-8.
49. Lens S, Crespo G, Carrión JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol.* 2010;9:198-201.
50. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:287-90.
51. Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:14-17.
52. Skowron F, Bensaid B, Balme B et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinicopathological study of 45 cases. *J Eur Acad Dermatol Vener.* 2015;29:2199-205.
53. 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.
54. Ushigome Y, Kano Y, Hirahara K, Shiohara T. Human Herpesvirus 6 Reactivation in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome and DRESS Validation Score. *Am J Med.* 2012;125:9-10.
55. Begon E, Roujeau J-C. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Ann Dermatol Vener.* 2004;131:293-7.

56. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on Human Herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol.* 2010;20:068-73.
57. 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.
58. Chen Y-C, Chiu H-C, Chu C-Y. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Retrospective Study of 60 Cases. *Arch Dermatol.* 2010;146:1373.
59. Wei C-H, Chung-Yee Hui R, Chang C-J, Ho H-C, Yang C-H, Lin Y-J, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Eur J Dermatol.* 2011;21:930-7.
60. Descamps V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms and thyroiditis: human herpesvirus-6, the possible common link. *Br J Dermatol.* 2013;169:952-952.
61. Barbaud A. Prise en charge globale des toxidermies. *Ann Dermatol Venereol.* 2007;134:391-401.
62. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526.
63. Lyell A. Toxic Epidermal Necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68:355-61.
64. Valeyrie-Allanore L, Roujeau JC. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). *EMC Dermatol.* 2007;2:1-13.
65. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol.* 1990;23:1039-58.
66. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication Use and the Risk of Stevens–Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333:1600-8.

67. Chan HL, Stern RS, Arndt KA et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol.* 1990;126:43-7.
68. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau J-C. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26:567-74.
69. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L et al. Toxic epidermal necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114:1209-15.
70. Chung WH, Hung SI, Yang JY et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14:1343-50.
71. The French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:56.
72. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:995-1003.
73. de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L et al. Acute Respiratory Failure in Patients With Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical Features and Factors Associated With Mechanical Ventilation. *Crit Care Med.* 2014;42:118-28.
74. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: Results of an International Prospective Study. *Arch Dermatol.* 2002;138:1019-24.
75. Child FJ, Kapur N, Creamer D, Kobza Black A. Rowell's syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 1999;24:74-7.

76. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008;128:35-44.
77. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:60-8.
78. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352:1586-9.
79. Batsuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:149-53.
80. Barbaud A, Collet E, Milpied B et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions: Drug patch tests for SCAR. *Br J Dermatol*. 2013;168:555-62.
81. Roujeau JC. Érythème polymorphe. *EMC Dermatol*. 2017;12:1-8.
82. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol*. 1983;8:763-75.
83. Hellgren L, Hersle K. Erythema multiforme. Statistical Evaluation of Clinical and Laboratory Data in 224 Patients and Matched Healthy Controls. *Allergy*. 1996;21:45-51.
84. Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme: epidemiology, clinical characteristics and natural history in fifty-nine patients. *Australas J Dermatol*. 1984;25:83-8.
85. Orton PW, Huff JC, Tonnesen MG, Weston WL. Detection of a Herpes Simplex Viral Antigen in Skin Lesions of Erythema Multiforme. *Ann Intern Med*. 1984;101:48.
86. Shelley WB. Herpes Simplex Virus as a Cause Of Erythema Multiforme. *JAMA*. 1967;201:153-6.
87. Shabahang L. Characteristics of Adult Outpatients with Erythema Multiforme. *Pak J Biol Sci*. 2010;13:1106-9.

88. Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 1995;132:267-70.
89. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (4 cas). *Ann Dermatol Vener.* 1980;107:37-48.
90. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, Roujeau JC. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) - A clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001;28:113-9.
91. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Pathogenesis, Genetic Background, Clinical Variants and Therapy. *Int J Mol.* 2016;17:1214.
92. Raison-Peyron N. "Cutaneous adverse drug reactions" are not always drug-induced. *Eur J Dermatol.* 2013;23:439-42.
93. Saissi EH, Beau-Salinas F, Jonville-Béra AP, Lorette G, Autret-Leca E; Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Médicaments associés à la survenue d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée. *Ann Dermatol Vener.* 2003;130:612-8.
94. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JNB, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157:989-96.
95. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis.* 1996;35:234-6.
96. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol.* 2008;158:1230-8.
97. Gaudin O, Barbaud A, Assier H. Diagnostic et prise en charge d'un érythème pigmenté fixe médicamenteux. *Ann Dermatol Vener.* 2021;1:414-417.
98. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N et al. *Eur J Dermatol.* 2010;20:461-4.

99. Cribier B, Battistella M. Dermatologie de la clinique à la microscopie. Issy Les Moulineaux: Elsevier Masson;2015.
100. Kelso JM. Fixed food eruption. J Am Acad Dermatol. 1996;35:638-9.
101. Kauppinen K, Stubb S. Fixed eruptions: causative drugs and challenge tests. Br J Dermatol. 1985;112:575-8.
102. Barbaud A. Investigations allergologiques dans les érythèmes pigmentés fixes. Méthode recommandée par le groupe FISARD de la SFD. Ann Dermatol Vener. 2018;145:210-3.
103. Hausermann P, Harr Th, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? Contact Dermatitis. 2004;51:297-310.
104. Andersen KE, Hjorth N, Menné T. The baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis. 1984;10:97-100.
105. Nespoulous L, Matei I, Charissoux A, Bédane C, Assikar S. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) associated with pristinamycin, secnidazole, and nefopam, with a review of the literature. Contact Dermatitis. 2018;79:378-80.
106. Saint-Lézer A, Kostrzewa E, Marie J, Duvignaud A, Doutre M-S. Une forme rare de toxidermie : le syndrome Babouin. Rev Med Interne. 2010;31:496.
107. Arnold AW, Häusermann P, Bach S, Bircher AJ. Recurrent Flexural Exanthema (SDRIFE or Baboon Syndrome) after Administration of Two Different Iodinated Radio Contrast Media. Dermatology. 2007;214:89-93.
108. de Risi-Pugliese T, Barailler H, Hamelin A et al. Caractéristiques cliniques, biologiques, histologiques et explorations allergologiques des SDRIFE, à partir d'une série de 20 cas. Ann Dermatol Vener. 2018;145:158.
109. Veyrac G, Jolliet P. Urticaire médicamenteuse et imputabilité. Rev Fr Allergol. 2006 ;46:283-7.

110. Barbaud A. Patch-tests medicamenteux dans l'exploration des toxidermies. *Ann Dermatol Vener.* 2009;136:635-44.
111. Goldenberg A, Ehrlich A, Machler BC, Jacob SE. Patch Test Clinic Start-up: From Basics to Pearls. *Dermatitis.* 2020;31:287-96.
112. Neukirch C. Allergies respiratoires de l'adulte : diagnostic et prise en charge thérapeutique. *EMC.* 2004;1:295-305.
113. Chabane H, Lefevre S, Dzviga C et al. Recommandations pour la prescription et l'interprétation des examens biologiques utilisables dans le cadre du diagnostic ou du suivi des allergies, disponibles en France. Partie 4 : allergie aux médicaments. *Rev Fr Allergol.* 2021;6:525-540.
114. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2004;59:809-20.
115. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. 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.
116. Polak ME, Belgi G, McGuire C et al. *In vitro* diagnostic assays are effective during the acute phase of delayed-type drug hypersensitivity reactions: *In vitro* assays in drug allergy diagnostics. *Br J Dermatol.* 2013;168:539-49.
117. Braun DK, Dominguez G, Pellett PE. Human herpesvirus 6. *Clin Microbiol Rev.* 1997;10:521-67.
118. De Bolle L, Naesens L, De Clercq E. Update on Human Herpesvirus 6 Biology, Clinical Features, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2005;18:217-45.
119. Salahuddin S, Ablashi D, Markham P et al. Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science.* 1986;234:596-601.
120. Ablashi D, Agut H, Alvarez-Lafuente R et al. Classification of HHV-6A and HHV-6B as distinct viruses. *Arch Virol.* 2014;159:863-70.

121. Frenkel N, Schirmer EC et al. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:748-52.
122. Cone RW, Huang ML, Ashley R, Corey L. Human herpesvirus 6 DNA in peripheral blood cells and saliva from immunocompetent individuals. *J Clin Microbiol.* 1993;31:1262-7.
123. Hall CB, Long CE, Schnabel KC et al. Human Herpesvirus-6 Infection in Children -- A Prospective Study of Complications and Reactivation. *N Engl J Med.* 1994;331:432-8.
124. Hall CB, Caserta MT, Schnabel KC et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7). *J Pediatr.* 2004;145:472-7.
125. Ward KN, Gray JJ, Efsthathiou S. Brief report: Primary human herpesvirus 6 infection in a patient following liver transplantation from a seropositive donor. *J Med Virol.* 1989;28:69-72.
126. Agut H, Gautheret-Dejean A, Bonnafous P. Herpèsvirus humains 6 et 7. *EMC Biol Med.* 2017;12:1-8.
127. Pellett PE, Ablashi DV, Ambros PF et al. Chromosomally integrated human herpesvirus 6: questions and answers. *Rev Med Virol.* 2012;22:144-55.
128. Hall CB, Caserta MT, Schnabel K et al. Chromosomal Integration of Human Herpesvirus 6 Is the Major Mode of Congenital Human Herpesvirus 6 Infection. *Pediatrics.* 2008;122:513-20.
129. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S et al. Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics.* 1994;93:104-8.
130. Kato Z, Kozawa R, Teramoto T, Hashimoto K, Shinoda S, Kondo N. Acute cerebellitis in primary human herpesvirus-6 infection. *Eur J Pediatr.* 2003;162:801-3.
131. Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Kondo K, Yamanishi K. Fatal fulminant hepatitis in an infant with human herpesvirus-6 infection. *Lancet.* 1990;335:862-3.
132. Tesini BL, Epstein LG, Caserta MT. Clinical impact of primary infection with roseoloviruses. *Curr Opin Virol.* 2014;9:91-6.

