

Toxidermies graves: actualités PNDS et recommandations internationales (nécrolyse épidermique, DRESS et PEAG)

Pr Saskia Oro

Service de dermatologie, CHU Henri Mondor

Centre de référence TOXIBUL et groupe ToxiTEN de l'ERN-skin



Nécrolyse épidermique de l'adulte: actualisation du PNDS

Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell)

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 04 avr. 2018 - Mis à jour le 21 déc. 2023

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un adulte pris en charge pour une nécrolyse épidermique (NE, syndrome de Stevens-Johnson, SJS, et syndrome de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique, NET). Il a été élaboré par le Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents



Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant



Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) - PNDS



Nécrolyse épidermique de l'adulte (Syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) - Argumentaire



Available online at

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Guidelines

French national protocol for diagnosis and management of epidermal necrolysis in adults (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)



S. Ingen-Housz-Oro^{a,b,*,1}, I. Matei^{a,1}, A. Gaillet^{c,1}, J. Gueudry^d, K. Zaghib^e, H. Assier^a, C. Hua^a, B. Bensaid^f, A. Colin^a, R. Ouedraogo^c, J. Redlich^a, E. Courtois^a, K. Chazelas^a, E. Sbidian^{a,b}, L. Nakad^g, E. Bequignon^h, N. Terkmaneⁱ, F. Gaultier^j, F. Schlemmer^k, G. Do-Pham^l, A. Barbaud^m, B. Lebrun-Vignesⁿ, C. Hoffmann^o, P.-J. Mahé^p, R. Le Floch^p, C. Bernier^q, B. Vabres^r, B. Milpied^s, A. Delcampe^d, F. Tétart^t, M. Tauber^u, D. Staumont-Sallé^v, F. Dezoteux^v, V. Descamps^w, L. Misery^{x,y}, A.-C. Bursztejn^z, O. Dereure^{aa}, E. Amazan^{ab}, E. Le Bidre^{ac}, S. Le Pallec^{ad}, C. Lagier^{ad}, A. Laroche^{ad}, E. Ferrat^{ae}, P. Wolkenstein^{a,af}, N. de Prost^{c,af}, French National Reference Center for Toxic Bullous Diseases and Severe Drug Reactions TOXIBUL^{ag}



Groupe de rédaction	Groupe de travail multidisciplinaire
Saskia Oro (dermatologue et coordinatrice du PNDS – CRMR Créteil Henri Mondor) Nicolas de Prost (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor) Antoine Gaillet (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor) Ilaria Matéi (interne de dermatologie - CRMR Créteil Henri Mondor) Haudrey Assier (dermatoallergologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Karim Zaghib (psychiatre - CRMR Créteil Henri Mondor) Julie Gueudry (ophtalmologiste – CCMR Rouen)	Audrey Colin (infirmière - CRMR Créteil Henri Mondor) Rachida Ouedraogo (infirmière - CRMR Créteil Henri Mondor) Joséphine Redlich (assistante sociale - CRMR Créteil Henri Mondor) Edith Courtois (diététicienne - CRMR Créteil Henri Mondor) Karine Chazelas (psychologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Camille Hua (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Pierre Wolkenstein (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Emilie Sbidian (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Lionel Nakad (urgentiste – Créteil Henri Mondor) Emilie Bequignon (ORL – CH Intercommunal de Créteil) Narimane Terkmane (ophtalmologiste – Créteil Henri Mondor) Frédéric Gaultier (odontologiste – Créteil Henri Mondor) Frédéric Schlemmer (pneumologue – Créteil Henri Mondor) Giao Do-Pham (dermatologue pathologie vulvaire – Créteil CHIC) Annick Barbaud (dermatoallergologue – Paris Tenon) Bénédicte Lebrun-Vignes (pharmacovigilante – Paris Pitié Salpêtrière) Clément Hoffman (réanimateur – CTB HIA Percy, Clamart) Pierre-Joachim Mahé (réanimateur – CCMR Nantes) Ronan Le Floch (réanimateur – CCMR Nantes) Agnès Delcampe (ophtalmologiste – CCMR Rouen) Bertrand Vabres (ophtalmologiste – CCMR Nantes) Benoit Bensaid (dermatoallergologue – CRMR Lyon) Marie Tauber (dermatoallergologue – CRMR Lyon) Claire Bernier (dermatoallergologue – CCMR Nantes) Brigitte Milpied (dermatoallergologue – CCMR Bordeaux) Florence Tétart (dermatoallergologue – CCMR Rouen) Delphine Staumont-Sallé (dermatologue – CCMR Lille) Frédéric Dezoteux (dermatologue – CCMR Lille) Vincent Descamps (dermatologue – CCMR Paris Bichat) Laurent Misery (dermatologue – CCMR Brest) Anne-Claire Bursztejn (dermatologue – CCMR Nancy) Olivier Dereure (dermatologue – CCMR Montpellier) Emmanuelle Amazan (dermatologue – CCMR Martinique) Emmanuelle Le Bidre (dermatologue – CCMR Tours) Emilie Ferrat (médecine générale – Créteil) Association Amalyste (présidente Sophie Le Pallec) Blog After My Lyell (Camille Lagier) Blog Le Petit Journal du Lyell et SJS (Annabel, Delphine, Audrey)

Argumentaire scientifique

- 1^{ère} version 2010; 1^{ère} actualisation 2017
- PNDS enfants 2022 (coordonnatrice: Dr Anne Welfringer)
- Nous avons donc actualisé le PNDS pour la prise en charge de la NE de l'adulte uniquement
- Méthode HAS: recommandations de bonne pratique, revues systématiques, études cliniques avec niveaux de preuve et grade de recommandation
- Bibliographie 01/01/2017 – 01/05/2023, en langue anglaise, indexée PubMed, jugée d'intérêt pour le PNDS
- Domaines: diagnostic et étiologie, manifestations cliniques, biologiques, pronostic, traitement, prise en charge réanimatoire, traitement oculaire en phase aiguë, séquelles et impact sur la qualité de vie des patients.
- 125 références retenues

Corps du PNDS

Domaines très étoffés par rapport à la version 2017:

- Description précise des soins de support, qui restent la pierre angulaire du traitement. *Même s'ils sont utilisés par certains centres, seuls ou combinés, la corticothérapie générale, les IgIV, la ciclosporine, les anti-TNF ou d'autres immunosuppresseurs, et les facteurs de croissance hématopoïétiques n'ont pas prouvé leur intérêt.*
- Prise en charge réanimatoire des formes les plus graves
- Prise en charge oculaire phase aiguë et phase chronique
- Prise en charge des séquelles (cutanées, ophtalmo, psychologiques)
- Qualité de vie
- Bilan allergologique

Diagnostic clinique de SJS - Lyell
Confirmation par échange télémedecine avec un centre

Surface décollée-décollable < 10%

Surface décollée-décollable $\geq 10\%$

Evolution lente
Aucun marqueur de gravité

- Hypotension artérielle, signes de choc, hyperlactatémie
- Détresse respiratoire aiguë, hypoxémie
- Anurie
- Douleur non contrôlable

Stabilité

Progression
>10%

**Transfert en centre
spécialisé proche d'une
réanimation**

**Consultation en
dermatologie** pour
confirmation diagnostique et
prise en charge

Notification du cas au centre
de **pharmacovigilance**

Carte d'allergie

Dans tous les cas

Suivi des séquelles pendant au
moins un an

NOM/ETIQUETTE DU PATIENT

Annexe 6 : EXAMEN

OPHTALMOLOGIQUE (au lit du patient)

Nécrolyse épidermique en phase aiguë

Date de l'examen :

Nom de l'ophtalmologiste :

Examen initial ☐

Suivi ☐

Examen de sortie ☐

Stade évolutif	Critères	œil droit	œil gauche
Stade 0	Pas d'atteinte ophtalmologique	☐	☐
Stade 1	Hyperhémie conjonctivale	☐	☐
Stade 2	Conjonctivite pseudo-membraneuse	☐	☐
	Adhérences conjonctivales réversibles	☐	☐
	Discret raccourcissement du fornix	☐	☐
	Kératite ponctuée superficielle	☐	☐
Stade 3	Ulcère cornéen	☐	☐
	Symblépharons / brides conjonctivales irréversibles	☐	☐

