

PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS (PNDS)

DRESS de l'adulte et de l'enfant

(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms / syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

2024

ARGUMENTAIRE

Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et
toxidermies graves TOXIBUL

en collaboration avec le Groupe Toxidermies de la Société Française de
Dermatologie (FISARD)

Liste des abréviations

AGEP	Pustulose exanthématique aiguë généralisée
AINS	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens
AKI	Lésions rénales aiguës Acute Kidney Injury
ALF	Acute Liver Failure
ALT	Alanine Aminotransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARDS	Syndrome de détresse respiratoire aiguë
AST	Aspartate Aminotransférase
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV	Cytomégalovirus
CR	Centre de Référence
DIHS	Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	Virus d'Epstein-Barr
ECMO	Oxygénation par Membrane Extracorporelle
HAS	Haute Autorité de Santé
HHV	Virus de l'Herpès Humain
HHV-6	Herpès Virus Humain 6
HLA	Antigène Leucocytaire Humain
IABP	Ballon de contre-pulsion intra-aortique
IFN- γ	Interféron-gamma
Ig	Immunoglobuline
IL	Interleukine
IS	Immunosuppresseur
IgIV	Immunoglobulines intraveineuses
LDH	Lactate Déshydrogénase
LT	Lymphocytes T
LTT	Tests de Transformation Lymphocytaire
PCR	Réaction en Chaîne par Polymérase
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
sALI	Severe Acute Liver Injury
SCAR	Réaction Cutanée Adverse Sévère
SJS/TEN	Syndrome de Stevens-Johnson/la nécrolyse épidermique toxique
TARC	Thymus and Activation-Regulated Chemokine
TSH	Thyroid-Stimulating Hormone

Argumentaire

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de guider les professionnels de santé concernés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et dans le parcours de soins des patients adultes et enfants atteints de DRESS. Il a pour mission de présenter un protocole optimisé et harmonisé sur l'ensemble du territoire pour la prise en charge et le suivi de cette toxidermie grave.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient.

Le PNDS sur le DRESS de l'adulte et de l'enfant a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Ce document présente les résultats de l'analyse de la littérature effectuée en préalable à l'élaboration du PNDS pour le DRESS. Il se présente sous forme de tableaux de synthèse bibliographique et de synthèses rédigées et argumentées.

La bibliographie a été faite par le comité de rédaction du PNDS (voir Annexe 11 du PNDS) sans limite de dates jusqu'au 31/12/2023. Nous avons sélectionné 84 articles de langue anglaise, sur PubMed, jugés d'intérêt pour le présent argumentaire. Cette revue de la littérature, volontairement axée sur l'objectif du PNDS, ne se veut pas exhaustive. Pour chaque thème retenu d'intérêt pour l'élaboration du PNDS, la méthodologie HAS a été suivie : la bibliographie a été séparée en études cliniques, revues systématiques et recommandations, en précisant les niveaux de preuve et grades de recommandation. Au vu de la rareté de la maladie, des séries de deux cas ou plus ont été retenues si elles étaient jugées pertinentes par le rédacteur pour l'objectif d'un PNDS.

La bibliographie a porté sur l'étiologie de la maladie, son épidémiologie, les manifestations cliniques, biologiques, les atteintes viscérales graves, les formes pédiatriques, les répliquations virales, le pronostic, le traitement, la prise en charge en réanimation, les formes chroniques, les rechutes et séquelles de la maladie, les tests allergologiques et les aspects de pharmacovigilance.

1. Physiopathologie, définition de la maladie

Tableau 1 : Etudes cliniques

Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
--------------------------------------	----------	--------------------------------------	------------	--------------	-------------------------	----------------------------

Choudhary, 2021, Clinical, biochemical, and serologic predictors of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A prospective case-control study ¹ , Inde	Identifier les marqueurs cliniques, biochimiques et sérologiques prédictifs du DRESS et de sa sévérité	Étude prospective observationnelle cas-témoins Grade C Niveau 3	25 patients atteints de DRESS et 25 témoins	Suivi clinique standard avec visites de suivi à 3-4 semaines, 6-8 semaines et 12 semaines	Marqueurs cliniques, biochimiques et sérologiques. Évaluation de l'efficacité de ces marqueurs pour diagnostiquer le DRESS et prédire la sévérité de la maladie	Les niveaux de TARC, la surface corporelle totale, le hsCRP, et le compte des éosinophiles étaient similaires au score RegiSCAR pour diagnostiquer le DRESS. Le modèle combiné (TBSA, compte des éosinophiles et hsCRP) avait une sensibilité de 96% et une spécificité de 100% pour prédire le DRESS. Les niveaux de TARC n'ont pas prédit la sévérité du DRESS ou l'issue de la maladie.
Miyagawa, 2020, Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms ² , Japon	Etudier la corrélation entre l'expression de CD134, un récepteur cellulaire de l'herpès virus humain 6 (HHV-6), sur les cellules T CD4+ et les réponses immunitaires de type Th2 dans le DIHS/DRESS.	Étude comparative Grade C Niveau 3	12 patients atteints de DIHS (7 hommes et 5 femmes ; âge médian de 59 ans) et 9 patients atteints d'exanthème maculopapuleux (4 hommes et 5 femmes; âge médian de 71 ans)	Prélèvement de sang au stade aigu de DIHS et d'exanthème maculopapuleux, isolement des cellules mononuclées du sang périphérique (PBMC) par centrifugation sur gradient de densité, analyse par cytométrie en flux et PCR en temps réel	Expression de CD134 sur les cellules T CD4+, expression de OX40L sur les PBMC, niveaux sériques de TARC et nombre d'éosinophiles	L'expression de CD134 était significativement plus élevée chez les patients atteints de DIHS par rapport aux patients atteints d'exanthème maculopapuleux. L'expression de OX40L était également augmentée chez les patients atteints de DIHS. Corrélation avec les paramètres Th2 : L'expression de CD134 sur les cellules T CD4+ était positivement corrélée avec les niveaux sériques de TARC et le nombre d'éosinophiles chez les patients atteints de DIHS. Ces résultats suggèrent que CD134 pourrait jouer un double rôle en tant que récepteur pour HHV-6 et en tant que médiateur des réponses immunitaires de type Th2 dans DIHS. Le ciblage de CD134 pourrait représenter une approche thérapeutique potentielle pour DIHS/DRESS.

Prusty, 2018, HHV-6 encoded small non-coding RNAs define an intermediate and early stage in viral reactivation ³ , Allemagne	Étudier les stades précoces de la réactivation du virus de l'herpès humain 6 (HHV-6) en caractérisant les petits ARN non codants (sncRNAs) viraux pour définir une étape intermédiaire dans la réactivation virale	Etude in vitro	Utilisation d'un modèle cellulaire U2OS portant une infection latente par HHV-6A pour étudier la réactivation virale induite par l'inhibiteur de l'histone déacétylase Trichostatine A (TSA).	Induction de la réactivation virale dans les cellules U2OS infectées par HHV-6A via TSA. Analyse des échantillons de biopsies FFPE pour la présence de sncRNA-U14 dans divers tissus corporels post-mortem	Transcription de sncRNAs viraux, fragmentation mitochondriale, et altérations transcriptomiques. Détection de sncRNA-U14 dans les échantillons de tissus et corrélation avec la réactivation virale et la progression de la maladie	La réactivation virale a été caractérisée par la transcription de sncRNAs spécifiques (comme sncRNA-U14), sans augmentation détectable de la réplication virale ou du protéome. La réactivation a également induit une fragmentation mitochondriale accrue, suggérant des altérations physiologiques importantes dans les cellules hôtes. Le sncRNA-U14 a été détecté dans divers tissus corporels du patient, même en présence de faibles niveaux d'ADN viral, suggérant que sncRNA-U14 pourrait servir de biomarqueur pour la réactivation virale active. La présence de sncRNA-U14 dans les échantillons de biopsies, y compris dans les échantillons négatifs pour l'ADN viral, démontre son potentiel en tant que marqueur diagnostic précoce et fiable.
Ogawa, 2014, Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) ⁴ , Japon	Étudier la relation entre les niveaux élevés de thymus et de chimiokine régulée par activation (TARC/CCL17) et la réactivation de l'herpès virus humain 6 (HHV-6) chez les patients atteints de DRESS/DIHS	Étude observationnelle Grade D Niveau 4	30 patients atteints de DRESS/DIHS (22 hommes et 8 femmes, âge médian de 52,4 ans), 15 patients atteints de SJS/TEN (8 hommes et 7 femmes, âge médian de 57,7 ans), et 17 patients atteints de MPE (10 hommes et 7 femmes, âge médian de 61,2 ans)	Évaluation des niveaux sériques de TARC chez les patients avec DRESS/DIHS, SJS/TEN et MPE. Étude de la corrélation entre les niveaux de TARC, les scores RegiSCAR, et la réactivation du HHV-6	Comparaison des niveaux de TARC entre les différents groupes de patients. Présence d'une réactivation du HHV-6 et corrélation avec les niveaux de TARC. Évaluation des scores RegiSCAR et corrélation avec les niveaux de TARC.	Les niveaux sériques de TARC étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de DRESS/DIHS ($21\,023 \pm 17\,040$ pg/mL) comparés à ceux atteints de SJS/TEN (1543 ± 2770 pg/mL) et de MPE (2142 ± 3056 pg/mL). Les patients avec réactivation du HHV-6 avaient des niveaux de TARC significativement plus élevés ($21\,023 \pm 17\,040$ pg/mL) que ceux sans réactivation ($7449 \pm 12\,440$ pg/mL). Une corrélation faible mais significative a été observée entre les niveaux de TARC et les scores RegiSCAR. Les niveaux sériques de TARC peuvent servir de biomarqueurs pour différencier DRESS/DIHS avec réactivation de HHV-6 des autres éruptions médicamenteuses. La mesure de TARC pourrait permettre un diagnostic précoce et une évaluation de l'activité de la maladie.

Picard, 2010, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response⁵, France	Comprendre les mécanismes immunologiques du DRESS et leur relation avec la réactivation virale, en particulier avec les virus de la famille des herpès (HHV-6, HHV-7, EBV).	Étude prospective Grade C Niveau 3	40 patients présentant un DRESS 19 hommes et 21 femmes, âge médian de 56 ans	Analyse des lymphocytes T, détection de la réactivation virale (EBV, HHV-6, HHV-7), séquençage des récepteurs des cellules T	Réactivation virale. Profil des cytokines. Expansions clonales de lymphocytes T CD8+. Sévérité de l'implication viscérale. Réponse spécifique des lymphocytes T aux antigènes viraux	76% des patients ont présenté une réactivation de EBV, HHV-6, ou HHV-7. Les patients atteints de DRESS avaient des lymphocytes T CD8+ activés qui exprimaient des marqueurs de migration cutanée et produisaient des quantités importantes de TNF-α et d'IFN-γ. Près de la moitié des lymphocytes T CD8+ dans le sang reconnaissaient spécifiquement des épitopes de EBV. La production de TNF-α et d'IFN-γ était particulièrement élevée chez les patients avec une atteinte viscérale sévère. Les médicaments responsables de DRESS ont déclenché la production d'EBV dans les lymphocytes B des patients.
Mardivirin, 2010, 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 vitro⁶, France	Examiner l'effet de l'amoxicilline sur les poussées de DRESS, induites par d'autres médicaments et évaluer si l'amoxicilline peut avoir un effet direct sur la réplication du HHV-6 in vitro.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	Sept patients atteints de DRESS	Administration d'amoxicilline chez des patients atteints de DRESS. Traitement de cellules MT4 avec différentes concentrations d'amoxicilline (0, 5, 10, 25, 50, 100, 200 μg/mL) avant et après infection par HHV-6.	Manifestations cliniques avant et après la prise d'amoxicilline, y compris la réactivation de HHV-6 détectée par PCR Taux de réplication de l'HHV-6 mesuré par immunofluorescence et PCR en temps réel	Tous les patients ont présenté une poussée de DRESS après la prise d'amoxicilline, caractérisée par une aggravation des symptômes cliniques tels que la fièvre, l'éruption cutanée, l'œdème facial et les anomalies biologiques. La réactivation du HHV-6 a été confirmée par PCR dans 2 cas. L'amoxicilline a été administrée pendant une moyenne de 4,7 jours (1-8 jours). L'amoxicilline a significativement augmenté la réplication du HHV-6 après 24 et 48 heures de traitement. Aucune modification de la viabilité ou de la prolifération cellulaire n'a été observée pour les concentrations testées.

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chen, 2023, Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review ⁷ , Taiwan	Revue générale du syndrome DRESS/DIHS.	Oui	Inclusion des études portant sur le syndrome DRESS/DIHS et les mécanismes immunologiques associés, publiées dans des revues à comité de lecture	Patients avec DRESS / DIHS. Etude des médicaments déclenchants.	Physiopathologie, biomarqueurs, réponses immunitaires, efficacité des traitements	Le DRESS est une réaction d'hypersensibilité retardée médiée par les cellules T, souvent associée à la réactivation de virus de la famille des Herpes (notamment HHV-6). TARC/CCL17, sOX40, et ST2 sont des biomarqueurs prometteurs pour la détection précoce et la stratification de la sévérité de la maladie. Réponses immunitaires : La signalisation des cytokines Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) joue un rôle clé dans la physiopathologie du DRESS, avec une surproduction de cytokines Th1 (TNF-α, IFN-γ). Les corticostéroïdes systémiques restent le traitement de première ligne. D'autres traitements immunomodulateurs, comme la cyclosporine, les IgIV, et les agents ciblant IL-5/IL-5R, montrent des résultats prometteurs dans les cas réfractaires.

Ramirez, 2023, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses ⁸ , Italie	Étudier le rôle des virus dans la physiopathologie et le diagnostic du DRESS	Oui	Inclusion des études traitant de la physiopathologie et du rôle des virus dans le DRESS, publiées dans des revues à comité de lecture	Études impliquant des patients atteints de DRESS, avec un accent sur la réactivation virale, les réponses immunitaires, et les marqueurs diagnostiques	Pathogenèse, rôle des virus, réponses immunitaires, méthodes diagnostiques, et implications thérapeutiques	Le DRESS est une réaction d'hypersensibilité retardée impliquant une activation aberrante des lymphocytes T et une inflammation éosinophilique, déclenchée par des médicaments et exacerbée par la réactivation de virus latents, notamment les Herpes virus. La réactivation virale, en particulier des virus de la famille Herpes (HHV-6, HHV-7, EBV, CMV), joue un rôle crucial dans le déclenchement et l'aggravation des réponses immunitaires dans le DRESS, conduisant à des lésions tissulaires multiorganes. Une dérégulation des réponses immunitaires, incluant une activation anormale des cellules T et une surproduction de cytokines pro-inflammatoires (IL-4, IL-5, IL-13), contribue à la pathogenèse du DRESS. Les biomarqueurs tels que TARC/CCL17, sOX40, et ST2 sont prometteurs pour la détection précoce et la stratification de la sévérité du DRESS. L'identification des réactivations virales est également essentielle pour le diagnostic. Les corticostéroïdes systémiques sont le traitement de première ligne.
--	--	-----	---	--	--	--

Chu, 2023, Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators ⁹ , Taïwan	Décrire la physiopathologie des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments	Oui	Inclusion des études traitant des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments, publiées dans des revues à comité de lecture	Études impliquant des patients atteints de réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments, avec un accent sur les réponses immunitaires, les médiateurs moléculaires et les variantes génétiques	Reconnaissance moléculaire, susceptibilité génétique, médiateurs immunitaires, et implications cliniques	Les réactions d'hypersensibilité retardée sont initiées par la reconnaissance des antigènes médicamenteux par les récepteurs des cellules T (TCR). Quatre modèles sont proposés pour cette reconnaissance : l'hypothèse des haptènes, le concept d'interaction pharmacologique avec les récepteurs immunitaires (p-i), le modèle de répertoire peptidique altéré et le modèle de répertoire TCR altéré. Des variantes génétiques des loci HLA et des enzymes métaboliques des médicaments sont associées aux réactions d'hypersensibilité retardée. Les cellules T cytotoxiques, les cytokines pro-inflammatoires (comme IL-4, IL-5, IL-13) et les chemokines jouent un rôle crucial dans la pathogenèse des réactions d'hypersensibilité retardée. Granulysine, perforine, et granzyme B sont des médiateurs clés des réactions cytotoxiques. La compréhension des mécanismes moléculaires et des médiateurs immunitaires peut améliorer la prévention, le diagnostic et la gestion des réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments.
Hama, 2022, Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/ Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis, ¹⁰ Japon	Décrire les caractéristiques cliniques et la physiopathologie du DRESS/DIHS. Revue générale.	Non	NA	Patients souffrant de DIHS/DRESS.	Caractéristiques cliniques. Rechutes coïncidant avec la réactivation des Herpès virus HHV-6, EBV et CMV. Associations entre les allèles HLA de classe I et la prédisposition au DIHS/DRESS.	Le taux de mortalité pour DIHS/DRESS va jusqu'à 10%, souvent en raison d'une myocardite non reconnue et des complications liées au CMV. Les conséquences à long terme incluent des maladies auto-immunes telles que la thyroïdite. L'identification et l'évitement de toutes les causes médicamenteuses potentielles, en particulier celles introduites dans les 8 semaines précédant le début, sont cruciaux. Les corticostéroïdes systémiques sont le traitement principal. Une surveillance pour la réactivation du CMV est recommandée. Les fortes associations entre les allèles HLA spécifiques et la prédisposition au DIHS/DRESS ouvrent des voies pour la prévention, la stratification des risques et le diagnostic précoce.

