



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



THÉRAPEUTIQUE

## Traitement des toxidermies graves

*Treatment of severe cutaneous adverse drug reactions*

S. Ingen-Housz-Oro <sup>a,\*,b,c</sup>, T.-A. Duong <sup>a,b</sup>,  
N. de Prost <sup>b,d</sup>, A. Colin <sup>a,b</sup>, L. Fardet <sup>a,b,c</sup>,  
B. Lebrun-Vignes <sup>b,c,e</sup>, A. Barbaud <sup>b,c,f</sup>,  
O. Chosidow <sup>a,b,c</sup>, P. Wolkenstein <sup>a,b</sup>,  
pour le centre de référence des dermatoses bulleuses  
toxiques et toxidermies graves et le FISARD

<sup>a</sup> Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

<sup>b</sup> Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves (filiale FIMARAD), hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

<sup>c</sup> FISARD (groupe toxidermies de la Société française de dermatologie), 10, cité Malesherbes, 75009 Paris, France

<sup>d</sup> Réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor, AP-HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

<sup>e</sup> Pharmacovigilance, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

<sup>f</sup> Service de dermatologie et allergologie, hôpital Tenon, AP-HP, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France

Reçu le 30 novembre 2017 ; accepté le 14 février 2018



\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [saskia.oro@aphp.fr](mailto:saskia.oro@aphp.fr) (S. Ingen-Housz-Oro).

## MOTS CLÉS

Syndrome de  
Stevens-Johnson ;  
Syndrome de Lyell ;  
PEAG ;  
DRESS

## KEYWORDS

Stevens-Johnson  
syndrome;  
Lyell syndrome;  
AGEP;  
DRESS

## Introduction

Les toxidermies graves regroupent principalement la nécrolyse épidermique (qui inclut, en fonction de la surface décollée, le syndrome de Stevens-Johnson [SJS, < 10 %], le syndrome de chevauchement [10–29 %] et la nécrolyse épidermique toxique, ou syndrome de Lyell [NET, ≥ 30 %]), le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) et la PEAG (pustulose exanthématique aiguë généralisée). L'incidence de la nécrolyse épidermique est de 1 à 2 cas/million d'habitants/an. Celle du DRESS n'est pas connue, mais chez les patients mis sous antiépileptiques, l'incidence est de 1 cas/10 000 voire 1/1000 [1]. Ces toxidermies graves peuvent menacer le pronostic vital et fonctionnel (Tableau 1) [2].

Avant la prise en charge spécifique, trois étapes sont indispensables en urgence :

- faire le diagnostic du type de la toxidermie (Tableau 2) ;
- identifier le ou les médicament(s) potentiellement inducteurs pour un arrêt immédiat — l'intérêt pronostic d'un arrêt précoce ayant été clairement démontré, au moins pour SJS/NET — [3] ;
- orienter le patient vers un service, en général de dermatologie, expert dans la prise en charge des toxidermies graves.

Pour les patients atteints de nécrolyse épidermique, compte tenu de l'importance majeure des soins de support dont la qualité permet la réduction de la mortalité [4,5], le transfert devrait se faire dans un service habitué à la prise en charge des toxidermies graves et proche dans tous les cas d'une réanimation. L'algorithme de transfert est détaillé sur la Fig. 1.

## Traitement de la nécrolyse épidermique

### Traitement de la phase aiguë

L'arrêt le plus tôt possible du (ou des) médicament(s) imputable(s) est la mesure de première urgence ; la valeur pronostic de cette mesure a été démontrée dans le SJS/NET et semble logiquement extrapolable à toutes les autres toxidermies graves [3]. Si le médicament a une très longue demi-vie et est dialysable, une épuration extrarénale (pour en accélérer l'élimination de l'organisme) pourra être discutée. 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 [4,5]. Ce traitement, avant tout symptomatique, est détaillé dans le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1012735/fr/necrolyse-epidermique-syndromes-de-stevens-johnson-et-de-lyell](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1012735/fr/necrolyse-epidermique-syndromes-de-stevens-johnson-et-de-lyell) (Tableau 3) dont les grandes lignes sont communes à d'autres recommandations européennes [6] : hydratation adaptée à la surface décollée/décollable, réchauffement, bains/pulvérisations antiseptiques, pansements gras non collants, soins pluri-quotidiens des muqueuses buccale, oculaire et génitale, nutrition entérale, antalgie [7], prévention du syndrome de stress post-traumatique, avec surveillance médicale, paramédicale et biologique très rapprochée de l'état cutané et systémique, en particulier constantes vitales, signes de sepsis, fonctions respiratoire et rénale.

Les cartes bactériennes répétées sont utiles pour préciser la colonisation/surinfection bactérienne (type de germe et nombre de colonies) et donc le risque septique (excellente valeur prédictive négative pour le staphylocoque doré et le bacille pyocyanique), essentiellement associé à l'étendue

de la surface décollée [8]. Il est aussi possible que les translocations bactériennes d'origine digestive jouent un rôle.