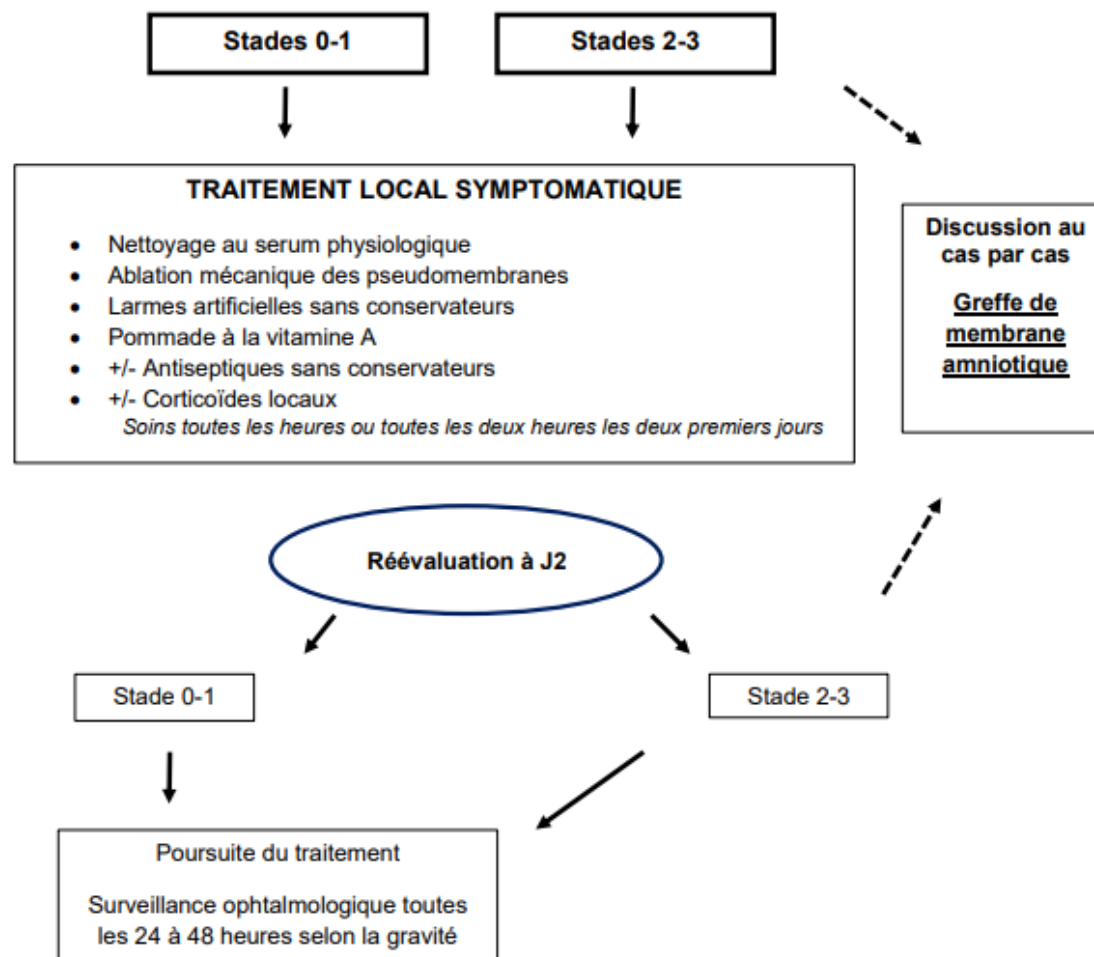
Observations :

Prescriptions :

Annexe 7 : Recommandations de soins ophtalmologiques en phase aiguë de nécrolyse épidermique

Thorel D et al. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: french national audit of practices, literature review, and consensus agreement. Orphanet J Rare Dis 2020 Sep 22;15(1):259.

Examen ophtalmologique à l'admission (voir fiche d'examen ophtalmologique)



Annexe 9 : Traitement symptomatique et soins de support en phase aiguë de la nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson - Lyell)

Mesures générales	
Chauffage de la chambre	Maintien d'une température ambiante 28-32°C (pour patients avec surface décollée-décollable ≥ 10%)
Lit adapté	Lit fluidisé
Antalgiques (évaluer avec échelle numérique, EN)	Si EN < 4 : antalgiques paliers 1 ou 2 Si EN ≥ 4 : titration de morphine et dose de fond IVSE adaptée à la douleur selon EN, débiter à 0,5 mg/h + bolus avant les soins (PCA)
Anxiolytiques	Hydroxyzine (sauf contre-indication) ; évaluation psychiatrique et psychologique précoce puis régulière
Antipyrétiques	Uniquement si fièvre mal tolérée (paracétamol)
Hydratation	Adaptée à la surface décollée initiale puis adaptation selon la diurèse - Formule initiale: 1,5 mL x % surf décollée-décollable x kg/j - Objectif diurèse horaire 0,5 à 1 mL/kg/h (surveillance toutes les 4 heures) - Solutés: *jusqu'à début de l'alimentation entérale ou parentérale : glucosé 10% 1 L + NaCl 8 g/L + le reste en soluté cristalloïde (sérum physiologique ou Ringer lactate) *puis soluté cristalloïde + potassium et phosphore selon les besoins Si diurèse insuffisante : passer 1 litre de soluté cristalloïde en 8 heures et augmenter le débit de base. Correction des troubles électrolytiques (ex : hypophosphorémie)
Sondage urinaire	Systématique, pour surveillance de la diurèse
Nutrition entérale	Par sonde nasogastrique, objectif 25-35 kcal/kg/jour selon tolérance Contre-indiquée si atteinte œsophagienne
Prévention complications thromboemboliques	Héparine de bas poids moléculaire isocoagulante
Oxygénothérapie	Selon saturation en O2 surveillée toutes les 2 à 4 heures
Prévention des infections	Cartes bactériennes tous les 2-3 jours jusqu'à épidermisation Pas d'antibiothérapie systématique, uniquement sepsis documenté
Soins cutanéomuqueux	
Antisepsie	Bain antiseptique quotidien (eau à 37-39°, chlorhexidine diluée au 1/5000° = 3 flacons de 500 mL d'Hibiscrub® pour une baignoire de 250L) Si bain pas possible, pulvérisations de chlorhexidine diluée 1 fois/j, à rincer (50 ml de chlorhexidine aqueuse (unidoses) dans 250 ml d'eau stérile) Antalgiques avant les soins
Soins cutanés	Antalgiques avant les soins Perçer les bulles Pas de débridement ni de brossage « Matelas » de pansements hydrocellulaires sur les zones d'appui, aucun pansement collant Vaseline pluriquotidienne sur les convexités et le visage
Soins des yeux	Collyres mouillants sans conservateurs toutes les 4 heures Pommade vitamine A ophtalmique toutes les 2 à 4 heures Surveillance ophtalmologique pluri hebdomadaire, ablation mécanique des brides par l'ophtalmologiste
Soins génitaux	Ablation prudente des brides pendant la toilette Homme : décalottage + vaseline 2 fois/j Femme : tampon vaseliné à laisser une heure dans le vagin 2 fois par jour
Soins de bouche	Toutes les 4 heures : nettoyage de la bouche (au bâtonnet ou bains de bouche) avec la préparation suivante : -Paroex® 90 ml -Mycostatine® 24 ml (sauf contre-indication médicale) -Xylocaïne à la naphazoline 5%® 24 ml -Bicarbonate pour bains de bouche 14p.1000, 250 ml

Annexe 10 : Modèle de carte d'allergie médicamenteuse

Modèle Carte à plier

Pages 1 et 4

PERSONNE A PREVENIR EN PRIORITE Mme/M. _____ Tél _____ Médecin Traitant _____ Tél _____ Suivi(e) par le Centre de Référence/Compétence Dermatoses Bulleuses Toxiques et Toxidermies graves Adresse : Service de Dermatologie Hôpital : _____ Adresse : _____ Tél : _____  	 Ministère de la Santé Solidarité et Santé Bâtiment 100 92000 Nanterre  maladies rares Photo  CARTE D'URGENCE <i>Emergency card</i> CARTE D'ALLERGIE CUTANEE  NOM : Prénom :
---	--

Pages 2 et 3

Je soussigné, Dr _____ (Hôpital /tel) : _____ Certifie que ce patient a présenté une réaction médicamenteuse à type de : _____ _____ Médicaments responsables : _____ _____ _____ Date de la réaction : _____	Contre-indication(s) : _____ _____ _____ _____ Médicaments autorisés en remplacement : _____ _____ _____ _____
---	--

NOM/ETIQUETTE DU PATIENT

**Annexe 12 : EXAMEN
OPHTALMOLOGIQUE**

**Nécrolyse épidermique en phase
chronique**

Date de l'examen :

Date de la phase aiguë :

Nom de l'ophtalmologiste :