Calle, 2022, DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm, ¹¹ , Colombie,	Epidémiologie, physiopathologie, manifestations cliniques et biologiques, diagnostic et traitement du DRESS. Revue générale	Oui	L'article ne fournit pas de détails spécifiques sur les critères de sélection des études	DRESS	Epidémiologie, étiologie, pathologie, manifestations cliniques, manifestations atypiques, diagnostic, histologie, identification du médicament coupable	L'incidence du DRESS est variable, avec des estimations allant de 0,9 à 40 cas pour 100 000 habitants. Le taux de mortalité varie de 1,7 % à 10 %, avec l'hépatite fulminante et la nécrose hépatique étant les principales causes de décès. Les prédispositions génétiques, le métabolisme des médicaments et la réactivation virale (par exemple, HHV-6) sont des composants clés de la physiopathologie du DRESS. Les manifestations cliniques incluent la fièvre, l'œdème facial, l'adénopathie, l'éruption morbilliforme, et l'atteinte d'organes tels que le foie, les reins, les poumons et le cœur. Une histoire clinique approfondie et une biopsie cutanée peuvent aider au diagnostic, les tests épicutanés étant le test de choix pour identifier le médicament causal.
Schunkert, 2021, Skin Resident Memory T Cells May Play Critical Role in Delayed-Type Drug Hypersensitivity Reactions ¹² , Etats-Unis	Étudier le rôle des cellules T résidentes de la mémoire cutanée (TRM) dans les réactions d'hypersensibilité retardée aux médicaments (dtDHR).	Oui	Inclusion des études sur les dtDHR, impliquant des analyses épidémiologiques, histopathologiques et de laboratoire, axées sur les TRM dans les maladies inflammatoires cutanées	Études impliquant des patients atteints de dtDHR, avec un accent sur les TRM dans la peau et leurs rôles dans la pathogenèse des réactions médicamenteuses	Rôles des TRM, mécanismes d'activation des cellules T, implications pour le diagnostic et le traitement des dtDHR.	Les TRM de la peau jouent un rôle clé dans la médiation des réactions d'hypersensibilité retardée, persistant dans les tissus périphériques et contribuant à la surveillance immunitaire et à la réponse rapide en cas de réexposition à l'antigène. Les réactions dtDHR sont déclenchées par la reconnaissance des antigènes médicamenteux par les récepteurs des cellules T (TCR), avec les TRM jouant un rôle central dans l'initiation et la propagation de l'inflammation. Comprendre le rôle des TRM dans les dtDHR peut améliorer les stratégies de diagnostic et de traitement des toxidermies sévères.

Yang, 2021, Genetics of Severe Cutaneous Adverse Reactions ¹³ , Chine	Examiner les facteurs génétiques associés aux réactions cutanées sévères dues aux médicaments (SCARs), incluant le DRESS	Oui	Les études sélectionnées devaient identifier des allèles génétiques associés à des réactions cutanées sévères causées par divers médicaments dans différentes populations	Patients souffrant de réactions cutanées sévères dues aux médicaments	Identification des allèles génétiques spécifiques (par exemple, HLA-B15:02, HLA-B13:01, etc.) associés à des réactions cutanées sévères induites par les médicaments.	HLA : Les antigènes leucocytaires humains (HLA) jouent un rôle clé dans la susceptibilité génétique au DRESS. Par exemple, le HLA-B*58:01 est fortement associé au DRESS induit par l'allopurinol. Des études récentes ont également identifié d'autres variantes génétiques non HLA, impliquées dans le métabolisme et l'élimination des médicaments, comme le variant CYP2C9*3, qui est associé au DRESS induit par la phénytoïne. L'identification des facteurs génétiques de susceptibilité au DRESS permet de mieux comprendre les mécanismes de cette réaction médicamenteuse grave et de mettre en place des stratégies de prévention efficaces. Le dépistage génétique avant la prescription de certains médicaments peut réduire significativement l'incidence du DRESS, améliorant ainsi la sécurité des patients et l'efficacité des traitements.
Cho, 2017, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System ¹⁴ , Taiwan	Cette revue couvre de nombreux aspects du DRESS, y compris les caractéristiques cliniques, les aspects histopathologiques, la physiopathologie, et les médicaments inducteurs. Revue générale.	Non	NA	Patients avec DRESS	Données cliniques, histopathologie, physiopathologie, et traitements,	Présentation histopathologique : la dermite d'interface est la présentation histopathologique la plus courante. Les kératinocytes apoptotiques sont corrélés à la sévérité des lésions hépatiques, rénales et de la maladie dans son ensemble. La spongiose est également fréquemment observée, avec des associations entre sa présence et la sévérité de la maladie. L'atteinte vasculaire est prévalente. Facteurs pathogéniques : Les facteurs génétiques jouent un rôle important, avec des associations entre les polymorphismes génétiques et le risque de développer le DRESS. La réactivation virale, en particulier HHV-6, est une caractéristique importante du syndrome DRESS. Traitements : L'arrêt immédiat des médicaments incriminés est crucial. Les corticostéroïdes systémiques sont largement utilisés comme traitement principal, bien qu'ils puissent être associés à des complications. Les IgIV peuvent être envisagées, bien que leur efficacité soit débattue. D'autres agents immunosuppresseurs, tels que la cyclosporine et le rituximab, ont montré une certaine efficacité, mais davantage d'études sont nécessaires.

2. Diagnostic et évaluation initiale

Tableau 3 : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
--------------------------------	----------	--------------------------------	------------	--------------	----------------------	----------------------------

Blumenthal, 2023, Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms: Clinical phenotypic patterns according to causative drug¹⁵, Etats-Unis	Étudier les différences de manifestations cliniques du DRESS en fonction du médicament responsable	Étude rétrospective Grade D Niveau 3	102 cas de DRESS, dont 69 probables et 33 certains. Répartition par médicament : vancomycine (38), antiépileptiques (19), céphalosporines (15), sulfonamides (15), pénicillines (8), allopurinol (5), AINS (2).	Identification des cas de DRESS, analyse des caractéristiques cliniques et des différences selon le médicament responsable	Latence entre l'initiation du médicament et l'apparition des symptômes, prévalence de la fièvre, éosinophilie, atteinte hépatique, durée d'hospitalisation, besoin de soins intensifs, taux de mortalité.	Les pénicillines et les céphalosporines avaient les latences médianes les plus courtes (12 et 18 jours respectivement), tandis que l'allopurinol avait la latence la plus longue (36 jours). La prévalence la plus élevée de fièvre a été observée avec les sulfonamides (87 %) et la plus basse avec l'allopurinol (40 %). Éosinophilie très fréquente avec la vancomycine (84 %), les bêta-lactamines (83 %) et les antiépileptiques (74 %), mais moins avec les sulfonamides (40 %). Atteinte hépatique: la plus fréquente manifestation organique, observée dans 79 % des cas. Les DRESS induits par les AINS avaient la durée d'hospitalisation la plus courte (6,5 jours), tandis que les cas induits par les céphalosporines avaient la plus longue (30,2 jours). Les cas de DRESS dus aux céphalosporines et à la vancomycine avaient les taux les plus élevés de transfert en soins intensifs et de mortalité.
--	---	---	--	---	--	--

Marcombes, 2023, Retrospective study on the association of human herpesvirus reactivation with severe DRESS: A description of blood and skin reactivations¹⁶, France	Étudier l'association entre la réactivation des herpesvirus et les cas sévères de DRESS, en particulier la réactivation de HHV-6 dans le sang et les lésions cutanées	Étude rétrospective multicentrique Grade D Niveau 4	52 patients atteints de DRESS sévère, avec un âge médian de 62 ans, dont 29 femmes.	Recherche de réactivation virale dans le sang (PCR) et les lésions cutanées (biopsies), avec analyse des biomarqueurs spécifiques du HHV-6 (miR-aU14 et GP82/105).	Sévérité des symptômes (mortalité, hospitalisation en unité de soins intensifs), atteinte viscérale, réactivation virale détectée par PCR sanguine et biopsies cutanées	77% des patients avaient au moins une réactivation virale, 40% en avaient au moins deux. La réactivation de HHV-6 a été démontrée dans 75% des biopsies cutanées et précédait souvent la positivité de la PCR sanguine. 65% des patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques, 8% des antiviraux, 10% des IgIV et 4% de la cyclosporine. L'étude confirme le taux élevé de réactivation du HHV-6 dans les cas sévères de DRESS et montre que la réactivation peut commencer dans la peau avant d'être détectée dans le sang. La détection précoce de miR-aU14 dans les biopsies cutanées pourrait être un outil diagnostique utile pour la réactivation du HHV-6. Ces résultats renforcent l'importance de la surveillance des réactivations virales dans le DRESS sévère et suggèrent que des traitements antiviraux pourraient être bénéfiques.
Lee, 2022, Skin manifestations and clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective multicentre study of 125 patients¹⁷, Corée du Sud	Décrire les manifestations cutanées du DRESS et analyser leur association avec les caractéristiques démographiques et les manifestations cliniques extra-cutanées.	Étude rétrospective multicentrique Grade D Niveau 3	125 Patients avec un DRESS dans trois instituts médicaux	Analyse des manifestations cutanées, comorbidités, antécédents médicamenteux, et caractéristiques cliniques via des photographies cliniques et des descriptions sur les dossiers médicaux.	Manifestations Cutanées : Types de lésions cutanées. Caractéristiques Cliniques Score RegiSCAR : Utilisé pour valider la gravité et la probabilité du DRESS.	Éruption cutanée étendue (>50% de la surface corporelle) observée chez 97.6% des patients; œdème facial chez 53.6%, maculopapules polymorphes (84.8%), formes exfoliatives (47.2%), urticariennes (45.6%) et purpuriques (31.2%). 8% de mortalité dans les 6 mois suivant l'apparition du DRESS; 10.4% de rechutes; 4 patients ont développé des maladies auto-immunes. Cette étude souligne la diversité des manifestations cutanées du DRESS et leur variation selon les médicaments responsables, mettant en avant la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une intervention rapide pour améliorer le pronostic.

Chaabane, 2022, DRESS characteristics according to the causative medication ¹⁸ , Tunisie	Etudier les particularités du syndrome et analyser la variation de la présentation du DRESS selon les médicaments responsables.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	15 Patients ayant un DRESS et notifiés dans la base de données de pharmacovigilance de l'Hôpital Universitaire de Monastir	Analyse des caractéristiques cliniques, chronologiques et des tests cutanés des patients atteints de DRESS en relation avec les médicaments responsables.	Types de médicaments responsables Présence de lymphadénopathie Atteinte rénale Résultats des tests cutanés Taux d'éosinophilie Temps de récupération Score RegiSCAR	Les anticonvulsivants ont été responsables de 27% des cas, allopurinol de 26.3%, et les antibiotiques de 24%. Les anticonvulsivants étaient associés à une lymphadénopathie plus fréquente, une atteinte rénale rare et légère, et des tests cutanés positifs plus fréquents. Le groupe allopurinol était lié à des patients plus âgés avec une incidence plus faible de lymphadénopathie et de lésions rénales. Les antibiotiques étaient associés à un taux d'éosinophilie plus bas, un temps de récupération plus court, et un score RegiSCAR plus bas. L'analyse multivariée a montré un lien entre allopurinol et une atteinte rénale sévère, les antibiotiques avec une période de latence plus courte et un score RegiSCAR bas, et les anticonvulsivants avec une forte propension à des tests cutanés positifs.
Takei, 2022, Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series ¹⁹ , Japon	Décrire l'association entre la sévérité de la maladie et les manifestations cliniques, notamment les éruptions cutanées et la présence de purpura dans le DRESS.	Étude de cas rétrospective Grade D Niveau 4	49 patients (27 hommes et 22 femmes) atteints de DIHS/DRESS.	Étude observationnelle	La sévérité de la maladie, évaluée par le score de sévérité DIHS/DRESS, et les manifestations cutanées, y compris la présence et l'étendue du purpura sur les jambes	Les patients sévères présentaient un taux de mortalité plus élevé (19%) par rapport aux patients modérés (10%). La réactivation du CMV a été observée chez 0%, 44%, et 26% des cas légers, modérés et sévères, respectivement. Le purpura des jambes était plus fréquent chez les patients sévères (69%) comparativement aux cas légers (46%) et modérés (55%). L'étendue du purpura sur les jambes était modérément corrélée avec la sévérité de la maladie ($r = 0.45$; $P = 0.024$). L'extravasation des érythrocytes était plus courante dans les cas sévères, soulignant l'importance des résultats histopathologiques pour évaluer la sévérité de DIHS/DRESS.

Momen, 2021, Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Facial edema aligns to the severe phenotype ²⁰ , Royaume-Uni	Déterminer s'il existe des caractéristiques cutanées permettant de discriminer la forme mineure (DRESS mineur) et la forme sévère (DRESS majeur) du DRESS	Étude observationnelle prospective Grade D Niveau 3	45 patients adultes hospitalisés avec un DRESS	Aucun traitement ou intervention spécifique. Observation et enregistrement des caractéristiques cliniques et histologiques.	Différences cliniques et histologiques entre DRESS mineur et DRESS majeur	19 patients avaient un score RegiSCAR de 3 ou moins (DRESS mineur) et 26 avaient un score de 4 ou plus (DRESS majeur). Les différences significatives comprenaient une période de latence plus longue, une fièvre supérieure à 38,5°C, et une réaction durant plus de 15 jours dans le groupe DRESS majeur. L'œdème facial était la seule caractéristique cutanée discriminante entre les formes mineures et les formes majeures.
Soria, 2020, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study ²¹ , France	Évaluer le délai d'apparition du DRESS après exposition à des médicaments et identifier les médicaments responsables	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	41 patients adultes hospitalisés pour un DRESS, dont 14 dans le groupe à délai court (<15 jours) et 27 dans le groupe à délai long	Arrêt des médicaments suspects, traitement avec des corticoïdes topiques et systémiques selon les cas.	Délai d'apparition des symptômes, identification des médicaments responsables, caractéristiques cliniques et biologiques des patients.	La durée moyenne de l'apparition du DRESS était de 7,3 jours dans le groupe à délai court et de 29,4 jours dans le groupe à délai long. Les principaux médicaments responsables dans le groupe à délai court étaient les antibiotiques et les produits de contraste iodés, tandis que les anticonvulsivants et l'allopurinol étaient principalement impliqués dans le groupe à délai long. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en termes de caractéristiques démographiques, cliniques ou biologiques, à l'exception de la lymphadénopathie plus fréquente dans le groupe à délai long. Le DRESS peut survenir dans un délai de moins de 15 jours après l'exposition à certains médicaments, ce qui remet en question l'exclusion de ce diagnostic basé uniquement sur un délai d'apparition court. La reconnaissance de cette variabilité temporelle est cruciale pour un diagnostic précoce et une gestion appropriée du DRESS

Sim, 2019, Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome²², Corée du Sud	Rechercher si les manifestations cliniques du syndrome DRESS diffèrent en fonction des médicaments responsables.	Étude rétrospective Grade D Niveau 3	123 patients atteints de DRESS probable ou confirmé basées sur les critères RegiSCAR	Arrêt des médicaments responsables, traitement par corticostéroïdes systémiques, immunoglobulines intraveineuses ou cyclosporine selon la gravité des cas	Manifestations cliniques telles que l'hépatite, la dysfonction rénale, la lymphadénopathie, les lymphocytes atypiques, la durée d'hospitalisation, et la durée du traitement. L'évaluation a inclus la fréquence des symptômes, la période de latence et la gravité clinique.	Les manifestations cliniques varient selon les médicaments responsables. Les fréquences de l'hépatite ($P < 0,01$), de la dysfonction rénale ($P < 0,0001$), de la lymphadénopathie ($P < 0,01$) et des lymphocytes atypiques ($P < 0,01$) différaient selon les médicaments responsables. La période de latence était plus courte pour la vancomycine et les céphalosporines ($P < 0,0001$). La durée d'hospitalisation et de traitement variait également en fonction des médicaments, étant plus longue pour la vancomycine et les médicaments antituberculeux ($P < 0,01$ et $P < 0,05$ respectivement).
Mizukawa, 2019, Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease²³, Japon	Établir un système de score pour DiHS/DRESS pouvant être utilisé pour surveiller la gravité, prédire le pronostic et stratifier le risque de développer une maladie à CMV et des complications.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	55 patients (22 hommes, 33 femmes) admis pour DiHS/DRESS entre 1998 et 2016	Arrêt des médicaments responsables et traitement par corticostéroïdes systémiques. Les scores de gravité ont été déterminés à l'aide de paramètres cliniques et biologiques, évalués aux stades précoces (jours 0-3) et tardifs (2-4 semaines après la présentation initiale).	Scores de gravité, réactivation du CMV, développement de complications (maladies CMV et non-CMV), durée de l'hospitalisation, doses totales de corticostéroïdes utilisées.	Les scores précoces et tardifs ≥ 4 étaient associés au développement ultérieur de maladies CMV et de complications. Aucun patient avec un score < 4 n'a développé de complications graves. Les patients avec réactivation du CMV ont présenté une durée d'hospitalisation plus longue et un besoin accru de corticostéroïdes. Les scores de gravité ont permis de prédire efficacement le risque de réactivation du CMV et de complications.