133. Bates M, Monze M, Bima H et al. Predominant human herpesvirus 6 variant A infant infections in an HIV-1 endemic region of Sub-Saharan Africa. *J Med Virol.* 2009;81:779-89.
134. Caserta MT, Hall CB, Canfield RL et al. Early Developmental Outcomes of Children With Congenital HHV-6 Infection. *Pediatrics.* 2014;134:1111-8.
135. Akashi K, Eizuru Y, Sumiyoshi Y et al. Severe Infectious Mononucleosis-like Syndrome and Primary Human Herpesvirus 6 Infection in an Adult. *N Engl J Med.* 1993;329:168-71.
136. Tanaka K, Kondo T, Torigoe S, Okada S, Mukai T, Yamanishi K. Human herpesvirus 7: Another causal agent for roseola (exanthem subitum). *J Pediatr.* 1994;125:1-5.
137. Fried I, Daghofer E, Aberer E. HHV-6 infektion – nicht nur tertiärfieber. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:234-6.
138. Clark DA, Griffiths PD. Human herpesvirus 6: relevance of infection in the immunocompromised host. *Br j Haematol.* 2003;120:384-95.
139. Boutolleau D, Fernandez C, André E et al. Human Herpesvirus (HHV)–6 and HHV–7: Two Closely Related Viruses with Different Infection Profiles in Stem Cell Transplantation Recipients. *J Infect Dis.* 2003;187:179-86.
140. Kosuge H. HHV-6, 7 and their related diseases. *J Dermatol Sci.* 2000;22:205-12.
141. Leibovitch EC, Jacobson S. Evidence linking HHV-6 with multiple sclerosis: an update. *Curr Opin Virol.* 2014;9:127-33.
142. Caselli E, Zatelli MC, Rizzo R et al. Virologic and Immunologic Evidence Supporting an Association between HHV-6 and Hashimoto's Thyroiditis. *PLoS Pathog.* 2012;8:e1002951.
143. Ueda K, Kusuhara K, Hirose M et al. Exanthem Subitum and Antibody to Human Herpesvirus-6. *J Infect Dis.* 1989;159:750-2.
144. Nielsen L, Vestergaard BF. A μ -capture immunoassay for detection of human herpes virus-6 (HHV-6) IgM antibodies in human serum. *J Clin Virol.* 2002;25:145-54.
145. Agut H, Bonnafous P, Gautheret-Dejean A. Laboratory and Clinical Aspects of Human Herpesvirus 6 Infections. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28:313-35.

146. Flamand L, Gravel A, Boutolleau D et al. Multicenter Comparison of PCR Assays for Detection of Human Herpesvirus 6 DNA in Serum. *J Clin Microbiol.* 2008;46:2700-6.
147. Riley HD. History of the Cytomegalovirus. *South Med J.* 1997;90:184-90.
148. Segondy M. CytomégaloVirus humain. *EMC Biol Med.* 2009 Jan;4(2):1-9.
149. Landolfo S, Gariglio M, Gribaudo G, Lembo D. The human cytomegalovirus. *Pharmacol Ther.* 2003;98:269-97.
150. Vieira-Baptista P, Lima-Silva J, Beires J, Martinez-de-Oliveira J. Lipschütz ulcers: should we rethink this? An analysis of 33 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;198:149-52.
151. Mokni M, Del Giudice P, Dupin N. *Dermatologie infectieuse.* Issy Les Moulineaux: Elsevier Masson;2014.
152. Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy: Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Birth Def Res.* 2017;109:336-46.
153. Maffini E, Giaccone L, Festuccia M, Brunello L, Busca A, Bruno B. Treatment of CMV infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Expert rev Hematol.* 2016;9:585-96.
154. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. Virus particles in cultured lymphoblasts from Burkitt's lymphoma. *Lancet.* 1964;283:702-3.
155. Germi R, Baccard M, Seigneurin JM, Morand P. Infections à virus Epstein-Barr. *EMC Mal Inf.* 2011;8:1-14.
156. Henle G, Henle W, Clifford P et al. Antibodies to Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma and control groups. *J Natl Cancer Inst.* 1969;43:1147-57.
157. Sanguenza-Acosta M, Sandoval-Romero E. Epstein-Barr virus and skin. *An Bras Dermatol.* 2018;93:786-99.

158. Raphaël M, Baran-Marszak F, Besson C. Syndromes mononucléosiques et pathologies hématologiques liés au virus d'Epstein-Barr. *EMC Hematol.* 2006;1:1-10.
159. Rabach I, Berti I, Bibalo C, Longo G. A Curious Rash. *J Pediatric.* 2013;162:1071-2.
160. Elkhachine Y, Sakkah A, Jakar A, Elhaouri M, Elbenaye J. Ulcère aigu de la vulve de Lipschütz. *Presse med.* 2019;48:1003-4.
161. Leung AKC, Sergi CM, Lam JM, Leong KF. Gianotti–Crosti syndrome (papular acrodermatitis of childhood) in the era of a viral recrudescence and vaccine opposition. *World J Pediatr.* 2019;15:521-7.
162. Toussirot E, Roudier J. Epstein–Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2008;22:883-96.
163. Iwatsuki K, Satoh M, Yamamoto T et al. Pathogenic Link Between Hydroa Vacciniforme and Epstein-Barr Virus–Associated Hematologic Disorders. *Arch Dermatol.* 2006;142:587-95.
164. Niller H-H, Bauer G. Epstein-Barr Virus: Clinical Diagnostics. *Methods Mol Biol.* 2017;1532:33-55.
165. Heslop HE. How I treat EBV lymphoproliferation. *Blood.* 2009;114:4002-8.
166. Laurent R. Varicelle – Zona. *EMC.* 2006;1:1-6.
167. Alcaraz I, Robineau O, Senneville E, Ajana F. Varicelle Zona. *EMC Dermatol.* 2020;0:1-13
168. Floret D. Varicelle. *EMC Mal Inf.* 2020;37:1-12.
169. Laurent R. Herpès. *EMC.* 2006;1:1-8.
170. Whitley RJ, Roizman B. Herpes simplex virus infections. *Lancet.* 2001;357:1513-8.
171. Malkin JE, Morand P, Malvy D et al. Seroprevalence of HSV-1 and HSV-2 infection in the general French population. *Sex Transm Infect.* 2002;78:201-3.

172. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Human herpes simplex virus infections: Epidemiology, pathogenesis, symptomatology, diagnosis, and management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:737-63.

173. Khan MS, Shaw L, Clark V, Afzal Z. Eczema herpeticum: a case report. *Int J Paediatr Dent.* 2005;15:136-9.

5 Article

Article type: review of the literature

Title: Cutaneous adverse drug reaction and human herpesvirus reactivation, a literature review

Manuscript word count: 3069 words (excluding abstract, references, figures)

Abstract word count: 354 words

References: 153

Tables: 4

Figures: 2

Corresponding author: Anne-Claire Bursztejn, MD PhD, Dermatology department, Nancy University Hospital, Batiment P Canton, 6 allée du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, France. Phone +33383157146, Fax : +33383157011, email : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

Funding sources : none

Keywords: Cutaneous adverse drug reaction, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Human herpesvirus reactivation, Human herpesvirus 6, Human herpesvirus 7, Cytomegalovirus, Epstein-Barr. Virus

Abbreviations used:

AGEP: Acute generalized exanthematous pustulosis

CADR: Cutaneous adverse drug reaction

CMV: Cytomegalovirus

DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

EBV: Epstein-Barr virus

EMM: Erythema multiform major

GBFDE: Generalized bullous fixed drug eruption

GVHD: Graft-versus-host disease

HHV: Human herpesvirus

HSV: Herpes simplex virus

IgIV: Intravenous immunoglobulins

MeSH: Medical Subject Heading

PBMC: Peripheral blood mononuclear cell

PCR: Polymerase chain reaction

PRISMA: Preferred Items for Systematic Review and Meta-analysis

SJS: Stevens-Johnson syndrome

TEN: Toxic Epidermal Necrolysis

VZV: Varicella Zoster Virus

Conflict of Interest: none to declare

Authors :

Sébastien COLIN, Resident

Service de dermatologie et allergologie, CHRU de Nancy, France

Hélène SEILLER, MD PhD

Service de dermatologie et allergologie, CHRU de Nancy, France

Tania ADAM, MD PhD

Service de dermatologie et allergologie, CHRU de Nancy, France

Anne-Claire BURSZTEJN, MD PhD

Service de dermatologie et allergologie, CHRU de Nancy, France

Abstract

Background: Association between human herpesvirus (HHV) reactivation and cutaneous adverse drug reaction (CADR) is mostly reported in the Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome but it remains poorly documented in other CADRs.

Objectives: Provide an overview of HHV reactivation in CADRs, compare the HHV reactivation profile between DRESS syndrome cases and other CADRs cases and assess if one HHV among the others is associated with higher morbidity.

Methods: We performed a systematic literature review according to the Preferred Items for Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) guidelines. We searched in PubMed database all cases of CADR with HHV reactivation from January 1996 to January 2021. All eligible articles were accessed in full-text and relevant references of retrieved articles were included. Fischer Test was used to compare HHV reactivation profile and logistic regression to analyze HHV reactivation and morbidity, p -value <0.05 was considered statistically significant for all analysis.

Results: 134 articles were included with a total of 439 patients with CADR and HHV reactivation. Mean age at onset was 46.3 +/- 20.5 years (range 3 months to 88 years) with a male/female ratio of 1.1. Almost all cases were affected by DRESS syndrome (91.8%). Human herpesvirus 6 (HHV-6) was mostly reported (86%). We identified more HHV-6 ($p<0.01$) and cytomegalovirus (CMV) ($p=0.013$) reactivations in DRESS syndrome cases while there were more Epstein-barr virus (EBV) ($p<0.01$) reactivation in other CADRs cases. We did not identify an association between higher morbidity and one HHV reactivation among the others ($p>0.05$). Systemic and biologic manifestations were identified in almost all cases with predominance of fever (98%), liver involvement (91%), lymphadenopathy (80%), eosinophilia (80%) and atypical lymphocytes (79%). Seventy-three different drugs were identified with predominance of anticonvulsants, trichloroethylene, allopurinol and sulfasalazine. Corticosteroids constituted the main treatment (75%) and outcome was death in 24 cases with evidence of HHV reactivation in organ involved when autopsy was done.

Conclusion: HHV reactivation is observed both in DRESS syndrome and other CADRs and the profile differ significantly between DRESS syndrome and other CADRs. The implication in the physiopathology, the diagnosis and management of CADRs remains misunderstood and need further prospective comparative studies to assess if HHV reactivation must be sought in CADRs.

Introduction

Cutaneous adverse drug reactions (CADRs) are common and occur in 2 to 3% of hospitalized patients (1). The pathogenesis remains misunderstood. It is admitted that CADRs are immunological responses to drug or their metabolites, mediated by T lymphocytes. Nevertheless, other factors seems to be implicated such as genetic factors or virus infections (2). Indeed, the role of viruses in the emergence of CADRs has gained growing interest. For example, ampicillin rash during Epstein-Barr virus (EBV) infection (3) or an increased risk of CADRs in AIDS (4) highlight the relationship between viral infections and CADRs.

French and Japanese authors reported an association between the Drug reaction with eosinophilia and systemic Symptoms (DRESS) syndrome and Human herpesvirus (HHV) 6 reactivation (5–7). HHV-7, Cytomegalovirus (CMV) and EBV reactivations has also been reported in DRESS syndrome cases (6,8,9). HHVs belong to a family of viruses which first infection occur during infancy. The virus remains latent in the organism and can reactivate under varied conditions such as immunosuppression (10).