	Critères	œil droit	œil gauche
Généralités	Meilleure acuité visuelle corrigée		
	Echelle numérique (0-10) gêne ophtalmologique globale		
	Equipe ment contactologique en place		
Conjonctive (cotation quantitative*)	Rougeur		
	Fibrose sous-conjonctivale		
	Kératinisation conjonctivale		
	Symblépharon(s)		
	Staining conjonctival : vert de lissamine ou fluorescéine (rayer la mention inutile)		
Cornée (cotation quantitative*)	Kératite ponctuée superficielle		
	Ulcère		
	Opacité stromale		
	Kératinisation		
	Néovascularisation		
Cornée (secondes)	Break-up time		
Paupières et marges palpébrales (cotation quantitative*)	Rougeur		
	Dysfonctionnement meibomien (meibopression)		
	Manque de cils		
	Nombre de points lacrymaux occlus (0, 1, les 2)		
	Kératinisation du bord libre		
	Trichiasis/distichiasis		
	Entropion		

*Cotation quantitative : 0 = aucun ; + = léger ; ++ = modéré ; +++ = sévère

Conclusion/Observations particulières :

Traitement actuel :

Annexe 13 : Recommandations de soins ophtalmologiques en phase chronique de nécrolyse épidermique

Thorel D et al. Ocular sequelae of epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review and proposed management. Orphanet J Rare Dis 2023 Mar 11;18(1):51.

Prise en charge de l'atteinte de la surface oculaire



Réhabilitation visuelle



1-Préservation de la surface oculaire

Larmes artificielles sans conservateur, pommade vitamine A plusieurs fois par jour

+/- Antiseptiques/antibiotiques locaux (traitement de courte durée)

+/- Antibio-corticoïdes locaux (cure courte) avec surveillance ophtalmologique de la tension oculaire

+/- Ciclosporine collyre à visée d'épargne de corticoïdes

+/- Collyre au sérum autologue

+/- Consultation contactologique pour adaptation avec lentilles sclérales

2- Limitation des irritants de la surface oculaire

- Retrait des cils frotteurs

- Cure d'entropion si nécessaire

- Lyse des symblépharons en cas d'adaptation en lentilles sclérales impossible

3- Ulcère cornéen persistant

- Greffe de membrane amniotique

- Recouvrement conjonctival complet ou partiel en cas de risque de perforation cornéenne

1- Adaptation avec des lentilles sclérales

2- Anti VEGF en sous conjonctival

En cas de risque d'invasion de l'axe optique par les néovaisseaux cornéens

3- Ostéo-odonto-kératoprothèse

Exceptionnel. Centre de référence

Prise en charge proposée à titre indicatif. Suivi ophtalmologique régulier nécessaire

Annexe 14 : Modalités du suivi multidisciplinaire dans la première année suivant la phase aigüe de nécrolyse épidermique

1 à 2 mois après la sortie d'hospitalisation	✓ Examen dermatologique (peau, muqueuses, phanères) ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le psychiatre et/ou la psychologue ✓ Consultation ORL ✓ EFR (et consultation pneumologique si besoin) ✓ Examen gynécologique ou urologique si besoin (brides) ✓ Consultation diététique (si perte de poids et/ou difficultés alimentaires persistantes) ✓ Assistante sociale si besoin (aides à domicile, prise en charge à 100%, aide à la reprise du travail, dossier MDPH, aide à la demande d'indemnisation...) ✓ Tests allergologiques
Six mois après la phase aigüe	✓ Examen dermatologique ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le(la) psychiatre et/ou le(la) psychologue ✓ Consultation odontologique/dentiste ✓ Autres spécialistes selon besoins ✓ Tests allergologiques si non faits
Un an après la phase aigüe (puis selon les besoins du patient)	✓ Examen dermatologique ✓ Examen ophtalmologique ✓ Consultation avec le(la) psychiatre et/ou le(la) psychologue ✓ EFR (et consultation pneumologique si besoin) ✓ Autres spécialistes selon besoins

Annexe 15 : Enquête allergologique

Roux C et al. Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10:3252-3261.e2.

Motifs de réalisation de tests allergologiques dans la nécrolyse épidermique

- Multiples médicaments suspects: recherche du coupable et des alternatives
- Tester l'ensemble des médicaments suspects et les médicaments apparentés de structure chimique proche

Patch tests (PT)

Modalités :

- Selon les recommandations de la société européenne d'eczéma de contact (ESCD) : principe actif dilué dans la vaseline à 10% ou forme pharmaceutique commercialisée diluée dans la vaseline à 30%
- Pose des PT sur la dos pendant 48h
- Lectures au 2^{ème} jour (J2) et 4^{ème} jour (J4)
- Addition de PT sur peau préalablement lésée si le dos n'était pas atteint ou en cas de doute avec un érythème pigmenté fixe bulleux généralisé.

Tous les PT sont négatifs

Continuer les explorations avec prick-tests et intradermoréactions (IDR)

≥ 1 PT positif

Prick-tests/IDR pour les autres médicaments suspects et les alternatives envisagées pour tests de provocation

Arrêt des explorations pour le médicament positif

Prick-tests/IDR

- Prick-tests pour les médicaments indisponibles sous forme injectable/IDR pour les autres
- #### Modalités des IDR
- Selon les recommandations de 2020 pour la réalisation d'IDR (Barbaud et al)
 - Respect des contre-indications aux tests intradermiques pour certains médicaments spécifiques (exemple : chimiothérapies)
 - Lecture immédiate possible à 20 minutes
 - Lecture retardée à 24-72h

Tous les prick-tests/IDR sont négatifs

Arrêt des explorations pour les médicaments suspects

Discuter les tests de provocation médicamenteuse pour les médicaments alternatifs

≥ 1 prick-tests/IDR

Discuter des tests de provocation pour les médicaments moins suspects ou pour les alternatives

Arrêter les explorations pour les médicaments positifs

Tests de provocation médicamenteuse

Sur la base d'une analyse au cas par cas, si toutes les conditions ci-dessous sont réunies, après discussion multidisciplinaire :

- Le médicament est **indispensable** pour la prise en charge du cas
- Tests de provocation réalisés par une équipe experte en allergologie et dans la nécrolyse épidermique
- Après l'évaluation de l'imputabilité médicamenteuse en utilisant le score ALDEN
- L'ensemble des tests cutanés réalisés sont **négatifs** pour la molécule considérée pour le test de provocation
- La molécule considérée **n'est pas suspecte** : les tests de provocation sont contre-indiqués pour les médicaments suspects sauf circonstances exceptionnelles telles que l'identification d'un autre médicament coupable ou d'une cause infectieuse concomitante pour la nécrolyse épidermique

Modalités

- Escalade ou pleine dose (en fonction du jugement de l'équipe experte)
- Sous surveillance médicale étroite : courte hospitalisation traditionnelle ou hospitalisation de jour

Synthèse au médecin généraliste

- Y penser
- Arrêter sans délai le médicament suspect
- Orienter le patient vers un service d'urgence
- Prendre connaissance et respecter la carte d'allergie
- Collaboration avec le centre expert pour le suivi des séquelles

Quand suspecter le diagnostic de NE ? Quelle conduite à tenir ?

- ❖ Devant **un tableau d'éruption cutanée et/ou d'érosions muqueuses**
 - ▶ Avec altération importante de l'état général et hyperthermie $>39^{\circ}\text{C}$;
 - ▶ A l'examen clinique :
 - **Lésions cutanées** : macules purpuriques, pseudo-cocardes, vésicules et/ou bulles, décollement cutané spontané et au frottement (en linge mouillé, signe de Nikolsky), touchant initialement le tronc, la racine des membres, +/- le visage
 - **Lésions muqueuses** : yeux (rougeur oculaire, picotements, brûlures, photophobie), bouche (évanthème, érosions des lèvres et/ou intrabuccales), muqueuse génitale et/ou anale (érythème, érosions)
 - Ces lésions cutanées et/ou muqueuses sont généralement **douloureuses**
- ❖ L'anamnèse authentifie une **progression rapide** des symptômes sur 7 à 10 jours.

De manière générale : **la NE peut commencer de façon insidieuse et peu spécifique. Il faut y penser devant toute atteinte muqueuse débutante (conjonctivite, pharyngite) fébrile dans un contexte d'introduction récente d'un médicament**, notamment un médicament à haut risque.

