

MISE AU POINT / UPDATE

## Toxidermies graves en réanimation

### *Severe cutaneous adverse drug reaction in intensive care*

Antoine Gaillet<sup>1,2,3</sup> • Saskia Ingen-Housz-Oro<sup>3,4</sup> • Olivier Chosidow<sup>4+</sup> • Nicolas de Prost<sup>1,2,3\*+</sup>

Reçu le 26 avril 2022 ; accepté le 22 décembre 2022.

© SRLF 2023.

### Résumé

Les toxidermies graves (nécrolyse épidermique, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) et pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)) sont des situations complexes, tant dans leur approche diagnostique que thérapeutique, justifiant une prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé. En plus de l'atteinte cutanéomuqueuse, des complications viscérales peuvent advenir, engageant le pronostic vital à court terme. La prise en charge initiale, essentiellement symptomatique, a, par ailleurs, pour but de prévenir d'éventuelles séquelles à long-terme. Les médecins doivent être conscients du rôle potentiel des médicaments à haut risque dans le déclenchement de toxidermies graves, en particulier lorsque des facteurs prédisposants sont présents. Toutes les toxidermies graves doivent être déclarées en pharmacovigilance. À distance, les tests allergologiques peuvent aider à confirmer le médicament coupable et à décider des alternatives possibles.

**Mots-clés :** toxidermie grave, nécrolyse épidermique, syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse, pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

### Abstract

*Severe cutaneous adverse drug reaction (epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) and acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)) are complex situations, both in their diagnostic and therapeutic approach, justifying multidisciplinary management in a specialized center. In addition to mucocutaneous involvement, visceral complications can occur, which can be life-threatening in the short term. The initial management, essentially symptomatic, is intended to prevent possible long-term sequelae. Physicians should be aware of the potential role of high-risk drugs in triggering severe cutaneous adverse drug reaction, especially when predisposing factors are present. All severe cutaneous adverse drug reaction should be reported to pharmacovigilance. At a distance, allergological tests can help to confirm the culprit drug and to decide on possible alternatives.*

**Keywords:** severe cutaneous adverse drug reaction, epidermal necrolysis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

### Introduction

Les toxidermies graves regroupent des tableaux cutanés divers liés à la prise de médicaments. Tous les médicaments peuvent être impliqués, les plus fréquents

étant les antiépileptiques aromatiques, la lamotrigine, l'allopurinol, les AINS de la classe des oxicams et les sulfamides antibactériens [1, 2].

L'étendue de l'atteinte cutanée, la survenue de complications viscérales associées et le sepsis constituent

\*Pr Nicolas de Prost

Service de Réanimation Médicale, Hôpital Henri Mondor, Créteil, France.

✉ [nicolas.de-prost@aphp.fr](mailto:nicolas.de-prost@aphp.fr)

La liste complète des auteurs est disponible à la fin de l'article.

+ Contribution égale.



les principales raisons du transfert en réanimation [3]. La rareté et la gravité des toxidermies graves imposent une collaboration multidisciplinaire (dermatologues, réanimateurs, spécialistes d'organe, pathologistes et équipes de pharmacovigilance) au sein de centres experts [4]. La prise en charge, centrée sur la prévention de la morbi-mortalité aiguë comme chronique, consiste, en plus de l'éviction du/des médicaments(s) suspecté(s), en des soins locaux et un support symptomatique proches (d'autant plus pour la nécrolyse épidermique (NE)) de ceux administrés aux grands brûlés. Dans certains cas, le recours à une immunomodulation sera nécessaire après discussion avec un spécialiste [5].

Les toxidermies graves regroupent principalement la nécrolyse épidermique (NE, qui inclut, en fonction de la surface décollée, le syndrome de Stevens-Johnson (SJS, < 10%), le syndrome de chevauchement SJS-NET (10-29 %) et la nécrolyse épidermique toxique (NET, ou syndrome de Lyell, ≥ 30 %)), le DRESS (*Drug Reaction with Systemic Symptoms*) et la PEAG (Pustulose Exanthématique Aiguë Généralisée) [2]. Les autres toxidermies sévères regroupent l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé et la dermatose à IgA linéaire médicamenteuse, qui ne seront pas traitées ici du fait de leur rareté [2].

Le diagnostic, principalement clinique (Figure 1), doit être confirmé par la biopsie cutanée, le bilan radiobiologique permettant de rechercher les complications viscérales et d'exclure les diagnostics différentiels (infection à *Mycoplasma pneumoniae*, lupus, dermatoses bulleuses auto-immunes) [2].

Bien qu'il y ait des similitudes quant aux traitements en cause et à la physiopathologie (Tableau 1), les différences en termes de complications viscérales et d'implications thérapeutiques expliquent que chaque toxidermie grave soit développée indépendamment ci-après.

## Nécrolyse épidermique

### Épidémiologie

L'incidence de la NE est estimée entre deux et sept cas/million d'habitants/an en population générale [6] et peut atteindre 1/10 000 chez les patients atteints de néoplasie et 1/1 000 chez les patients VIH, sans que l'on sache pour ces derniers si cela est induit par le degré d'immunodépression ou par l'utilisation fréquente de traitements inducteurs.

Les principaux traitements mis en cause sont l'allopurinol, les antiépileptiques aromatiques et la lamotrigine, les sulfamides anti-bactériens, les AINS de la classe des oxicams, les anti-BRAF/MEK et enfin la nevirapine [1, 2]. Dans environ 15 % des cas de NE, aucun médicament responsable n'est identifié, et dans

environ 10 % des cas aucune cause n'est retrouvée [7]. *Mycoplasma pneumoniae* a également été associé à la NE, principalement chez les enfants.

Dans près d'un quart des cas, les patients hospitalisés pour NE sont admis en réanimation [8].