HHVs reactivation has also been reported in other type of CADRs such as Stevens-Johnson syndrome (SJS) or Toxic epidermal necrolysis (TEN) (11–13). However, some studies didn't find an association between HHVs reactivations and CADRs other than DRESS syndrome (14,15).

To the best of our knowledge, no systematic review of HHVs reactivation in CADRs has previously been published. In this study, we aim to compare the profile of HHVs reactivation between DRESS syndrome cases and other CADRs cases. We also evaluate if a virus was associated with higher morbidity compared to others. Finally, we review cases of CADRs with HHVs reactivation and summarize patient demographics, clinical and biological manifestations, supposed causative drugs, outcomes and therapeutic approach.

Material and methods

Data sources and search strategy. We conducted a systematic review according to PRISMA guidelines (16). We searched in PubMed database all articles from January 1996 to January 2021 with the following terms: “Cutaneous adverse drug reaction” OR “Maculopapular exanthema” OR “DRESS syndrome” OR “Stevens-Johnson syndrome” OR “Toxic epidermal necrolysis” OR “Acute generalized exanthematous pustulosis” AND “Viral reactivation”. The use of Medical Subject Heading (MeSH) with same keywords was not helpful. No filter or language restriction was applied. A manual search of relevant references in retrieved articles was also conducted.

Study selection, data collection and synthesis. Literature was screened and articles were selected by one researcher (S.C). Articles were eligible if CADR and HHV reactivation were mentioned in the title or in the abstract. HHV reactivation was defined if one of those conditions was met: authors explicitly reported it, there was positive polymerase chain reaction (PCR) on whole blood or peripheral blood mononuclear cell (PBMC) or in organ involved (such as liver or lymph node), there was an increase of fourfold titers of antibodies between two serologies. Publications were excluded when reported data were not sufficient to be analyzed. Other exclusion criteria were: articles whose written language was not French or English, correspondence between authors, articles which displayed already included data, articles without data on patients (mainly research articles), physiopathology articles, when HHV reactivation criteria were not fulfilled, when the virus did not belong to the HHV family, when CADR wasn't induced by drug and when clinical manifestations did not belong to CADR spectrum. One researcher (S.C) read the full text of eligible articles and extracted data on study characteristics (author, publication year, country, study design), patient demographics (age, sex), type of CADR, HHV reactivation, causative drug, systemic and biologic manifestations, RegiSCAR score (calculated from study data when not explicitly reported), outcome, allergological investigations and treatment administered. We reported these data in tables and text. Evaluation of bias was not assessed due to the heterogeneity in methodology and high number of case reports.

Data management and statistical analyses. We compared HHV reactivation profile between two groups of patients using Fischer Test. First group was composed of patients affected by DRESS syndrome. The second one was composed of other CADRs which included maculopapular exanthema (MPE), Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), SJS-TEN overlap, generalized bullous fixed drug eruption (GBFDE) and erythema multiform major (EMM). A composite endpoint was used (kidney involvement or lung involvement or heart involvement or neurologic involvement or fulminant type 1 diabetes mellitus or haemophagocytic syndrome) to assess whether one HHV was associated with

higher morbidity compared to others by means of logistic regression. Systemic involvement selected for this endpoint occur in approximately 5-20% of patients. A p value<0.05 was considered statistically significant for all analysis.

Statistical analysis was performed using R studio (version 1.4.1103; R studio, Boston, Massachusetts). Qualitative analysis was performed using Microsoft excel (version 16.54). Dichotomous variables were presented in absolute numbers and percentages while continuous variables were presented in mean with standard deviation or median.

Results

Study characteristics. First research found 152 articles in PubMed database. Twenty-eight articles were excluded after the first screening based on titles and abstracts. Sixty-one references were added from linked references. A total of 185 articles were selected for full-text reading. We finally included 134 articles (5,6,8,9,12,13,17–144) (92 case reports, 4 case series, 22 epidemiological study or research articles, 15 letter to the editor and 1 literature review) with a total of 439 patients with CADR and HHV reactivation. Figure 1 shows the PRISMA flow-chart.

Demographic data, type of CADR and HHV reactivation (Table 1). Mean age at onset was 46.3 +/- 20.5 years (range 3 months to 88 years). Males were slightly predominant (53%) and older (47.9 years) than females (44.3 years) with a sex ratio male/female of 1.1. Almost all cases were DRESS syndrome (91.8%) but we identified 6 other types of CADRs in 8.2% of the cases. No case of acute exanthematous generalized pustulosis (AGEP) with HHV reactivation was identified. HHV-6 was mostly reported (86%) followed by HHV-7 (38%), EBV (32%), CMV (24%), HSV (7.2%) and VZV (2.2%). Multiple HHV reactivations were searched in 289 patients and observed in 31%.

Systemic and biologic manifestations (Table 2). Systemic and biologic manifestations were identified in the vast majority of the patients. Fever (98%), liver involvement (91%), lymphadenopathy (80%), eosinophilia (80%) and atypical lymphocytes (79%) were mostly identified. Two or more internal organs were involved in 94/259 (36%) patients analyzed. Other systemic manifestations were less reported but some of them have a special interest such as fulminant type 1 diabetes mellitus (6%), haemophagocytic syndrome (4%) or pancreatitis (2%). These manifestations are not commonly found in CADRs. We also identified gastroenteritis or intestinal ulcer in 2% of the cases and oral or genital ulcer induced by Herpes simplex virus (HSV) or CMV in 5% of the cases. Median RegiSCAR score was 5.5 which indicates that majority of DRESS syndromes were confirmed.

Causative drugs (Table 3). Seventy-three different drugs were identified. Among them, the most frequently reported were anticonvulsants, trichloroethylene (a solvent use in industry), allopurinol and sulfasalazine. There were 319 patients (92%) with only one suspected drug, data about the culprit drug were missing in 94 patients. Median time between initiation of treatment and disease onset was 28 days (data were missing in 249 patients). This median time was also 28 days in DRESS syndrome cases and 7 days in other CADR's cases.

Management (Table 4). The main treatment was corticosteroids (75%) with gradual tapered-off, without standardized decrease procedure. Median posology at initiation was 33 mg/days and the median duration of corticosteroids was approximately 1 month. Other treatments such as intravenous immunoglobulins (IgIV) in 30 cases or ganciclovir in 16 cases were also administered, mostly in association with corticosteroids. IgIV was administered alone in 3 cases (12,23,74) with 1 death (74), ganciclovir was administered alone in 1 DRESS syndrome case (97) and 1 SJS case (127) without death. IgIV and ganciclovir without corticosteroids was use in 1 DRESS syndrome case (23) but data is missing about the outcome. Other treatments were less reported and systematically associated with corticosteroids except for 5 patients treated by N-acetylcysteine alone because of liver failure (however, it was impossible to conclude to the efficacy and safety of this treatment because of missing data).

Outcome (Table 4). CADR's resulted in death in 24 cases (22,34,39,42,44,46,62,66,74,80,91,93,95,108,112,115,119,122,138,141) (9%) but data were missing for 172 patients. At least, one relapse was observed in 95 cases (52%). In most of cases, death was caused by septicemia or multiorgan failure. Among deceased patients, we noticed 22 DRESS syndrome, 1 SJS and 1 TEN. HHV-6 was mostly reported (78%), followed by CMV (38%), EBV (29%), HHV-7 (22%) and HSV (9%) (data not shown). Systemic involvements were also reported such as liver (92%), kidney (43%), lung (38%), heart (29%) and central nervous system (21%). Multiple systemic manifestations were identified in 23 patients (96%). Administered treatment mainly consists in corticosteroids (95%) with median initial posology of 30 mg/day and IgIV (36%).

Allergological investigations (Table 4). Allergological investigations were not performed in most cases. Lymphocyte stimulation test was the most used (47 patients) and results were positive in 45/52 tests (86.5%). However, this procedure is not available in all centers and interpretation is not standardized. Data about cutaneous test were missing in most cases or it was not performed. Patch-tests were performed on 32 patients and results were positive in 27/38 tests (71%) while prick-tests and intradermal reaction was performed only on 2 patients with positive results in 1/2 prick-tests and 5/6 intradermal reaction. In 6 DRESS syndrome cases (36,43,80,85,109,125) and 1 MPE case (117), authors reintroduced drugs on purpose. Data about realization of cutaneous test before reintroduction were missing. It resulted in relapse of symptoms in all cases and 1 death by hepatic failure (80).

HHV reactivation profile between DRESS syndrome and other CADRs (Figure 2). The two groups of patients differ significantly regarding the HHV reactivations profile. We identified more HHV-6 ($p<0.01$) and CMV ($p=0.013$) reactivations in DRESS syndrome cases while there were more EBV ($p<0.01$) reactivations in other CADRs. HHV-7, HSV and VZVZ couldn't be analyzed because of elevated number of missing data.

HHV reactivation and morbidity. We did not identify an association between higher morbidity and one HHV reactivation using multivariate analysis ($p>0.05$). Liver involvement was excluded because of its high frequency and some other systemic manifestations were excluded because of their low frequency of occurrence. We cannot assess if HHVs reactivation was associated with higher morbidity because we didn't have control group without HHVs reactivation.

Discussion

In this review, we carried out an extended analysis of 439 cases of CADR with HHV reactivation. To our knowledge, this is the first literature review on this subject. We demonstrated that HHV reactivation was currently reported in literature, both in DRESS syndrome and in other CADR. We reported CADR not usually associated with HHV reactivation such as GBFDE or EMM but it concerns a small number of patients.

Implication of HHV reactivation in the physiopathology, diagnosis and treatment of CADR remains unclear. The association between CADR and HHV reactivation is currently reported in DRESS syndrome, which is consistent with our data. Some features of this CADR questioned the implication of HHV reactivation in the physiopathology. This includes the delayed onset after introduction of the causative agent, paradoxical worsening of symptoms despite drug withdrawal or unexplained cross-reactivity to multiple drugs with different molecular structure (2). There are several arguments in favor of the HHV reactivation implication such as similarities between clinical and biological manifestations between DRESS syndrome and viral infections and a growing number of publications about association between DRESS syndrome and HHV reactivation (145,146). Moreover, HHV reactivation was demonstrated in internal organs such as liver, kidney, lymph nodes, skin, cerebrospinal fluid or bone marrow (27,39,69,91,93,95). Another argument is the similar sequential order of HHV reactivation between DRESS syndrome and graft-versus-host disease (GVHD) demonstrated by Kano et al. (72). These two diseases share some similarities such as delay onset, fever, exanthem, internal organ involvement like hepatitis or encephalitis. All these manifestations could be explained by HHV reactivation (72). Nevertheless, implication of HHV reactivation in other CADR is poorly documented.