La conduite à tenir en urgence pour un médecin généraliste est alors d'**arrêter le médicament suspecté responsable**, d'adresser le patient à un **service d'urgence** de proximité (urgences dermatologiques ou urgences générales) en notifiant clairement sa suspicion diagnostique, voire de contacter le SAMU devant des **signes de gravité hémodynamiques ou respiratoires**, et/ou de contacter directement l'un des sites (coordonnateur, constitutif ou de

DRESS de l'adulte et de l'enfant: 1^{er} PNDS

DRESS de l'adulte et de l'enfant

GUIDE MALADIE CHRONIQUE - Mis en ligne le 21 nov. 2024

Ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) explicite aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale et le parcours de soins d'un adulte ou d'un enfant pris en charge pour un DRESS (en anglais « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » ou DIHS « Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome », ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Il a été élaboré par le Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL à l'aide d'une méthodologie proposée par la HAS. Il n'a pas fait l'objet d'une validation par la HAS qui n'a pas participé à son élaboration.

Documents

 **DRESS de l'adulte et de l'enfant - Synthèse du PNDS à destination du médecin traitant**



 **DRESS de l'adulte et de l'enfant - PNDS**



 **DRESS de l'adulte et de l'enfant - Argumentaire**



Annales de Dermatologie et de Vénéréologie 152 (2025) 103381



Contents lists available at ScienceDirect

Annales de Dermatologie et de Vénéréologie

journal homepage: www.elsevier.com/locate/annder



Guidelines

French national protocol for diagnosis and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in adults and children



S. Ingen-Housz-Oro^{a,b,*}, C. Bernier^c, H. Assier^a, F. Tétart^d, F. Dezoteux^e, A. Gaillet^f, B. Bensaid^g, A. Welfringer-Morin^h, N. de Prost^f, D. Staumont-Sallé^e, M. Tauberⁱ, K. Bel Hareth^a, P. Sanchez^j, S. Guendouz^k, C. Hua^a, S. Fourati^l, F. Schlemmer^m, G. Gourierⁿ, L. Nakad^o, C. Hoffmann^p, B. Milpied^q, E. Collet^r, A. Valois^s, A. Soria^t, V. Leroy^u, N. Ortonne^v, A. Colin^a, C. Droumaguet^w, E. Ferrat^x, O. Gaudin^y, P.-J. Mahé^z, N. Joher^{aa}, B. Badaoui^{ab}, N. Bellon^h, E. Sbidian^{a,b}, O. Dereure^{ac}, P. Wolkenstein^a, B. Lebrun-Vignes^{ad}, A. Barbaud^t, V. Descamps^{ae}, French National Reference Center for Toxic Bullous Diseases and Severe Drug Reactions TOXIBUL¹ and the FISARD group²



Groupe de rédaction	Groupe de travail multidisciplinaire
Saskia Oro (coordinatrice du PNDS, dermatologue – coordinatrice du CRMR TOXIBUL, Créteil Henri Mondor) Kmar Bel Hareth (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Haudrey Assier (dermato-allergologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Nicolas de Prost (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor) Antoine Gaillet (réanimateur - CRMR Créteil Henri Mondor) Annick Barbaud (dermato-allergologue – hôpital Tenon Paris) Bénédicte Lebrun-Vignes (pharmacovigilante dermatologue – Paris Pitié Salpêtrière) Paola Sanchez-Pena (pharmacovigilante – CCMR Bordeaux) Florence Tétart (dermato-allergologue – CCRMR Rouen) Frédéric Dezoteux (dermato-allergologue – CCMR Lille) Delphine Staumont-Sallé (dermato-allergologue – CCMR Lille) Benoit Bensaid (dermato-allergologue – CRMR Lyon) Marie Tauber (dermato-allergologue – CRMR Lyon) Vincent Descamps (dermatologue – CCMR Paris Bichat) Anne Welfringer (dermatologue – CRMR Paris Necker) Claire Bernier (dermato-allergologue – CCMR Nantes)	Audrey Colin (infirmière - CRMR Créteil Henri Mondor) Camille Hua (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Pierre Wolkenstein (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Emilie Sbidian (dermatologue - CRMR Créteil Henri Mondor) Nicolas Ortonne (anatomo-pathologiste – Créteil Henri Mondor) Lionel Nakad (urgentiste – Créteil Henri Mondor) Frédéric Schlemmer (pneumologue – Créteil Henri Mondor) Céline Droumaguet (endocrinologue – Créteil Henri Mondor) Clément Hoffmann (réanimateur – CTB HNIA Percy, Centre partenaire TOXIBUL, Clamart) Pierre-Joachim Mahé (réanimateur – CCMR Nantes) Brigitte Milpied (dermato-allergologue – CCMR Bordeaux) Olivier Dereure (dermatologue – CCMR Montpellier) Evelyne Collet (dermato-allergologue – CHU Dijon) Angèle Soria (dermato-allergologue – hôpital Tenon Paris) Nathalia Bellon (dermato-allergologue, dermato-pédiatre – Paris Necker) Aude Valois (dermato-allergologue – HIA Toulon) Slim Fourati (biologiste médical spécialisation virologie – Créteil HenriMondor) Bouchra Badaoui (biologiste médical spécialisation hématologie cellulaire – Créteil Henri Mondor) Soulef Guendouz (cardiologue – Créteil Henri Mondor) Vincent Leroy (hépatologue – Créteil Henri Mondor) Nizar Joher (néphrologue – Créteil Henri Mondor) Greta Gourier (pharmacovigilante dermatologue – CHU Brest) Emilie Ferrat (médecine générale – UPEC Créteil) Olivier Gaudin (dermatologue libéral – Paris) Mme Tifanie Akiki (ancienne patiente – Bordeaux) Mme Cécile Remy Gaboriau (ancienne patiente – Bordeaux) <i>Remerciements : Mme Romane Cadot (Master 2, Ecole Normale Supérieure de Lyon) pour la réalisation du schéma de la physiopathologie du DRESS (page 5 du PNDS).</i>

Argumentaire scientifique

- 1^{er} PNDS pour cette maladie
- Bibliographie sans limite de date jusqu'au 31/12/2023
- Méthode HAS
- Domaines étudiés: étiologie, épidémiologie, manifestations cliniques, biologiques, atteintes viscérales graves, formes pédiatriques, réplifications virales, pronostic, traitement, prise en charge en réanimation, formes chroniques et rechutes, séquelles, tests allergologiques et pharmacovigilance.
- 85 références retenues

Corps du PNDS

- Décrit les manifestations cliniques polymorphes du DRESS et les diagnostics différentiels
- Décrit l'équipe multidisciplinaire coordonnée par le dermatologue
- Insiste sur le dépistage des atteintes viscérales graves (hépatique, myocardite, pulmonaire...) → bilan initial minimal, +/- complément selon atteintes
- Détaille sur les aspects virologiques du DRESS (dépistage, interprétation et suivi des réplifications EBV, CMV, HHV6)

2.5 Bilan paraclinique initial

2.5.1 Bilan de première intention

Le bilan biologique minimal de première intention à faire devant une suspicion de DRESS (puis régulièrement répété selon l'évolution clinique et les anomalies mises en évidence) comprend :

- ❖ Un hémogramme (NFS-plaquettes), avec frottis sanguin à la recherche de lymphocytes hyperbasophiles polymorphes. Leur présence est très évocatrice même en l'absence d'hyperlymphocytose. L'hyperéosinophilie est très évocatrice mais inconstante, absente dans environ 20% des cas, ou peut apparaître de manière retardée.
- ❖ Ionogramme sanguin, urée, créatininémie, débit de filtration glomérulaire (DFG)
- ❖ Ionogramme urinaire, protéinurie, sédiment urinaire
- ❖ Bilan hépatique complet (ALAT, ASAT, γ GT, PAL, bilirubine totale et conjuguée)
- ❖ Bilan d'hémostase comprenant un taux de prothrombine (TP), à compléter par le dosage du facteur V et des facteurs vitamino-K dépendants (II, VII, X) si le TP est abaissé
- ❖ Troponine
- ❖ Bilan infectieux si présence de fièvre (hémocultures et ECBU, PCR SARS-CoV-2 et autres virus respiratoires, PCR sanguines ou sérologies d'autres virus [ex : VIH, Parvovirus] si doute avec virose)
- ❖ PCR quantitatives virales sanguines HHV6, EBV, CMV (à faire en milieu hospitalier, non remboursées en ville ; il n'y a pas d'intérêt aux sérologies pour ces virus)
- ❖ Electrocardiogramme
- ❖ Radiographie de thorax

2.5.2 Bilan orienté par atteinte d'organe

Il est demandé selon les atteintes d'organe décelées ou suspectées à l'examen clinique ou au bilan paraclinique initial, si besoin après discussion avec le spécialiste d'organe impliqué, puis répété selon l'évolution clinique et les anomalies mises en évidence.