### Physiopathologie

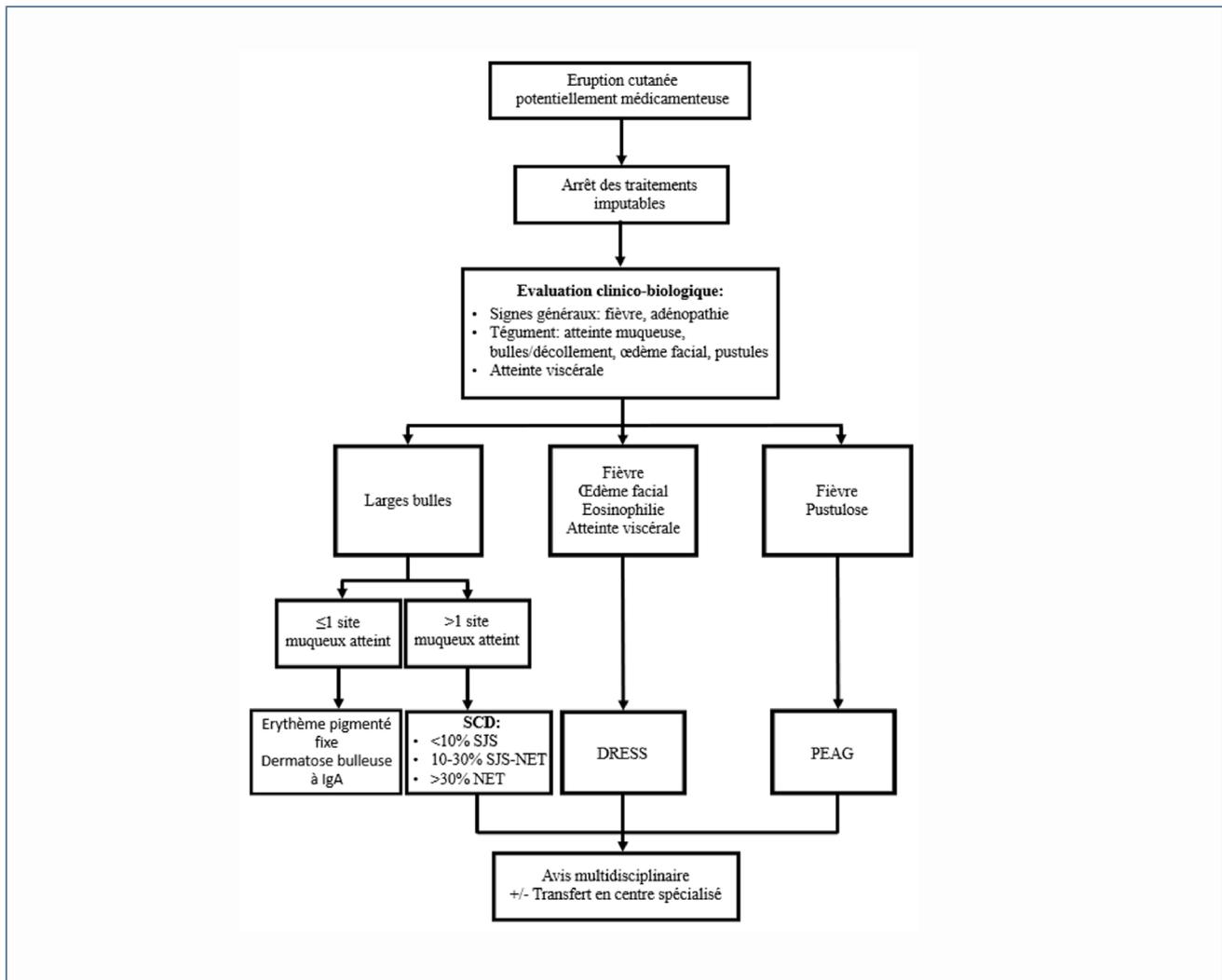
La NE résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée (type IV selon la classification de Gell et Coombs) dirigée contre les kératinocytes [9]. Ainsi, après stimulation des cellules présentatrices d'antigène par le médicament via le système HLA (*human leucocyte antigen*) et le complexe majeur d'histocompatibilité, les lymphocytes T cytotoxiques et T-régulateurs sont activés, conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. Ces lymphocytes ne sont probablement pas les seuls effecteurs de la NE, et leurs effets pourraient être amplifiés par une production massive de médiateurs de mort cellulaire, une altération des voies anti-apoptotiques ou une inhibition du rétro-contrôle négatif de la réaction immunitaire spécifique du médicament [2]. *In fine*, les cellules T induisent une apoptose des cellules épidermiques via trois voies avec, au premier plan, la voie de la granulysine (molécule cytotoxique majeure, responsable d'une nécrose étendue des kératinocytes par cytotoxicité directe ou bien médiée par les cellules NK), puis, au second plan, l'interaction Fas-Fas ligand et la voie perforine-granzyme B. Plusieurs facteurs génétiques entraînant une prédisposition aux NE ont déjà été signalés (mutations d'enzymes métaboliques ou des allèles HLA-A, B ou C) [2]. Ainsi, dans la population asiatique d'origine Han, 100 % des NE à la carbamazépine sont associées à l'allèle HLA-B\*15:02 et il existe une forte association entre l'allèles HLA-B\*58:01 et la NE à l'allopurinol. Dans la population générale, l'allèle HLA-B\*57:01 est associé à la NE à l'abacavir, si bien qu'un dépistage allélique est recommandé systématiquement avant initiation de l'antiviral [10].

### Diagnostic

#### Présentation clinique

La NE survient quatre à vingt-huit jours après une exposition médicamenteuse. Un syndrome pseudo-grippal, avec altération de l'état général, fièvre et céphalées, ainsi que des prodromes muqueux (brûlures oculaires, odynophagie, douleurs génitales) peuvent précéder l'atteinte cutanée et sont des éléments clés du diagnostic précoce (Figure 1).

Initialement, l'éruption se répartit sur le visage, la partie supérieure du tronc et la racine des membres quand les extrémités sont relativement épargnées [7]. Les lésions initiales se caractérisent par des macules érythémateuses, de forme irrégulière et de couleur



**Figure 1** - Algorithme diagnostique des principales toxidermies graves (d'après Duong TA et al, Lancet 2017) [2]

*DRESS* : drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms ; *NET* : nécrolyse épidermique toxique ; *PEAG* : pustulose exanthématique aiguë généralisée ; *SCD* : surface cutanée décollée ; *SJS* : syndrome de Stevens-Johnson

rouge sombre. La confluence des lésions nécrotiques entraîne un érythème étendu, des bulles flasques et de grands décollements épidermiques (« en linges mouillés »), révélant des zones de derme rouge. Le signe de Nikolsky consiste en un décollement de l'épiderme lors de la pression latérale des zones érythémato-purpuriques (Figure 2) [7]. L'étendue des lésions est quantifiée par la règle des neuf de Wallace ou bien grâce à la paume de main du patient (représentant 1 % de la surface corporelle).

Deux muqueuses ou plus sont touchées dans 80 % des cas, précédant souvent les lésions cutanées [7]. Les muqueuses du nasopharynx, de l'oropharynx, des yeux, des organes génitaux ou de l'anus peuvent être

atteintes. L'atteinte oculaire, suspectée en cas de photophobie et de larmoiement, se traduit par des lésions conjonctivales à type d'hyperémie conjonctivale et de chémosis, et, dans les cas les plus graves, par une kératite ulcérée et des symblépharons.

L'atteinte viscérale associée à la NE consiste principalement en une nécrose épithéliale trachéo-bronchique (se manifestant par une dyspnée et une hypoxémie pouvant conduire à un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë [11, 12]). L'atteinte épithéliale du tube digestif concerne principalement l'œsophage mais peut atteindre toute la muqueuse, de la bouche à l'anus [13].

La réépidermisation est habituellement attendue en environ 3 semaines [2].

**Tableau 1** - Description clinique, paraclinique et thérapeutique des toxidermies graves en réanimation (1/2)  
(d'après Duong TA et al, Lancet 2017) [2]

	NE	DRESS	PEAG
Délai	4-28 jours	14-42 jours	1-11 jours
Symptômes Généraux	Fièvre > 38°C, Syndrome pseudo-grippal, Odynophagie	Fièvre > 38°C, Syndrome pseudo-grippal	Fièvre > 38°C
Lésions cutanées	Bulles, Pseudo-cocardes Décollement cutané, Erythème confluent, Purpura, Signe de Nikolsky, > 1 muqueuse atteinte <b>SCD</b> : - SJS <10 % - SJS-NET 10-30 % - >30 % NET	Éruption maculopapuleuse, Érythrodermie, Œdème du visage ou des extrémités, Purpura, Pustules, Atteinte focale monopolaire des muqueuses.	Érythème intertrigineux, Œdème, Pustules stériles, Desquamation post-pustuleuse, Signe de Nikolsky, Rare atteinte de la muqueuse buccale
Atteinte Viscérale	Poumon, Intestin, Rein	Foie, Rein, Poumon, Muscle, Cœur, Pancréas, Médullaire, Ganglions	Exceptionnelle
Biologie	Lymphopénie, Neutropénie, Cytolyse hépatique, IRA	Éosinophilie, Lymphocytes atypiques, Cytolyse hépatique, IRA, Réactivation virale (HHV6)	Polynucléose, Eosinophilie modérée
Histologie	Nécrose pan-épidermique, Infiltration dermique mononucléaires, IFD négative	Non spécifique (infiltrat lichénoïde, spongiose, oedème, nécrose kératinocytaire) Infiltrat mononucléaire et éosinophilique	Pustules spongiformes sous-cornée ou intra- épidermique, avec ou sans œdème papillaire, Nécrose kératinocytaire, Infiltrat neutrophilique (eosinophilique)
Diagnosics Différentiels	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , Lupus, Dermatomyosite, Dermatoses bulleuses auto-immune, DRESS, PEAG	Lymphome T cutané, Rash viral, NE, PEAG	Psoriasis pustuleux, Métastase septique, Dermatose neutrophilique