Allouchery, 2018, Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series ²⁴ , France	Décrire les caractéristiques du DRESS associé aux médicaments antituberculeux et identifier les médicaments les plus susceptibles d'être impliqués.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	67 cas de DRESS associés aux médicaments antituberculeux, incluant 40 femmes et 27 hommes avec un âge médian de 61 ans	Analyse des cas signalés de DRESS, y compris les caractéristiques cliniques, les médicaments suspectés, les résultats des tests cutanés et l'évolution des patients	Caractéristiques cliniques, organes impliqués, résultats des tests cutanés, temps de résolution, et issue des patients	La majorité des patients présentaient une éruption cutanée (97 %), de la fièvre (91 %), et une éosinophilie (94 %). Les organes les plus fréquemment touchés étaient le foie (68,7 %), les reins (38,8 %), et la moelle osseuse (22,4 %). La rifampicine (60 cas) et l'isoniazide (32 cas) étaient les médicaments les plus fréquemment impliqués. Les médicaments antituberculeux étaient les seuls suspects dans 20 cas. Réalisés chez 11 patients, les tests étaient positifs dans 8 cas, principalement pour l'isoniazide et l'éthambutol. La guérison a duré plus de 30 jours dans 33,8 % des cas. Cinq patients sont décédés. La réintroduction des antituberculeux a entraîné une récurrence dans 7 des 13 cas (53,8 %).
Kardaun, 2013, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study ²⁵ , Internationale	Analyser le spectre des signes et symptômes du DRESS et la distribution des médicaments responsables dans une large série multicentrique	Étude prospective observationnelle Grade B Niveau 3	117 patients avec DRESS probable ou certain, recrutés à travers plusieurs centres hospitaliers en Europe et en Asie.	Arrêt des médicaments suspects et traitement de support, y compris l'utilisation de corticostéroïdes systémiques dans certains cas. Suivi clinique et biologique.	Signes cliniques (éruption cutanée, fièvre, lymphadénopathie, atteinte viscérale), anomalies biologiques (éosinophilie, leucocytose, lymphocytose), identification des médicaments responsables, mortalité, durée de l'hospitalisation	Les principales caractéristiques cliniques incluent l'éosinophilie (95%), l'atteinte viscérale (91%), la fièvre élevée (90%), les lymphocytes atypiques (67%), l'atteinte muqueuse légère (56%) et la lymphadénopathie (54%). Les médicaments responsables étaient principalement les antiépileptiques (35%), l'allopurinol (18%), les sulfamides antimicrobiens et la dapsone (12%) et d'autres antibiotiques (11%). Le délai médian de survenue était de 22 jours.

Bouvresse, 2012, Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist ²⁶ , France	Évaluer la prévalence des cas de chevauchement entre les réactions cutanées sévères aux médicaments (SCARs), incluant la nécrolyse épidermique toxique (NET), le syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), et la pustulose exanthématique aiguë généralisée (AGEP).	Étude rétrospective Grade D Niveau 3	216 patients hospitalisés avec un diagnostic de sortie de AGEP (n=45), DRESS (n=47), SJS-TEN (n=80) ou "drug rash" (n=44).	Analyse rétrospective des dossiers médicaux, incluant les données cliniques et les résultats de biopsies cutanées.	Prévalence des cas de chevauchement entre AGEP, DRESS et SJS-TEN, caractéristiques cliniques et biologiques des patients, validité des diagnostics de sortie.	Parmi les 216 cas analysés, 45 (21%) avaient au moins deux diagnostics possibles. 35 cas avaient un diagnostic prédominant (définitif ou probable), 7 avaient plusieurs diagnostics possibles, et 3 cas (2,1%) étaient des chevauchements confirmés entre AGEP et DRESS ou entre SJS-TEN et DRESS.
<u>Atteintes viscérales</u>						

Medina-Cáliz, 2024, Characterization of drug-induced liver injury associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in two prospective DILI registries²⁷, Espagne	Caractéristiques des atteintes hépatiques induites par les médicaments (DILI) avec DRESS (DILIDRESS)	Etude cas-témoins Grade C Niveau 3	53 cas de DILIDRESS Et 881 DILI	Suivi clinique	Suivi des lésions hépatiques	La plupart des patients atteints de DILI-DRESS présentaient des lésions hépatiques modérées, 13% ont développé des lésions sévères, et un patient (antituberculeux) a évolué vers une insuffisance hépatique aiguë et est décédé. Les médicaments les plus fréquents étaient la carbamazépine (13 %), les antituberculeux (13 %), l'amoxicilline-clavulanate (11 %), l'allopurinol et la lamotrigine (7,6 % chacun). Parmi tous les cas DILI dus à l'allopurinol et à la lamotrigine, 67 % présentaient un phénotype DILI-DRESS. Des taux de bilirubine totale plus élevés (odds ratio [OR] 1,23 ; IC 95 % 1,04-1,45) et l'absence d'éosinophilie (OR 8,77 ; IC à 95 % 1,11-69,20) ont augmenté le risque de développer une lésion grave mortelle chez les patients DILI-DRESS. Les patients atteints de DILI-DRESS présentent plus souvent une cholestase/atteinte mixte au diagnostic, les antiépileptiques étant la classe de médicaments la plus souvent en cause. La plupart des cas de lamotrigine et d'allopurinol présentent ce phénotype. Des taux de TBL plus élevés et l'absence d'éosinophilie au moment de la reconnaissance de la DILI sont des marqueurs péjoratifs.
---	---	---	--	-----------------------	-------------------------------------	--

Lin, 2015, Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases²⁸, Taiwan	Décrire les caractéristiques des atteintes hépatiques de DRESS	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	72 DRESS avec atteinte hépatique issus de la base de données Taiwanaise entre 2000 et 2013. Atteinte hépatique définie à l'admission, par enzymes >2 fois la normale. Classification internationale des atteintes hépatiques : ratio $R = (\text{taux d'ALAT/valeur sup de sa normale}) / (\text{valeur PAlc/valeur sup de sa normale})$ Profil hépatocellulaire si $R > 5$, cholestatique si $R < 2$, mixte si R entre 2 et 5. Valeurs extrêmes si > 10 fois la normale.	Suivi clinique. Corrélation entre atteinte hépatique et histologie cutanée (dyskératose, vasculite/extravasation de globules rouges, infiltrat éosinophilique et dermite d'interface	Suivi clinique	Age moyen 48 ans, médicament identifié dans 88% des cas. Les trois plus fréquents : anti-épileptiques, allopurinol, sulfamides. Fièvre 79%, lymphocytes atypiques 68%, éosino 58%. Fréquence atteinte hépatique 86%. L'atteinte hépatique a précédé l'atteinte cutanée dans 10% des cas. Plus souvent de lymphocytes atypiques si atteinte hépatique. Atteinte cholestatique 37%, mixte 27% , hépatocellulaire 19% (avec ici patients significativement plus jeunes). Un certain nombre de patients switchent d'un pattern à l'autre en cours d'évolution (hépatocellulaire → cholestatique). Histologiquement plus de dermite d'interface dans les cas cholestatiques. Différence de profil selon le médicament déclenchant : allopurinol = atteinte souvent cholestatique ; anti-épileptiques = atteinte quasi jamais cholestatique. Aucun patient décédé ni de besoin de transplantation hépatique (1.3% à 9.6% dans la littérature). Aucun patient ayant reçu de la N-acetyl-cystéine. Pas de différence de dose de corticothérapie selon le type d'atteinte hépatique. Pas d'analyse des répliquations virales dans cette étude.
Messagier, 2020, DRESS avec pustulose et atteinte cardiaque²⁹, France	Rapporter un cas de DRESS original par sa présentation clinique, incluant une éruption pustuleuse et une atteinte cardiaque	Étude de cas clinique Grade D Niveau 4	Un patient masculin de 52 ans, traité pour un rhumatisme inflammatoire.	Arrêt des médicaments (méthotrexate, célécoxib, amoxicilline), administration de corticothérapie générale intraveineuse.	Évolution clinique des symptômes cutanés et systémiques, réponse à la corticothérapie, normalisation des paramètres biologiques et récupération de la fonction cardiaque.	Ce cas est original en raison de sa présentation pustuleuse et de l'atteinte cardiaque associée. L'implication causale du virus EBV est suspectée en association avec l'amoxicilline, bien que l'implication directe de ce dernier soit discutable. Le cas illustre l'importance de considérer les réactivations virales dans le DRESS et la nécessité d'un diagnostic différentiel minutieux.

Intarasupht, 2018, Prevalence, risk factors, and mortality outcome in the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms patients with cardiac involvement ³⁰ , Thaïlande	Déterminer la prévalence, les facteurs de risque et les résultats de mortalité chez les patients atteints de DRESS avec atteinte cardiaque (CiDs)	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	41 patients avec DRESS probable ou confirmé selon les critères de RegiSCAR	Arrêt des médicaments responsables, soins de support et traitement par corticostéroïdes systémiques équivalent à 1 mg/kg de prednisolone. Les patients avec atteinte cardiaque ont été admis en soins intensifs.	Prévalence de l'atteinte cardiaque, facteurs de risque pour CiDs, taux de mortalité à 30 et 90 jours.	L'atteinte cardiaque a été trouvée chez 8 des 41 patients (19,5%). Les patients avec atteinte cardiaque présentaient des niveaux d'hémoglobine et d'albumine significativement plus bas. Le taux de mortalité à 30 jours était de 37,5% chez les patients avec CiDs contre 6,1% chez ceux sans CiDs (P = 0,02), et à 90 jours, il était de 50% contre 6,1% (P = 0,002). Les médicaments responsables les plus courants étaient les antibiotiques et les antiépileptiques. Une évaluation cardiaque approfondie est recommandée pour tous les patients avec un score RegiSCAR ≥4. Les patients avec niveaux bas d'hémoglobine et d'albumine présentent un risque plus élevé de complications cardiaques.
Ichai, 2017, Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors ³¹ , France	Décrire les caractéristiques des patients atteints de lésions hépatiques aiguës (sALI) ou d'insuffisance hépatique aiguë (ALF) liées au DRESS, évaluer l'apport diagnostique des lésions histologiques hépatiques et identifier les facteurs pronostiques de mauvais résultats	Etude de cas Grade D Niveau 4	16 patients atteints de sALI ou ALF liés au DRESS.	Gestion des patients en unité de soins intensifs avec un protocole standardisé, administration de N-acétylcystéine (NAC), arrêt des médicaments incriminés et du paracétamol, et transplantation hépatique d'urgence pour les patients avec ALF	Amélioration clinique spontanée, transplantation hépatique d'urgence, décès, récurrence du DRESS après transplantation. Les variables dynamiques de la fonction hépatique et les résultats histologiques hépatiques étaient également évalués	11 femmes et 5 hommes avec une moyenne d'âge de 39 ± 17,2 ans. Les médicaments incriminés comprenaient les antituberculeux, la carbamazépine, l'allopurinol, le raltégravir, les β-lactamines et d'autres. 9 patients ont reçu une corticothérapie systémique. 5 patients ont été transplantés et 2 sont décédés. La survie globale sans transplantation était de 56% et la survie après transplantation de 60%. Les taux de facteur V inférieurs à 40% au jour 0 et de 40% ou plus à l'admission mais diminuant au jour 2 étaient associés à un mauvais pronostic. La récurrence du DRESS a été observée chez 3 des 5 patients transplantés.

Kimmoun, 2013, Shock State: An Unrecognized and Underestimated Presentation of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms³², France	Décrire les caractéristiques cliniques et l'évolution des patients atteints de DRESS admis en unité de soins intensifs (ICU) en état de choc	Étude rétrospective Grade C Niveau 3	21 patients atteints de DRESS hospitalisés en soins intensifs	Les patients en soins intensifs avec un support hémodynamique par vasopresseurs, ventilation mécanique si nécessaire, traitement par corticostéroïdes, et, dans certains cas, par IgIV et antiviraux	Amélioration clinique, mortalité, durée du séjour en soins intensifs, nécessité de ventilation mécanique, fonction hémodynamique et résultats biologiques	Sur les 21 patients, 16 présentaient un état de choc nécessitant des vasopresseurs. La fraction d'éjection mesurée par échocardiographie était réduite chez les patients en choc ($47\% \pm 13\%$) par rapport aux non-choc ($67\% \pm 15\%$). La ventilation mécanique était nécessaire dans 13 cas, l'insuffisance hépatique dans 11 cas, l'insuffisance rénale aiguë dans 18 cas, et une acidose lactique dans 12 cas. La mortalité globale était de 47%, avec une mortalité de 56% chez les patients en état de choc contre 16% chez les non-choc. Les patients en état de choc avaient un séjour plus long en soins intensifs (15 jours contre 5 jours).
Eshki, 2009, Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms³³, France	Analyser rétrospectivement les cas sévères de DRESS en France sur une période de douze ans pour identifier les facteurs impliqués dans la sévérité du syndrome et proposer des critères de suivi et de traitement	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	15 patients (10 femmes et 5 hommes) avec un âge moyen de 39 ans	Administration de traitements, principalement des glucocorticoïdes, avec quelques cas recevant des IgIV et un cas nécessitant une transplantation hépatique. PCR pour la détection de la réactivation du HHV-6 dans le sang et les viscères.	Sévérité des manifestations systémiques, réactivation du HHV6	Les médicaments responsables incluaient l'allopurinol, la minocycline, les anticonvulsivants, les sulfamides et les antibiotiques. Allopurinol et la minocycline étaient plus fréquemment associés aux cas sévères. La réactivation du HHV6 a été confirmée chez 6 des 7 patients. Les manifestations responsables de l'admission en réanimation ou du décès étaient variées et multiples, incluant pneumonite, hépatite, insuffisance rénale, encéphalite, syndrome hémophagocytaire, et défaillance multiviscérale.