- Evaluation de la sévérité (critères consensuels publiés par les experts internationaux): DRESS mineur, modéré ou sévère
- Traitement reposant en 1^{ère} intention sur la corticothérapie, locale ou générale selon sévérité
- Place des traitements adjuvants (antiviraux, IgIV, anti-IL, immunosuppresseurs)

Annexe 4 :

Classification de la sévérité du DRESS

Organes	DRESS mineur	DRESS modéré	DRESS sévère
Sang	Hémoglobine > 10 g/dL Et Neutrophiles > 1.5 G/L Et Plaquettes > 100 G/L	Hémoglobine 7-10 g/dL Et/ou Neutrophiles 0.5-1.5 G/L Et/ou Plaquettes 50 - 100 G/L	Cytopénies sévères : Hémoglobine < 7 g/dL ; Neutrophiles < 0.500 G/L; Plaquettes < 50 G/L Pancytopénie Syndrome d'activation macrophagique Éosinophilie rapidement progressive et/ou majeure Lymphocytose rapidement progressive et/ou majeure
Rein^a	IRA KDIGO I : ↗ créatinine 1,5-1,9 x valeur de base sur 1-7 jours ou ↗ ≥ 26,5 µmol/L sur 48h ou diurèse < 0,5 mL/kg/heure sur 6-12 h	IRA KDIGO II : ↗ créatinine 2-2,9 x valeur de base ou diurèse < 0,5 mL/kg/heure sur > 12 h	IRA KDIGO III : ↗ créatinine 3 x valeur de base ou ≥ 354 µmol/L ou diurèse < 0,3 mL/kg/heure pendant > 24 h ou anurie
Foie	Enzymes hépatiques < 4 × N et/ou PAL < 3 × N	Enzymes hépatiques 4-15 × N et/ou PAL 3-5 × N	Enzymes hépatiques > 15 × N et/ou PAL ≥ 5 × N et/ou Facteur V < 50%
Autres organes			Atteinte de tout autre organe quel que soit sa sévérité (poumon, cœur, tube digestif, pancréas, système nerveux...) Défaillance multiviscérale

^a Kidney Disease Improving Global Outcomes Classification ;

IRA: insuffisance rénale aiguë, PAL: phosphatases alcalines

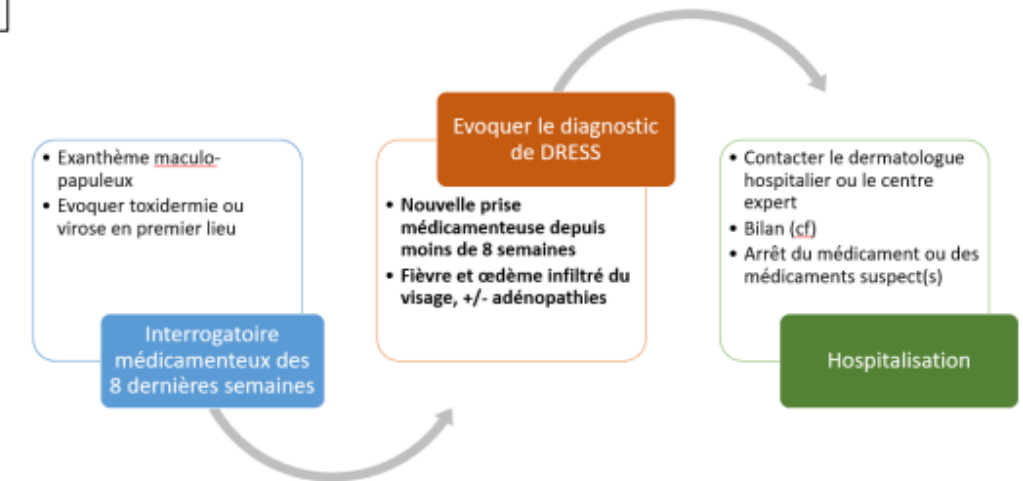
- **DRESS mineur** : Tous les critères pour le sang, le rein et le foie peuvent être remplis
- **DRESS modéré** : Au moins un critère est rempli
- **DRESS sévère** : Au moins un critère est rempli

Sensibilisation des médecins de premiers recours +++

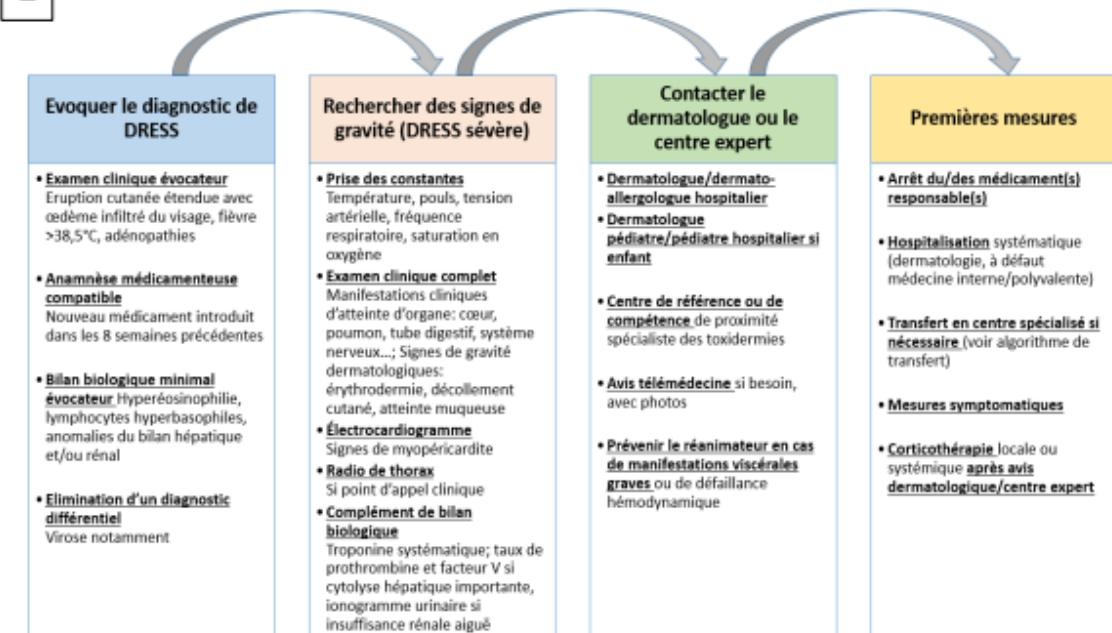
- Rôle de l'urgentiste dans la reconnaissance du DRESS
- Algorithme de transfert en milieu spécialisé
- Prise en charge réanimatoire/soins intensifs de spécialité des cas les plus graves