Environ un quart des patients a besoin d'une ventilation mécanique en réanimation, essentiellement pour sepsis, défaillance d'organe (respiratoire ou rénale le plus souvent) ou sédation rendue nécessaire par la douleur et/ou l'extension de la surface décollée. Une fibroscopie bronchique est souvent nécessaire pour évaluer l'atteinte trachéo-bronchique spécifique en phase aiguë [9]. Une dialyse est requise chez 9 % des patients atteints de nécrolyse épidermique, les plus graves en termes de décollement et souvent quand la maladie est induite par l'allopurinol [10]. Le pronostic global des patients admis en réanimation pour défaillance multiorgane est très péjoratif (mortalité 57 %) [11].

À ce jour, aucun traitement spécifique n'a fait la preuve de sa supériorité par rapport aux soins de support seuls dans la nécrolyse épidermique [12,13].

La ciclosporine (anti-apoptotique et inhibiteur des CD8 cytotoxiques) pourrait être associée à une réduction de la mortalité globale de la maladie en phase aiguë. L'équipe de l'hôpital Mondor a réalisé un premier essai prospectif, monocentrique chez 29 patients sélectionnés, traités à 3 mg/kg pendant 10 jours puis arrêt sur 1 mois. Alors que 2,75 décès étaient prédits par le SCORTEN [2], aucun n'avait été observé après ciclosporine ; de plus il n'y avait pas de progression du décollement dans 62 % des cas [14]. Une étude comparative avec les immunoglobulines intraveineuses a montré un bénéfice de la ciclosporine sur la mortalité [15]. Une étude espagnole récente comparant rétrospectivement les pratiques dans deux centres hospitaliers d'une même ville, sans randomisation ( $n=26$  traités par ciclosporine versus 16 non traités) a montré une réduction de la mortalité chez les patients du service où la ciclosporine était donnée [16]. Une autre étude rétrospective singapourienne récente a confirmé cette tendance de réduction de la mortalité prédite par le SCORTEN chez les patients recevant la ciclosporine [17] tout comme une méta-analyse sur données publiées (avant la parution de notre 2<sup>e</sup> étude, cf. en infra) [18]. Pour certains, par assimilation au traitement du rejet aigu de greffe d'organe solide ou de la réaction du greffon contre l'hôte, une association

**Tableau 1** Risques à court et long terme des toxidermies graves.

Type de toxidermie	Risques à la phase aiguë	Risques à long terme
Nécrolyse épidermique (SJS/Lyell)	Mortalité en phase aiguë prédite par le SCORTEN <sup>a</sup> Complications septiques ++, pulmonaires, homéostasiques, nutritionnelles Décompensation de tares sous-jacentes induite par les décollements cutanés	Séquelles cutanées, ophtalmologiques, dentaires, pulmonaires, dentaires, psychiatriques Difficultés sociales et professionnelles
DRESS	Atteintes viscérales graves (hépatites, myocardites, atteinte pulmonaire, rénale, neurologiques), syndrome d'activation macrophagique	Affections auto-immunes (thyroïdites notamment) Risques d'une corticothérapie générale prolongée
PEAG	Rares atteintes systémiques Décompensation de tares sous-jacentes en cas d'érythrodermie	0

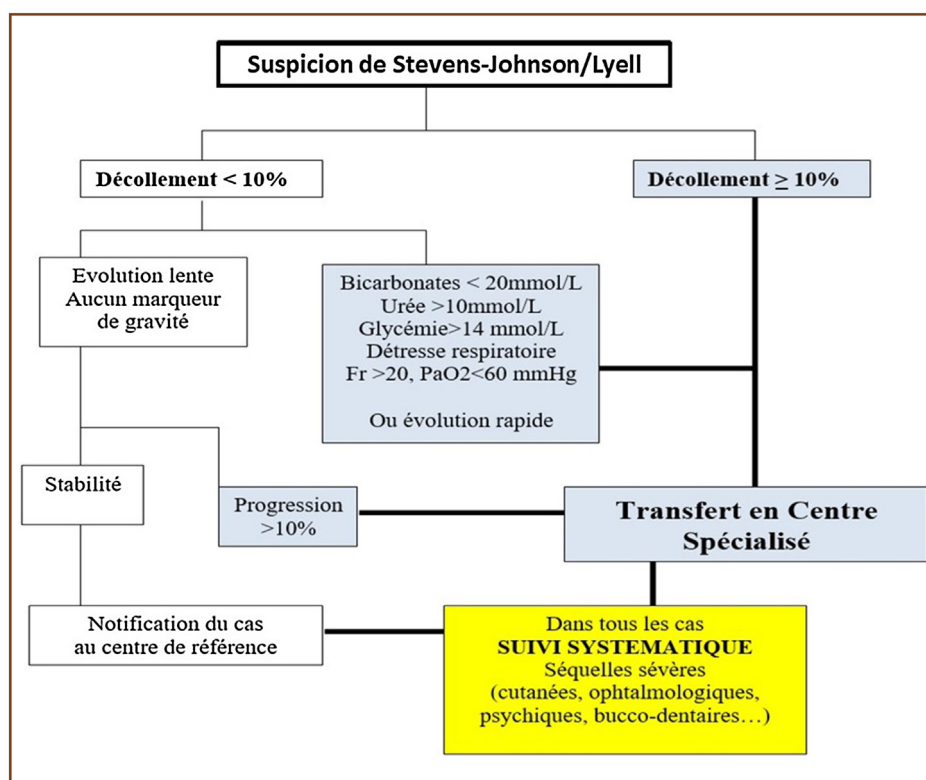
Risque de mortalité selon le nombre de points obtenu : 0–1 point : 3 % ; 2 points : 12 % ; 3 points : 35 % ; 4 points : 58 % ; ≥ 5 points : 90 %.  
<sup>a</sup> Score en 7 points à l'admission [2] : âge > 40 ans, décollement > 10 %, pouls > 120/min, glycémie > 14 mmol/L, urée > 10 mmol/L, bicarbonates < 20 mmol/L.