Abréviations : DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ; IFD (immunofluorescence directe) ; IRA (insuffisance rénale aigue) ; NE (nécrolyse épidermique) ; NET (nécrolyse épidermique toxique) ; PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée) ; SCD (surface corporelle décollée) ; SJS (syndrome de Stevens-Johnson)

**Tableau 1** - Description clinique, paraclinique et thérapeutique des toxidermies graves en réanimation (2/2)  
(d'après Duong TA et al, Lancet 2017) [2]

	NE	DRESS	PEAG
Traitement Symptomatique	<p><u>Dermatologique :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vaseline sur muqueuse</li> <li>- pansement hydrocellulaire</li> <li>- hydratation (Brooke)</li> <li>- nutrition</li> <li>- température ambiante (28 et 32°C)</li> <li>- analgésie/anxiolyse</li> </ul> <p><u>Respiratoire :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- IOT si défaillance respiratoire</li> <li>- IOT pour analgésie</li> <li>- désencombrement bronchique endoscopique</li> </ul> <p><u>Infectieux :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- isolement protecteur</li> <li>- toilette antiseptique</li> <li>- cathéter imprégné</li> <li>- cartographie bactérienne</li> <li>- antibiothérapie selon cartographie</li> </ul>	Hydratation, Antipyrétique	Hydratation, Antipyrétique
Traitement Spécifique	Arrêt(s) médicamenteux	Arrêt(s) médicamenteux, Corticothérapie locale ou systémique selon gravité	Arrêt(s) médicamenteux, Corticothérapie locale ou systémique selon gravité
Mortalité	Hospitalier : 10-40 %, Réanimation : 57 %	Hospitalier : 5-10 %, Réanimation : 47 %	Hospitalier : 1 %
Complications Séquelles	<p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bactériémie</li> <li>- défaillance respiratoire -IRA</li> </ul> <p><u>Séquelles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- cicatrices dystrophiques</li> <li>- pigmentation</li> <li>- alopecie</li> <li>- synéchies</li> <li>- psychologique</li> </ul>	<p><u>Complications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- défaillance viscérale aigue</li> <li>- rechute</li> </ul> <p><u>Séquelles :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- auto-immunité</li> <li>- psychologique</li> </ul>	Aucune

Abréviations : DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) ; IOT (intubation oro-trachéale) ; IRA (insuffisance rénale aigue) ; NE (nécrolyse épidermique) ; PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée)

### Examens paracliniques

Bien qu'il n'existe pas de score ou de test diagnostique spécifique pour le diagnostic de NE, le diagnostic repose (notamment pour des raisons médico-légales), outre la présentation clinique, sur les constatations histologiques. Ainsi, la biopsie cutanée doit objectiver une nécrose de toute la hauteur de l'épiderme, volontiers

associée à un infiltrat mononucléé dermique modéré, et l'immunofluorescence directe est par définition négative.

L'histologie, associée à un bilan sanguin complémentaire, le tout intégré à l'anamnèse, permettront d'éliminer les principaux diagnostics différentiels : l'infection aigue à *Mycoplasma pneumoniae*, des maladies auto-immunes (essentiellement le lupus érythémateux), la dermatose à

IgA linéaire, les dermatoses bulleuses auto-immunes, les brûlures exogènes, la maladie aiguë du greffon contre l'hôte et les autres toxidermies [7].

Les éventuelles explorations endoscopiques (bronchique, digestive) seront à discuter au cas par cas pour réaliser un bilan d'extension des atteintes muqueuses.

### Prise en charge thérapeutique

La prise en charge de la NE en réanimation associe la prise en charge de la défaillance cutanée aiguë, la prévention des séquelles des atteintes muqueuses et, surtout, l'arrêt le plus précoce possible du ou des médicament(s) imputable(s) (Tableau 1) [4].

#### Mesures générales

L'arrêt le plus tôt possible du (ou des) médicament(s) imputable(s) est la principale mesure thérapeutique ayant démontré un effet positif sur le pronostic des patients. Les médicaments responsables ayant une longue demi-vie sont associés à un risque accru de morbidité et doivent faire discuter l'initiation d'une épuration extra-rénale s'ils sont dialysables. À ce jour, les algorithmes de Naranjo [14] et d'ALDEN (*ALgorithm for Drug causality in Epidermal Necrolysis*, qui fait appel au délai d'introduction du médicament, à sa pharmacocinétique, à d'éventuels tests de retrait ou de réintroduction, à l'imputabilité extrinsèque et à l'élimination d'autres causes) [15] sont les plus fréquemment utilisés dans le monde pour identifier les médicaments responsables de la NE. Corollaire de l'arrêt immédiat du/des médicament(s) imputé(s), une déclaration d'effet indésirable auprès de la pharmacovigilance (non spécifique, sur le site [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr), ou, en adressant un courrier, un compte rendu de consultation ou d'hospitalisation rapportant l'effet indésirable au centre régional de pharmacovigilance de rattachement géographique) doit être réalisée dans les plus brefs délais. Enfin, la prise en charge en unité spécialisée est indispensable. En effet, les soins de support sont à ce jour la base du traitement, leur optimisation ayant permis une réduction majeure de la mortalité [16].

#### Défaillance cutanée

Il existe une interdépendance entre la défaillance cutanée et les autres complications (notamment le décès) [17]. Ainsi, l'atteinte cutanée a des conséquences hémodynamiques, résultant de l'augmentation du débit sanguin cutané (pouvant atteindre 5 à 10 L/min pour une norme de 0.5 à 1 L/min), et métaboliques, avec notamment une majoration des pertes insensibles (de 400 ml/jour normalement à 3-4 L/jour pour une atteinte de 50 % de la surface corporelle) pouvant s'accompagner de troubles électrolytiques importants (notamment hypokaliémie, hy-



**Figure 2** - Différents aspects de toxidermie grave

(d'après Urbina T *et al.*, Méd Intensive Réa (2018), et Hotz C *et al.* Br J Dermatol (2013) [18, 59])

**A et B** : nécrolyse épidermique toxique (NET) avec décollement cutané diffus en « linge mouillé »

**C et D** : *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)* avec éruption maculopapuleuse érythrodermique

**E et F** : pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) avec pustulose confluyente érythrodermique associée à un décollement cutané

pophosphorémie et hypernatrémie). Il existe par ailleurs, du fait de l'altération de la thermorégulation secondaire à une hyperproduction d'interleukine 17 et d'une perte de chaleur par radiation et convection, une augmentation du catabolisme basal. En outre, l'immunodépression systémique et l'altération de la barrière cutanée induites par la NE exposent à de fréquentes complications infectieuses.