Masaki, 2003, Human Herpes Virus 6 Encephalitis in Allopurinol-induced Hypersensitivity Syndrome ³⁴ , Japon	Décrire un cas d'encéphalite à virus de l'herpès humain 6 (HHV6) dans le cadre d'un syndrome d'hypersensibilité induit par l'allopurinol.	Rapport de cas clinique Grade D Niveau 4	Un patient masculin de 51 ans, traité pour la goutte et l'hypertension, développant une éruption érythémateuse généralisée et une encéphalite après traitement par allopurinol	Arrêt de l'allopurinol et traitement par prednisolone, acyclovir, fosfomycine et immunoglobulines. Évaluation des réactivations virales par PCR et sérologie	Amélioration clinique des symptômes cutanés et neurologiques, détection de l'ADN du HHV6 dans le sang et le liquide céphalo-rachidien (LCR), augmentation des titres d'anticorps anti-HHV6.	Le patient a développé une éruption cutanée érythémateuse généralisée et des signes neurologiques graves après réduction de la dose de prednisolone. La PCR a révélé la présence d'ADN du HHV6 dans le sang et le LCR. Les titres d'anticorps anti-HHV6 ont augmenté au cours de la maladie. Les symptômes neurologiques se sont progressivement améliorés sans séquelles après l'augmentation de la dose de prednisolone et l'administration d'immunoglobulines.
--	---	--	--	--	---	---

Tableau 4 : Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, Référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères D'évaluation	Résultats et signification
--------------------------------	----------	---	----------------------------------	--	-----------------------	----------------------------

Stirton, 2022, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)—Readdressing the DRESS. Biomedicines³⁵, Canada	Revue exhaustive sur le DRESS, y compris la pathogénie, les caractéristiques cliniques, les méthodes de diagnostic, les tests confirmatoires et les traitements	Oui	Inclusion des études pertinentes publiées entre janvier 1950 et mars 2022 sur le DRESS.	Études impliquant des patients atteints de DRESS, avec un accent sur les interactions entre les médicaments, les virus et le système immunitaire	Caractéristiques cliniques, mécanismes physiopathologiques, méthodes de diagnostic et stratégies de traitement.	Le DRESS est une réaction idiosyncratique médiée par les cellules T, impliquant une interaction complexe entre l'exposition aux médicaments, la prédisposition génétique, et la réactivation virale. Les mécanismes immunitaires et la réactivation des virus, notamment HHV6, jouent un rôle clé. Présentation hétérogène avec une éruption cutanée, de la fièvre, un œdème facial, une lymphadénopathie, des anomalies hématologiques, et une atteinte viscérale. Utilisation des critères de DiHS (groupe de consensus japonais) et du score RegiSCAR pour diagnostiquer le DRESS. Les tests in vitro (LTT et ELISpot) et in vivo (tests cutanés) peuvent aider à identifier le médicament responsable. Arrêt immédiat du médicament incriminé, soins de support, corticostéroïdes systémiques couramment utilisés, avec autres immunomodulateurs pour les cas réfractaires.
Sharifzadeh, 2021, Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review³⁶, Iran	Résumer les cas de DRESS induits par des antibiotiques en se concentrant sur les caractéristiques du DRESS induit par chaque groupe d'antibiotiques.	Oui	Inclusion des rapports de cas avec un diagnostic certain ou probable de DRESS basé sur les critères RegiSCAR	Patients présentant un DRESS induit par des antibiotiques	Caractéristiques cliniques, période de latence, éosinophilie, atteinte des organes, évolution des patients	Éruption cutanée généralisée, fièvre, lymphadénopathie, atteinte des organes internes (principalement le foie et les reins), et anomalies hématologiques (leucocytose avec hyperéosinophilie). 33 cas avaient une réactivation du virus HHV6. La période moyenne de latence était de 29 jours. L'atteinte hépatique était la plus fréquente, suivie de l'atteinte rénale. 16 décès ont été signalés, principalement dus à une hépatite fulminante ou à une défaillance respiratoire. La plupart des cas étaient liés aux médicaments antituberculeux, à la vancomycine et aux sulfonamides.

Bommersbach, 2016, Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review ³⁷ , Etats-Unis	Revue systématique des DRESS induits par des médicaments psychotropes et apporter aux psychiatres des recommandations pour la gestion de la maladie	Oui	Inclusion des articles publiés en anglais de 1996 à 2015, avec des termes de recherche spécifiques liés aux médicaments psychotropes et au DRESS	Patients traités avec des médicaments psychotropes qui ont développé un syndrome DRESS	Fréquence et caractéristiques des cas de DRESS, temps de latence, symptômes cliniques, traitement administré (retrait du médicament, corticothérapie, traitements immunosuppresseurs), et résultats des patients	1072 cas de DRESS induits par des médicaments psychotropes ont été identifiés, avec une latence moyenne de 24.3 jours après l'initiation du traitement. Éruption maculopapuleuse, élévation des enzymes hépatiques, lymphadénopathie, œdème facial et éosinophilie. Le traitement de première ligne comprend le retrait immédiat du médicament en cause et l'administration de corticostéroïdes. En cas de résistance aux corticostéroïdes, des traitements tels que les IgIV, le cyclophosphamide et la cyclosporine ont été utilisés avec succès. Les taux de mortalité varient entre 10 % et 20 %, avec des cas graves nécessitant une hospitalisation et une prise en charge intensive. Les recommandations incluent la gestion des maladies psychiatriques comorbides par l'évitement strict du médicament en cause et la recherche d'alternatives.
<u>Atteintes viscérales</u>						

Dagnon da Silva, 2023, Renal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review of 71 Cases³⁸, Brésil	Revue systématique des atteintes rénales de DRESS	Oui	Inclusion des cas de DRESS avec atteinte rénale publiés entre janvier 2002 et décembre 2022. Utilisation de critères de score RegiSCAR pour déterminer les cas probables et certains de DRESS	71 cas de DRESS avec atteinte rénale, incluant des adultes et des enfants	Présence d'anomalies des marqueurs rénaux dans le sang ou l'urine, telles que l'augmentation de la créatinine sérique, la diminution du taux de filtration glomérulaire, l'oligurie, l'hématurie, et la protéinurie	67 adultes (94,4 %) et 4 enfants (5,6 %), avec une légère prédominance masculine (56 %). Insuffisance rénale aiguë dans 96 % des cas, protéinurie isolée ou hématurie dans 4 % des cas. Les antibiotiques (34 %), les inhibiteurs de la xanthine oxydase (15 %), et les anticonvulsivants (11 %) étaient les médicaments les plus couramment associés à l'atteinte rénale dans le DRESS. La vancomycine était le médicament le plus souvent incriminé parmi les antibiotiques (68 %). La mortalité globale du DRESS dans cette cohorte était de 13 %, avec une mortalité plus élevée chez les femmes. Aucun lien statistiquement significatif entre la classe de médicaments, la période de latence, ou la maladie rénale chronique préexistante et la mortalité.
Perazella, 2022, Drug-Induced Acute Kidney Injury³⁹, Etats Unis	Examiner les mécanismes et la pathophysiologie des lésions rénales aiguës (AKI) induites par les médicaments et fournir des recommandations pour la prévention et le traitement.	Non	NA	Patients hospitalisés, y compris ceux en soins intensifs, avec un accent sur les lésions tubulo-interstitielles aiguës causées par divers médicaments.	Incidence de l'AKI, présence de cristaux médicamenteux dans les sédiments urinaires, biopsies rénales montrant des cristaux et des inflammations.	Les lésions rénales aiguës (AKI) induites par les médicaments se développent principalement par trois mécanismes : l'atteinte tubulaire aiguë directe, la néphrite interstitielle aiguë induite par les médicaments et la néphropathie cristalline.

Radovanovic, 2022, Heart in DRESS: Cardiac Manifestations, Treatment and Outcome of Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Systematic Review ⁴⁰ , Etats-Unis	Revue systématique des atteintes cardiaques du DRESS	Oui	Inclusion des cas de DRESS avec manifestations cardiaques publiés jusqu'en février 2021	42 cas de DRESS avec atteinte cardiaque provenant de 36 rapports de cas individuels et 3 séries de cas	Manifestations cliniques cardiaques, résultats des tests diagnostiques (ECG, biomarqueurs cardiaques, échocardiographies, IRM cardiaques), traitement administré et résultats des patients	Dyspnée (55 %), choc cardiogénique (43 %), douleurs thoraciques (38 %) et tachycardie (33 %) étaient les symptômes cardiaques les plus fréquents. ECG anormal dans 71,4 % des cas, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche dans 45 % des cas. Tous les patients ont reçu des corticostéroïdes systémiques. Les non-répondeurs ont souvent reçu des traitements immunosuppresseurs supplémentaires comme les IgIV, la cyclosporine et le mycophénolate. La mortalité globale était de 45,2 %. Les facteurs associés à la mortalité incluaient un âge avancé (>65 ans) et une courte période de latence entre l'exposition au médicament et le début des symptômes de DRESS (< 15 jours).
Jevtic, 2021, Less known gastrointestinal manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A systematic review of the literature ⁴¹ , Etats Unis	Décrire les données sur les manifestations gastro-intestinales du DRESS	Oui	Inclus des rapports de cas et des séries de cas de la base de données PubMed/Medline impliquant des manifestations gastro-intestinales dans le DRESS. Seuls les cas probables et certains selon le score RegiSCAR ont été inclus	Patients atteints de DRESS présentant des manifestations gastro-intestinales telles qu'une œsophagite, une gastrite, une entérite, une colite, une pancréatite et un diabète sucré.	Évaluation basée sur les caractéristiques démographiques, les comorbidités, les caractéristiques cliniques des manifestations digestives, l'endoscopie et la biopsie gastro-intestinale, la biopsie cutanée, la présence d'infection/activation virale, le traitement et l'évolution.	Les manifestations gastro-intestinales du DRESS sont moins courantes mais associées à des complications graves et à des issues défavorables. Le foie est l'organe le plus souvent impliqué, mais la revue a mis en évidence l'implication de l'œsophage, de l'estomac, des intestins et du pancréas. Ces manifestations peuvent entraîner une augmentation de la mortalité et nécessitent une prise en charge avec des immunosuppresseurs, de préférence administrés par voie parentérale en raison des problèmes d'absorption avec les voies orales

Taweeseedt, 2019, Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review⁴², Etats-Unis	Revue systématique des atteintes pulmonaires de DRESS	Oui	Inclusion des cas de DRESS avec atteinte pulmonaire, définis par un score RegiSCAR de 6 ou plus	22 cas de DRESS avec atteinte pulmonaire	Présence de symptômes pulmonaires (toux, dyspnée, pleurésie), résultats des radiographies thoraciques (infiltrats interstitiels, syndrome de détresse respiratoire aiguë, épanchement pleural, nodules pulmonaires), diagnostic différentiel, traitement administré et évolution	Les symptômes pulmonaires les plus fréquents étaient la dyspnée (81%) et la toux sèche (19%). Les manifestations radiologiques les plus courantes étaient les infiltrats interstitiels (50%) et le syndrome de détresse respiratoire aiguë (31%). Initialement, 45% des cas étaient diagnostiqués à tort comme une pneumonie et traités avec des antibiotiques empiriques. Traitement par des corticostéroïdes (81%). Trois patients ont également reçu des IgIV. Tous les patients ont survécu, montrant l'importance d'un diagnostic rapide et d'un traitement agressif. Une période de latence de moins de 30 jours et un âge de moins de 60 ans étaient associés au développement d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë.
---	--	------------	--	---	---	---

3. Prise en charge au stade aigu

Tableau 6 Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Ingen-Housz-Oro, 2024, Topical versus oral corticosteroids in moderate drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A multicenter randomized clinical trial ⁴³ , France	Démontrer la non-infériorité des corticostéroïdes topiques (TCS) par rapport aux corticostéroïdes systémiques (SCS) pour le contrôle des atteintes viscérales dans le DRESS modéré, et la supériorité des TCS pour la rémission des atteintes cutanées.	Essai clinique randomisé multicentrique Grade A Niveau 1	52 patients avec un DRESS modéré ont été randomisés (26 dans chaque groupe, l'un recevant du clobétasol propionate (TCS) et l'autre de la prednisone orale (SCS).)	Groupe TCS : Clobétasol propionate à 30 g/jour pendant 30 jours, suivi d'une diminution progressive sur 5 mois. Groupe SCS : Prednisone orale à 0,5 mg/kg/jour pendant 30 jours, suivi d'une diminution progressive sur 6 mois. Borne inférieure de l'intervalle de confiance à -20%.	Taux de patients avec atteinte viscérale résolue à 30 jours et guérison complète des atteintes cutanées à 30 jours. Évaluation de la gravité des atteintes cutanées sur une échelle de 0 à 15.	À 30 jours, 53.8% des patients du groupe TCS avaient une rémission des atteintes viscérales contre 72.0% dans le groupe SCS (différence -18.2% 97.5% CI [-43.7; 11.5]. À 30 jours, 57.7% des patients du groupe TCS avaient une guérison complète des atteintes cutanées contre 68.0% dans le groupe SCS (différence -10.3%, 97.5% CI [-37.0; 18.8]. La différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. 6 patients du groupe TCS ont évolué vers un DRESS grave et ont été switchés avec succès vers des SCS. Conclusion : TCS ou SCS peuvent être proposés dans le DRESS modéré. Si TCS, surveillance rapprochée et switch vers SCS si aggravation. Limites : L'essai a été arrêté prématurément en raison d'un recrutement insuffisant (52 patients inclus sur les 112 initialement prévus), ce qui a limité la puissance statistique pour démontrer la non-infériorité ou la supériorité des traitements.

Ben Said, 2024, The usefulness of omalizumab in low response to corticosteroids DRESS syndrome: A case series ⁴⁴ , France	Évaluer l'efficacité de l'omalizumab (OMZ) chez les patients atteints de syndrome DRESS ayant une faible réponse aux corticostéroïdes (CS)	Etude de cas Grade D Niveau 4	14 patients atteints de DRESS avec une faible réponse aux corticostéroïdes, traités par OMZ	Administration de 300 mg d'OMZ toutes les 2 semaines pendant 6 semaines, en complément des corticostéroïdes. Tous les patients ont également reçu des antihistaminiques ou des corticostéroïdes topiques.	Réduction des symptômes du DRESS, possibilité de diminution des doses de corticostéroïdes, analyse histologique des biopsies cutanées, niveaux de cytokines mesurés pendant les poussées de la maladie.	Tous les patients ont eu une réduction significative des symptômes cutanés et systémiques sous OMZ. Le sevrage des corticostéroïdes a été possible chez tous les patients dans le mois suivant le début du traitement par OMZ. Les biopsies cutanées ont révélé une infiltration mastocytaire dans 5 cas, suggérant un rôle potentiel des mastocytes dans la pathophysiologie du DRESS. Des niveaux élevés de cytokines TH2 (TARC et IL-5) ont été observés, suggérant que l'activation de la voie TH2 n'est pas contrôlée efficacement par les corticostéroïdes seuls.
--	--	-------------------------------------	---	---	---	--

Lian, 2023, Systemic Versus Topical Corticosteroids in the Treatment of DRESS: A Retrospective Cohort Study Followed by a Meta-Analysis ⁴⁵ , Singapour	Comparer les résultats des patients atteints de DRESS traités avec des corticostéroïdes systémiques versus topiques	Etude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 3	94 patients atteints de DRESS	Les patients ont reçu des doses de prednisolone allant de 0,5 à 1 mg/kg (ou équivalent) selon la pratique institutionnelle. Les patients ont été traités avec des corticostéroïdes topiques en fonction des besoins cliniques	Evaluation de la mortalité, de la durée d'hospitalisation, des rechutes de DRESS, de la réactivation virale, des complications infectieuses et des admissions en soins intensifs	La mortalité à 1 mois était de 9,8 % pour les corticostéroïdes topiques et de 7,5 % pour les corticostéroïdes systémiques ($p = 0,815$). La mortalité à 12 mois était de 22 % pour les corticostéroïdes topiques et de 17 % pour les corticostéroïdes systémiques ($p = 0,603$). La durée médiane de l'hospitalisation était de 13 jours pour les corticostéroïdes topiques et de 10 jours pour les corticostéroïdes systémiques ($p = 0,377$). 19,5 % des patients sous corticostéroïdes topiques ont eu des rechutes contre 28,3 % sous corticostéroïdes systémiques ($p = 0,347$). 34,1 % des patients sous corticostéroïdes topiques ont eu des réactivations virales contre 41,5 % sous corticostéroïdes systémiques ($p = 0,525$). 12,2 % des patients sous corticostéroïdes topiques ont développé des complications infectieuses contre 32,1 % sous corticostéroïdes systémiques ($p = 0,020$). 17,1 % des patients sous corticostéroïdes topiques ont été admis en soins intensifs contre 17 % sous corticostéroïdes systémiques ($p = 1,000$).
---	---	---	-------------------------------	---	--	---