**Tableau 2** Principaux signes cliniques, biologiques et histologiques des toxidermies graves (d'après Duong et al. [1]).

Type de toxidermie	Délai d'induction	Principales manifestations cliniques	Signes biologiques	Signes histologiques
SJS/Lyell	4–28 jours	Signes généraux inauguraux : fièvre, syndrome pseudo-grippal Peau : macules purpuriques, pseudo-cocardes, vésicules, bulles, décollement en linge mouillé, signe de Nikolsky	Lymphopénie, cytolyse modérée, insuffisance rénale modérée	Nécrose épidermique complète, kératinocytes apoptotiques, infiltrat dermique modéré, immunofluorescence directe négative
DRESS	2–6 semaines (peut être plus court pour certains médicaments)	Fièvre, exanthème maculopapuleux infiltré avec œdème de la face, polyadénopathie Atteintes viscérales graves : pulmonaires, cardiaques, neurologiques, hypotension	Hyperéosinophilie, lymphocytose hyperbasophile, cytolyse et/ou cholestase, insuffisance rénale fonctionnelle ou organique, répliation virale (HHV6, EBV, CMV)	Infiltrat lichénoïde ± remaniements épidermiques eczématiformes, nécroses kératinocytaires focales, infiltrat inflammatoire dermique polymorphe
PEAG	1–11 jours	Fièvre, exanthème parsemé de pustules non folliculaires, prédominant dans les grands plis, fine desquamation superficielle	Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, parfois éosinophilie modérée	Pustules spongiformes ou non, sous-cornées ou intra-épidermiques, nécroses kératinocytaires focales, infiltrat dermique neutrophilique

corticoïdes + ciclosporine pourrait être proposée [19]. À ce jour, devant l'absence d'évaluation sur une large population de patients souffrant de nécrolyse épidermique, et devant

le risque infectieux potentiel de cette association bien démontré dans d'autres maladies, il ne semble pas licite de proposer un tel schéma thérapeutique à large échelle. À



**Figure 1.** Algorithme de transfert en centre spécialisé devant une suspicion de syndrome de Stevens-Johnson/Lyell (Fr = fréquence respiratoire en inspirations/minute).

l'hôpital Mondor, une deuxième étude, rétrospective, avec utilisation de scores de propension dans un sous-groupe de patients, n'a pas confirmé le bénéfice de la ciclosporine seule comparée au traitement symptomatique délivré dans ce centre [4]. Le débat reste donc ouvert sur l'intérêt de la ciclosporine en ajout du traitement symptomatique (« add-on »), sachant que le progrès majeur observé au cours des dernières années pour les patients atteints de nécrolyse épidermique réside probablement dans l'optimisation et la standardisation du traitement symptomatique dans tous les centres, pilier indispensable de la prise en charge.

Une méta-analyse récente a montré que les immunoglobulines intraveineuses n'étaient pas efficaces [18,20,21]. Les autres thérapeutiques (corticoïdes [18,22], étanercept [23], G-CSF [24]) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité. Quant au thalidomide, il est contre-indiqué car un essai contrôlé randomisé a dû être arrêté prématurément en raison d'une surmortalité dans le bras traité par thalidomide [25] (Tableau 4).

### Prise en charge des séquelles

La prise en charge de la nécrolyse épidermique ne s'arrête pas après la cicatrisation de la phase aiguë. L'expérience accumulée la fait désormais considérer comme une maladie chronique du fait de séquelles multiples. Elles justifient comme pour la phase aiguë une prise en charge multidisciplinaire en centre spécialisé en raison de l'ultra-spécialisation requise [26,27].

Les séquelles oculaires, touchant 60 % des patients, sont de gravité variable mais peuvent dans la moitié des cas occasionner une gêne quotidienne et pour certains un impact visuel majeur, voire une cécité du fait de brides irréversibles. Elles justifient une prise en charge spécialisée par des services experts, des soins spécifiques, la mise en place de lentilles sclérales, remboursées par l'assurance maladie depuis 2007 et un accompagnement psychosocial du handicap [28–31].

Les séquelles psychologiques sont fréquentes également (syndrome de stress post-traumatique avec anxiété chronique, troubles du sommeil, cauchemars, phobie des médicaments...), et leur impact sur la vie sociale peut être important [32]. Une stratégie préventive a été mise en place dans le centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques, reposant sur une prescription systématique d'hydroxyzine en phase aiguë et un suivi psychiatrique et psychologique régulier pendant 1 an, faisant passer la prévalence du syndrome de stress post-traumatique de 73 à 30 % (PNDS, [33]).