#### • Soins locaux symptomatiques

Les soins cutanés pluriquotidiens visent à réduire la survenue de complications infectieuses, mais doivent être réalisés dans le cadre d'un isolement protecteur et de manière atraumatique, l'épiderme nécrosé agissant comme un pansement biologique naturel. Ils consistent en une toilette quotidienne au savon doux. Le bénéfice d'une antiseptie cutanée obtenue en pulvérisant sur la peau une solution de chlorhexidine diluée à 0,05 % n'est pas prouvé mais cette attitude est adoptée dans certains centres experts pour limiter la colonisation bactérienne cutanée, facteur de risque démontré de sepsis dans la NE (voir *infra*). Afin de minimiser le décollement de l'épiderme, le transport et la manipulation du patient doivent être limités, tout comme l'utilisation d'électrodes adhésives d'électrocardiogramme. Les patients peuvent ensuite être enduits de vaseline pour améliorer leur confort et reposer sur des tapis de pansements hydrocellulaires permettant de limiter les forces de cisaillement sur la peau lésée et d'absorber les sécrétions [4]. Les agents antimicrobiens topiques ou la crème de sulfadiazine (contenant des sulfamides antibactériens) ne sont pas recommandés.

Pendant la phase aiguë, des lubrifications des muqueuses oculaires, orales, nasales, génitales ou anales avec un émollient sont recommandées pour réduire la formation d'adhérences et les séquelles fonctionnelles. La prise en charge oculaire repose sur l'application locale et pluriquotidienne de vitamine A dans les culs-de-sac conjonctivaux pour prévenir la formation de brides oculo-palpébrales [4, 5].

#### • Soins associés

Afin de compenser l'hypermétabolisme induit par la NE, une nutrition entérale doit être précocement débutée [4, 5]. En cas de lésion muqueuse oesogastro-duodénale objectivée, la nutrition parentérale sera privilégiée et la pose de sonde gastrique sera temporairement contre-indiquée jusqu'à constatation d'une cicatrisation muqueuse. La température ambiante de la chambre doit être maintenue entre 28 et 32°C afin de limiter l'hypercatabolisme associé aux pertes caloriques cutanées [4, 5]. Une partie intégrante de la prise en charge consistera en l'analgésie et l'anxiolyse du patient, pouvant mener dans les cas les plus sévères jusqu'à la sédation générale.

#### Défaillance hémodynamique

Les apports hydroélectrolytiques par voie intraveineuse doivent être adaptés aux pertes cutanées importantes et sont déduits de la prise en charge des grands brûlés. L'hydratation des 24 premières heures peut ainsi être estimée à l'aide de la formule de Brooke (modifiée) :  $1,5 \text{ mL} \times \% \text{ surface décollée/décollable} \times \text{kg}$  par jour. L'adaptation se fera ensuite de façon quotidienne et multiparamétrique [4, 5] notamment selon la diurèse (objectif 0,5 à 1 mL/kg/h). Il n'existe pas d'intérêt démontré à la perfusion systématique d'albumine. Dans 20 % des cas un support vasopresseur sera nécessaire et dans 9 % une épuration extra-rénale devra être débutée [2, 8].

#### Défaillance respiratoire

Le risque de recours à la ventilation mécanique des patients atteints de NE est fortement associé au pourcentage de surface cutanée décollée et s'accompagne d'un pronostic sombre. Environ 20 % des patients présentant une NE hospitalisée nécessitent une ventilation mécanique et près de 50 % des patients intubés décèdent [12].

Aux indications habituelles d'intubation oro-trachéale (détresse respiratoire, choc, coma), il faut rajouter la nécessité de sédation en cas de douleur non contrôlée [12, 18]. Par ailleurs, il faut probablement intuber précocement les NE présentant des signes évocateurs de lésions épithéliales trachéo-bronchiques spécifiques (hypersécrétion bronchique avec difficulté à drainer les sécrétions, atteinte laryngée en nasofibroscopie, dyspnée et hypoxémie dans les 48 heures du diagnostic) car ces derniers sont à haut risque d'insuffisance respiratoire aiguë sur obstruction des voies aériennes supérieures et d'intubation difficile [11, 12].

À côté de l'atteinte bronchique spécifique (qui peut exister sans hypoxémie ni anomalie radiologique), des complications pulmonaires non spécifiques (infection pulmonaire, inhalation, atélectasies) sont également fréquentes, notamment lorsque la dyspnée apparaît de façon différée à l'admission (> 48 h) [11].

En pratique, une endoscopie bronchique est réalisée systématiquement chez les patients intubés pour rechercher une atteinte trachéo-bronchique spécifique, objectivée dans 40 % des cas environ [12].

#### Prise en charge des infections

En plus des infections classiques, notamment les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique, les patients atteints de NE sont particulièrement à risque de bactériémie, à partir des abords vasculaires, mais également de bactériémies « primaires », c'est-à-dire secondaires à une translocation bactérienne cutanée.

Ainsi, dans une cohorte monocentrique de 179 patients atteints de NE, dont 25 % étaient pris en charge en réanimation, 27 % développaient au moins un épisode

bactériémique pendant l'hospitalisation (soit 15 pour 1 000 jours de cathéter, *versus* 1 pour 1000 jours de cathéter dans la population générale admise en réanimation) [19]. Les bactériémies, pour moitié polymicrobiennes, étaient documentées à staphylocoque doré (50 %), à bacilles à Gram négatif non fermentant et à entérobactéries. Le risque de bactériémie était fortement associé à l'étendue du décollement cutané, avec un risque majeur en cas de décollement supérieur à 30 %. Les cartes bactériennes répétées étaient utiles pour monitorer la colonisation bactérienne (quantitative et qualitative) au cours du temps et, dans une certaine mesure, apprécier le risque de survenue d'une bactériémie à un germe donné (excellente valeur prédictive négative (90 %) pour le staphylocoque doré et *Pseudomonas* spp). Ainsi, l'antibiothérapie probabiliste devra couvrir les germes présents sur les cartes bactériennes cutanées et les entérobactéries du fait de la possibilité de translocation bactérienne à la fois cutanée et digestive, notamment en cas d'atteinte muqueuse [19, 20].

On privilégiera, dans la mesure du possible, l'emploi de cathéters périphériques insérés en priorité en zone saine. L'utilisation de cathéters centraux imprégnés d'antibiotiques peut être utile chez ces patients à haut risque de bactériémie associée aux cathéters pour réduire le risque infectieux (e.g., minocycline-rifampine) [21].

#### Thérapies spécifiques

Reflète de la rareté de la NE, la plupart des données relatives à l'évaluation des traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs dans ce cadre proviennent de petites séries rétrospectives et, à ce jour, aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux soins de support seuls dans la prise en charge de la NE [22].

Ainsi, hors choc septique, l'utilisation des corticoïdes est controversée et, en l'absence de donnée convaincante, n'est pas recommandée [22].

Les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) ont donné des résultats variables, certains soutenant leur efficacité et d'autres non, mais n'ont jamais été évaluées dans le cadre d'essais contrôlés. Récemment, une méta-analyse de 17 études observationnelles a montré qu'elles n'avaient globalement pas d'efficacité [22].

Malgré des données suggérant un bénéfice sur la mortalité (essentiellement en comparaison de la mortalité prédite par score prédictif [23]) et sur le ralentissement de la progression cutanée, une récente étude observationnelle rétrospective de 174 patients, avec appariement sur score de propension, n'a pas confirmé de bénéfice de la ciclosporine par rapport au traitement symptomatique seul [16].