In our study, we demonstrated that there is a difference in the HHV reactivation profile between DRESS syndrome and other CADR: HHV-6 and CMV are mostly reactivated in DRESS syndrome while EBV is mostly reactivated in other CADR.

In a prospective comparative study, Chen et al. analyzed HHV reactivation profile in patients with CADR (30). They found HHV-6 reactivation (43.5%) only in DRESS syndrome while they reported other HHV reactivations both in DRESS syndrome cases and other CADR (including SJS/TEN syndrome, MPE, GBFDE and EMM). EBV and CMV reactivations were identified respectively in 74% and 43.5% of patients with DRESS syndrome while they were identified in 46% and 5% of patients with other CADR. Our data was concordant with theirs except for EBV reactivation. However, statistical analysis to identify differences in HHV reactivation profile was not performed in their study. In a retrospective study, Hirahara et al. identified EBV reactivation in 30% of patients with DRESS syndrome and 78% of patients with SJS/TEN

syndrome while they detected HHV-6 reactivation only in DRESS syndrome cases (61). CMV reactivation was not identified.

Implication of differences in HHV reactivation profile in CADR is unclear, further prospective comparative studies are necessary to confirm these differences. In acute phase, establish the diagnosis of the type of CADR may be difficult and we can hypothesize that HHV reactivation profile may be helpful to distinct DRESS syndrome from other CADR.

We reported that neither HHV was associated with higher morbidity compared to others. Whereas Tohyama et al. suggested that HHV-6 reactivation was associated with the flaring and severity in DRESS syndrome (131). They reported an increase in anti-HHV6 IgG titers in 62 of 100 patients who suffered from severe organ involvement and a prolonged course compared with 38 patients without HHV-6 reactivation. Unlike Tohyama et al. we were unable to confirm an association between HHV reactivation and higher morbidity due to a lack of a control group. Moreover, association between HHV-7, HSV or VZV and higher morbidity was not assessed because of missing data. We can hypothesize that HHV reactivation may increase severity in some CADR but neither HHV is more involved than the others. Further studies are necessary to explore the association between HHV reactivation and morbidity in CADR.

Mean age was 46.3 years while it was 40.7 years in DRESS syndrome's literature review conducted by Cacoub et al. (147). We found a sex ratio of 1.1 which is similar to this review (147) but contradictory from data's reported by Kardaun et al. (148) with a sex ratio male/female of 0.8 in DRESS syndrome. Sex ratio in SJS/TEN syndrome is also different and estimated at 0.6 in a study published by Bastuji-Garin et al. (149)

We identified a large spectrum of systemic and biologic manifestations. Interestingly, fever, atypical lymphocyte, eosinophilia and lymphadenopathy were identified in most cases. These manifestations are currently reported in DRESS syndrome but it is unusual in other CADR (except for the fever). They can be observed in viral infections without context of CADR such as first infection by EBV or CMV. Indeed, Watanabe et al. reported a case of TEN associated with HHV-6 and CMV reactivation (138). It was a 73-year-old woman who developed TEN 12 days after introduction of allopurinol for gout. They identified atypical biologic manifestations like eosinophilia and atypical lymphocytes and suggested that HHV reactivation could be involved in the clinical course. In our study, patients affected by other CADR than DRESS syndrome who developed systemic or biologic manifestations were affected by SJS or TEN.

We reported some internal organs involvement such as fulminant type 1 diabetes mellitus or haemophagocytic syndrome which can be triggered by viral infection without context of CADR (150,151). These data suggest that HHV reactivation could be involved in the occurrence of systemic and biologic manifestations, both in DRESS syndrome and other CADR.

The majority of culprit drugs are common causative agents of CADR such as anticonvulsants, allopurinol or sulfasalazine. Some of them are rarely reported and we cannot assess the investigator's methodology to identify the culprit drug. Some authors suggest that certain drugs (such as anticonvulsants) cause hypogammaglobulinaemia which allows HHV reactivation and onset of CADR (18,73,104). This biologic manifestation was identified in 57% of our cases but it was measured on small number of patients (58 cases) (58). We could not assess if it always preceded HHV reactivation. Interestingly, Anticonvulsants were implicated in 23 of 33 cases. Other drugs with immunomodulatory properties were also implicated such as dapsone or sulfasalazine. Further studies are necessary to confirm the implication of hypogammaglobulinaemia in HHV reactivation and if it appears after drug introduction.

Specific treatment does not exist in CADR. Corticosteroids are employed in most cases (78% in a literature review by Cacoub et al. (147)) which is consistent with our data. There is no standardized decreased procedure and data are missing in most of publications. Ganciclovir is recommended by French expert opinion in association with corticosteroids and/or IgIV when there are severity signs with confirmation of viral reactivation (152). In our study, ganciclovir was mostly used when CMV reactivation was identified (94% of patients). Concomitant reactivation of HHV-6 and/or EBV and/or HSV was also identified in 10 patients. Liver was involved in 81% of the cases treated by ganciclovir followed by kidney (44%), lung (25%) and heart (12.5%). Three patients died of septicemia or multiorgan failure (34,119,138) and one by systemic CMV infection (22). Ganciclovir may be an interesting treatment when HHV reactivation is proved but its efficacy and safety in CADR is not evaluated and needs further prospective studies with larger populations.

Outcome resulted in death in 9% of cases while the mortality rate was 5% in a literature review published by Cacoub et al. (147) and 10% in a review of severe adverse drug reaction published by Roujeau et al. (153). Autopsy was performed in 5 cases and HHV reactivation was identified in all cases in internal organs (22,91,93,95,141). Mine et al. reported the case of a 58-year-old man with DRESS syndrome who died from multiorgan failure (93). HHV-6 DNA was detected by PCR in lymph nodes, spleen, liver, gastrointestinal tract, skin, kidney and lung. This observation supports the implication of HHV-6 in organ involvement.

Strengths of our study are high number of included publications, large selected period and exhaustive extracted data. This is the first study who demonstrate statistical differences in HHV reactivation profile between DRESS syndrome and other CADR.

Main limitations are the high number of missing data due to the retrospective collection and search restriction in one database (PubMed).

Conclusion

To conclude, we provide an exhaustive literature review of HHV reactivation in CADR.

These viruses may be implicated in both DRESS syndrome and other CADRs but with different profiles. This study may contribute to improve the knowledge of physiopathology, diagnosis and management of CADRs in clinical practice. Nevertheless, involvement of virus in CADRs remains unclear and further studies are needed to determine the implication in physiopathology and consequence on treatment.

References

1. Hunziker Th, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52:388-93.
2. Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J*. 2012;14:577-82.
3. Thompson DF, Ramos CL. Antibiotic-Induced Rash in Patients With Infectious Mononucleosis. *Ann Pharmacother*. 2017;51:154-62.
4. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology*. 2019;6:111-25.
5. Descamps V, Valance A, Edlinger C et al. Association of human herpesvirus 6 infection with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Arch Dermatol*. 2001;137:301-4.
6. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155:344-9.
7. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome(DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses. *Allergol Int*. 2006;55:1-8.
8. 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*. 2011;144:1231-4.
9. Descamps V, Mahe E, Houhou N et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with Epstein-Barr virus infection. *Br J Dermatol*. 2003;148:1032-4.
10. Cohrs RJ, Gilden DH. Human Herpesvirus Latency. *Brain Pathol*. 2001;11:465-74.
11. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. 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. Teraki Y, Murota H, Izaki S. Toxic Epidermal Necrolysis Due to Zonisamide Associated With Reactivation of Human Herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 2008;144:232-5.
13. Teraki Y, Shibuya M, Izaki S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis due to anticonvulsants share certain clinical and laboratory features with drug-induced hypersensitivity syndrome, despite differences in cutaneous presentations. *Clin Exp Dermatol Dermatology*. 2010;35:723-8.
14. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Khader A, Rajan U, Binitha M, Arunkumar G. Study on reactivation of herpes family of viruses in cutaneous adverse drug reactions. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79:725.
15. Özcan D, Seçkin D, Bilezikçi B, Arslan H. The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *Int J Dermatol*. 2010;49:1250-4.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol*. 2009;62:1-34.
17. Aihara M, Mitani N, Kakemizu N et al. Human herpesvirus infection in drug-induced hypersensitivity syndrome, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Allergol Int*. 2004;53:23-9.
18. Aihara Y, Ito S-I, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2003;149:165-9.
19. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy*. 2004;59:118.
20. Aihara Y, Ito S, Aihara M, Kobayashi Y, Yokota S. Different patterns of cytokines, ECP and immunoglobulin profiles at two adverse drug reactions in a patient. *Pediatr Int*. 2005;47:616-21.
21. Alexanian D, Birg A, Volpicelli N, Glass J, McCarthy D. Latent Hepatitis Virus Reactivation Due to Drug Reaction: DRESSed to Kill? *Dig Dis Sci*. 2018;63:1143-7.

22. Arakawa M, Kakuto Y, Ichikawa K, Chiba J, Tabata N, Sasaki Y. Allopurinol Hypersensitivity Syndrome Associated with Systemic Cytomegalovirus Infection and Systemic Bacteremia. *Intern Med.* 2001;40:331-5.
23. Asano Y, Kagawa H, Kano Y, Shiohara T. Cytomegalovirus disease during severe drug eruptions: report of 2 cases and retrospective study of 18 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Arch Dermatol.* 2009;145:1030-6.
24. Augusto JF, Sayegh J, Simon A et al. A case of sulphasalazine-induced DRESS syndrome with delayed acute interstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2940-2.
25. Blumenthal KG, Patil SU, Long AA. The importance of vancomycin in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (dress) syndrome. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:165-71.
26. Bollaert M, Jeulin H, Waton J et al. Six cases of spring DRESS. *Ann Dermatol Vener.* 2012;139:15-22.
27. Broccolo F, Ciccarese G, Picciotto A, Drago F. A case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by telaprevir associated with HHV-6 active infection. *J Hepatol.* 2015;62:248-9.
28. Calligaris L, Stocco G, De Iudicibus S et al. Carbamazepine hypersensitivity syndrome triggered by a human herpes virus reactivation in a genetically predisposed patient. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149:173-7.
29. Chang JY, Kim SC. Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome Associated with Epstein-Barr Virus Reactivation. *Yonsei Med J.* 2007;48:317-20.
30. Chen YC, Chiang HH, Cho YT et al. Human herpes virus reactivations and dynamic cytokine profiles in patients with cutaneous adverse drug reactions - a prospective comparative study. *Allergy.* 2015;70:568-75.
31. Chiou CC, Yang LC, Hung SI et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2008;22:1044-9.
32. Chiou CC, Chung WH, Hung SI, Yang LC, Hong HS. Fulminant type 1 diabetes mellitus caused by drug hypersensitivity syndrome with human herpesvirus 6 infection. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:14-17.