Les séquelles cutanées comprennent des troubles pigmentaires (hypo- ou hyperpigmentation), qui nécessitent des émoullients quotidiens et une photoprotection physique (vêtements couvrants) associés à un écran solaire d'indice 50+ pendant au moins un an [34]. Les séquelles unguéales touchent un tiers des patients, sont parfois définitives et sans possibilité de traitement en dehors de soins symptomatiques comme l'application de vernis durcisseur sur des ongles trop fins par exemple.

Les synéchies vulvovaginales touchent 12,5 % des femmes dans les suites d'une nécrolyse épidermique, à l'origine de

**Tableau 3** Traitement symptomatique et soins de support de la nécrolyse épidermique (Stevens-Johnson/Lyell).

Mesures	Commentaires
<i>Mesures générales</i>	
Chauffage de la chambre	Maintien d'une température ambiante 28–32 °C
Lit adapté	Lit fluidisé
Antalgiques	Si EVA < 4 : antalgiques paliers 1 ou 2 Si EVA ≥ 4 : titration de morphine et dose de fond adaptée à la douleur selon EVA
Anxiolytiques	Hydroxyzine en prévention du syndrome de stress post-traumatique ; évaluation psychiatrique et psychologique régulière
Antipyrétiques	Uniquement si fièvre mal tolérée
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 0,5 à 1 mL/kg/h (surveillance toutes les 4 heures) Solutés Jusqu'au début de l'alimentation entérale : glucosé 10 % 1 L + NaCl 8 g/L + le reste en sérum physiologique Puis sérum physiologique + KCl et phosphore selon les besoins Pas de macromolécules Si diurèse insuffisante : passer 1 litre de sérum physiologique en 8 heures et augmenter le débit de base
Sondage urinaire	Correction des troubles électrolytiques (ex : hypophosphorémie)
Nutrition entérale	Systématique, pour surveillance de la diurèse Par sonde nasogastrique, hypercalorique, à débit progressif, sous surveillance du résidu gastrique
Prévention complications thromboemboliques	Héparine de bas poids moléculaire isocoagulante
Oxygénothérapie	Selon saturation en O <sub>2</sub> surveillée toutes les 2 à 4 heures
Prévention des infections	Cartes bactériennes tous les 2 jours Pas d'antibiothérapie systématique, uniquement sepsis documenté
<i>Soins cutanéomuqueux</i>	
Antiseptie	Bain antiseptique quotidien (eau à 37–39°, solution de chlorhexidine diluée au 1/5000°, soit 3 flacons de 500 mL d'Hibiscrub® pour une baignoire de 250L) Si le bain n'est pas possible, pulvérisations de chlorhexidine diluée 1 fois par jour, à rincer ++ (50 mL de chlorhexidine aqueuse (unidoses) dans 150 mL d'eau stérile).
Soins cutanés	Antalgiques avant les soins Percer les grosses bulles Ni débridement ni brosse Matelas de pansements hydrocellulaires sur les zones d'appui, aucun pansement collant, vaseline pluriquotidienne sur les convexités et le visage
Soins des yeux	Antalgiques avant les soins ± MEOPA mais alors sans vaseline sur le visage Pommade vitamine A ophtalmique toutes les 2 à 4 heures, ablation mécanique des brides ± collyres mouillants sans conservateurs (surveillance ophtalmologique pluri-hebdomadaire)
Soins génitaux	Ablation prudente des brides pendant le bain Homme : décallotage + vaseline 3 fois/j Femme : tampon vaseliné à laisser quelques minutes dans le vagin 3 fois par jour, vaseline sur la vulve
Soins de bouche	Toutes les 4 heures : nettoyage de la bouche au bâtonnet ou bains de bouche si le patient en est capable avec la solution reconstituée suivante Paroex® 90 mL Mycostatine solution buvable® 24 mL (sauf contre-indication médicale) Xylocaïne à la naphazoline 5 %® 24 mL Bicarbonate pour bains de bouche 1,4 % 250 mL

**Tableau 4** Thérapeutiques proposées dans la nécrolyse épidermique (en dehors de la ciclosporine).

Traitement	Référence	Mécanisme d'action suspecté	Principales conclusions
Immunoglobulines intraveineuses	[18,20,21]	Blocage de l'apoptose par blocage du couple Fas/Fas-ligand	Étude ouverte chez 34 patients Méta-analyses Pas d'effet sur la mortalité, y compris à fortes doses (> 2 g/kg)
Corticoïdes	[18,22]	Effet anti-inflammatoire (inhibition TNF, IFN gamma) et blocage de l'apoptose épidermique	Étude sur évolution de la nécrolyse épidermique chez les patients préalablement exposés aux corticoïdes : retarde la survenue de la maladie (moyenne 7 jours) et allonge la durée de progression (moyenne 2 jours) sans impact sur la sévérité et la mortalité Méta-analyse : la méthylprednisolone utilisée en phase aiguë à 1–2 mg/kg pourrait montrer une tendance non significative à diminution de la mortalité
Étanercept	[23]	Action anti-TNF	Étude ouverte chez 10 patients 50 mg 1 dose unique Efficace sur la cicatrisation (8,5 jours) Bonne tolérance
G-CSF	[24]	Facteur de croissance : promotion de la cicatrisation	Cas clinique : effet prometteur chez deux patients neutropéniques Essai thérapeutique belge en cours (NCT02739295)
Thalidomide	[25]	Action anti-TNF	Essai prospectif Surmortalité chez les patients du groupe thalidomide par rapport au placebo

douleurs et de dyspareunie [35]. Elles peuvent être améliorées par les dermocorticoïdes, mais, en cas d'inefficacité ou de récurrence, elles peuvent justifier une section chirurgicale. Chez l'homme, les dermocorticoïdes sont également efficaces.