Kridin, 2022, Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases,⁴⁶ International	Explorer les approches thérapeutiques en Europe et leur impact sur l'évolution de la maladie, ainsi que les facteurs pronostiques et les médicaments responsables.	Etude multicentrique rétrospective européenne Grade D Niveau 3	141 patients avec un DRESS	Etude de dossiers	Collecte et analyse des données épidémiologiques, cliniques et biologiques, les médicaments en causes, le cadre de prise en charge, les modalités de traitement et le suivi	L'exanthème morbilliforme était la manifestation cutanée la plus fréquente (78,0 %). La surface corporelle moyenne touchée était de 67 %, 42 % des patients présentaient une érythrodermie et 24,8 % une atteinte des muqueuses. Sur la base de l'atteinte systémique, 31,9 % des patients présentaient un DRESS sévère. Les anticonvulsivants (24,1%) et les sulfamides (22,0%) étaient les agents causaux les plus fréquents. Au total, 73 % des patients ont été traités par des glucocorticoïdes systémiques et 25,5 % ont reçu des corticostéroïdes topiques en monothérapie. Peu de patients ont reçu des médicaments antiviraux ou des anti-IL5. Aucun patient n'a reçu d'IgIV. La mortalité globale était de 7,1 %. Les facteurs prédictifs indépendants de mortalité étaient l'âge avancé ($\geq 57,0$ ans ; $p = 0,033$), l'atteinte rénale ($p = 0,049$) et l'admission en unité de soins intensifs ($p = 0,005$). Une rechute du DRESS et des séquelles auto-immunes retardées sont survenues chez 8,5 % et 12,1 % des patients, respectivement. Cette étude souligne la nécessité de disposer de scores/marqueurs diagnostiques et pronostiques, ainsi que d'essais cliniques prospectifs de médicaments susceptibles de réduire la mortalité et les complications du DRESS.
--	---	---	-----------------------------------	--------------------------	--	--

Brin, 2021, Impact of systemic to topical steroids switch on the outcome of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A monocenter retrospective study of 20 cases ⁴⁷ , France	Décrire l'évolution des patients atteints de DRESS recevant des corticostéroïdes systémiques (SS) avant d'être transférés et ensuite passés aux corticostéroïdes topiques (TS) après admission.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	20 patients (14 femmes, 6 hommes) avec un âge médian de 51,5 ans ayant reçu des corticostéroïdes systémiques avant le transfert	Les patients initialement traités par des corticostéroïdes systémiques ont été divisés en deux groupes après évaluation à l'admission : ceux avec un DRESS sévère ont continué les SS, tandis que ceux avec un DRESS modéré ou léger ont été passés aux corticostéroïdes topiques.	Amélioration clinique et biologique à court terme, diminution des valeurs de base des enzymes hépatiques ou du taux de créatinine de plus de 50 %, et amélioration des atteintes viscérales permettant la sortie.	Sur les 20 patients, 4 ont continué les SS en raison de la gravité du DRESS. Parmi les 16 patients passés aux TS, 12 ont eu une évolution favorable, tandis que 4 ont rapidement eu une évolution défavorable nécessitant un retour aux SS. Les patients avec échec des TS présentaient initialement plus de critères de gravité que ceux ayant une issue favorable. L'arrêt d'une corticothérapie systémique préalable pour un relais vers des dermocorticoïdes doit être réfléchi avec prudence.
Gschwend, 2022, Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ⁴⁸ , Suisse	Résumer l'expérience actuelle avec les anti-IL5/IL-5 récepteurs dans le traitement du DRESS	Etude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 3	14 patients atteints de DRESS, avec 6 traités avec mepolizumab, 6 avec benralizumab, 1 avec reslizumab, et 1 patient passant de benralizumab à mepolizumab	Les patients ont été traités avec des agents biologiques ciblant l'IL-5 ou son récepteur (IL-5R), comprenant : Mepolizumab : 100 à 600 mg. Benralizumab : dose unique de 30 mg. Reslizumab : selon le poids corporel.	Amélioration clinique des symptômes de DRESS. Réduction des niveaux d'éosinophiles. Réduction de la dose de corticostéroïdes. Surveillance des rechutes et des effets indésirables	Dans 93% des cas, une amélioration clinique rapide avec suppression de l'éosinophilie et réduction des corticostéroïdes a été obtenue. Les patients traités avec mepolizumab ont souvent nécessité plusieurs doses (100-600 mg). En revanche, une dose unique de 30 mg de benralizumab était souvent suffisante pour une amélioration rapide. Les niveaux d'éosinophiles ont été rapidement réduits dans la majorité des cas. Le traitement anti-IL5/IL-5R a permis une réduction plus rapide et plus sécurisée des doses de corticostéroïdes. Des rechutes ont été observées chez certains patients nécessitant des doses supplémentaires de traitement. La tolérance du traitement a été jugée bonne, sans effets immunosuppresseurs significatifs.

Sim, 2022, Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome ⁴⁹ , Corée du Sud	Étudier l'efficacité des IgIV chez les patients atteints de DRESS réfractaire aux corticostéroïdes systémiques	Étude rétrospective Grade C Niveau 4	18 patients adultes (9 hommes, 9 femmes) atteints de DRESS réfractaire aux corticoïdes systémiques	Traitement avec IgIV (1-2 g/kg) en plus des corticostéroïdes systémiques	Amélioration des symptômes cliniques tels que la fièvre, les éruptions cutanées, et les anomalies des enzymes hépatiques après traitement par IVIG	La fièvre a été résolue en 1 jour, les enzymes hépatiques ont montré une amélioration substantielle en 13 jours. Aucun effet indésirable sévère lié aux IgIV n'a été observé, un décès. L'ajout des IgIV dans le traitement du DRESS réfractaire aux corticostéroïdes peut être bénéfique pour accélérer la récupération, mais des études comparatives avec un groupe placebo sont nécessaires.
Joly, 2012, Poor Benefit/Risk Balance of Intravenous Immunoglobulins in DRESS ⁵⁰ , France	Évaluer la sécurité et l'efficacité des IgIV chez les patients atteints de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS).	Étude prospective multicentrique Grade C Niveau 2	Six patients atteints de DRESS sévère (2 hommes et 4 femmes, âge moyen de 58 ans)	Administration d'IgIV à une dose de 200 mg/kg/jour pendant 5 jours.	Disparition de la fièvre et progression de la maladie au jour 7, et rémission complète sans corticostéroïdes au jour 30. Mesure de l'ADN viral (EBV, HHV6, HHV7, CMV) et des niveaux sériques de TNF et INF- γ .	Un seul patient sur six a atteint le critère de jugement primaire. Ce patient a montré une rémission partielle au jour 30 et une rémission complète au jour 120. Cinq patients ont eu des événements indésirables sévères, y compris malaise sévère, embolie pulmonaire, et hémophagocytose. Quatre patients ont dû recevoir un traitement de secours par corticostéroïdes. La réactivation des virus (EBV, HHV6, HHV7, CMV) a été observée chez tous les patients au début et chez trois patients après le traitement. Cette étude ne soutient pas un effet bénéfique du traitement par IgIV chez les patients atteints de DRESS, en raison des nombreux effets indésirables sévères et de l'absence de suppression efficace des réactivations virales. Les IgIV ne devraient pas être utilisées comme traitement unique du DRESS.

Kano, 2005, Virus reactivation and intravenous immunoglobulin therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome ⁵¹ , Japon	Évaluer l'effet des IgIV + corticostéroïdes systémiques sur la réactivation virale chez les patients atteints de syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DIHS)	Étude observationnelle Grade C Niveau 3	Patients atteints de DIHS ayant reçu des IgIV + corticostéroïdes systémiques	Administration d'IgIV en plus des corticostéroïdes systémiques, avec évaluation des charges virales de HHV6, HHV7, EBV et CMV et des titres d'anticorps viraux dans le sang	Présence et charge de l'ADN viral dans le sang (HHV6, HHV7, EBV, CMV), évolution des symptômes cliniques	La réactivation des virus HHV6, HHV7, EBV et CMV a été détectée dans un ordre séquentiel au cours du DIHS. La charge virale de HHV6 précède celle de HHV7, EBV et CMV. Bien que le traitement par IgIV soit encourageant, il n'a pas réussi à arrêter la réactivation de HHV6. Les effets thérapeutiques pourraient dépendre en partie des capacités fonctionnelles des anticorps anti-virus contenus dans les IgIV. Les résultats suggèrent que la réactivation virale séquentielle pourrait expliquer les exacerbations cliniques observées après l'arrêt des médicaments responsables. L'administration d'IgIV avec une concentration élevée d'anticorps pourrait être nécessaire pour améliorer l'efficacité thérapeutique.
Mesli, 2021, Benralizumab: A potential tailored treatment for life-threatening DRESS in the COVID-19 era ⁵² , France	Rapporter l'utilisation du benralizumab pour un cas de DRESS grave chez un patient atteint de COVID-19	Etude de cas Grade D Niveau 4	Un homme de 43 ans sans antécédents médicaux, admis en soins intensifs pour syndrome de détresse respiratoire aiguë lié au COVID-19 et développant un DRESS sévère	Administration de benralizumab (30 mg par injection sous-cutanée) après échec des traitements par stéroïdes topiques et systémiques, IgIV.	Amélioration clinique des symptômes de DRESS, notamment la réduction de l'éosinophilie, la résolution de l'histiocytose lymphohistiocytaire hémophagocytaire, et l'amélioration de la fonction des organes et des lésions cutanées.	Le patient a eu une amélioration de son état après l'administration de benralizumab, avec une diminution spectaculaire de l'éosinophilie en deux jours, la résolution de l'hémophagocytose et l'amélioration de la fonction des organes et des lésions cutanées. Le patient a pu se passer de la dialyse et a été sorti des soins intensifs quatre semaines après le traitement par benralizumab. Une deuxième injection de benralizumab a été administrée à la quatrième semaine pour permettre une réduction en toute sécurité des stéroïdes systémiques. Ces résultats suggèrent que le benralizumab pourrait être une option thérapeutique prometteuse pour les patients avec DRESS grave réfractaire aux stéroïdes.

Schmid-Grendelmeier, 2021, Benralizumab for severe DRESS in two COVID-19 patients ⁵³ , Suisse	Rapporter l'utilisation du benralizumab pour traiter un DRESS sévère corticorésistant chez deux patients atteints de COVID-19	Etude de cas Grade D Niveau 4	Deux patients : une femme de 54 ans et un homme de 58 ans, tous deux atteints de COVID-19 et ayant développé un syndrome DRESS sévère	Administration de benralizumab (30 mg en injection sous-cutanée) après l'échec du traitement par méthylprednisolone intraveineuse.	Amélioration des symptômes cliniques du DRESS (éruption cutanée, fonction hépatique), diminution de l'éosinophilie sanguine	Les deux patients ont montré une diminution rapide et substantielle des éosinophiles sanguins et une amélioration clinique des éruptions cutanées et des niveaux d'enzymes hépatiques dans les 2 jours suivant l'administration du benralizumab. Un patient a continué de s'améliorer, tandis que l'autre est décédé de complications liées à la COVID-19. Cette étude suggère que le benralizumab peut être une option thérapeutique pour les DRESS sévères réfractaires aux glucocorticoïdes, bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour évaluer la sécurité et l'efficacité de ce traitement.
Tohyama, 2020, Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ⁵⁴ , Japon	Etudier l'influence des corticostéroïdes systémiques sur la réactivation virale dans le DRESS	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	20 patients atteints de DIHS/DRESS	Mesure des niveaux d'ADN viral et des niveaux sériques de sIL-2R au cours de la maladie. Les patients ont été traités avec ou sans corticostéroïdes systémiques, selon les groupes définis.	Réactivation virale (HHV6, EBV, CMV), niveaux sériques de sIL-2R, score de DRESS, score composite de gravité de la maladie, et niveaux de TARC.	Les corticostéroïdes à haute dose ont tendance à inhiber la réactivation de HHV6 en supprimant l'activation des cellules T. La réactivation du CMV a été observée plus fréquemment chez les patients traités avec des corticostéroïdes. Le CMV a été réactivé indépendamment du moment de l'administration des corticostéroïdes. La détection de l'ADN de l'EBV dans le sang périphérique a été similaire dans tous les groupes, mais la période de détection a tendance à être plus longue chez les patients traités par corticostéroïdes. Les corticostéroïdes à haute dose administrés précocement peuvent aider à gérer l'activation des cellules T et à prévenir la réactivation de HHV6. Cependant, les corticostéroïdes augmentent le risque de réactivation du CMV. Une attention particulière doit être accordée à la dose et au moment de l'administration des corticostéroïdes dans le traitement de DIHS/DRESS.

Hashizume, 2018, Short course of cyclosporin A as a treatment option for drug-induced hypersensitivity syndrome: Case reports and review of the published work ⁵⁵ , Japon	Évaluer l'efficacité d'un traitement court par cyclosporine A (CyA) dans le DRESS/DIHS	Etude de cas Grade D Niveau 4	Une femme de 25 ans traitée par lamotrigine. Une femme de 88 ans traitée par vancomycine.	Administration de CyA à 3 mg/kg par jour pendant 7 jours	Disparition des lésions cutanées, absence de rechute après le traitement, évolution des paramètres cliniques et biologiques (concentrations de sIL-2R et sTARC).	La thérapie courte par CyA peut être une option de traitement efficace, bien qu'une investigation plus approfondie soit nécessaire pour évaluer son impact sur la réactivation virale et pour confirmer ces résultats.
<u>Population pédiatrique</u>						
Chatproedprai, 2024, Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A 12-year retrospective study in a tertiary center ⁵⁶ , Thaïlande	Déterminer les caractéristiques cliniques, les médicaments responsables, l'atteinte d'organe, les résultats biologiques, le score de gravité de la maladie et le traitement chez les patients pédiatriques atteints de DRESS	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	22 patients pédiatriques atteints de DRESS (54,5 % de garçons, âge médian de 9,5 ans)	Revue des dossiers médicaux des patients pédiatriques atteints de DRESS utilisant les critères diagnostiques RegiSCAR	Caractéristiques cliniques, médicaments responsables, atteinte d'organe, résultats biologiques, score de gravité de la maladie, résultats du traitement.	Les anticonvulsivants (54,5 %) et les antibiotiques (27,3 %) étaient les principaux médicaments responsables. Une éruption cutanée a été signalée dans tous les cas, suivie par une atteinte hépatique (95,5 %). L'éosinophilie et la lymphocytose atypique ont été identifiées dans 54,5 % et 31,8 % des cas, respectivement. La période de latence médiane était de 17,5 jours. Les corticostéroïdes systémiques ont été utilisés dans 86,4 % des cas. Un cas (4,5 %) est décédé des suites d'un état de mal épileptique réfractaire non lié au DRESS. L'étude souligne l'importance d'une suspicion élevée de DRESS chez les patients pédiatriques recevant ces médicaments et présentant de la fièvre, une éruption cutanée et une atteinte des organes internes.

Ben Romdhane, 2023, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a paediatric population: Interest of skin tests ⁵⁷ , Tunisie	Etude des caractéristiques du DRESS pédiatrique et évaluer l'intérêt des tests cutanés pour identifier les médicaments responsables	Étude rétrospective monocentrique Grade D Niveau 4	19 cas de DRESS survenus chez 18 patients pédiatriques (11 filles et 7 garçons, âge médian 11,5 ans)	Revue des dossiers médicaux et réalisation de tests cutanés (tests intradermiques et patchs) au moins 6 semaines après la résolution du DRESS et 4 semaines après l'arrêt des corticostéroïdes systémiques	Caractéristiques cliniques, imputabilité des médicaments, délai d'apparition des symptômes, manifestations cliniques et biologiques, suivi des patients, résultats des tests cutanés	Antibiotiques (9 cas, principalement le céfotaxime) et anticonvulsivants (6 cas, principalement le carbamazépine) sont responsables. Médiane de 21 jours de latence (18,5 jours pour les antibiotiques, 36,1 jours pour les anticonvulsivants). Érythème maculopapuleux (94,4 %), fièvre (94,7 %), œdème facial (31,5 %), adénopathie (31,5 %). Éosinophilie (89,4 %), lymphocytes atypiques (36,8 %), atteinte hépatique (84,2 %). Tests cutanés réalisés dans 16/19 cas, positifs dans 75 % des cas. Aucun test positif avec l'allopurinol et le sulfasalazine. Arrêt des médicaments incriminés avec guérison complète dans 17 cas (94 %). Un décès (5,2 %) dû à une défaillance multi-organes associée à une hémophagocytose.
Bedouelle, 2022, Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Series of 49 French Pediatric Cases ⁵⁸ , France	Décrire les caractéristiques cliniques et biologiques du DRESS dans la population pédiatrique et établir les agents causaux ainsi que les modalités de traitement.	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	49 cas de DRESS chez des enfants âgés de moins de 18 ans (22 garçons et 27 filles, âge médian de 8 ans).	Revue rétrospective des dossiers médicaux des enfants diagnostiqués avec DRESS, incluant la collecte de données démographiques, cliniques, biologiques et de traitement	Caractéristiques cliniques, médicaments suspects, anomalies biologiques, traitement du DRESS, tests allergologiques	Tous les enfants présentaient de la fièvre et une éruption cutanée, 69,4 % avaient une lymphadénopathie et 65,3 % un œdème facial. Le foie était l'organe le plus fréquemment touché (83,7 %). 65 % étaient des antibiotiques et 27,5 % des antiépileptiques. Le délai médian d'apparition des symptômes après l'initiation du traitement était de 15 jours (13 jours pour les antibiotiques et 21 jours pour les antiépileptiques). 55,1 % des enfants ont reçu des corticostéroïdes systémiques, 30,6 % seulement des corticostéroïdes topiques, et 12,2 % des IgIV. Le traitement par corticostéroïdes topiques semblait suffisant dans les cas les moins sévères. Réalisés chez 53 % des enfants, les tests cutanés étaient positifs chez 65,4 % des cas testés. La durée médiane de l'éruption était de 20,5 jours. Deux enfants sont décédés (4,1 %) en raison de complications sévères.