33. Chow ML, Kim D, Kamath S, Peng D, Luu M. Use of antiviral medications in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A case of infantile DRESS. *Pediatr Dermatol.* 2018;35:114-6.
34. Chua GT, Rosa Duque JS, Chong PCY, Lee PPW, Lau YL, Ho MHK. Paediatric case series of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): 12-year experience at a single referral centre in Hong Kong and the first reported use of infliximab. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2018;50:273.
35. Condat B, Zanditenas D, Collot V et al. Une nouvelle cause de cholangite intra et extra-hépatique: le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse ou DRESS. *Gastroen Clin Biol.* 2006;30:142-6.
36. Conilleau V, Domp martin A, Verneuil L, Michel M, Leroy D. Hypersensitivity syndrome due to 2 anticonvulsant drugs. *Contact Derm.* 1999;41:141-4.
37. Descamps V, Bouscarat F, Laglenne S et al. Human herpesvirus 6 infection associated with anticonvulsant hypersensitivity syndrome and reactive haemophagocytic syndrome. *Br J Dermatol.* 1997;137:605-8.
38. Descamps V. Saliva Polymerase Chain Reaction Assay for Detection and Follow-up of Herpesvirus Reactivation in Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS). *JAMA Dermatol.* 2013;149:565.
39. Descamps V, Collot S, Houhou N, Ranger-Rogez S. Human herpesvirus-6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol.* 2003;53:280-280.
40. Descamps V, Collot S, Mahé E, Houhou N, Crickx B, Ranger-Rogez S. Active human herpesvirus 6 infection in a patient with drug rash with eosinophilia and systemic symptoms. *J Invest Dermatol.* 2003;121:215-6.
41. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. *Joint Bone Spine.* 2014;81:15-21.
42. Drago F, Cogorno L, Broccolo F, Ciccarese G, Parodi A. A fatal case of DRESS induced by strontium ranelate associated with HHV-7 reactivation. *Osteoporos Int.* 2016;27:1261-4.
43. Draz N, Datta S, Webster DP, Cropley I. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome secondary to antituberculosis drugs and associated with human herpes virus-7 (HHV-7). *BMJ Case Rep.* 2013 ;2013:bcr2013010348-bcr2013010348.

44. Eshki M, Allanore L, Musette P 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.
45. Ferrero NA, Pearson KC, Zedek DC, Morrell DS. Case Report of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Demonstrating Human Herpesvirus-6 Reactivation. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:608-13.
46. Fujino Y, Nakajima M, Inoue H, Kusuhara T, Yamada T. Human herpesvirus 6 encephalitis associated with hypersensitivity syndrome. *Ann Neurol.* 2002;51:771-4.
47. Fujita Y, Hasegawa M, Nabeshima K et al. Acute kidney injury caused by zonisamide-induced hypersensitivity syndrome. *Intern Med.* 2010;49:409-13.
48. Funck-Brentano E, Duong T, Family D et al. Thyroïdite auto-immune et syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS) associés à une réactivation virale HHV6. *Ann Dermatol Vener.* 2011;138:580-5.
49. Gentile I, Talamo M, Borgia G. Is the drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) due to human herpesvirus 6 infection or to allergy-mediated viral reactivation? Report of a case and literature review. *BMC Infect Dis.* 2010;10:49.
50. Girijala RL, Siddiqi I, Kwak Y, Wright D, Patel DB, Goldberg LH. Pustular DRESS Syndrome Secondary to Hydroxychloroquine With EBV Reactivation. *J Drugs Dermatol.* 2019;18:207-9.
51. Gonçalo MM, Cardoso JC, Gouveia MP et al. Histopathology of the Exanthema in DRESS Is Not Specific but May Indicate Severity of Systemic Involvement. *Am J Dermatopathol.* 2016;38:423-33.
52. Goto M, Shimizu F, Takeo N et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbapenem antibiotics. *J Dermatol.* 2010;37:374-7.
53. Gréco M, Dupré-Goetghebeur D, Leroy JP et al. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse à l'Hexaquine® (quinine et thiamine). *Ann Dermatol Vener.* 2006;133:354-8.
54. Hagiya H, Iwamuro M, Tanaka T et al. Reactivation of Human Herpes Virus-6 in the Renal Tissue of a Patient with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DIHS/DRESS). *Intern Med.* 2016;55:1769-74.

55. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Enokido Y et al. Intractable genital ulcers from herpes simplex virus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome caused by allopurinol. *Int J Dermatol*. 2010;49:700-4.
58. Hara H, Kobayashi M, Yokoyama A et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to carbamazepine associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology*. 2005;211:159-61.
56. Hase I, Arakawa H, Sakuma H et al. Bronchoscopic Investigation of Atypical Drug-induced Hypersensitivity Syndrome Showing Viral Lung Involvement. *Intern Med*. 2016;55:2691-6.
58. Hashizume H, Fujiyama T, Kanebayashi J, Kito Y, Hata M, Yagi H. Skin recruitment of monomyeloid precursors involves human herpesvirus-6 reactivation in drug allergy. *Allergy*. 2013;68:681-9.
59. Hashizume H, Hata M. Deep venous thrombosis associated with cytomegalovirus reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:658-9.
60. Hashizume H, Takigawa M. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Cytomegalovirus Reactivation: Immunological Characterization of Pathogenic T Cells. *Acta Derm Venereol*. 2005;85:47-50.
61. Hirahara K, Kano Y, Mitsuyama Y, Takahashi R, Kimishima M, Shiohara T. Differences in immunological alterations and underlying viral infections in two well-defined severe drug eruptions. *Clin Exp Dermatol*. 2010;35:863-8.
62. Hirahara K, Kano Y, Ishida T, Shiohara T. Diffuse large B-cell lymphoma as a sequela of Stevens-Johnson syndrome associated with an increased Epstein-Barr virus load. *Eur J Dermatol*. 2012;22:144-5.
63. Honma M, Tobisawa S, Inuma S et al. Toxic epidermal necrolysis with prominent facial pustules: a case with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology*. 2010;221:306-8.
64. Huang H, Kamijima M, Wang H et al. Human Herpesvirus 6 Reactivation in Trichloroethylene-exposed Workers Suffering from Generalized Skin Disorders Accompanied by Hepatic Dysfunction. *Jrnl of Occup Health*. 2006;48:417-23.

65. Ichai P, Laurent-Bellue A, Saliba F et al. Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors. *Transplantation*. 2017;101:1830-7.
66. Ichiche M, Kiesch N, De Bels D. DRESS syndrome associated with HHV-6 reactivation. *Eur J Intern Med*. 2003;14:498-500.
67. Iriki H, Ouchi T, Ito H et al. Case of lamotrigine-induced drug adverse reaction under tocilizumab treatment with clinical and virological features of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol*. 2018;45:738-41.
68. Ito K, Akita Y, Ishida N, Kasugai C, Tamada Y, Watanabe D. Painless thyroiditis in drug-induced hypersensitivity syndrome with prolonged reactivation of herpesviruses. *Int J Dermatol*. 2013;52:475-7.
69. Johnson S, Mathews S, Hudnall SD. Human herpesvirus 6 lymphadenitis in drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a lymphoma mimic. *Histopathology*. 2017;70:1166-70.
70. Kamijima M, Wang H, Yamanoshita O et al. Occupational trichloroethylene hypersensitivity syndrome: Human herpesvirus 6 reactivation and rash phenotypes. *J Dermatol Sci*. 2013;72:218-24.
71. Kano Y, Horie C, Inaoka M, Ishida T, Mizukawa Y, Shiohara T. Herpes Zoster in Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/DRESS. *Acta Derm Venerol*. 2012;92:206-7.
72. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006;155:301-6.
73. Kano Y, Inaoka M, Shiohara T. Association Between Anticonvulsant Hypersensitivity Syndrome and Human Herpesvirus 6 Reactivation and Hypogammaglobulinemia. *Arch Dermatol*. 2004;140:183-8.
74. Kato M, Kano Y, Sato Y, Shiohara T. Severe Agranulocytosis in Two Patients with Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venerol*. 2016;96:842-3.

75. Kawakami T, Fujita A, Takeuchi S, Muto S, Soma Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60:146-9.
76. Kinehara Y, Kijima T, Inoue K et al. Dapsone Hypersensitivity Syndrome-related Lung Injury without Eosinophilia in the Bronchoalveolar Lavage Fluid. *Intern Med.* 2015;54:827-31.
77. Kluger N, Descamps V, Lappalainen K, Roivainen R. Facial paralysis associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) with oxcarbazepine and reactivation of human herpesvirus 6 (HHV-6). *Int J Dermatol.* 2020;59:114-15.
78. Kobayashi A, Takasawa R, Takasawa K et al. An infant case of severe hypereosinophilia and systemic symptoms with multiple drug hypersensitivity and reactivation of cytomegalovirus and BK virus. *Allergol Int.* 2017;66:479-81.
79. Komatsuda A, Okamoto Y, Hatakeyama T, Wakui H, Sawada K. Sulfasalazine-induced hypersensitivity syndrome and hemophagocytic syndrome associated with reactivation of Epstein-Barr virus. *Clin Rheumatol.* 2008;27:395-7.
80. Kombila UD, Ka W, Mbaye FBR et al. DRESS syndrome au pyrazinamide: complication rare et grave du traitement antituberculeux. *Rev Mal Respir.* 2018;35:69-73.
81. Komura K, Hasegawa M, Hamaguchi Y et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with human herpesvirus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 2005;32:976-81.
82. Kunisaki Y, Goto H, Kitagawa K, Nagano M. Salazosulfapyridine Induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Reactivation of Humanherpes Virus 6. *Intern Med.* 2003;42:203-7.
83. Kurata M, Shiohara T. Herpes simplex virus reactivation: is it common or rare in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? *Eur J Dermatol.* 2017;27:658-9.
84. Laban E, Hainaut-Wierzbicka E, Pourreau F et al. Cyclophosphamide Therapy for Corticoreistant Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome in a Patient With Severe Kidney and Eye Involvement and Epstein-Barr Virus Reactivation. *Am J Kidney Dis.* 2010;55:11-4.