Les séquelles buccales et dentaires touchent plus de la moitié des patients, occasionnant douleurs, syndrome sec, anomalies linguales et salivaires, parodontopathies plus ou moins évoluées, caries. Elles nécessitent une prise en charge par un praticien habitué, mais sont mal couvertes par l'assurance maladie [36].

Un examen ORL devra aussi s'assurer à 2 mois de la phase aiguë de l'absence de séquelles [37]. Des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) pourront également être pratiquées à distance, en particulier chez les patients rapportant des signes fonctionnels respiratoires (e.g., toux, dyspnée d'effort). La présence d'un trouble ventilatoire obstructif fait alors évoquer le diagnostic de bronchiolite oblitérante secondaire, complication rare mais grave, pouvant conduire à l'insuffisance respiratoire chronique [38]. La réalisation d'EFR de façon systématique chez des patients asymptomatiques d'un point de vue respiratoire pourra mettre en évidence un trouble de diffusion modéré, sans impact direct sur la prise en charge thérapeutique [39].

### Traitement du DRESS

L'arrêt du médicament imputable est une urgence [40]. En raison de l'intensité du tableau initial (signes généraux, étendue de l'éruption, atteintes systémiques) ou du risque

d'aggravation secondaire des atteintes viscérales dans les tableaux de moindre sévérité initiale, l'hospitalisation est général nécessaire.

En phase aiguë, en plus de l'évaluation des réactivations virales par PCR, la surveillance clinicobiologique est indispensable. Les atteintes hépatiques, rénales, pulmonaires seront évaluées quotidiennement. L'examen cardiovasculaire est indispensable. Les atteintes cardiovasculaires sont en effet moins bien connues que les atteintes hépatorenales. Une chute tensionnelle voire un état de choc avec défaillance multiple d'organe peuvent survenir [41,42].

Un bilan clinique et biologique complet permet d'apprécier la gravité du DRESS, sachant qu'il n'y a pas de critères réellement consensuels pour parler de DRESS grave. Des critères, basés sur ceux du protocole thérapeutique DRESSCODE (<https://clinicaltrials.gov/NCT01987076>), sont proposés dans le Tableau 5.

La corticothérapie est à ce jour la modalité thérapeutique principale du DRESS. Quelles que soient ses modalités (corticothérapie locale ou générale), elle doit être prolongée (3 à 6 mois) et être décréée lentement pour éviter les évolutions prolongées ou les rechutes de la maladie, dont le mécanisme physiopathologique n'est pas parfaitement élucidé (rôle des réactivations virales ? polyallergies médicamenteuses ? rôle des lymphocytes CD4 spécifiques du médicament ?) [43–47].

Le DRESS grave justifie une corticothérapie générale en urgence, dont les modalités (bolus de méthylprednisolone 500 mg/j pendant 3 jours puis relais oral par prednisone 1 mg/kg, ou prednisone 1 mg/kg d'emblée) ne sont pas consensuelles [48–51].

**Tableau 5** Critères de sévérité du DRESS (selon protocole DRESSCODE NCT01987076<sup>a</sup>).

Gravité du DRESS	Critères
DRESS mineur	Atteintes viscérales absentes ou minimales (n'atteignant pas les seuils du DRESS modéré)
DRESS modéré	Au moins une atteinte viscérale de gravité intermédiaire Hépatique : transaminases entre 4 et 15 N, phosphatases alcalines entre 3 et 5 N Rénale : insuffisance rénale organique avec augmentation de la créatinine de plus de 26,4 µmol/L ou 1,5 fois la normale ou oligurie < 0,5 mL/kg/h Hématologique : hémoglobine entre 7 et 10 g/dL et/ou polynucléaires neutrophiles entre 500 et 1500/mm <sup>3</sup> et/ou plaquettes entre 50000 et 100 000/mm <sup>3</sup> En l'absence d'atteinte viscérale pouvant menacer le pronostic vital : atteinte cardiaque, pulmonaire, neurologique ou digestive
DRESS grave	Au moins une atteinte viscérale grave Hépatique : cytolysse > 15 N et/ou phosphatases alcalines > 5 N, facteur V < 50 % Rénale : insuffisance rénale organique rapidement progressive ou oligoanurique Pneumopathie interstitielle avec PaO <sub>2</sub> < 60 mmHg Myocardite Atteinte neurologique Atteinte digestive Pancytopénie Défaillance multiviscérale Syndrome d'activation macrophagique secondaire

<sup>a</sup> <https://www.clinicaltrials.gov>.