Dondi, 2021, Viral rashes mimicking drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in children after β -lactams intake: a diagnostic challenge ⁵⁹ , Italie	Mettre en évidence les similitudes et les différences entre le DRESS et les éruptions virales ressemblant au DRESS chez les enfants prenant des β -lactamines.	Analyse rétrospective des dossiers médicaux Grade D Niveau 4	5 enfants hospitalisés pour des éruptions cutanées ressemblant au DRESS pendant des infections virales, et 3 enfants atteints de syndrome DRESS diagnostiqués cliniquement.	Revue des dossiers médicaux, collecte de données sur les médicaments en cause, le jour d'apparition des symptômes, le délai d'apparition et d'amélioration de l'éruption, la fièvre, le nombre d'éosinophiles, la présence de lymphadénopathie ou d'atteinte d'organes, calcul du score RegiSCAR.	Caractéristiques dermatologiques, cliniques et biologiques des patients, confirmation de l'infection virale, résolution de l'éruption.	Les 5 enfants avec des éruptions ressemblant au DRESS présentaient des éruptions maculopapuleuses sur ≥ 50 % de la surface corporelle, un œdème facial, de la fièvre et une lymphadénopathie cervicale. Une infection virale (EBV dans 4/5 cas et parainfluenza dans 1/5 cas) a été confirmée dans tous les cas. L'absence d'éosinophilie et un score RegiSCAR de 2-3 ont aidé à exclure le diagnostic de DRESS. Les éruptions se sont résolues rapidement (2-5 jours) après l'arrêt de l'amoxicilline et le début du traitement par antihistaminiques, parfois associés à des corticostéroïdes. Les 3 enfants atteints de DRESS avaient une éosinophilie significative, une lymphadénopathie diffuse et une éruption prurigineuse avec desquamation. La résolution a pris plus de temps (plus de 3 semaines dans 2 cas).
---	--	--	---	---	--	---

Seree-aphinan, 2020, Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation Support in a Patient with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome-associated Fulminant Myocarditis – A Case Report and Literature Review ⁶⁰ , Thaïlande	Rapporter un cas de myocardite fulminante associée au syndrome DRESS traité par un support prolongé d'oxygénation par membrane extracorporelle (ECMO) et réaliser une revue de la littérature	Etude de cas Grade D Niveau 4	Étude de cas d'un patient de 16 ans avec une myocardite fulminante associée au DRESS. Inclusion des cas de myocardite associée au syndrome DRESS rapportés dans la littérature jusqu'en août 2020	Administration de corticostéroïdes, support circulatoire mécanique par ECMO. Revue de la littérature 63 cas de myocardite grave de DRESS.	Cas clinique et revue de la littérature. Incidence, présentation clinique, complications cardiaques, Diagnostic et traitement	La fréquence de la myocardite associée au DRESS varie de un à cinq cas par an. Cependant, cette incidence est probablement sous-estimée en raison de l'absence d'évaluations cardiaques systématiques chez les patients atteints de DRESS. Les patients peuvent présenter une douleur thoracique, une dyspnée, des arythmies, voire un choc cardiogénique ou un arrêt cardiaque. Dans certains cas, les patients restent asymptomatiques. La myocardite se manifeste souvent par des anomalies électriques et des lésions myocardiques, avec des rythmes d'admission typiques comme la tachycardie sinusale et le bloc de branche droit. Les biopsies endomyocardiques révèlent des infiltrats inflammatoires mixtes, et les échocardiographies montrent souvent une hypokinésie globale et des épanchements péricardiques. Les traitements incluent des corticostéroïdes systémiques et, dans les cas graves, des supports mécaniques tels que l'ECMO. Les immunoglobulines intraveineuses et d'autres thérapies immunosuppressives peuvent être envisagées, bien que leur bénéfice reste débattu.
--	---	-------------------------------------	---	---	---	--

Tableau 6 : Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
--------------------------------	----------	---	----------------------------------	--	-----------------------	----------------------------

Manieri, 2023, Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review, ⁶¹ , Italie	Description du diagnostic et du traitement du DRESS chez les enfants et mettre en évidence les différences entre les populations pédiatriques et adultes	Non	NA	Enfants atteints de DRESS ; médicaments couramment impliqués (anticonvulsivants, sulfonamides, antibiotiques).	Caractéristiques cliniques, diagnostic, traitement, incidence, étiologie, facteurs de risque, manifestations cliniques, diagnostic différentiel, traitement et pronostic	En pédiatrie, les antibiotiques sont responsables d'environ 30 % des cas. Les symptômes apparaissent généralement entre 2 à 8 semaines après l'introduction du médicament. La fièvre et l'éruptions cutanée sont des symptômes courants, avec une atteinte viscérale fréquente (hépatite, néphrite, pneumonie interstitielle). Les tests diagnostiques incluent des critères cliniques et biologiques, avec l'utilisation des critères RegiSCAR pour classer les cas. Le traitement repose sur l'arrêt du médicament incriminé, des soins de soutien, et éventuellement des corticostéroïdes systémiques. Les différences entre le DRESS pédiatrique et adulte incluent la fréquence des médicaments responsables et certaines manifestations cliniques. La mortalité est plus faible chez les enfants, comparée aux adultes.
--	--	-----	----	--	--	---

Wei, 2023, Drug-induced Hypersensitivity Syndrome / Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Part II. Diagnosis and Management ⁶² , Etats-Unis	Fournir une vue d'ensemble basée sur des preuves pour le diagnostic et la gestion du DRESS/DIHS	Oui	Inclusion des études sur le DiHS/DRESS utilisant les critères diagnostiques de Bocquet, J-SCAR ou RegiSCAR	Patients atteints de DiHS/DRESS diagnostiqués selon les critères de Bocquet, J-SCAR ou RegiSCAR	Identification des critères diagnostiques, efficacité des traitements, suivi longitudinal des séquelles	Trois critères diagnostiques principaux (Bocquet, J-SCAR, RegiSCAR) sont proposés, mais aucun consensus n'existe. Les biomarqueurs comme le TARC (thymus and activation-regulated chemokine) sont à l'étude pour améliorer le diagnostic. La gestion repose sur l'arrêt immédiat du médicament suspecté, les corticostéroïdes systémiques étant le traitement de première ligne. Les agents épargnant les stéroïdes, tels que la cyclosporine, les IgIV, les inhibiteurs de l'IL-5 et les inhibiteurs de la JAK, sont prometteurs dans des études limitées. Une évaluation longitudinale est recommandée pour surveiller les séquelles, y compris les complications auto-immunes et infectieuses.
Rubin, 2023, Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome ⁶³ , Israël	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'inhibition ciblée de l'axe IL-5 dans le traitement du DRESS, en particulier pour les cas résistants ou dépendants aux corticostéroïdes.	Oui	DRESS traités avec des anticorps monoclonaux ciblant l'IL-5 ou son récepteur (IL-5R).	16 patients atteints de DRESS	Amélioration clinique des symptômes de DRESS. Réduction des niveaux d'éosinophiles. Sevrage des corticostéroïdes. Surveillance des rechutes et des effets indésirables.	Tous les patients ont eu une amélioration clinique après le traitement par les inhibiteurs de l'IL-5/IL-5R. Les symptômes de DRESS ont été résolus chez tous les patients. Une réduction significative des niveaux d'éosinophiles a été observée. Les patients ont pu être sevrés des corticostéroïdes réduisant ainsi les effets indésirables liés aux corticostéroïdes. Une rechute a été observée chez un patient traité par benralizumab. Un autre patient est décédé, probablement en raison d'une infection par le COVID-19 et d'une hémorragie massive.

Ruud, 2023, First-line therapy in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Thinking beyond corticosteroids⁶⁴, Canada	Discuter des options thérapeutiques pour le traitement du DRESS, en particulier en examinant l'efficacité des traitements alternatifs aux corticostéroïdes, tels que la cyclosporine	Oui	Inclusion des études cliniques et des rapports de cas traitant du DRESS et utilisant des traitements autres que les corticostéroïdes	Les patients atteints de DRESS traités par cyclosporine	Amélioration clinique des symptômes de DRESS. Durée de l'hospitalisation. Réduction des doses de corticostéroïdes. Incidence des rechutes et des effets indésirables. Comparaison des résultats entre les patients traités par cyclosporine et ceux traités par corticostéroïdes.	Les patients traités par cyclosporine ont montré une résolution plus rapide des symptômes de DRESS comparé à ceux traités par corticostéroïdes. La durée de l'hospitalisation était plus courte chez les patients traités par cyclosporine (8,1 jours en moyenne) par rapport aux patients traités par corticostéroïdes (16,2 jours en moyenne). Les patients sous cyclosporine ont pu réduire les doses de corticostéroïdes plus rapidement et de manière plus sécurisée, évitant ainsi les complications liées à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes. Une incidence plus faible de rechutes et d'effets indésirables a été observée chez les patients traités par cyclosporine. La tolérance au traitement par cyclosporine était meilleure, avec moins d'effets secondaires graves par rapport aux corticostéroïdes. La cyclosporine a montré un profil de sécurité favorable et une efficacité clinique dans le traitement du DRESS, justifiant son utilisation comme alternative aux corticostéroïdes, surtout dans les cas réfractaires ou dépendants des corticostéroïdes
--	---	------------	---	--	--	---

Afiouni, 2021, Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases ⁶⁵ , Liban	Décrire les caractéristiques cliniques, les médicaments causaux et les traitements du DRESS pédiatrique, en mettant particulièrement l'accent sur les cas de rechute	Oui	Cas de DRESS pédiatrique probables ou certains	354 patients pédiatriques atteints de DRESS, âge moyen de 8,8 ans	Âge, sexe, comorbidités, délai d'apparition des symptômes après la prise du médicament, médicaments responsables, manifestations cliniques	Les anticonvulsivants (49 % des cas) et les agents anti-infectieux (31 %) étaient les principaux déclencheurs. La présentation initiale comprenait principalement une érythrodermie (53 %), une éruption maculopapuleuse (25 %), des vésicules et bulles (6 %), un œdème facial (31 %), de la fièvre (67 %), et des ganglions (55 %). Le foie était l'organe le plus souvent touché (34 %), suivi par les poumons (14 %) et le cœur (5 %). 17 patients (4,8 %) ont eu une rechute du DRESS, avec des comorbidités plus fréquentes (82 % contre 57 %), une érythrodermie plus fréquente (76 % contre 40 %), et une atteinte systémique plus sévère. Les corticostéroïdes systémiques ont été le traitement principal (57 % des cas), suivis des IgIV (13 %). Les rechutes étaient plus fréquentes lorsque les corticostéroïdes étaient réduits trop rapidement.
---	--	-----	---	---	---	---

Hashizume, 2021, Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan⁶⁶, Japon	Évaluer la sécurité et l'efficacité bolus de corticoïdes par rapport au traitement conventionnel par corticoïdes dans le DRESS	Oui	Inclusion de rapports de cas et séries de cas de DIHS/DRESS publiés au Japon entre janvier 2003 et août 2021	299 cas de DIHS/DRESS traités avec des corticostéroïdes en bolus ou par traitement conventionnel	Disparition de la fièvre, progression de la maladie, rémission complète sans corticostéroïdes au jour 30, réactivation virale (HHV6, CMV, EBV), comorbidités (atteintes hépatiques et rénales, diabète de type 1), persistance des symptômes, mortalité.	La réactivation de l'HHV6 était plus fréquente dans le groupe traité par thérapie conventionnelle (68,8%) que dans le groupe traité par bolus (51,3%). En revanche, la réactivation du CMV était plus fréquente dans le groupe traité par bolus (24,4%) que dans le groupe conventionnel (13,1%). La mortalité était significativement plus élevée dans le groupe bolus (34,6%) comparé au groupe conventionnel (4,1%). Les bolus de corticoïdes sont associés à une réactivation plus fréquente du CMV, une persistance des symptômes et une mortalité élevée. La thérapie conventionnelle par stéroïdes semble être une option plus sûre
Kim, 2020, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature ⁶⁷, Etats-Unis	Revus systématique de la littérature sur le DRESS dans la population pédiatrique	Oui	Inclusion des patients pédiatriques (<18 ans) avec un diagnostic confirmé de DRESS. Exclusion des études non anglophones et des patients de plus de 18 ans.	148 patients pédiatriques (82 garçons, 66 filles) avec un âge moyen de 10 ans (de 2 mois à 17 ans)	Diagnostic de DRESS basé sur les critères RegiSCAR, organes atteints, traitement, résultats cliniques, complications et taux de mortalité.	Éruption cutanée chez 97,9 % des patients, le foie étant l'organe le plus souvent touché (84,5 %), suivi des poumons (20,9 %), des reins (16,9 %), et de la thyroïde (5,4 %). Les anticonvulsivants (52,6 %) étaient les médicaments les plus fréquemment associés au DRESS, avec la carbamazépine comme principal médicament incriminé (29,3 %). La majorité des patients (85,3 %) ont été traités avec des corticostéroïdes systémiques. Les IgIV ont été utilisées dans 11,9 % des cas. Le taux de mortalité était de 3 %.