85. Lang M, Fish J, Covelli C, Schreiber BE. DRESS syndrome triple whammy: sulfasalazine, amoxicillin and HHV-7. *Br J Hosp Med*. 2017;78:648-9.
86. Lavenant P, Roue JM, Huet F, Abasq C, Misery L, Rioualen S. Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse et agranulocytose, une association rare. *Arch Pédiatrie*. 2017;24:752-6.
87. Lens S, Crespo G, Carrión JA, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: Report of two cases. *Ann Hepatol*. 2010;9:198-201.
88. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): 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.
89. Masaki T, Fukunaga A, Tohyama M et al. Human herpes virus 6 encephalitis in allopurinol-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol*. 2003;83:128-31.
90. Mathuram AJ, George RE. Cytomegalovirus reactivation in drug induced hypersensitivity syndrome. *J Assoc Physicians India*. 2014;62:533-5.
91. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M et al. Fulminant Liver Failure After Vancomycin in a Sulfasalazine-Induced DRESS Syndrome: Fatal Recurrence After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:2197-202.
92. Messagier AL, Salzes C, Jouary T. DRESS avec pustulose et atteinte cardiaque. *Ann Dermatol Vener*. 2020;147:451-5.
93. Mine S, Suzuki K, Sato Y et al. Evidence for human herpesvirus-6B infection of regulatory T-cells in acute systemic lymphadenitis in an immunocompetent adult with the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A case report. *J Clin Virol*. 2014;61:448-52.
94. Mitani N, Aihara M, Yamakawa Y et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to cyanamide associated with multiple reactivation of human herpesviruses. *J Med Virol*. 2005;75:430-4.
95. Miyashita K, Shobatake C, Miyagawa F et al. Involvement of Human Herpesvirus 6 Infection in Renal Dysfunction Associated with DIHS/DRESS. *Acta Derm Venerol*. 2016;96:114-5.

96. Miyazaki M. Acute liver failure caused by drug-induced hypersensitivity syndrome associated with hyperferritinemia. *World J Gastroenterol.* 2011;17:4928.
97. Mohammadi I, Mausservey C, Hot A, Najioullah F, Kanitakis J, Robert D. Association d'une encéphalite à herpès virus 6 et d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse au triméthoprime-sulfaméthoxazole. *Rev Med Interne.* 2006;27:499-501.
98. Moling O, Tappeiner L, Piccin A et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir – a hypothesis. *Med Sci Monit.* 2012;18:57-62.
99. Morimoto T, Sato T, Matsuoka A et al. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Reactivation of Human Herpesvirus6. *Intern Med.* 2006;45:101-5.
100. Morita M, Komine M, Takatsuka Y et al. Case of drug-induced hypersensitivity syndrome with multiple skin ulcers caused by herpes simplex virus reactivation. *J Dermatol.* 2013;40:132-4.
101. Morito H, Kitamura K, Fukumoto T, Kobayashi N, Kuwahara M, Asada H. Drug eruption with eosinophilia and systemic syndrome associated with reactivation of human herpesvirus 7, not human herpesvirus 6. *J Dermatol.* 2012;39:669-70.
102. Morito H, Ogawa K, Kobayashi N, Fukumoto T, Asada H. Drug-induced hypersensitivity syndrome followed by persistent arthritis. *J Dermatol.* 2012;39:178-9.
103. Nagai Y, Hattori T, Ishikawa O. A Case of Hypersensitivity Syndrome due to Phenytoin. *J Dermatol.* 2002;29:670-3.
104. Nakashima H, Yamane K, Ihn H et al. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome Associated with Transient Hypogammaglobulinaemia and Increase in Serum IgE Level. *Dermatology.* 2005;210:349-52.
105. Nakazato T, Suzuki K, Mihara A, Sanada Y, Aisa Y, Kakimoto T. ATL-like marked atypical lymphocytosis associated with drug-induced hypersensitivity syndrome and human herpesvirus-6 reactivation. *Int J Hematol.* 2009;90:648-50.
106. Ogihara T, Takahashi T, Hanihara T, Amano N, Matsumoto K. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome, associated with human herpesvirus 6 reactivation. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:105-6.

107. Onuma H, Tohyama M, Imagawa A et al. High Frequency of HLA B62 in Fulminant Type 1 Diabetes with the Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2277-81.
108. Oskay T, Karademir A, Ertürk Öİ. Association of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with Herpesvirus 6, 7. *Epilepsy Res.* 2006;70:27-40.
109. Ozaki N, Miura Y, Sakakibara A, Oiso Y. A case of hypersensitivity syndrome induced by methimazole for Graves' disease. *Thyroid.* 2005;15:1333-6.
110. Ozisik L, Tanriover MD, Saka E. Autoimmune Limbic Encephalitis and Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Associated with Lamotrigine-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Intern Med.* 2016;55:1393-6.
111. Peppercorn AF, Miller MB, Fitzgerald D, Weber DJ, Groben PA, Cairns BA. High-Level Human Herpesvirus-6 Viremia Associated With Onset of Stevens-Johnson Syndrome: Report of Two Cases. *J Burn Care Res.* 2010;31:365-8.
112. 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.
113. Piñana E, Lei SH, Merino R et al. DRESS-syndrome on sulfasalazine and naproxen treatment for juvenile idiopathic arthritis and reactivation of human herpesvirus 6 in an 11-year-old caucasian boy. *J Clin Pharm Ther.* 2010;35:365-70.
114. Riyaz N, Sarita S, Arunkumar G, Sabeena S, Manikoth N, Sivakumar CP. Drug-induced hypersensitivity syndrome with human herpesvirus-6 reactivation. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2012;78:175-7.
115. Roquin G, Peres M, Lerolle N et al. First Report of Lamotrigine-Induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome with Pancreatitis. *Ann Pharmacother.* 2010;44:1998-2000.
116. Saida S, Yoshida A, Tanaka R et al. A Case of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome-Like Symptoms Following HHV-6 Encephalopathy. *Allergol Int.* 2010;59(1):83-6.

117. Saito-Katsuragi M, Asada H, Yokoi S, Niizeki H, Miyagawa S. Ampicillin-induced cutaneous eruption associated with Epstein-Barr virus reactivation. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52:127-8.
118. Sakuma K, Kano Y, Fukuhara M, Shiohara T. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with limbic encephalitis in a patient with drug-induced hypersensitivity syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33:287-90.
119. Sano S. Isolated ileal perforation due to cytomegalovirus reactivation during management of terbinafine hypersensitivity. *World J Gastroenterol.* 2010;16:3339-42.
120. Saraya T, Mikoshiba M, Kamiyama H et al. Evidence for Reactivation of Human Herpesvirus 6 in Generalized Lymphadenopathy in a Patient with Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *J Clin Microbiol.* 2013;51:1979-82.
121. Schauer P, Salaun N, Bazin S, Labrouze JM, Bourguignon G. DRESS syndrome associé à une pan-uvéite bilatérale : à propos d'un cas. *J Fr Ophtal.* 2006;29:659-64.
122. Sekiguchi A, Kashiwagi T, Ishida-Yamamoto A et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine associated with human herpes virus 6 and cytomegalovirus reactivation. *J Dermatol.* 2005;32:278-81.
123. Sekine N. Rapid Loss of Insulin Secretion in a Patient With Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus and Carbamazepine Hypersensitivity Syndrome. *JAMA.* 2001;285:1153.
124. Shibuya R, Tanizaki H, Nakajima S et al. DIHS/DRESS with Remarkable Eosinophilic Pneumonia Caused by Zonisamide. *Acta Derm Venerol.* 2015;95:229-30.
125. 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.
126. Suzuki Y, Fukuda M, Tohyama M, Ishikawa M, Yasukawa M, Ishii E. Carbamazepine-induced drug-induced hypersensitivity syndrome in a 14-year-old Japanese boy. *Epilepsia.* 2008;49:2118-21.
127. Tagajdid MR, Doblali T, Elannaz H, Hammi S, Belfequih B, Mrani S. Reactivation of cytomegalovirus in a patient with stevens-johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis. *Iran J Med Sci.* 2013;38:195-7.

128. Takahashi H, Tanaka M, Tanikawa A et al. A case of drug-induced hypersensitivity syndrome showing transient immunosuppression before viral reactivation during treatment for pemphigus foliaceus. *Clin Exp Dermatol*. 2006;31:33-5.
129. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Nara T, Nishimura Y, Yamamoto S, Kishimoto S. DRESS syndrome caused by teicoplanin and vancomycin, associated with reactivation of human herpesvirus-6. *Int J Dermatol*. 2007;46:654-5.
130. Teraki Y, Shibuya M, Izaki S. Withdrawal of the culprit drug induces reactivation of human herpesvirus 6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Int J Dermatol*. 2010;49:1413-5.
131. 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.
132. Tohyama M, Hashimoto K, Oda F, Namba C, Sayama K. Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *J Dermatol*. 2020;47:476-82.
133. Tohyama M, Yahata Y, Yasukawa M et al. Severe Hypersensitivity Syndrome Due to Sulfasalazine Associated With Reactivation of Human Herpesvirus 6. *Arch Dermatol*. 1998;134:1113-7.
134. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S, Okuyama R. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids: DIHS treated without systemic corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:722-6.
135. Uno H, Kabashima K, Tohyama M et al. TNF- α as a useful predictor of human herpesvirus-6 reactivation and indicator of the disease process in drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *J Dermatol Sci*. 2014;74:177-9.
136. Watanabe H, Daibata M, Tohyama M, Batchelor J, Hashimoto K, Iijima M. Chromosomal integration of human herpesvirus 6 DNA in anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;158:640-2.
137. Watanabe H, Tohyama M, Kamijima M, Nakajima T, Yoshida T, Hashimoto K, et al. Occupational Trichloroethylene Hypersensitivity Syndrome with Human Herpesvirus-6 and Cytomegalovirus Reactivation. *Dermatology*. 2010;221:17-22.

138. Watanabe Y, Matsukura S, Isoda Y, Morita A, Aihara M, Kambara T. A Case of Toxic Epidermal Necrolysis Induced by Allopurinol with Human Herpesvirus-6 Reactivation. *Acta Derm Venerol.* 2013;93:731-2.
139. Wong Y, Choo K, Soh J, Tan C. Cytomegalovirus (CMV) hepatitis: an uncommon complication of CMV reactivation in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Singapore Med J.* 2018;59:112-3.
140. Yagami A, Yoshikawa T, Asano Y, Koie S, Shiohara T, Matsunaga K. Drug-induced hypersensitivity syndrome due to mexiletine hydrochloride associated with reactivation of human herpesvirus 7. *Dermatology.* 2006;213:341-4.
141. Yoneda S, Imagawa A, Fukui K et al. A Histological Study of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Related to Human Cytomegalovirus Reactivation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:2394-400.
142. Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol.* 2006;37:92-96.
143. Zaïem A, Aouinti I, Lakhoua G et al. Sulfasalazine-induced DRESS syndrome associated with Epstein Barr virus reactivation. *Thérapie.* 2013;68:321-3.
144. Zeller A, Schaub N, Steffen I, Battegay E, Hirsch HH, Bircher AJ. Drug Hypersensitivity Syndrome to Carbamazepine and Human Herpes Virus 6 Infection: Case Report and Literature Review. *Infection.* 2003;31:254-6.
145. Descamps V. Rôle des infections virales dans le développement des toxidermies : le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse. *Rev Fr Allergol.* 2006;46:227-9.
146. Shiohara T, Kano Y. A Complex Interaction Between Drug Allergy and Viral Infection. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2007;33:124-33.
147. Cacoub P, Musette P, Descamps V et al. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med.* 2011;124:588-97.
148. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169:1071-80.