Finalement, le seul traitement évalué dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé est le thalidomide. Son

utilisation a été contre-indiquée en raison d'une surmortalité dans le groupe interventionnel ayant entraîné un arrêt prématuré de l'essai (22 patients inclus au lieu des 50 prévus) [24].

D'autres pistes thérapeutiques nécessiteraient de plus amples investigations et n'ont pour l'instant pas fait la preuve formelle de leur efficacité (e.g., étanercept, G-CSF).

À ce jour, l'absence de bénéfice clinique prouvé et le potentiel risque infectieux induit ne semblent pas rendre licite l'administration de traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs (corticothérapie générale comprise) aux patients atteints de NE.

### Pronostic et séquelles

#### Pronostic

Environ 25 % des patients développeront des défaillances d'organes, hémodynamique et respiratoire principalement, dont la prise en charge sera identique à celle des autres patients de réanimation [8, 12].

La mortalité de la NE est élevée et en partie dépendante du pourcentage de décollement cutané à la phase aiguë : 10 % pour le SJS, 40 % pour la NET et 22 % de mortalité globale à l'hôpital [25]. Le pronostic global des patients admis en réanimation pour défaillance multiviscérale est, quant à lui, très péjoratif (mortalité 57 %) [26] et largement grevé par les infections secondaires et les suppléances d'organe [8, 27]. Bien que la composante respiratoire ne soit pas prise en compte, la mortalité à la phase aiguë des NE peut être prédite par le *Toxic Epidermal Necrolysis-Specific Severity of Illness Score* (SCORTEN), score en sept points cliniques (âge, fréquence cardiaque, antécédent néoplasique, surface cutanée décollée) et biologiques (urémie, glycémie, bicarbonatémie) à l'admission [23]. Reflète de l'optimisation et de la standardisation du traitement symptomatique, la mortalité des NE hospitalisées dans notre centre de référence a baissé au cours des vingt dernières années, passant d'environ 30 % à 15 % [28].

Le risque de récurrence après un premier épisode, estimé à 7 % sur une cohorte de 708 patients [29], ne se produit *a priori* qu'en cas de réintroduction du médicament responsable. Il n'existe cependant pas de stratégie standardisée permettant d'imputer un traitement donné à une toxidermie et aucune n'est associée à une valeur prédictive négative de 100 %. La démarche d'imputabilité médicamenteuse est réalisée à distance (3 à 6 mois) au cours d'une exploration allergologique dédiée (anamnèse, patch test +/- tests *in vitro* d'activité des cellules mononucléaires du sang périphérique (test de transformation lymphocytaire, test immuno-enzymatique (ELISPOT)) [2]. Il n'y a pas de recommandation particulière concernant la prescription d'autres médicaments à

haut risque potentiel aux patients ayant fait une NE [4]. De manière générale, il est systématiquement recommandé aux patients ayant eu une NE de porter une carte d'allergie indiquant le médicament responsable et les contre-indications médicamenteuses.

### Séquelles

La ré-épithélialisation des lésions chez les patients atteints de NE commence généralement une semaine après le début de la maladie et dure jusqu'à trois semaines. Une fois en rémission, des séquelles, notamment cutanées (macules hypo/hyperchromiques, photosensibilité), oculaires (photophobie, sécheresse oculaire, trichiasis et kératite ponctuée), pulmonaires (bronchiolite oblitérante), génitales (bandes d'adhérence vaginales) et psychiatriques (syndrome de stress post-traumatique avec anxiété chronique, phobie des médicaments) peuvent survenir [30]. Le dépistage systématique des séquelles est impératif pour réduire leur impact sur la qualité de vie. Il justifie, comme pour la phase aiguë, une prise en charge multidisciplinaire prolongée en centre spécialisé.

## Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

### Épidémiologie

L'incidence globale du DRESS n'est pas connue mais, chez les patients traités par antiépileptiques, elle est estimée à 1 cas pour 10 000 voire 1 pour 1 000 [2]. Les traitements en cause sont les mêmes que pour la NE [1, 2]. Bien qu'il n'y ait que peu de données sur le sujet, les patients peuvent être admis en réanimation pour des défaillances d'organes (cardiaque, rénale, pulmonaire notamment) [31].

### Physiopathologie

La pathogenèse du DRESS est partiellement comprise. Tout comme la NE, le DRESS résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée dirigée contre les kératinocytes, médiée ici par les lymphocytes Th2 et par la sécrétion de cytokines [9]. Ainsi, dans la phase précoce du syndrome DRESS, des taux élevés d'interleukine 5 plasmatiques ont pu être mis en évidence, pouvant expliquer l'éosinophilie sanguine et tissulaire observée.

D'autres mécanismes impliqués dans la pathogenèse du DRESS ont été également proposés sur la base d'observations diverses [32]. Ainsi, Picard et coll. ont rapporté dans une cohorte de 40 patients qu'une réactivation des virus du groupe herpès (virus Epstein-Barr (EBV), herpèsvirus 6 (HHV-6), ou herpèsvirus 7 (HHV-7)) était présente chez 76 % des patients [33], la réactivation de l'HHV-6 semblant plus spécifique du

DRESS (absente dans les autres toxidermies sévères [34]) et faisant partie des critères de l'un des deux scores diagnostiques [35, 36]. Illustrant cela, Mardivirin et coll. ont pu montrer que la réplication *in vitro* d'HHV-6 était induite en présence de taux thérapeutiques de carbamazépine et de valproate de sodium [37].

Enfin, comme dans la NE, une prédisposition génétique semble jouer un rôle important notamment chez les porteurs des allèles HLA-B\*58:01 et HLA-B\*57:01, pour respectivement l'allopurinol et l'abacavir [10], ou bien entre l'allèle HLA-A\*31:01 et le DRESS induit par carbamazépine.

### Diagnostic

Désigné initialement par Bocquet et coll. en 1996 [38], le DRESS survient deux à six semaines après l'exposition médicamenteuse. De diagnostic plus difficile que la NE, il associe de façon inconstante et évolutive une éruption cutanée, des atteintes viscérales et des anomalies biologiques (Figure 1).

### Présentation clinique

Un stade prodromique comprenant de la fièvre, des symptômes pseudo-grippaux, une sensation de brûlure ou de prurit généralisé et une polyadénopathie, peut précéder l'éruption cutanée de deux semaines (Figure 2) [39]. Les symptômes dermatologiques, rarement absents, consistent en un œdème, essentiellement du visage, parfois distal, et une érythrodermie infiltrée (75 % des cas), un purpura et parfois des pustules. S'y associe une ou plusieurs atteintes d'organes résultant d'une infiltration tissulaire spécifique d'éosinophiles ou de lymphocytes [39]. L'atteinte hépatique est observée chez plus de 80 % des patients (rarement fulminante) [39]. L'atteinte rénale est caractérisée par une néphrite interstitielle [39]. Les poumons sont atteints dans environ 15 % des cas, notamment dans le cadre d'une pneumonie éosinophile [39]. L'atteinte cardiaque recouvre un large spectre d'anomalies pouvant aller jusqu'à la myocardite fulminante avec choc cardiogénique. Elle peut survenir jusqu'à quatre mois après l'éruption cutanée et doit faire l'objet d'un dépistage systématique [39]. Des formes plus rares mais non moins sévères peuvent concerner le système nerveux, le pancréas, les muscles voire se présenter comme un syndrome d'activation lymphohistiocytaire [31, 32, 40].