Metterle, 2020, Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature⁶⁸, Etats-Unis	Revue systématique de la littérature sur le DRESS dans la population pédiatrique afin de mieux comprendre ses agents causatifs, sa présentation clinique, son traitement, ses séquelles à long terme et ses résultats.	Oui	Inclusion des cas pédiatriques (<18 ans) de syndrome DRESS confirmés comme "probables" ou "confirmés" selon les critères RegiSCAR.	130 cas pédiatriques de DRESS, avec une moyenne d'âge de 8,7 ans	Symptômes cliniques, agents causatifs, implication des organes internes, réactivation virale, traitement et résultats à long terme	Les symptômes courants incluent une éruption morbilliforme (89,2 %), de la fièvre (96,2 %), une éosinophilie (90 %), et une lymphadénopathie (74,6 %). Le foie était l'organe interne le plus fréquemment touché (80 %), suivi par la rate (21,5 %) et les reins (15,4 %). La réactivation du virus HHV6 a été observée dans 16,1 % des cas. Le traitement comprenait principalement l'arrêt du médicament en cause et les corticostéroïdes systémiques (60,8 % intraveineux et 41,5 % oraux), des IgIV (12,3 %), la plasmaphérèse (2,3 %), et du ganciclovir (1,5 %). Des séquelles à long terme sont survenues dans 10,8 % des cas, les plus courantes étant l'hypothyroïdie (3,8 %), l'insuffisance hépatique (3,1 %), et le diabète (2,3 %). Le taux de mortalité était de 5,4 %, principalement attribué à une insuffisance hépatique ou à une infection nosocomiale.
--	---	------------	--	---	---	---

Shiohara, 2019, Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. ⁶⁹ , Japon	Revue générale actualisée du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse induite (DiHS) et de la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), en mettant l'accent sur le diagnostic, la pathogénie et la prise en charge des complications importantes et des séquelles.	Oui	Etudes portant sur les réactivations des herpes virus et l'utilisation de critères diagnostiques établis	Patients diagnostiqués avec DiHS/DRESS, en se concentrant sur les réactivations des herpes virus, les caractéristiques cliniques, et les réponses immunitaires.	Les critères diagnostiques incluent les manifestations cliniques, les anomalies biologiques, les réactivations des herpes virus, et l'utilisation de scores de sévérité pour évaluer et prédire les complications.	L'étude souligne que les réactivations des herpes virus, en particulier HHV6, sont fréquentes dans DiHS/DRESS. Les réactivations virales séquentielles jouent un rôle clé dans la pathogénie et peuvent être utilisées comme indicateurs diagnostiques. Un système de score de sévérité a été établi pour surveiller l'évolution de la maladie, prédire le pronostic et stratifier le risque de complications graves telles que la maladie à CMV.
---	--	-----	--	---	--	---

Tableau 7 : Recommandations

Auteur, année, référence, pays	Objectif(s)	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/non)	Recueil de l'avis des professionnels (oui/non, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (oui/non)	Population(s) et technique(s) (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Cabanas, 2020, Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome ⁷⁰ , Espagne	Rédiger une revue et des recommandations pour le diagnostic clinique, le bilan allergologique, la prise en charge, le traitement et la prévention du DRESS à la lumière des preuves scientifiques actuellement disponibles et de l'expérience d'experts issus de plusieurs disciplines	Oui	Oui, Allergologues, dermatologues, néphrologues, hépatologues, pharmacologues cliniques, chercheurs (PIELenRed consortium)	Non	DRESS	Utilisation de l'algorithme du système espagnol de pharmacovigilance pour évaluer la causalité des médicaments. Il est recommandé de calculer le jour de référence et de faire une évaluation de la causalité dès que le DRESS est suspecté. Utilisation du score de validation RegiSCAR pour confirmer ou exclure le diagnostic de syndrome DRESS. Une série d'investigations de laboratoire est recommandée pour le diagnostic, l'évaluation de la gravité et le suivi. Arrêt immédiat de tous les médicaments suspects dès que le diagnostic de DRESS est suspecté. Utilisation de corticostéroïdes systémiques à haute dose comme traitement de première ligne pour les cas sévères de DRESS. Surveillance des séquelles à long terme, y compris les maladies auto-immunes et la défaillance permanente des organes.

4. Suivi et prise en charge des séquelles

Tableau 8 : Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Costa Carvalho, 2022, Patch testing for cutaneous adverse drug reactions in a paediatric population: A retrospective review ⁷¹ , Portugal	Evaluer la sensibilité et la sécurité de patch tests pour les réactions cutanées retardées aux médicaments, en pédiatrie	Grade D Niveau 3	22 patients pédiatriques avec des réactions cutanées aux médicaments qui ont été testés dans le département de dermatologie de l'hôpital universitaire de Coimbra, sur une période de 11 ans (2010-2021). Dont 3 avec un DRESS	Les traitements suspectés ont été testés par patch tests conformément aux recommandations de l'ESCD	Résultats obtenus avec les patchs tests	1 patient sur 3 avec un DRESS a présenté un patch test positif à la carbamazépine.
Ingen-Housz-Oro, 2021 Immunosuppressants as steroid-sparing agents for chronic DRESS: four cases ⁷² , France	Étudier l'utilisation d'immunosuppresseurs comme agents épargneurs de stéroïdes pour le traitement du DRESS chronique.	Étude de cas rétrospective Grade D Niveau 4	Quatre patients atteints de DRESS chronique ayant des atteintes cutanées et/ou viscérales persistantes	Traitement avec des immunosuppresseurs, soit du méthotrexate (MTX) pour deux patients, soit de la ciclosporine (CsA) pour deux autres patients.	Amélioration clinique des symptômes, réduction des doses de corticostéroïdes, absence de rechute après l'arrêt des immunosuppresseurs.	Les 4 patients ont eu une amélioration significative avec les immunosuppresseurs. Les 2 patients traités par MTX ont pu arrêter les corticostéroïdes sans rechute. Les 2 patients sous CsA ont également montré une amélioration, bien qu'un des patients ait rechuté après l'arrêt et soit décédé de complications infectieuses.

Jörg, 2020, Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) ⁷³ , Suisse	Analyser la fréquence des rechutes liées aux médicaments chez les patients atteints de DRESS et évaluer si les tests cutanés et les tests de transformation lymphocytaire (LTT) sont utiles pour identifier les patients atteints de syndrome d'hypersensibilité à multiples médicaments et donc à risque lors de réintroduction ultérieure (MDH).	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	46 patients atteints de DRESS confirmés avec un score RegiSCAR ≥ 4 et un bilan allergologique complet (tests cutanés et/ou LTT). La population inclut 23 femmes (50 %), âge médian de 52 ans	Évaluation des caractéristiques cliniques, des médicaments administrés, de la période de latence, des comorbidités, des rechutes survenues au cours et après la période de DRESS, et des résultats des tests cutanés et des LTT.	Fréquence des rechutes liées aux médicaments, résultats des tests cutanés et des LTT, tolérance des médicaments impliqués dans les rechutes, distinction entre rechutes liées aux médicaments et syndrome d'hypersensibilité à multiples médicaments (MDH).	56 rechutes observées chez 27 de 46 patients avec DRESS (58,7 %), liées à une prise médicamenteuse chez 18 patients (39%), 33/56 rechutes (58,9%) étaient liées à l'utilisation de nouveaux médicaments (58,9 %). Une hypersensibilité à de nouveaux médicaments a été démontrée dans 8 des 30 rechutes testées (26,7 %), suggérant l'émergence d'un syndrome de multi-sensibilisation médicamenteuse (MDH). Parmi les 14 rechutes induites par de nouveaux médicaments mais sans sensibilisations prouvées (tests cutanés et LTT négatifs) 7 ont été réintroduits, 1 seul a présenté une éruption minime. Les médicaments impliqués dans les rechutes mais sans sensibilisation prouvée peuvent donc être réintroduits, si nécessaire, avec un faible risque de nouvelle réaction. Les auteurs proposent un protocole pour les tests médicamenteux et la gestion des rechutes liées aux médicaments chez les patients atteints de DRESS.
Soria, 2019, Are drug intradermal tests dangerous to explore cross-reactivity and co-sensitization in DRESS? ⁷⁴ France	Évaluer l'intérêt et la tolérance des tests intradermiques médicamenteux (IDR) avec lectures retardées chez des patients ayant présenté un DRESS et des tests épicutanés négatifs avec les mêmes médicaments	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	14 patients avec une suspicion de DRESS et des patch tests négatifs ont eu des IDR avec les mêmes médicaments avec lecture retardée	Tests intradermiques	Évaluation de la tolérance des tests intradermiques médicamenteux	14 tests intradermiques étaient réalisés, après les PT (et 6 mois après le DRESS). 6/14 étaient positifs en IDR, sans effet secondaire. 7/14 avaient également un PT positif à une autre molécule. Une multi-sensibilisation médicamenteuse était notée chez 4 patients dont 2 fois grâce aux IDR.

Desroche, 2019, Can we allow a further intake of drugs poorly suspected as responsible in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)? A study of practice ⁷⁵ , France	Évaluer la sécurité et la valeur d'une stratégie de réintroduction graduelle de médicaments essentiels après un épisode de DRESS	Etude rétrospective Grade D Niveau 4	33 patients ayant eu un épisode de DRESS avec plusieurs médicaments suspects identifié par tests ou haute imputabilité	La réintroduction concerne des médicaments potentiellement en cause sans être les plus suspects avec test négatif ou des substitutions (= différents du médicament suspect mais appartenant à la même famille avec structure différente) à tests négatifs (patch tests et tests intradermiques) à dose croissante, 1 dose unique toutes les semaines, sur 7 étapes	Evaluation de la tolérance clinique et biologique de la réintroduction	91 réintroductions graduelles (1 dose par semaine à concentrations croissantes) ont eu lieu, concernant 64 provocations et 27 substitutions. , 79 (86,8%) ont été bien tolérées sans réaction significative, 1 interrompu pour autre raison et 11 (12%) ont induit des réactions non graves (chez 9 patients) : 7 pour des provocations et 4 pour les substitutions. La réintroduction graduelle a permis d'identifier des médicaments bien tolérés chez les patients atteints de DRESS, évitant ainsi une contre-indication à vie pour des médicaments potentiellement essentiels. Une multisensibilisation à plusieurs classes de médicaments était démontrée par des tests cutanés ou de réintroduction positifs dans 45% des cas et dans 61% des cas en considérant les scores d'imputabilité et le bilan allergologique.
---	--	--	--	--	--	--

Lin, 2017, Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study ⁷⁶ , Taiwan	Investiguer les caractéristiques cliniques et les complications de la diarrhée liée aux IPP et a étudié plus avant la tolérance des patients à l'égard d'autres agents antiulcéreux.	Etude rétrospective Grade C Niveau 4	69 patients avec un réactions d'hypersensibilité de type retardé en lien avec les inhibiteurs de la pompe à proton don 10 DRESS	Analyse des manifestations cliniques, l'atteinte des organes, le traitement et les complications.	Vérification du risque potentiel d'hypersensibilité croisée ou la tolérance à d'autres IPP après les épisodes d'hypersensibilité. Un test d'activation lymphocytaire a été réalisé en mesurant la granulysine et l'interféron-γ pour confirmer les causes.	69 cas d'hypersensibilité médicamenteuse retardée (HSR) liés aux IPP, y compris SJS/TEN (n=27) et DRESS (n=10). Le test d'activation lymphocytaire par mesure de la granulysine avait une sensibilité de 59,3 % et une spécificité de 96,4 %. L'ésoméprazole était le médicament le plus souvent en cause dans les HSR liées aux IPP (51 %). On distingue 2 groupes chimiques d'IPP (groupe « lansoprazole » et groupe « oméprazole »). Treize patients allergiques à un type d'IPP ont pu tolérer d'autres IPP de structure différente sans réaction d'hypersensibilité croisée (groupes différents), tandis que trois patients ont développé des réactions d'hypersensibilité croisée à d'autres IPP de structure similaire. La réactivité croisée à des IPP structurellement similaires (même groupe chimique) a également été observée dans le test d'activation lymphocytaire. Les IPP sont susceptibles d'induire des réactions d'HSR pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Chez les patients dont le traitement nécessite l'utilisation d'un IPP, il convient d'envisager le passage à des alternatives structurellement différentes (autre groupe).
Córdoba, 2016, Reactivation of Skin Lesions After Patch Testing to Investigate Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome, ⁷⁷ Espagne	Rapporter le cas de réactivation de DRESS après des patch tests au triméthoprime-sulfaméthoxazole	Etude de cas Grade D Niveau 4	1 homme de 24 ans avec un DRESS	Description clinique, biologique et diagnostic du patient	Suivi des résultats des tests épicutanés	Les auteurs présentent un cas de DRESS persistant et difficile à traiter avec le triméthoprime-sulfaméthoxazole comme médicament suspect. Le patient a eu des patch tests 1 mois après la guérison du DRESS avec le triméthoprime (test à 2% dans du diméthyl sulfoxyde) et le sulfaméthoxazole (2 % dans la vaseline). Les tests sont négatifs à 48 et 96h00 et à 7 jours mais au 8eme jour il développe un exanthème maculo-papuleux du tronc. Les auteurs supposent que l'absorption percutanée des patch tests a été suffisante pour provoquer la réaction observée

Kano, 2015, Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR) ⁷⁸ , Japon	Examiner les séquelles et la détérioration de la maladie sous-jacente chez les patients atteints de DIHS/DRESS après la résolution de la phase aiguë	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	145 patients (59 hommes, 86 femmes) âgés en moyenne de 51 ans au moment du diagnostic de DIHS/DRESS.	Traitement initial par corticostéroïdes systémiques, suivi d'un suivi à long terme pour détecter les nouvelles maladies auto-immunes, les infections et l'aggravation éventuelle des maladies sous-jacentes.	Apparition de maladies auto-immunes (thyroïdite auto-immune, diabète de type 1 fulminant, etc.), infections, détérioration de la fonction rénale nécessitant une hémodialyse, et autres complications.	Parmi les 145 patients, 7 ont développé une thyroïdite auto-immune. Cinq patients ont développé un diabète de type 1 fulminant en moyenne 42 jours après le début du DIHS/DRESS. Quatre patients avec une insuffisance rénale préexistante ont nécessité une hémodialyse à vie après la résolution du DIHS/DRESS.
Ushigome, 2013, Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution ⁷⁹ , Japon	Analyser rétrospectivement les complications et les séquelles dans les phases précoces et tardives du syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DIHS)/syndrome de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) en fonction du traitement.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	34 patients (âge moyen 55 ans) hospitalisés pour DIHS/DRESS	Les patients traités par corticostéroïdes ont reçu une dose initiale de 0,6 à 1,0 mg/kg par jour, progressivement réduite. Les patients non traités par corticostéroïdes ont reçu un traitement de soutien, certains avec des IgIV	Complications infectieuses, réactivations virales, apparition de maladies auto-immunes, détection d'autoanticorps, mortalité	Dans la phase précoce, des infections herpétiques et des pneumonies ont été détectées chez 6 et 2 patients, respectivement, dans le groupe corticostéroïde. Dans le groupe non-corticostéroïde, 2 patients ont développé des maladies auto-immunes (lupus érythémateux et thyroïdite auto-immune). Les autoanticorps ont été détectés chez 44,4 % des patients revus à distance.

Barbaud, 2013, A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions ⁸⁰ , France	Déterminer la valeur des tests épicutanés pour identifier le médicament responsable dans les toxidermies graves aux médicaments (SCAR) telles que la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) et le syndrome de Stevens-Johnson /nécrolyse épidermique toxique necrolysis (SJS /NET)	Etude prospective multicentrique Grade C Niveau 3	134 patients avec un DRESS, ou une PEAG, ou un SJS/TEN	Suivi des résultats des tests épicutanés réalisés dans l'année qui a suivi	Tous les médicaments administrés dans les 2 mois précédant et la semaine suivant l'apparition de la toxidermie grave ont été testés	134 patients étaient inclus Concernant les 72 cas de DRESS, les patch tests étaient positifs pour 64 % (46 /72) / 4 IDR étaient réalisées chez des patients avec PT négatifs, ¾ étaient positifs . La valeur des tests épicutanés dépendait du type de médicament : ainsi, la carbamazépine était positive dans 11 /13 cas alors que allopurinol et salazopyrine étaient négatifs dans respectivement 7 et 5 cas où ils étaient les seuls suspects Les tests épicutanés étaient fréquemment positifs pour les bêta-lactamines (22 cas), la pristinamycine (11 cas) et dans les DRESS avec inhibiteurs de la pompe à protons (5 cas), Une réplcation virale recherchée chez 18 patients atteints de DRESS, identifiait 14 réplcations dont 8 cas associés à des tests épicutanés positifs. La réactivité à plusieurs médicaments était fréquente (18 % des cas), les patients restant sensibilisés de nombreuses années plus tard. Les tests épicutanés sont utiles et sûrs pour identifier les agents induisant une toxidermie grave.
Santiago, 2010 Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS) ⁸¹ , Portugal	Evaluer la sécurité et l'utilité des tests épicutanés dans le DRESS	Etude prospective Grade C Niveau 3	56 patients avec un DRESS, 7 molécules évaluées, et majoritairement (59%) des antiépileptiques	Examen clinique	Suivi des tests épicutanés	Le taux global de positivité était de 32,1% mais dépendait fortement du type de médicament suspect : 51% pour les antiépileptiques, (dont 72% pour la carbamazépine), 0/19 pour l' allopurinol (malgré deux réintroductions positives).