Dans le cas du DRESS de gravité modérée, un essai comparant l'efficacité de la corticothérapie locale par propionate de clobétasol et de la corticothérapie générale à 0,5 mg/kg/j de prednisone est en cours en France (essai DRESSCODE, <https://clinicaltrials.gov> NCT01987076).

Le DRESS mineur peut être traité par corticothérapie locale type propionate de clobétasol à la dose de 30 grammes par jour jusqu'à contrôle des manifestations dermatologiques (et systémiques), puis décroissance progressive sur 3 à 6 mois. Cette attitude est basée sur une étude rétrospective ayant évalué le contrôle du DRESS à la phase aiguë et les rechutes [52].

L'efficacité potentielle des immunoglobulines intraveineuses a été étudiée dans le DRESS en monothérapie. L'essai thérapeutique a été prématurément arrêté devant la survenue anormalement fréquente d'effets indésirables graves chez les patients traités (par exemple thrombophilie), et aucune efficacité sur le contrôle de la maladie (et la répliation virale) n'a été objectivée [53]. Quelques cas isolés ou petites séries ont rapporté l'efficacité des immunoglobulines intraveineuses associées à la corticothérapie générale dans des DRESS graves [54].

L'efficacité des antiviraux (ganciclovir, valganciclovir) n'a pas été prouvée, et compte tenu de leurs potentiels effets indésirables, le rapport efficacité/tolérance ne plaide pas pour leur utilisation dans le DRESS [55,56].

En cas de syndrome d'activation macrophagique secondaire, le traitement par corticothérapie générale est indispensable, complété d'étoposide (50 à 150 mg/m<sup>2</sup>) si nécessaire [57]. Certains associent corticothérapie générale et immunoglobulines intraveineuses.

La surveillance prolongée est indispensable chez ces patients pour s'assurer de l'absence de rechute dans l'année suivante liée aux réactivations virales, ou de séquelles hépa-

tiques ou rénales. Des études asiatiques ont par ailleurs rapporté que dans les années qui suivent peuvent survenir des maladies auto-immunes (lupus érythémateux systémique, thyroïdites, diabète) [58].

### Traitement de la PEAG

L'hospitalisation est souvent nécessaire compte tenu de l'intensité de la fièvre, de l'étendue de l'éruption, ou parfois de complications systémiques [59]. Outre l'arrêt du (des) médicament(s) suspect(s), on mettra en place une hydratation orale ou intraveineuse suffisante et des soins émollients quotidiens (bains d'amidon, émollients). En l'absence d'essai thérapeutique, l'intérêt des dermocorticoïdes forts ou très forts pour raccourcir la phase inflammatoire de la maladie a été suggéré de manière rétrospective [60].

### Conclusion

Le rôle des centres experts des toxidermies graves est capital pour la prise en charge clinique et thérapeutique des patients à la phase aiguë et le suivi multidisciplinaire des séquelles de nécrolyse épidermique. La démarche d'imputabilité médicamenteuse, complétée de l'exploration allergologique spécialisée à distance [47] est capitale pour la prévention des récurrences. Le signalement en pharmacovigilance est à intégrer à la conduite à tenir dès que le diagnostic de toxidermie est évoqué, aussi bien dans un intérêt individuel (aide à l'imputabilité) que dans un intérêt de santé publique (veille sanitaire).

## Remerciements

Les membres des sites constitutifs et les centres de compétence du centre de référence dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves (Annexe 1).

Les membres du groupe FISARD de la Société française de dermatologie.

Les spécialistes d'organes du centre de référence prenant en charge les patients en phase aiguë et les séquelles : Gérard Royer, Julie Gueudry, Agnès Delcampe, Emilie Bequignon, Frédéric Gaultier, Karim Zaghib, Karine Chazelas, Giao Do-Pham.

Tous les médecins, infirmières et assistantes sociales qui prennent en charge les patients atteints de toxidermies graves.

Les médecins de garde aux urgences dermatologiques.

L'Association de patients ANALYSTE (Annexe 1).

## Déclaration de liens d'intérêts

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

## Annexe 1. Composition du centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves

### Site Coordonnateur :

- Hôpital Henri-Mondor, service de dermatologie, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex

Pr Pierre Wolkenstein

Dr Saskia Oro

Secrétariat-Téléphone : 01 49 81 25 12 - Télécopie : 01 49 81 25 08

E-mail : [pierre.wolkenstein@aphp.fr](mailto:pierre.wolkenstein@aphp.fr)

E-mail : [saskia.oro@aphp.fr](mailto:saskia.oro@aphp.fr)

URGENCES : 01 49 81 21 11, poste 36053

E-mail avis urgents : [telderm.mondor@aphp.fr](mailto:telderm.mondor@aphp.fr)

- Hôpital Henri-Mondor, service de réanimation médicale

Dr Nicolas de Prost

Tel. : 01 49 81 23 89

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

Membres de la gouvernance :

Pr Annick Barbaud, service de dermatologie, hôpital Tenon, Paris

Secrétariat : 01 56 01 72 25

E-mail : [annick.barbaud@aphp.fr](mailto:annick.barbaud@aphp.fr)