### Examens paracliniques

Il n'existe pas de test pathognomonique pour confirmer le diagnostic de DRESS, ainsi des examens complémentaires sont nécessaires afin d'appuyer le diagnostic positif, d'éliminer les diagnostics différentiels, et d'évaluer le retentissement viscéral. On tâchera ainsi de rechercher

biologiquement une hyperéosinophilie et des lymphocytes atypiques [40], une élévation de la créatininémie, des enzymes hépatiques ou de la troponine, et enfin, une réactivation virale (EBV, CMV, HHV6 ou HHV7) [41].

Radiologiquement, l'échocardiographie cardiaque permettra de dépister une éventuelle dysfonction systolique, un épaississement septal ou un épanchement péricardique. L'IRM cardiaque précisera l'atteinte myocardique le cas échéant.

Les caractéristiques histologiques cutanées du DRESS sont des lésions lichénoïdes ou eczémateuses non spécifiques et l'infiltrat inflammatoire ne comprend pas nécessairement d'éosinophiles. *A contrario*, les biopsies non cutanées permettront d'imputer l'atteinte viscérale à la toxidermie, dans des contextes de défaillance multiviscérale parfois multifactorielle et complexe, notamment par la mise en évidence d'infiltrats éosinophiliques (hépatique, myocardique). Dans le cas de l'atteinte respiratoire, un lavage broncho-alvéolaire objectivera une éventuelle alvéolite éosinophilique.

Deux scores contribuent à la validation rétrospective (à visée essentiellement épidémiologique) du diagnostic du syndrome du DRESS [35, 36].

## Prise en charge thérapeutique

### Mesures générales

Comme pour la NE, la première mesure consiste à arrêter dès que possible le ou les médicaments(s) imputable(s) (Tableau 1) et à réaliser la déclaration d'effet indésirable auprès de la pharmacovigilance. La prise en charge en réanimation des formes graves de DRESS doit intégrer le dépistage et la prise en charge des défaillances d'organes, notamment hépatique, myocardique et rénale, principales pourvoyeuses de mortalité.

### Soins locaux symptomatiques

L'atteinte cutanée, moins problématique que dans la NE, nécessite tout de même des soins dermatologiques locaux assurant une hydratation appropriée [2].

### Suppléances d'organes

L'instabilité hémodynamique est fréquente chez les patients atteints de DRESS admis en réanimation et implique la mise sous support vasopresseur dans près d'un cas sur deux [31, 42]. Résultant de défaillance multiviscérale ou de dysfonction d'organe isolée, plus de la moitié des patients de la cohorte rétrospective de Kimmoun et coll. nécessitait une intubation oro-trachéale (61 %) et/ou une épuration extra-rénale (57 %) [31]. Par ailleurs, les cas les plus sévères de myocardites peuvent conduire à une assistance cardiaque [43] et certaines formes extrêmes de DRESS, notamment hépatiques, nécessitent jusqu'à la transplantation d'organe [44]. Il

faut noter que les manifestations viscérales du DRESS peuvent avoir une évolution prolongée (plus de deux semaines après l'arrêt du médicament) [45], avec notamment des rechutes décrites post-transplantation [46].

### Thérapies spécifiques

#### • Immunosuppresseur/immunomodulateur

Les traitements immunosuppresseurs/modulateurs, dont le but est de contrôler la réponse immunitaire délétère [5], sont proposés sur la base d'avis d'experts établis à partir de séries rétrospectives.

Quelles que soient ses modalités (locale ou générale), la corticothérapie est, à ce jour, la modalité thérapeutique principale du DRESS. Afin d'éviter les rechutes et les récives (de mécanisme physiopathologique incertain), elle doit être prolongée (trois à six mois) et sa décroissance lente [47]. En l'absence d'atteinte viscérale (DRESS mineur), l'application de dermocorticoïdes (type propionate de clobétasol) permettra une amélioration rapide des symptômes cutanés [5, 32]. Le DRESS grave justifie par contre une corticothérapie générale en urgence [48]. Quant à la prise en charge du DRESS modérée, sa prise en charge n'est pas consensuelle et un essai thérapeutique randomisé comparant des corticostéroïdes topiques et systémiques est en cours (NCT01987076). Le rôle des corticostéroïdes à forte dose dans les rechutes du DRESS n'a pas été spécifiquement analysé [41, 49].

Les IgIV possèdent des propriétés antivirales et immunomodulatrices affectant le système immunitaire inné et adaptatif [50]. Bien que les données concernant leur efficacité et leur tolérance soient contradictoires [50, 51], un traitement par IgIV en association avec la corticothérapie peut être discuté en cas de DRESS sévère et/ou en l'absence de réponse aux corticoïdes.

Des données préliminaires [52] soulignent le bénéfice potentiel de la ciclosporine dans le DRESS, notamment en cas de contre-indication aux corticoïdes, un essai randomisé ayant été débuté en 2021 (*versus* corticoïdes, NCT04988256) afin d'évaluer cette attitude thérapeutique. De façon anecdotique, mais néanmoins notable, des cas de DRESS sévères et réfractaires ont régressé suite à l'introduction d'anti-IL5 (mepolizumab ou benralizumab) [53]. Enfin, en cas de syndrome d'activation macrophagique secondaire, le traitement par corticothérapie générale pourra être complété par de l'étoposide (50 à 150 mg/m<sup>2</sup>) si nécessaire.

#### • Traitement antiviral

Certaines réactivations virales du groupe herpès observées dans le DRESS (HHV6 et CMV) sont majorées par l'utilisation de corticoïdes systémiques [34]. Toutefois, l'incertaine pathogénicité virale et le manque d'évaluation d'efficacité des antiviraux (ganciclovir, valganciclovir), notamment expliqué

par leur potentielle toxicité, ne plaident pas pour leur utilisation généralisée dans le DRESS [32, 40]. La place des antiviraux pourra cependant être discutée en cas d'atteintes viscérales graves associées à une réplication virale majeure, notamment CMV, et d'échec de la corticothérapie.

## Pronostic et séquelles

La mortalité du DRESS tout-venant au stade aigu varie de 5 à 10 % [38, 39] et peut atteindre 47 % chez les patients admis en réanimation [31, 40].

Des rechutes à moyen et long terme peuvent survenir (25 %) [54], principalement le résultat d'une réexposition au médicament incriminé, bien que des rechutes secondaires à la prise de médicaments chimiquement non apparentés à l'agent causal initial (possiblement induites par des erreurs homonymiques de dispensation), et potentiellement associées à une réactivation HHV6, soient décrites [34, 41]. Tout comme pour la NE, la démarche d'imputabilité médicamenteuse est réalisée à distance (3 à 6 mois) au cours d'une exploration allergologique dédiée [2], et il est systématiquement recommandé aux patients ayant eu un DRESS de porter une carte d'allergie indiquant le médicament responsable et les contre-indications médicamenteuses.

L'incidence cumulative globale des séquelles à long terme du DRESS est d'environ 12 % et consiste principalement en des maladies auto-immunes [55], des séquelles psychologiques/psychiatriques étant également décrites et justifiant un dépistage systématique.

## Pustulose exanthématique aiguë généralisée

La PEAG est considérée comme une toxidermie moins sévère que la NE ou le DRESS [56], néanmoins, l'existence, bien que rare, d'atteintes viscérales spécifiques (hépatite, néphrite, pneumonie) et de formes clinico-histologiques frontières entre toxidermies graves, suggèrent une potentielle prise en charge réanimatoire [57, 58] (Figure 1).

Comme les autres toxidermies graves, la PEAG résulte d'une réaction d'hypersensibilité retardée, impliquant ici les lymphocytes T CD8+ et les neutrophiles par l'intermédiaire de chimiokine (CXCL-8) et du facteur de stimulation des colonies de granulocytes et de macrophages.