Annexe 5: Rôle du médecin urgentiste devant un patient suspect de DRESS

1

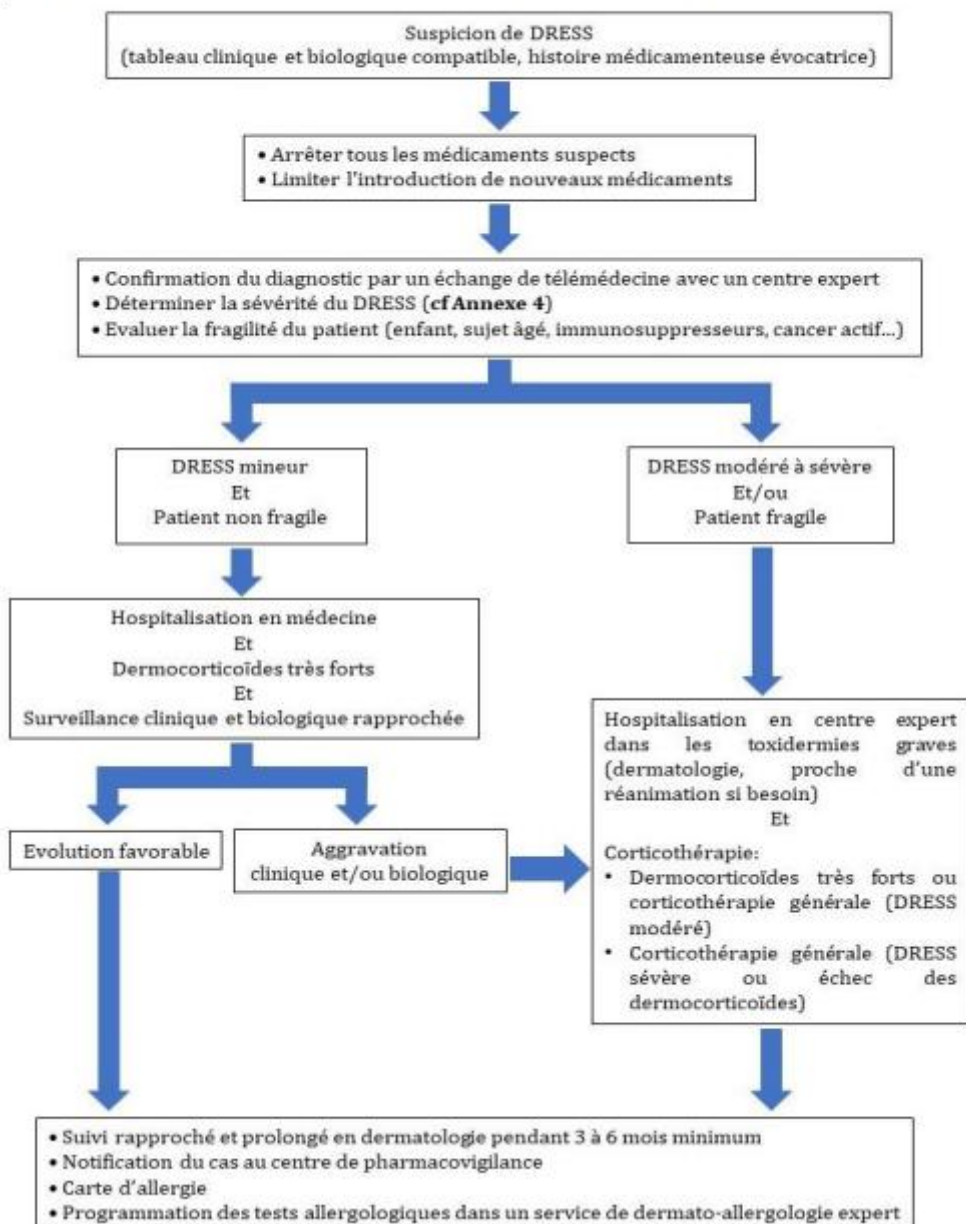


2



Annexe 6 :

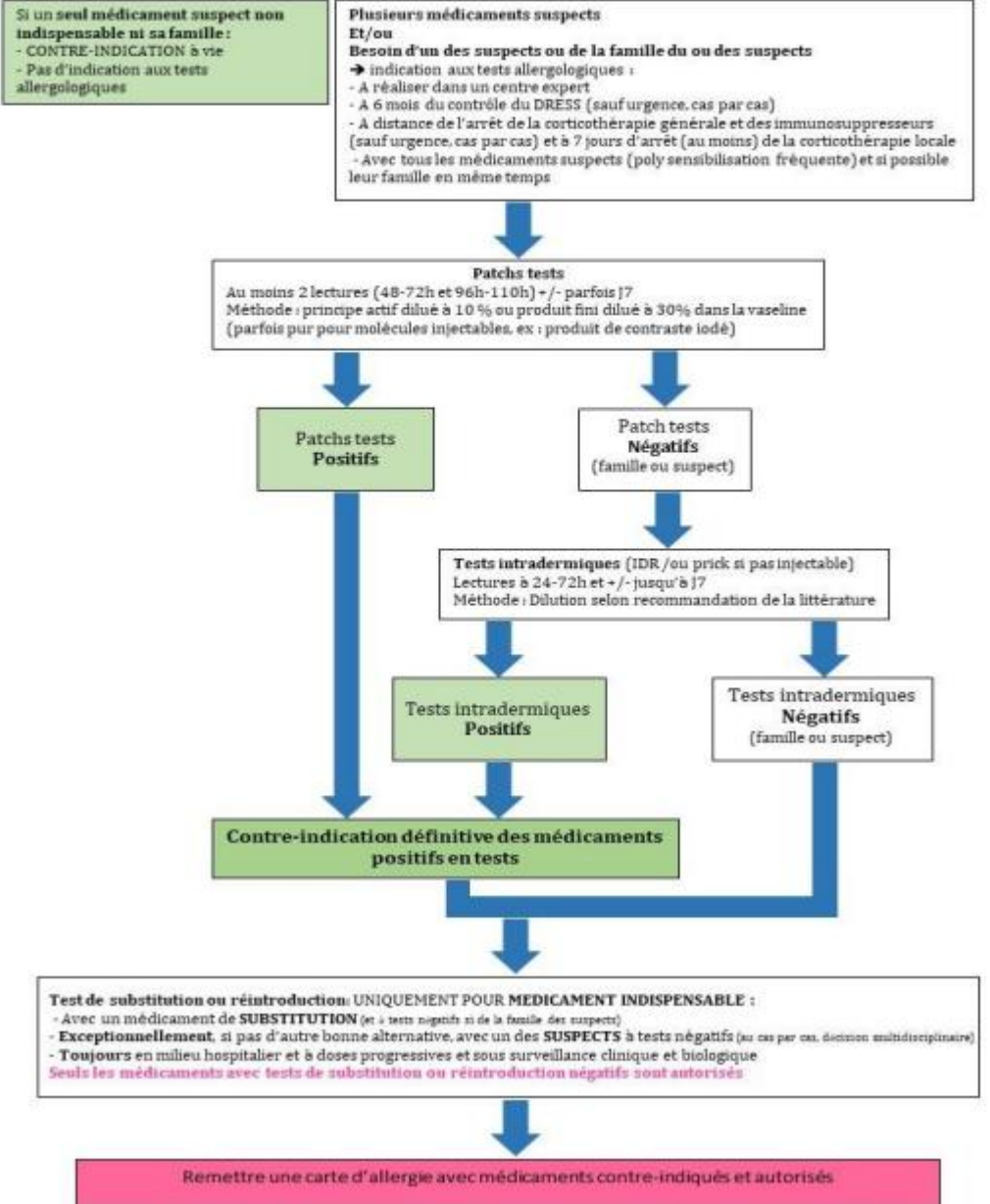
Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient atteint de DRESS



- Chapitre spécifique pour le DRESS pédiatrique: spécificités sémiologiques/diagnostic différentiel, prise en charge thérapeutique
- Dépistage et prise en charge des séquelles auto-immunes (diabète, dysthyroïdie, connectivite)
- Prise en charge des rechutes
- Prise en charge allergologique en centre expert.

Annexe 9:

Algorithme d'explorations allergologiques dans le DRESS



Synthèse au médecin généraliste

2. En résumé, le médecin généraliste

- Y penser cliniquement
- Demander un bilan minimal
- Arrêter sans délai le médicament suspect
- Orienter le patient vers un service d'urgence
- Prendre connaissance et respecter la carte d'allergie
- Respecter le schéma thérapeutique édité par le centre expert (décroissance très progressive des corticoïdes)

- ▶ **Identifie** les symptômes et signes évoquant un DRESS ;
- ▶ Identifie et **arrête** le/les médicaments suspects ;
- ▶ Demande un **bilan biologique** de base en urgence ;
- ▶ **Orienté** rapidement le patient vers un service d'urgence ou un service de dermatologie en lien avec un centre expert en toxidermies graves ;
- ▶ Peut initier une corticothérapie locale très forte mais **évite**, sauf avis spécialisé, toute corticothérapie générale ;
- ▶ Veille au respect de l'ordonnance de sortie du patient, et notamment à la **décroissance très progressive** de la corticothérapie, en lien avec le dermatologue référent et le centre expert ;
- ▶ Prend connaissance de la **carte d'allergie** et veille donc à ne pas prescrire des molécules responsables du DRESS ou de même classe chimique ;
- ▶ Constitue le cas échéant le dossier de prise en charge sociale selon la gravité des atteintes initiales et les possibles séquelles : prise en charge à 100% en affection hors liste (le formulaire de demande d'ALD doit préciser la nature des séquelles, leur gravité et le suivi multidisciplinaire coordonné avec le centre expert selon recommandations du PNDP);
- ▶ Prolonge si besoin l'arrêt de travail qui suit la phase aiguë ;
- ▶ Participe au **soutien psychologique** au patient, en coordination avec un psychologue ou un psychiatre si besoin.