149. Bastuji-Garin S. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92.
150. Wong KF, Chan JK. Reactive hemophagocytic syndrome—a clinicopathologic study of 40 patients in an oriental population. *Am J Med.* 1992;93:177-80.
151. Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes-an important subtype in East Asia. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27:959-64.
152. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Vener.* 2010;137:703-8.
153. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.

Tables' list

Table 1: Patient demographics, type of CADR and HHV reactivation.

Table 2: Systemic and biologic manifestations.

Table 3: Culprit drugs and delay to the onset of CADR.

Table 4: Management, outcome and allergological investigations.

Figure's list

Figure 1: Flow-chart

Figure 2: Human herpesvirus reactivation profile between drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and other cutaneous adverse drug reaction (CADR) included maculopapular exanthema, Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), SJS/TEN overlap, SJS/TEN unspecified, Generalized bullous fixed drug eruption and erythema multiform major.

Figures and tables

Table 1: Patient demographics, type of CADR and HHV reactivation		
	n	%
Age (years)		
Mean +/- SD (range)	46.3 +/- 20.6 (0.25-88)	
Sex		
Male	199/376	53
Female	177/376	47
Sexe ratio M/F	1.1	
CADR		
Maculopapular exanthema	8/439	1.8
DRESS syndrome	403/439	91.8
Stevens-Johnson syndrome	5/439	1.1
SJS/TEN overlap syndrome	1/439	0.2
Toxic epidermal necrolysis	6/439	1.4
SJS/TEN unspecified	7/439	1.6
Generalized bullous fixed drug eruption	4/439	1
Erythema multiform major	5/439	1.1
Viral reactivation		
HHV6	355/414	86
HHV7	53/140	38
CMV	69/284	24
EBV	78/247	32
HSV	10/138	7
VZV	3/138	2
Multiple viral reactivation	91/289	31
CADR, cutaneous adverse drug reaction. HHV, human herpesvirus. DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. SJS, Stevens-Johnson syndrome. TEN, Toxic epidermal necrolysis. HHV6, Human herpesvirus 6. HHV7, Human herpesvirus 7. CMV, Cytomegalovirus. EBV, Epstein-Barr virus. HSV, Human herpes simplex virus. VZV, Varicella zoster virus. Patients number is different because of missing data.		

Table 2: Systemic and biologic manifestations

	n	%
Fever	214/219	98
Eosinophilia	183/230	80
Eosinophilia between 0,5 to 1,5 giga/L	27/170	16
Eosinophilia >1,5 giga/L	104/170	62
Atypical lymphocytes	150/190	79
Hypogammaglobulinaemia	33/58	57
Internal organ involvement		
Lymphadenopathy	179/225	80
Liver involvement	260/285	91
Hepatomegaly	16/43	37
Splenomegaly	17/41	41.5
Kidney involvement	48/259	18.5
Lung involvement	35/259	13.5
Heart involvement	13/258	5
Neurologic involvement	13/258	5
SIADH	2/258	0.8
Gastroenteritis/intestinal ulcer	5/258	2
Oral/genital ulcer induced by HSV or CMV or unspecified	12/258	5
Fulminant type 1 diabete mellitus	15/270	5.5
Pancreatitis	5/258	2
Haemophagocytic syndrome	10/258	4
Agranulocytosis	3/258	1
Eye involvement	11/259	4
RegiSCAR median score ^a	5.5	

SIADH, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. HSV, human herpes simplex virus. CMV, Cytomegalovirus. ^aEstimated by articles data when it wasn't reported explicitly.

Patients number is different because of missing data.

Table 3: Culprit drugs and delay to the onset of CADR

	n	Median latency (days)
Betalactamine ^a	12	10.5
Trimethoprim/sulfamethoxazole	6	21
Minocyclin	11	14
Glycopeptide	11	14
Antituberculous drugs	9	21
Other antibiotics ^b	10	NA
Anticonvulsants ^c	156	28
Allopurinol	35	27.5
Trichloroéthylène	40	NA
Sulfasalazine	34	23.5
Mexiletine	15	30
Dapsone	5	NA
NSAID ^d	7	14
Other drugs ^e	36	17.5
Median latency between drug introduction and CADR onset for all drugs	387	28

CADR, cutaneous adverse drug reaction. NA, not applicable. ^aAmoxicilline, imipenem, meropenem, tazocilline, ceftriaxone, cefepime, cefcapen. ^bAminosides, fluoroquinolones, imidazole, sulfadiazine, cycline, azithromycine. ^cCarbamazépine, phénobarbital, phenytoin, zonisamide, lamotrigin, sodium valproate, oxacarbazépine, levetiracetam, ethosuximide. ^dNon-steroidal anti-inflammatory drugs. ^eTelaprevir, terbinafine, escitalopram, captopril, losartan, hydrochlorothiazide, bisoprolol, heparin, corticosteroids, antihistamin, paracétamol, nefopam, tramadol, pranlukast, methimazole, methotrexate, strontium ranelate, cyanamide, tribenoside, quinine, hydroxychloroquine, thiamine, leflunomide, metformine, imatinib, olanzapine, flindione, iodinated contrast products, iron-derived drug, cold-medicine, over-the-counter medicine.

Table 4: Management, outcome and allergological investigations

	n	%
Treatment		
Corticosteroids	168/224	75
Preexisting corticosteroids	12/249	5
Dermocorticosteroids	20/35	57
Intravenous immunoglobulin	30/225	13
Plasma exchange ^a	4/224	2
Cyclophosphamide	1/224	0.5
Ganciclovir	16/212	7.5
Valganciclovir	4/224	2
Foscarnet	1/224	0.5
Artesunate	1/224	0.5
Topical aciclovir	1/224	0.5
Aciclovir	7/224	3
Valaciclovir	2/224	1
Vidarabine	1/224	0.5
N-acétylcystéine	6/231	3
Outcome		
Relapse ^b	95/181	52
Death	24/267	9
Allergological investigations		
Positive Patch-tests ^c	27/38	71
Positive Prick-tests ^d	1/2	50
Positive Intradermal reaction ^d	5/6	83
Positive Lymphocyte stimulation test ^e	45/52	86.5
Drug reintroduction ^f	14/216 ^g	6.5

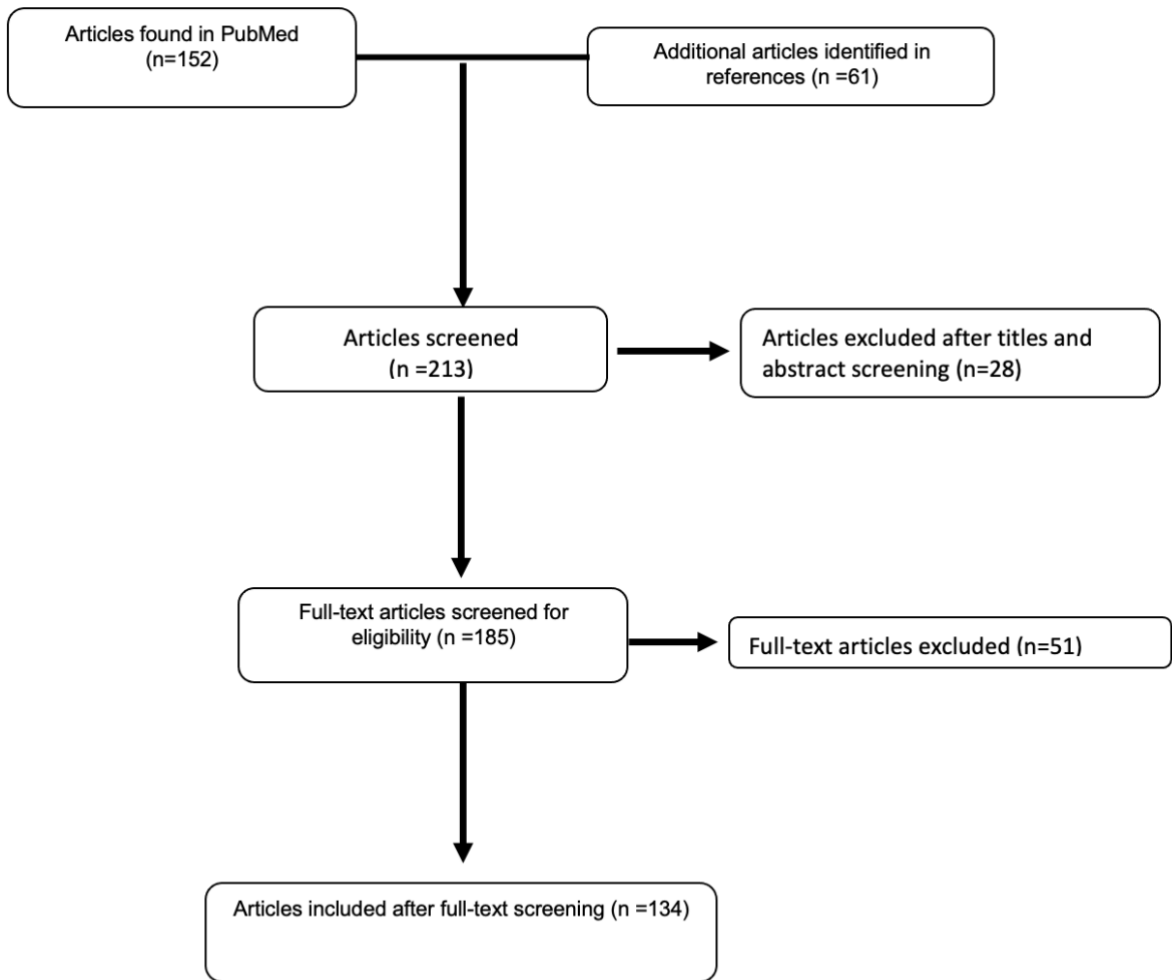
^aPlasma exchange administered to 3 patients, one patient received two plasma exchange. ^bAt least one relapse.

^cPerformed on 32 patients. ^dPerformed on 2 patients.

^ePerformed on 47 patients. ^fAt least one drug reintroduction. ^g14 patients of 216 had experienced drug reintroduction.

Patients number is different because of missing data.