L'atteinte cutanée, faite de petites pustules stériles sur un fond érythémateux, apparaît deux à onze jours après l'exposition au médicament, volontiers en contexte fébrile. Initialement focalisée sur les zones intertrigineuses (aisselles et aine), le tronc et les extrémités supérieures, la PEAG peut aboutir à un tableau d'érythrodermie (Figure 2) [56]. Au stade précoce, la confluence des pustules peut donner lieu au signe de Nikolsky, avec un décollement

superficiel. Rarement, il existe une atteinte muqueuse, principalement buccale [56].

Un tiers des PEAG présente une hyperéosinophilie, généralement modérée [56]. L'histologie met en évidence un infiltrat neutrophilique, possiblement spongiforme, des pustules sous-cornées ou intra-épidermiques, avec ou sans œdème dermique, et, à la différence du psoriasis pustuleux, un infiltrat éosinophilique et des kératinocytes nécrotiques [56].

L'hospitalisation en réanimation peut parfois être nécessaire compte tenu de l'intensité des signes généraux et/ou des complications systémiques. Comme pour toute toxidermie grave, le ou les traitement(s) suspectés devront être arrêtés et les mesures symptomatiques seront essentielles (hydratation orale ou intraveineuse et des soins émollients quotidiens) [5]. Sur la base d'une étude rétrospective et en mimétisme de la prise en charge des DRESS, les corticostéroïdes topiques (classe III ou IV) sont largement utilisés dans la PEAG [59].

Le pronostic de la PEAG est en général excellent, sans séquelle ni rechute (hors réintroduction du médicament en cause) décrites [2].

## Conclusion

Les toxidermies graves sont donc des situations complexes, tant dans leur approche diagnostique que thérapeutique, justifiant une prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé. En plus de l'atteinte cutanéomuqueuse, des complications viscérales peuvent advenir, engageant le pronostic vital à court terme. La prise en charge initiale, essentiellement symptomatique, a par ailleurs pour but de prévenir d'éventuelles séquelles à long terme.

Les médecins doivent être conscients du rôle potentiel des médicaments à haut risque dans le déclenchement de toxidermies graves, en particulier lorsque des facteurs prédisposants sont présents. Toutes les toxidermies graves doivent être déclarées en pharmacovigilance. À distance les tests allergologiques peuvent aider à confirmer le médicament coupable et à décider des alternatives possibles.

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflit d'intérêts.

## Affiliations

<sup>1</sup>Médecine Intensive Réanimation, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Créteil, France

<sup>2</sup>Groupe de Recherche Clinique CARMAS Université Paris-Est-Créteil (UPEC), Créteil, France

<sup>3</sup>Centre National de Référence des Dermatoses Bulleuses Toxiques Hôpital Henri Mondor, Créteil

<sup>4</sup>Service de Dermatologie, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP), Créteil, France

## Références

- Wang YH, Chen CB, Tassaneeyakul W et al. for the Asian Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium, (2018) The medication risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asians: the major drug causality and comparison to the USA FDA Label. *Clin Pharmacol Ther.* DOI : [10.1002/cpt.1071](https://doi.org/10.1002/cpt.1071)
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O, (2017) Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet.* 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011. DOI : [10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6). Epub 2017 May 2.
- George SMC, Harrison DA, Welch CA et al, (2008) Dermatological conditions in intensive care: a secondary analysis of the Intensive Care National Audit and Research Centre (ICNARC) Case Mix Programme database. *Crit Care.* 2008;12 Suppl 1(Suppl 1):S1. DOI : [10.1186/cc6141](https://doi.org/10.1186/cc6141). Epub 2008 Jan 18.
- Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, Bensaid B et al for the French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses, (2018) Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis.* 2018 Apr 10;13(1):56. DOI : [10.1186/s13023-018-0793-7](https://doi.org/10.1186/s13023-018-0793-7).
- Ingen-Housz-Oro S, Duong TA, de Prost N et al, (2018) Treatment of severe cutaneous adverse drug reactions. *Ann Dermatol Venereol.* Jun-Jul 2018;145(6-7):454-464. DOI : [10.1016/j.jannder.2018.02.014](https://doi.org/10.1016/j.jannder.2018.02.014). Epub 2018 Apr 13.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M et al, (2017) The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol.* 2017 Jun;137(6):1240-1247. DOI : [10.1016/j.jid.2017.01.031](https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.031).
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et al, (2002) Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 Aug;138(8):1019-24. DOI : [10.1001/archderm.138.8.1019](https://doi.org/10.1001/archderm.138.8.1019).
- de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA et al, (2010) Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore).* 2010 Jan;89(1):28-36. DOI : [10.1097/MD.0b013e3181ca4290](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181ca4290).
- Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, Phillips EJ, (2018) HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA.* 2018 Jan;91(1):3-16. DOI : [10.1111/tan.13183](https://doi.org/10.1111/tan.13183).
- Adam J, WUILLEMIN N, WATKINS S, et al, (2014) Abacavir induced T cell reactivity from drug naive individuals shares features of allo-immune responses. *PLoS One.* 2014 Apr 21;9(4):e95339. DOI : [10.1371/journal.pone.0095339](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095339). eCollection 2014.
- Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M et al, (1997) Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997 Dec;23(12):1237-44. DOI : [10.1007/s001340050492](https://doi.org/10.1007/s001340050492).
- de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L et al, (2014) Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2014 Jan;42(1):118-28. DOI : [10.1097/CCM.0b013e31829eb94f](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829eb94f).
- Gendreau S, Amiot A, Le Baleur Y et al, (2019) Gastrointestinal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective case series. *Br J Dermatol.* 2019 May;180(5):1234-1235. DOI : [10.1111/bjd.17428](https://doi.org/10.1111/bjd.17428). Epub 2019 Feb 13.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al, (1981) A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 Aug;30(2):239-45. DOI : [10.1038/clpt.1981.154](https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154).
- Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M et al, (2010) ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jul;88(1):60-8. DOI : [10.1038/clpt.2009.252](https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252). Epub 2010 Apr 7.
- Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L et al, (2018) Ciclosporin for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients — exposed/unexposed and propensity-score matched analyses. *J Invest Dermatol* 2018, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.12.034>
- Urbina T, Hua C, Sbidian E et al, (2018) Dermatological Emergencies in the Intensive Care Unit: Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections and Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Méd. Intensive Réa* (2018) 27:461-474 DOI 10.3166/rea-2018-0064
- de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Maître B, (2013) Atteintes bronchopulmonaires au cours des toxidermies graves. *Réanimation* (2013) 22:73-79 DOI 10.1007/s13546-012-0522-5
- de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong TA et al, (2010) Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine (Baltimore).* 2010 Jan;89(1):28-36. DOI : [10.1097/MD.0b013e3181ca4290](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181ca4290).
- Lecadet A, Woerther PL, Hua C et al, (2019) Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective observational cohort study of 98 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2019 Aug;81(2):342-347. DOI : [10.1016/j.jaad.2019.03.030](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.03.030). Epub 2019 Mar 16.
- Marschall J, Mermel LA, Classen D et al, (2008) Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Oct;29 Suppl 1:S22-30. DOI : [10.1086/591059](https://doi.org/10.1086/591059).
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M et al, (2016) Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017 Jun 1;153(6):514-522. DOI : [10.1001/jamadermatol.2016.5668](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668).
- Bastuji-Garin S, Fouchar N, Bertocchi M et al, (2000) SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000 Aug;115(2):149-53. DOI : [10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x](https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x).
- Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. (1998) Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998 Nov 14;352(9140):1586-9. DOI : [10.1016/S0140-6736\(98\)02197-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02197-7).
- Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH, (2012) Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Oct;67(4):630-5. DOI : [10.1016/j.jaad.2011.12.014](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.014). Epub 2012 Jan 27.
- de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L et al, (2014) Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care*