Tableau 9 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Manson et al., 2022, Genotyping for HLA risk alleles versus patch tests to diagnose anti-seizure medication induced cutaneous adverse drug reactions ⁸² , Hollande	Comparer les HLA favorisant et les tests épicutanés afin de déterminer lequel de ces deux tests est le meilleur outil de diagnostic dans des toxidermies diverses causées par les anti-épileptiques	Oui	Etudes cas-témoins et études de cohortes. Patients sous anti-épileptiques avec ou sans toxidermie	HLA, hypersensibilité médicamenteuse, anticonvulsivant, carbamazépine, oxcarbazépine, lamotrigine, phénytoïne, test épicutané et synonymes	Evaluer la sensibilité et la spécificité du génotypage HLA et des tests épicutanés pour identifier les réactions d'hypersensibilité cutanée induites par les médicaments anti-épileptiques	Pour les DRESS induit par la carbamazépine la phénytoïne et la lamotrigine, les tests épicutanés (respectivement 70,0–88,9 % ; 14,3–70,0 % et 33,3–40%) présentent une sensibilité plus élevée que les tests HLA (0–66,7 % ; 0–12,7 % et 0 %).
Sharma, 2021, Characterizing DRESS syndrome recurrence: a systematic review ⁸³ , Etats-Unis	Caractériser la récurrence du DRESS, et en identifier les facteurs prédisposants.	Oui	Articles enregistrant des cas de récurrence de DRESS, incluant des études de cas, séries de cas, études prospectives et rétrospectives, et essais cliniques.	La revue a inclus 42 articles totalisant 60 patients atteints de syndrome DRESS récurrent	Manifestations cliniques et biologiques, complications organiques, réactivations virales, taux de mortalité, durée de l'hospitalisation et traitements utilisés	La récurrence du DRESS est souvent attribuée à l'introduction d'un nouveau médicament (18 cas), la réintroduction du médicament initial (12 cas) ou un sevrage prématuré des corticostéroïdes (11 cas). Les rechutes présentent souvent une fièvre plus élevée et un pic d'éosinophiles plus important par rapport à l'épisode initial. Les complications incluent fréquemment une réactivation virale (HHV6, CMV, EBV) et une atteinte sévère des organes internes, principalement le foie et les reins. La survie des patients en rechute est de 71%.

Khanna, 2019, Outpatient Management and Follow-up Recommendations for Adverse Drug Reactions ⁸⁴ , Etats-Unis	Proposer des recommandations pour le suivi ambulatoire des patients après hospitalisation pour des réactions cutanées sévères aux médicaments, notamment l'AGEP, le DRESS et le SJS/TEN.	Non	NA	Patients ayant eu des réactions cutanées sévères aux médicaments, telles que l'AGEP, le DRESS et le SJS/TEN	Suivi des symptômes cliniques, surveillance des anomalies de laboratoire, gestion des infections et des complications auto-immunes	Recommandations à court terme : Surveiller les complications secondaires aux virus herpétiques, y compris les ulcères gastriques induits par le CMV, les infections à Cryptocoque, et le zona. Une surveillance étroite est nécessaire pour les complications infectieuses, en particulier chez les patients traités par corticostéroïdes systémiques. Recommandation à long terme : Les anomalies thyroïdiennes doivent être surveillées. Dépister un diabète de type 1, qui peut se manifester dans les 10 mois suivant l'apparition du DRESS. Surveiller les autoanticorps et les maladies auto-immunes telles que le lupus érythémateux systémique, l'anémie hémolytique auto-immune, le vitiligo, et la polyarthrite rhumatoïde. Les patients atteints de maladies auto-immunes préexistantes peuvent voir leurs symptômes exacerbés et doivent être surveillés de près. Les patients avec une maladie rénale préexistante peuvent nécessiter une hémodialyse à vie après un DRESS. Un examen complet des systèmes doit être effectué à chaque visite de suivi. Les tests de laboratoire doivent inclure une numération formule sanguine complète et des tests hépatiques jusqu'à normalisation. Surveillance mensuelle de la glycémie, de la TSH et de T4 pendant les 3 premiers mois après la sortie.
---	--	-----	----	---	--	---

5. Références

1. Choudhary, R. *et al.* Clinical, biochemical, and serologic predictors of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: A prospective case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology* **85**, 901–909 (2021).
2. Miyagawa, F., Nakamura-Nishimura, Y., Kanatani, Y. & Asada, H. Correlation Between Expression of CD134, a Human Herpesvirus 6 Cellular Receptor, on CD4+ T cells and Th2-type Immune Responses in Drug-induced Hypersensitivity Syndrome/Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Acta Derm Venerol* **100**, adv00102-2 (2020).
3. Prusty, B. K. *et al.* HHV-6 encoded small non-coding RNAs define an intermediate and early stage in viral reactivation. *npj Genomic Med* **3**, 25 (2018).
4. Ogawa, K. *et al.* Elevated serum thymus and activation-regulated chemokine (TARC/CCL17) relates to reactivation of human herpesvirus 6 in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS). *Br J Dermatol* **171**, 425–427 (2014).
5. Picard, D. *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A Multiorgan Antiviral T Cell Response. *Sci. Transl. Med.* **2**, (2010).
6. Mardivirin, L. *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. *European Journal of Dermatology* **20**, 068–073 (2010).
7. Chen, C.-B. *et al.* Advances in understanding of the pathogenesis and therapeutic implications of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: an updated review. *Front. Med.* **10**, 1187937 (2023).
8. Ramirez, G. A. *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms* **11**, 346 (2023).
9. Chu, M.-T., Chang, W.-C., Pao, S.-C. & Hung, S.-I. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators. *Biomedicines* **11**, 177 (2023).
10. Hama, N., Abe, R., Gibson, A. & Phillips, E. J. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **10**, 1155-1167.e5 (2022).
11. Calle, A. M., Aguirre, N., Ardila, J. C. & Cardona Villa, R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organization Journal* **16**, 100673 (2023).
12. Schunkert, E. M., Shah, P. N. & Divito, S. J. Skin Resident Memory T Cells May Play Critical Role in Delayed-Type Drug Hypersensitivity Reactions. *Front. Immunol.* **12**, 654190 (2021).
13. Yang, S.-C. *et al.* Genetics of Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Front. Med.* **8**, 652091 (2021).
14. 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. *IJMS* **18**, 1243 (2017).
15. Blumenthal, K. G. *et al.* Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms: Clinical phenotypic patterns according to causative drug. *Journal of the American Academy of Dermatology* S019096222301006X (2023) doi:10.1016/j.jaad.2023.05.067.
16. Marcombes, C. *et al.* Retrospective study on the association of human herpesvirus reactivation with severe DRESS: A description of blood and skin reactivations. *Acad Dermatol Venereol* **37**, 2550–2557 (2023).
17. Lee, J. W. *et al.* Skin manifestations and clinical features of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective multicentre study of 125 patients. *Acad Dermatol Venereol* **36**, 1584–1592 (2022).
18. Chaabane, A. *et al.* DRESS characteristics according to the causative medication. *Eur J Clin Pharmacol* **78**, 1503–1510 (2022).

19. Takei, S. *et al.* Purpura as an indicator of severity in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: evidence from a 49-case series. *Acad Dermatol Venereol* **36**, (2022).
20. Momen, S. E., Diaz-Cano, S., Walsh, S. & Creamer, D. Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Facial edema aligns to the severe phenotype. *Journal of the American Academy of Dermatology* **85**, 645–652 (2021).
21. Soria, A. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: A retrospective study. *Journal of the American Academy of Dermatology* **82**, 606–611 (2020).
22. Sim, D. W. *et al.* Variation of clinical manifestations according to culprit drugs in DRESS syndrome. *Pharmacoepidemiology and Drug* **28**, 840–848 (2019).
23. Mizukawa, Y., Hirahara, K., Kano, Y. & Shiohara, T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *Journal of the American Academy of Dermatology* **80**, 670-678.e2 (2019).
24. Allouchery, M. *et al.* Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **6**, 1373–1380 (2018).
25. Kardaun, S. H. *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* **169**, 1071–1080 (2013).
26. Bouvresse, S. *et al.* Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis* **7**, 72 (2012).
27. Medina-Cáliz, I. *et al.* Characterization of drug-induced liver injury associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in two prospective DILI registries. *Arch Toxicol* **98**, 303–325 (2024).
28. Lin, I.-C. *et al.* Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology* **72**, 984–991 (2015).
29. Messagier, A.-L., Salzes, C. & Jouary, T. DRESS avec pustulose et atteinte cardiaque. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **147**, 451–455 (2020).
30. Intarasupht, J. *et al.* Prevalence, risk factors, and mortality outcome in the drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms patients with cardiac involvement. *Int J Dermatology* **57**, 1187–1191 (2018).
31. Ichai, P. *et al.* Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors. *Transplantation* **101**, 1830–1837 (2017).
32. Kimmoun, A., Dubois, E., Perez, P., Barbaud, A. & Levy, B. Shock State: An Unrecognized and Underestimated Presentation of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Shock* **40**, 387–391 (2013).
33. Eshki, M. *et al.* Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *ARCH DERMATOL* **145**, (2009).
34. Masaki, T. *et al.* Human Herpes Virus 6 Encephalitis in Allopurinol-induced Hypersensitivity Syndrome. *Acta Dermato-Venereologica* **83**, 128–131 (2003).
35. Stirton, H., Shear, N. H. & Dodiuk-Gad, R. P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)—Readdressing the DReSS. *Biomedicines* **10**, 999 (2022).
36. Sharifzadeh, S., Mohammadpour, A. H., Tavanaee, A. & Elyasi, S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* **77**, 275–289 (2021).
37. Bommersbach, T. J. *et al.* Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review. *Mayo Clinic Proceedings* **91**, 787–801 (2016).
38. Dagnon Da Silva, M. *et al.* Renal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review of 71 Cases. *JCM* **12**, 4576 (2023).
39. Perazella, M. A. & Rosner, M. H. Drug-Induced Acute Kidney Injury. *CJASN* **17**, 1220–1233 (2022).

40. Radovanovic, M. *et al.* "Heart in DRESS": Cardiac Manifestations, Treatment and Outcome of Patients with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome: A Systematic Review. *JCM* **11**, 704 (2022).
41. Jevtic, D. *et al.* Less Known Gastrointestinal Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review of the Literature. *JCM* **10**, 4287 (2021).
42. Taweasedt, P. T., Nordstrom, C. W., Stoeckel, J. & Domic, I. Pulmonary Manifestations of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: A Systematic Review. *BioMed Research International* **2019**, 1–10 (2019).
43. Ingen-Housz-Oro, S. *et al.* Topical versus oral corticosteroids in moderate drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A multicenter randomized clinical trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* S019096222400745X (2024) doi:10.1016/j.jaad.2024.04.077.
44. Ben Said, B., Dupire, G., Poutrel, S. & Jullien, D. The usefulness of omalizumab in low response to corticosteroids DRESS syndrome: A case series. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **12**, 236–238 (2024).
45. Lian, B. S. *et al.* Systemic Versus Topical Corticosteroids in the Treatment of DRESS: A Retrospective Cohort Study Followed by a Meta-Analysis. *Am J Clin Dermatol* **24**, 637–647 (2023).
46. Kridin, K. *et al.* Management and treatment outcome of DRESS patients in Europe: An international multicentre retrospective study of 141 cases. *Acad Dermatol Venereol* **37**, 753–762 (2023).
47. Brin, C. *et al.* Impact of systemic to topical steroids switch on the outcome of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A monocenter retrospective study of 20 cases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie* **148**, 168–171 (2021).
48. Gschwend, A. *et al.* Treatment with IL5-/IL-5 receptor antagonists in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Allergo J Int* **32**, 104–111 (2022).
49. Sim, D. W., Yu, J. & Koh, Y. Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome. *Clinical Translational Sci* **15**, 782–788 (2022).
50. [igiv rouen.pdf](#).
51. Kano, Y., Inaoka, M., Sakuma, K. & Shiohara, T. Virus reactivation and intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Toxicology* **209**, 165–167 (2005).
52. [mesli benralizumab DRESS 2021.pdf](#).
53. Schmid-Grendelmeier, P. *et al.* Benralizumab for severe DRESS in two COVID-19 patients. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **9**, 481-483.e2 (2021).
54. 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. *The Journal of Dermatology* **47**, 476–482 (2020).
55. [ciclo2018 - Hashizume - Short course of cyclosporin A as a treatment option for drug-induced.pdf](#).
56. Chatproedprai, S., Tiasiri, N., Chantawarangkul, K. & Wananukul, S. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A 12-year retrospective study in a tertiary center. *The Journal of Dermatology* 1346-8138.17098 (2024) doi:10.1111/1346-8138.17098.
57. Ben Romdhane, H. *et al.* Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in a paediatric population: Interest of skin tests. *Contact Dermatitis* **89**, 488–495 (2023).
58. Bedouelle, E. *et al.* Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Series of 49 French Pediatric Cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* **10**, 267-274.e5 (2022).
59. Dondi, A. *et al.* Viral rashes mimicking drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome in children after β -lactams intake: a diagnostic challenge. *Eur J Pediatr* **180**, 2327–2332 (2021).
60. Seree-aphinan, C. *et al.* Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation Support In a Patient with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome-associated Fulminant Myocarditis – A Case Report and Literature Review. *Heart International* **14**, 112 (2020).

61. Manieri, E., Dondi, A., Neri, I. & Lanari, M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. *Front. Med.* **10**, 1108345 (2023).
62. Wei, B. M. *et al.* Drug-induced Hypersensitivity Syndrome / Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Part II. Diagnosis and Management. *Journal of the American Academy of Dermatology* S0190962223024039 (2023) doi:10.1016/j.jaad.2023.02.073.
63. Rubin, L. *et al.* Novel targeted inhibition of the IL-5 axis for drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome. *Front. Immunol.* **14**, 1134178 (2023).
64. Verstegen, R. H. J., Phillips, E. J. & Juurlink, D. N. First-line therapy in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): Thinking beyond corticosteroids. *Front. Med.* **10**, 1138464 (2023).
65. Afiouni, R. *et al.* Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature, with a focus on relapsing cases. *Pediatric Dermatology* **38**, 125–131 (2021).
66. cortico pulse - 2021 - Hashizume - Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced.pdf.
67. Kim, G. Y., Anderson, K. R., Davis, D. M. R., Hand, J. L. & Tollefson, M. M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology* **83**, 1323–1330 (2020).
68. Metterle, L., Hatch, L. & Seminario-Vidal, L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatric Dermatology* **37**, 124–129 (2020).
69. Shiohara, T. & Mizukawa, Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergology International* **68**, 301–308 (2019).
70. Cabañas, R. *et al.* Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* **30**, 229–253 (2020).
71. Costa Carvalho, J. *et al.* Patch testing for cutaneous adverse drug reactions in a paediatric population: A retrospective review. *Contact Dermatitis* **87**, 373–376 (2022).
72. Ingen-Housz-Oro, S. *et al.* Immunosuppressants as steroid-sparing agents for chronic DRESS: four cases. *European Journal of Dermatology* **31**, 576–577 (2021).
73. Jörg, L., Helbling, A., Yerly, D. & Pichler, W. J. Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy* **10**, 52 (2020).
74. Soria, A., Hamelin, A., Risi Pugliese, T., Amsler, E. & Barbaud, A. Are drug intradermal tests dangerous to explore cross-reactivity and co-sensitization in DRESS? *Br J Dermatol* **181**, 611–612 (2019).
75. Desroche, T. *et al.* Can we allow a further intake of drugs poorly suspected as responsible in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)? A study of practice. *Clin Experimental Allergy* **49**, 924–928 (2019).
76. Lin, C. -y. *et al.* Delayed-type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: A clinical and in vitro T-cell reactivity study. *Allergy* **73**, 221–229 (2018).
77. Córdoba, S., Navarro-Vidal, B., Martínez-Morán, C. & Borbujo, J. Reactivación de las lesiones cutáneas por pruebas epicutáneas en el estudio de un síndrome de DRESS. *Actas Dermo-Sifiliográficas* **107**, 781–783 (2016).
78. Kano, Y. *et al.* Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *The Journal of Dermatology* **42**, 276–282 (2015).
79. Ushigome, Y., Kano, Y., Ishida, T., Hirahara, K. & Shiohara, T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *Journal of the American Academy of Dermatology* **68**, 721–728 (2013).
80. Barbaud, A. *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. *British Journal of Dermatology* **168**, 555–562 (2013).

81. Santiago, F., Gonçalo, M., Vieira, R., Coelho, S. & Figueiredo, A. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* **62**, 47–53 (2010).
82. Manson, L. E. N., Chan, P. C. Y., Böhringer, S. & Guchelaar, H.-J. Genotyping for HLA risk alleles versus patch tests to diagnose anti-seizure medication induced cutaneous adverse drug reactions. *Front. Pharmacol.* **13**, 1061419 (2022).
83. Sharma, A. N. *et al.* Characterizing DRESS syndrome recurrence: a systematic review. *Arch Dermatol Res* **314**, 721–728 (2021).
84. Khanna, R., Vaudreuil, A. & Lake, E. Outpatient Management and Follow-up Recommendations for Adverse Drug Reactions: Guidelines for Posthospitalization Care.