Figure 1 : Flow-chart



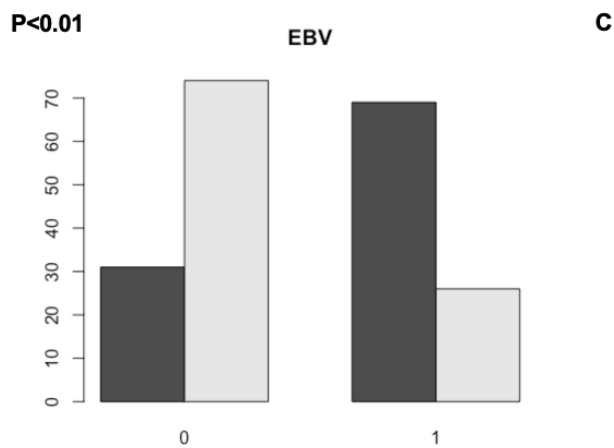
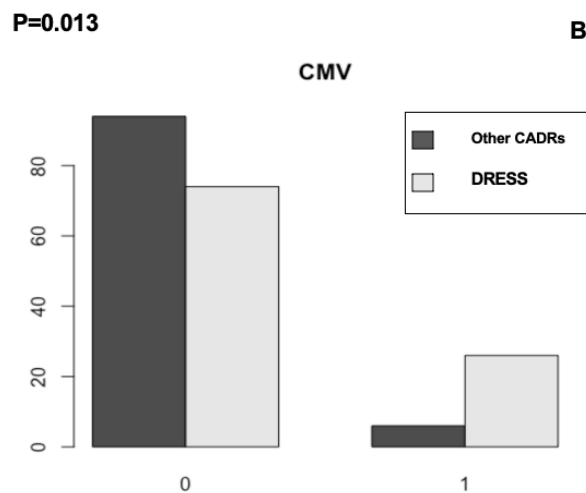
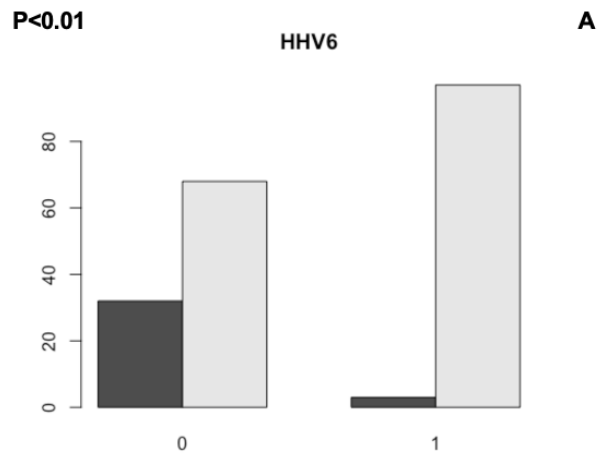


Figure 2: Human herpesvirus reactivation profile between drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and other cutaneous adverse drug reaction (CADR) included maculopapular exanthema, Stevens-Johnson syndrome (SJS), Toxic epidermal necrolysis (TEN), SJS/TEN overlap, SJS/TEN unspecified, Generalized bullous fixed drug eruption and erythema multiforme major.

0: Absence of viral reactivation

1: Presence of viral reactivation

HHV6, Human herpesvirus 6. EBV, Epstein-Barr virus. CMV, Cytomegalovirus

A: There is more HHV6 in DRESS than other CADR ($p<0.01$)

B: There is more CMV in DRESS than other CADR ($p=0.013$)

C: There is more EBV in other CADR than DRESS ($p<0.01$)

6 Conclusion et perspectives

Les toxidermies médicamenteuses sont fréquentes et se caractérisent par la richesse de la sémiologie et des manifestations systémiques et biologiques, ainsi que la variabilité des médicaments suspects, du délai de survenue, du pronostic et de de la prise en charge.

La physiopathologie reste cependant incomplètement élucidée et semble faire intervenir plusieurs facteurs : une réponse immunitaire spécifique, dirigée contre le médicament, un terrain de susceptibilité génétique (polymorphisme des gènes HLA) et des facteurs environnementaux tels que les virus.

Les herpèsvirus humains sont une famille de virus qui infectent une grande partie de la population générale et qui possèdent la capacité de persister à l'état latent dans l'organisme. Cette phase de latence est parfois interrompue par des périodes de réactivation virale avec production de particules infectantes, le plus souvent asymptomatique. Ainsi, une association entre ces derniers et la survenue des toxidermies et en particulier du DRESS syndrome est suggérée depuis de nombreuses années, mais le sujet fait l'objet de controverses.

Notre travail avait pour objectif de recenser les cas de toxidermies associées à une ou plusieurs réactivations virales à travers une revue de littérature.

Nos recherches soulignent que la survenue de réactivations virales des HHV est principalement décrite au cours du DRESS syndrome. Toutefois, nous avons rapporté la présence d'une réactivation virale dans d'autre toxidermies tels que l'exanthème maculopapuleux, le syndrome de Stevens-Johnson, le syndrome de Lyell, l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé et l'érythème polymorphe majeur. En revanche, les réactivations virales ne sont pas décrites dans la pustulose exanthématique aiguë généralisée ou le SDRIFE syndrome.

Le profil de réactivation virale semble différer selon le type de toxidermie. Ainsi, les réactivations des virus HHV-6 et CMV sont plus fréquentes au cours du DRESS syndrome alors que la réactivation du virus EBV est plus fréquente au cours des autres toxidermies. Cette différence de profils de réactivation virale n'a jamais été décrite auparavant, mais son implication reste difficile à déterminer. On peut supposer que la recherche d'une réactivation virale au cours d'une toxidermie permet d'orienter le diagnostic initial, dans les cas où le diagnostic n'est pas évident d'emblée. Cependant, le moment de survenue de cette réactivation reste indéterminé, ce qui complexifie l'interprétation des tests biologiques tels que la PCR ou la sérologie. Enfin, les critères définissant une réactivation virale ne sont pas strictement codifiés. Des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer cette différence de profil de réactivation, définir la période de réactivation, les critères diagnostiques et préciser l'implication des virus dans les toxidermies.

Nous avons mis en évidence de nombreuses atteintes systémiques et biologiques dans l'ensemble de notre population. Ces dernières sont habituelles au cours du DRESS syndrome mais ce n'est pas toujours le cas des autres toxidermies. On peut se demander si la réactivation virale est impliquée dans la survenue des atteintes systémiques, quelle que soit la forme clinique. En effet, certaines de ces atteintes peuvent être observées dans les primo-infections des HHV telles que la fièvre, les adénopathies ou la présence de lymphocytes atypiques. D'autres peuvent être secondaires à une infection ou une réactivation virale hors contexte de toxidermie, telles que le diabète de type 1 fulminant, le syndrome d'activation macrophagique ou la pancréatite. De plus, l'autopsie de certains patients décédés a permis de mettre en évidence la présence du virus dans les organes atteints. L'ensemble de ces observations ne permet pas d'établir un lien de cause à effet mais de supposer que le virus est impliqué dans les atteintes d'organes et les manifestations biologiques.

Nous avons également montré qu'il n'existe pas de virus en particulier associé une augmentation de la morbidité ce qui laisse supposer qu'un traitement antiviral pourrait être envisagé quel que soit le virus réactivé.

Nous avons rapporté une grande diversité de médicaments suspects, la plupart étant connus pour être pourvoyeurs de toxidermies. Plusieurs auteurs ont suggéré que certains médicaments pourraient participer à la survenue d'une réactivation virale en induisant une hypogammaglobulinémie. Cette anomalie biologique a été mise en évidence chez plus de la moitié des patients testés mais elle est peu recherchée en pratique. Des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser l'interaction entre médicaments et virus et leurs conséquences.

Il n'existe pas de traitement spécifique dans les toxidermies. Il est essentiel d'identifier et d'arrêter le(s) médicament(s) suspect(s). Le ganciclovir est un traitement antiviral efficace contre les HHV. Son utilisation en pratique est peu rapportée dans la littérature, il est souvent associé aux autres traitements habituellement employés tels que les corticoïdes ou les immunoglobulines intraveineuses.

Son efficacité et sa sécurité d'emploi en monothérapie ou en association aux autres traitements au cours des toxidermies reste à être évaluée.

Au total, la présence d'une réactivation virale au cours des toxidermies médicamenteuses est décrite dans de nombreuses publications et ne semble pas se limiter au DRESS syndrome. Son implication reste incomprise, elle n'est ni nécessaire ni suffisante pour expliquer la physiopathologie complexe de ces réactions. La question « la réactivation virale est-elle une cause ou une conséquence de la toxidermie ? » reste non résolue. Elle constitue toutefois une piste intéressante pour mieux comprendre la physiopathologie et pourrait contribuer au développement de traitements spécifiques.

Nous poursuivrons nos recherches par un travail de mémoire dont le but sera de comparer rétrospectivement les caractéristiques de patients atteints d'exanthème maculopapuleux avec et sans réactivation virale associée au sein d'une population de patients du CHRU de Nancy.

RESUME DE LA THESE

Introduction : La physiopathologie des toxidermies reste incomprise. L'association entre les toxidermies et les réactivations virales des virus du groupe herpesvirus humain est principalement rapportée au cours du Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome mais peu documentée dans les autres types de toxidermie.

Objectif : Réaliser une revue de la littérature des toxidermies avec réactivation virale, comparer le spectre des réactivations entre les patients atteints d'un DRESS syndrome et les patients atteints d'autres types de toxidermie et identifier si un virus est associé à une augmentation de la morbidité.

Méthode : Nous avons recherché tous les cas de toxidermie associée à une réactivation virale dans la base de données PubMed. Nous avons réalisé un test de Fischer pour comparer le spectre de réactivation virale et un modèle de régression logistique pour analyser la morbidité.

Résultats : 134 articles ont été inclus avec un total de 439 patients atteints d'une toxidermie avec réactivation virale. L'âge moyen était de 46.3 ans avec un sexe ratio homme/femme de 1.1. La majorité des patients étaient atteints d'un DRESS Syndrome (91.8%). L'herpesvirus humain de type 6 (HHV-6) était le plus rapporté (86%). Nous avons mis en évidence plus de réactivations à HHV-6 ($p < 0.01$) et à Cytomégalovirus ($p = 0.013$) dans le groupe de patients atteint de DRESS syndrome. Le virus Epstein-Barr était significativement plus réactivé dans le groupe de patients atteints d'autres types de toxidermie ($p < 0.01$). Nous n'avons pas mis en évidence de virus associé à une augmentation de la morbidité comparé aux autres ($p > 0.05$). La majorité des cas présentaient des manifestations systémiques et biologiques. Nous avons identifié 73 médicaments différents responsables de ces toxidermies. Le traitement principal était constitué d'une corticothérapie générale (75%). Seuls 24 patients sont décédés avec présence d'une réactivation virale dans les organes atteints en cas d'autopsie.

Conclusion : Les réactivations virales peuvent être observées dans le DRESS syndrome et dans les autres toxidermies avec un profil de réactivation virale différent. L'implication de ces virus dans la physiopathologie, la prise en charge diagnostique et thérapeutique reste mal élucidée et nécessite des études plus approfondies.

TITRE EN ANGLAIS: Cutaneous adverse drug reactions and human herpesvirus reactivation, a literature review

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2022

MOTS-CLEFS: Cutaneous adverse drug reaction, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Viral reactivation

ADRESSE DE L'UFR

Université de Lorraine

Faculté de Médecine de Nancy

9 Avenue de la Forêt de Haye

54505 Vandoeuvre les Nancy Cedex