- Med. 2014 Jan;42(1):118-28. DOI : [10.1097/CCM.0b013e31829eb94f](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829eb94f).
27. Papo M, Valeyrie-Allanore L, Razazi K et al, (2017) Renal replacement therapy during Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational study of 238 patients. *Br J Dermatol.* 2017 May;176(5):1370-1372. DOI : [10.1111/bjd.14934](https://doi.org/10.1111/bjd.14934). Epub 2017 Feb 28.
  28. Bettuzzi T, Penso L, de Prost N et al, (2020) Trends in mortality rates for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: experience of a single centre in France between 1997 and 2017. *Br J Dermatol.* 2020 Jan;182(1):247-248. DOI : [10.1111/bjd.18360](https://doi.org/10.1111/bjd.18360). Epub 2019 Sep 11.
  29. Finkelstein Y, Macdonald EM, Li P et al, (2014) Recurrence and mortality following severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014 Jun 4;311(21):2231-2. DOI : [10.1001/jama.2014.839](https://doi.org/10.1001/jama.2014.839).
  30. Lee HY, Walsh SA, Creamer D, (2017) Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):924-935. DOI : [10.1111/bjd.15360](https://doi.org/10.1111/bjd.15360). Epub 2017 Sep 22.
  31. Kimmoun A, Dubois E, Perez P et al, (2013) Shock state: an unrecognized and underestimated presentation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Shock.* 2013 Nov;40(5):387-91. DOI : [10.1097/SHK.0000000000000041](https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000041).
  32. Descamps V, Ranger-Rogez S, (2014) DRESS syndrome. *Joint Bone Spine.* 2014 Jan;81(1):15-21. DOI : [10.1016/j.jbspin.2013.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2013.05.002). Epub 2013 Jun 29.
  33. Picard D, Janela B, Descamps V et al, (2010) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010 Aug 25;2(46):46ra62. DOI : [10.1126/scitranslmed.3001116](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3001116).
  34. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T, (2014) The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. *Allergy.* 2014 Jun;69(6):798-805. DOI : [10.1111/all.12410](https://doi.org/10.1111/all.12410). Epub 2014 Apr 17.
  35. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L et al, (2007) Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007 Mar;156(3):609-11. DOI : [10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x).
  36. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K, (2007) The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007 May;156(5):1083-4. DOI : [10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x). Epub 2007 Mar 23.
  37. Mardivirin L, Descamps V, Lacroix A et al, (2009) Early effects of drugs responsible for DRESS on HHV-6 replication in vitro. *J Clin Virol.* 2009 Nov;46(3):300-2. DOI : [10.1016/j.jcv.2009.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.08.006). Epub 2009 Sep 15.
  38. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC, (1996) Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15: 250-257
  39. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al, (2013) Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013 Nov;169(5):1071-80. DOI : [10.1111/bjd.12501](https://doi.org/10.1111/bjd.12501).
  40. Eshki M, Allanore L, Musette P et al, (2009) Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol.* 145: 67-72. DOI : [10.1001/archderm.145.1.67](https://doi.org/10.1001/archderm.145.1.67)
  41. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T, (2006) Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 301-06.
  42. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P et al, (2009) Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore).* 2009 May;88(3):131-140. DOI : [10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1](https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1).
  43. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC, (2012) A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012 Jun;66(6):e229-36. DOI : [10.1016/j.jaad.2010.11.057](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2010.11.057). Epub 2011 Jun 11.
  44. Calil IL, Tustumi F, Pinheiro RSN et al, (2020) Liver transplantation after DRESS syndrome: A case report and review of the literature. *Clin Case Rep.* 2020 Sep 15;8(12):3008-3012. DOI : [10.1002/ccr3.3334](https://doi.org/10.1002/ccr3.3334). eCollection 2020 Dec.
  45. Descamps V, (2012) Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med.* 2012 Sep 20;367(12):1167; author reply 1167. DOI : [10.1056/NEJMc1208933](https://doi.org/10.1056/NEJMc1208933).
  46. Chai P, Laurent-Bellue A, Saliba F et al, (2017) Acute liver failure/ injury related to drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: outcomes and prognostic factors. *Transplantation.* 2017 Aug;101(8):1830-1837. DOI : [10.1097/TP.0000000000001655](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001655).
  47. Tetart F, Picard D, Janela B et al, (2014) Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features. *JAMA Dermatol.* 2014 Feb;150(2):206-7. DOI : [10.1001/jamadermatol.2013.6698](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6698).
  48. Tas S, Simonart T, (2003) Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology.* 2003;206(4):353-6. DOI : [10.1159/000069956](https://doi.org/10.1159/000069956).
  49. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al, (2011) Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol.* May-Jun 2011;21(3):385-91. DOI : [10.1684/ejd.2011.1300](https://doi.org/10.1684/ejd.2011.1300).
  50. Joly P, Janela B, Tetart F et al, (2012) Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol.* 2012 Apr;148(4):543-4. DOI : [10.1001/archderm.148.4.d1t120002-c](https://doi.org/10.1001/archderm.148.4.d1t120002-c).
  51. Sim DW, Yu J, Koh YI, (2021) Efficacy of add-on therapy with intravenous immunoglobulin in steroid hyporesponsive DRESS syndrome. *Clin Transl Sci.* 2022 Mar;15(3):782-788. DOI : [10.1111/cts.13201](https://doi.org/10.1111/cts.13201). Epub 2021 Nov 26.
  52. Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, Kroshinsky D, (2020) Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatol.* 2020 Jun 1;156(6):704-706. DOI : [10.1001/jamadermatol.2020.0048](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.0048).
  53. Mesli F, Dumont M, Soria A et al, (2021) Benralizumab: A potential tailored treatment for life-threatening DRESS in the COVID-19 era. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Sep;9(9):3529-3531.e1. DOI : [10.1016/j.jaip.2021.06.047](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.06.047). Epub 2021 Jul 15.
  54. Picard D, Vellar M, Janela B et al, (2015) Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2015

- Apr;29(4):801-4. DOI : [10.1111/jdv.12419](https://doi.org/10.1111/jdv.12419). Epub 2014 Mar 13.
55. Kano Y, Tohyama M, Aihara M et al, (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). *J Dermatol.* 2015 Mar;42(3):276-82. DOI : [10.1111/1346-8138.12770](https://doi.org/10.1111/1346-8138.12770). Epub 2015 Jan 27.
56. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN et al, (2001) Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol.* 2001 Mar;28(3):113-9. DOI : [10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x](https://doi.org/10.1034/j.1600-0560.2001.028003113.x).
57. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N et al, (2012) Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: do overlap cases exist? *Orphanet J Rare Dis.* 2012 Sep 25;7:72. DOI : [10.1186/1750-1172-7-72](https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-72).
58. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Bouvresse S et al, (2013) Systemic involvement in acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study of 58 cases. *Br J Dermatol.* 2013 Dec;169(6):1223-32. DOI : [10.1111/bjd.12502](https://doi.org/10.1111/bjd.12502).
59. Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L et al, (2015) Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 at a single centre. *Br J Dermatol.* 2015;172(5):1455-7. DOI : [10.1111/bjd.13540](https://doi.org/10.1111/bjd.13540). Epub 2015 Mar 15.