Enfin, le médecin généraliste doit garder en mémoire **le risque de DRESS de certains médicaments et en respecter le bon usage et les bonnes indications.**

Recommandations internationales: algorithme de prise en charge du DRESS

JAMA Dermatology | Original Investigation

Management of Adult Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms A Delphi-Based International Consensus

Marie-Charlotte Brüggem, MD, PhD; Sarah Walsh, MB, BCH, BMedSci; M. Milad Ameri, MS; Natalie Anasiewicz, MD; Emanuel Maverakis, MD; Lars E. French, MD, PhD; Saskia Ingen-Housz-Oro, MD; and the DRESS Delphi consensus group

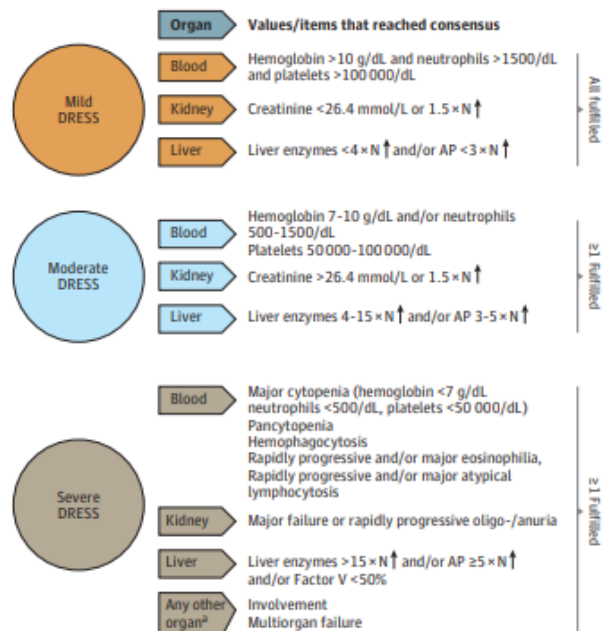
Received: 18 July 2022 | Revised: 15 March 2024 | Accepted: 31 March 2024
DOI: 10.1111/all.16122

NEWS AND VIEWS

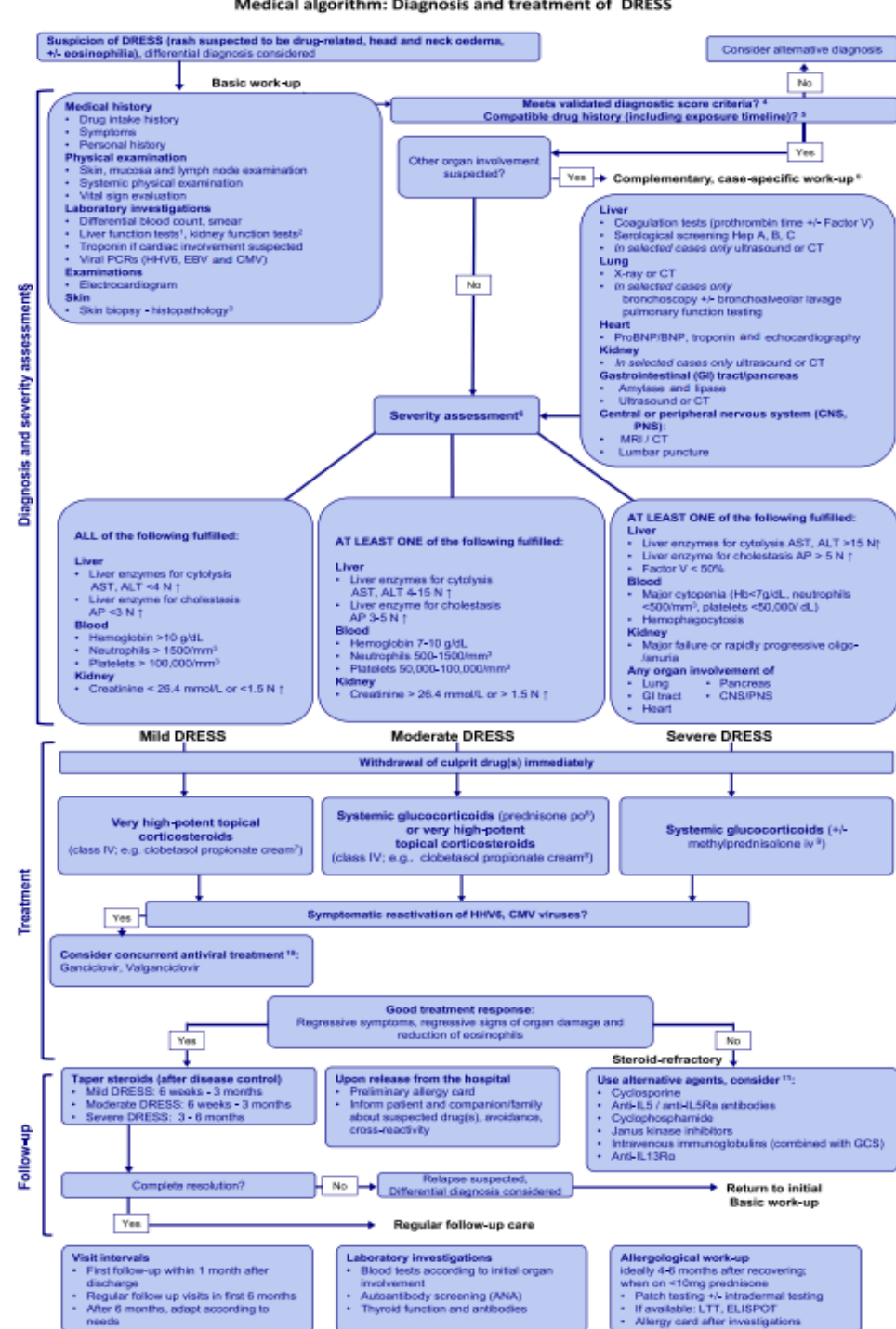


Medical algorithm: Diagnosis and treatment of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms in adult patients

Figure 3. Proposed DRESS Severity Grading Based on the Delphi Consensus Statements



Publication de cet algorithme en français dans les Annales FMC (en cours)



PEAG: recommandations internationales

Received: 9 February 2024 | Accepted: 9 June 2024

DOI: 10.1111/jdv.20232

GUIDELINES

JEADV JOURNAL OF
THE EUROPEAN
ACADEMY OF
DERMATOLOGY &
VENEREOLOGY

Acute generalized exanthematous pustulosis: European expert consensus for diagnosis and management

F. Tetart^{1,2,3} | S. Walsh^{2,4}  | B. Milpied^{2,3,5}  | K. Gaspar^{2,6} | A. Vorobyev^{2,7,8} |
G. S. Tiplica^{2,9} | B. Didona^{2,10} | A. Welfringer-Morin^{2,11}  | V. Kucinskiene^{2,12} |
B. Bensaid^{2,3,13} | E. Marvanova¹⁴ | C. Salavastru^{2,15} | E. Brezinova^{2,14} | S. L. Chua^{2,16} |
M. L. Lovgren^{2,17} | C. M. Hammers^{2,18} | A. Barbaud^{2,3,19}  | C. G. Mortz^{2,20} |
B. Horvath^{2,21} | D. Meyersburg^{2,22}  | B. Lebrun-Vignes^{2,3,23} | C. Bodemer^{2,3,11} |
M. C. Brüggén^{2,24,25,26}  | L. E. French^{2,27,28}  | S. Ingen-Housz-Oro^{2,3,29,30} 



Méthode

- Premier consensus d'experts pour cette toxidermie grave
- Travail collaboratif des membres du groupe ToxiTEN, tous dermatologues / dermato-allergologues (25 experts, 12 pays)
- Plusieurs réunions physiques ou visio
- Revue de la littérature (PubMed sans limite de date) jugée d'intérêt pour ces recommandations
- Opinions d'expert privilégiées (maladie rare)
- Domaines d'intérêt: diagnostic clinique et diagnostics différentiels, bilan minimal, prise en charge, suivi, bilan allergologique.