Dr Bénédicte Lebrun-Vignes, pharmacovigilance, hôpital de La Pitié-Salpêtrière, Paris

E-mail : [benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr](mailto:benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr)

### Sites Constitutifs :

- Lyon : hôpital Edouard-Herriot, 5, place d'Arsonval, 69003 Lyon

Dr Benoit Bensaïd

E-mail : [bensaidprof@gmail.com](mailto:bensaidprof@gmail.com)

- Hôpital Necker, service de dermatologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris (site pédiatrique du centre de référence)

Pr Christine Bodemer

Dr Nathalia Bellon

Tel. : 01 44 49 46 68

E-mail : [christine.bodemer@aphp.fr](mailto:christine.bodemer@aphp.fr)

E-mail : [nathalia.bellon@aphp.fr](mailto:nathalia.bellon@aphp.fr)

### Centres de compétence :

- Rouen, service d'ophtalmologie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex

Pr Marc Muraine

Dr Julie Gueudry

Tel. : 02 32 88 80 57

E-mail : [marc.muraine@chu-rouen.fr](mailto:marc.muraine@chu-rouen.fr)

E-mail : [julie.gueudry@chu-rouen.fr](mailto:julie.gueudry@chu-rouen.fr)

- Rouen, service de dermatologie, hôpital Charles-Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 Rouen cedex

Dr Florence Tétart

E-mail : [florence.tetart@chu-rouen.fr](mailto:florence.tetart@chu-rouen.fr)

- Montpellier : service de dermatologie, hôpital St-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34195 Montpellier cedex 5

Pr Olivier Dereure

Tel. : 04 67 33 69 06

E-mail : [o-dereure@chu-montpellier.fr](mailto:o-dereure@chu-montpellier.fr)

- Nancy : département de dermatologie et allergologie, bâtiment Philippe-Canton, hôpital Brabois, allée de Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy

Dr Claire Poreaux

Tel. : 03 83 15 71 46

E-mail : [c.poreaux@chru-nancy.fr](mailto:c.poreaux@chru-nancy.fr)

- Bordeaux : hôpital Saint-André, 1, rue Jean-Burguet, 33075 Bordeaux

Dr Brigitte Milpied

Tel. : 05 56 79 49 62 ou [sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr](mailto:sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr)

E-mail : [brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr](mailto:brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr)

- Brest : CHRU Brest, site hôpital Morvan, 5, avenue Foch, 29200 Brest

Dr Anne-Marie Roguedas-Contios

Tel. : 02 98 22 33 15

E-mail : [anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr](mailto:anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr)

- Guadeloupe : unité de dermatologie-médecine interne, hôpital Riccou, CHU Pointe-à-Pitre Abymes, route de Chauvel, BP 46597159, Pointe-à-Pitre cedex



Dr Nadège Cordel  
Tel. : 05 90 89 15 45 ; HDJ : 05 90 89 16 53  
E-mail : [nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr](mailto:nadege.cordel@chu-guadeloupe.fr)

- Nantes : service de dermatologie, CHU Hôtel-Dieu, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes cedex 1

Dr Claire Bernier  
Tel. : 02 40 08 31 41  
E-mail : [claire.bernier@chu-nantes.fr](mailto:claire.bernier@chu-nantes.fr)

- Toulouse : hôpital Larrey, service de dermatologie ; 24, chemin de Pourville, TSA 30030 ; 31059 Toulouse cedex 9

Dr Maria Polina Konstantinou  
Tel. : 05 67 77 81 34  
E-mail : [konstantinou.m@chu-toulouse.fr](mailto:konstantinou.m@chu-toulouse.fr)

#### Association de patients

AMALYSTE

4, rue Yves Toudic, 75010 Paris  
<http://www.amalyste.fr>

## Références

- [1] Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996–2011, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6).
- [2] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149–53, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>.
- [3] Garcia-Doval I, Le Cleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323–7.
- [4] Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporin 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> [pii: S0022-202X(18)30018-6; Epub ahead of print].
- [5] Valeyrie-Allanore L, Katsahyan S, Tu-Anh D, De Prost N, Sbidian E, Zehou O, et al. Mortalité du SJS-NET et impact de la ciclosporine : étude rétrospective de 130 patients. *Ann Dermatol Venereol* 2014;141:S276–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2014.09.120>.
- [6] Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016;174:1194–227, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14530>.
- [7] Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Colin A, Thuillot D, Sigal M-L, Binhas M. Prise en charge de la douleur dans le syndrome de Stevens-Johnson/Lyell et les autres dermatoses bulleuses étendues. *Ann Dermatol Venereol* 2011;138:694–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2011.05.029> [quiz 692–693, 698].
- [8] de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Duong anh T, Valeyrie-Allanore L, Legrand P, Wolkenstein P, et al. Bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiology, risk factors, and predictive value of skin cultures. *Medicine* 2010;89:28–36, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181ca4290>.
- [9] Lebarry F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237–44.
- [10] Papo M, Valeyrie-Allanore L, Razazi K, Carreaux G, Wolkenstein P, Chosidow O, et al. Renal replacement therapy during Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational study of 238 patients. *Br J Dermatol* 2017;176:1370–2, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14934>.
- [11] de Prost N, Mekontso-Dessap A, Valeyrie-Allanore L, Van Nhieu JT, Duong T-A, Chosidow O, et al. Acute respiratory failure in patients with toxic epidermal necrolysis: clinical features and factors associated with mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2014;42:118–28, <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e31829b94f>.
- [12] Schneck J, Fagot J-P, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2007.08.039>.
- [13] White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Boucharc C, Carleton B, et al. SJS/TEN 2017: building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:38–69, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.023>.
- [14] Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163:847–53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2010.09863.x>.
- [15] Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:941–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.07.016>.
- [16] González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol* 2017;137:2092–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.022>.
- [17] Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol* 2017;76:106–13, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.048>.
- [18] Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017;153:514–22, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.5668>.
- [19] Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Guillaume J-C, Revuz J. New evidence supporting cyclosporine efficacy in epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017;137:2047–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.828>.
- [20] Bachot N, Revuz J, Roujeau J-C. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003;139:33–6.
- [21] Huang YC, Chien YN, Chen YT, Li YC, Chen TJ. Intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necro-