Consensus

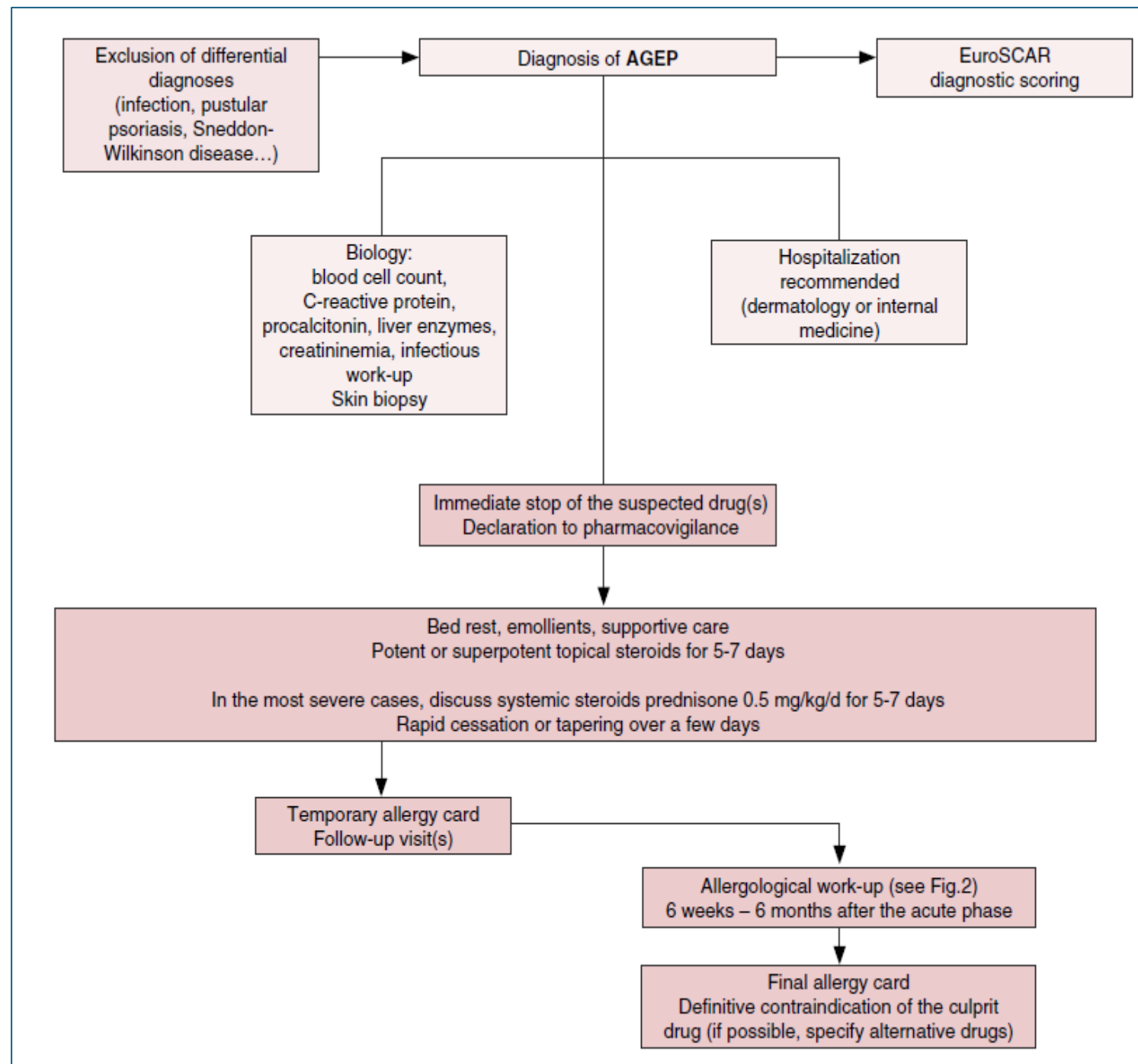
- Critères de sévérité
- Bilan paraclinique pour diagnostic positif et différentiel

- extent and severity of skin lesions (erythroderma, extensive and confluent pustules with pseudo-Nikolsky sign),
- refractory fever,
- systemic involvement (elevated liver enzymes and kidney insufficiency),
- hemodynamic instability and
- fragile populations (children, elderly, underlying severe comorbidities, immunosuppression...).

TABLE 2 Additional work-up recommended by the expert group for the diagnosis and management of AGEP at the acute phase.

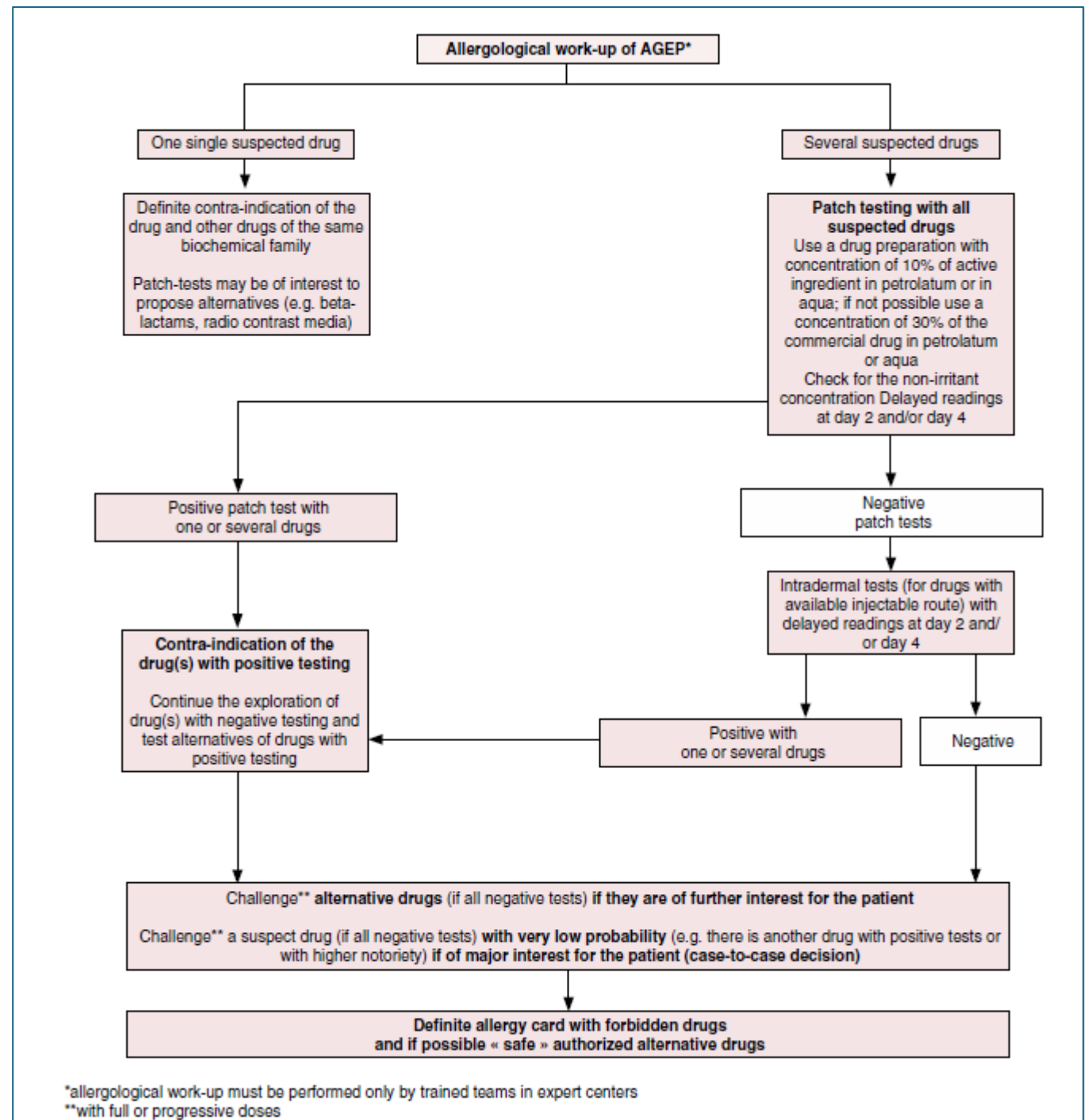
Exams to <i>assess the diagnosis</i> of AGEP	Exams to <i>exclude differential diagnoses according individual situations</i>
<i>Biology:</i>	<i>Biology:</i>
Differential blood cell count (including neutrophils and eosinophils)	Pregnancy test
Blood chemistry (ionogram, urea, creatininemia, liver enzymes and C-reactive protein)	Protein electrophoresis
<i>Skin biopsy:</i>	Procalcitonin
Histology ± direct immunofluorescence	<i>Herpes virus</i> PCR (HHV6, EBV and CMV)
	<i>Microbiological samples:</i>
	Blood cultures
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> serology and nasopharyngeal PCR
	Bacteriological and mycological pustules samples
	<i>Skin biopsy:</i>
	Histology ± direct immunofluorescence

- Hospitalisation préconisée (dermatologie ou médecine interne)
- Arrêt précoce du médicament
- Dermocorticoïdes très forts 5-7 jours avec ou sans décroissance, discuter courte CT générale 0,5 mg/kg dans formes graves
- Pas d'intérêt des immunosuppresseurs
- Mention pour la PEAG de l'enfant
- Modalités du bilan allergologique en centre expert.



- Les tests sont souvent positifs dans la PEAG
- Patch, tests intradermiques
- Modalités de rechallenge (alternative ++)
- Carte d'allergie définitive

Publication en français dans les Annales FMC (en cours)



Merci de votre attention