- lysis: a systematic review and meta-analysis. *G Ital Dermatol Venereol* 2016;151:515–24.
- [22] Lee HY, Dunant A, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012;167:555–62, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2012.11074.x>.
- [23] Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:278–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.04.044>.
- [24] de Sica-Chapman A, Williams G, Soni N, Bunker CB. Granulocyte colony-stimulating factor in toxic epidermal necrolysis (TEN) and Chelsea & Westminster TEN management protocol [corrected]. *Br J Dermatol* 2010;162:860–5, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2009.09585.x>.
- [25] Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586–9, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)02197-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)02197-7).
- [26] Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:33–41.
- [27] Lee HY, Walsh SA, Creamer D. 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;177:924–35, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15360>.
- [28] Gueudry J, Roujeau J-C, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157–62, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2009.540>.
- [29] Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnoldo BD, Blomquist PH. Ophthalmic manifestations of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis and relation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol* 2010;150, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2010.04.026> [505–510.e1].
- [30] Tougeron-Brousseau B, Delcampe A, Gueudry J, Vera L, Doan S, Hoang-Xuan T, et al. Vision-related function after scleral lens fitting in ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Ophthalmol* 2009;148, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajo.2009.07.006> [852–859.e2].
- [31] Yang C-W, Cho Y-T, Chen K-L, Chen Y-C, Song H-L, Chu C-Y. Long-term sequelae of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2016;96:525–9, <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2295>.
- [32] Dodiuk-Gad RP, Olteanu C, Feinstein A, Hashimoto R, Alhusayen R, Whyte-Croasdaile S, et al. Major psychological complications and decreased health-related quality of life among survivors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2016;175:422–4, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14799>.
- [33] Valeyrie-Allanore L, Zagbib K, Karine C, Chosidow O, Roujeau J-C, Wolkenstein P. Prévalence du syndrome de stress post-traumatique dans le syndrome de Stevens-Johnson et de la nécrolyse épidermique toxique : étude prospective EVASTRESS. *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:5490–1, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.133>.
- [34] Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207:33–6.
- [35] Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med* 1997;42:153–6.
- [36] Gaultier F, Rochefort J, Landru M-M, Allanore L, Naveau A, Roujeau J-C, et al. Severe and unrecognized dental abnormalities after drug-induced epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:1332–3, <http://dx.doi.org/10.1001/archdermatol.2009.233>.
- [37] Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chatelin V, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: ear, nose, and throat description at acute stage and after remission. *JAMA Dermatol* 2015;151:302–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.4844>.
- [38] Kamada N, Kinoshita K, Togawa Y, Kobayashi T, Matsubara H, Kohno M, et al. Chronic pulmonary complications associated with toxic epidermal necrolysis: report of a severe case with anti-Ro/SS-A and a review of the published work. *J Dermatol* 2006;33:616–22, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1346-8138.2006.00142.x>.
- [39] Duong TA, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S, Carrié A-S, Zerah F, Valeyrie-Allanore L, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: follow-up of pulmonary function after remission. *Br J Dermatol* 2015;172(2):400–5, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13505>.
- [40] Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. Prise en charge du drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Ann Dermatol Venereol* 2010;137:703–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2010.04.024>.
- [41] Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine* 2009;88:131–40, <http://dx.doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1>.
- [42] Kimmoun A, Dubois E, Perez P, Barbaud A, Levy B. Shock state: an unrecognized and underestimated presentation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Shock* 2013;40:387–91, <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000041>.
- [43] Cho Y-T, Yang C-W, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* 2017;8(6):18, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms18061243> [pii: E1243].
- [44] Picard D, Vellar M, Janela B, Roussel A, Joly P, Musette P. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:801–4, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.12419>.
- [45] Tetart F, Picard D, Janela B, Joly P, Musette P. Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features. *JAMA Dermatol* 2014;150:206–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2013.6698>.
- [46] Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 2007;157:934–40, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.08167.x>.
- [47] Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013;168:555–62, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12125>.
- [48] Chopra S, Levell NJ, Cowley G, Gilkes JJ. Systemic corticosteroids in the phenytoin hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol* 1996;134:1109–12.
- [49] Newell BD, Moïnfar M, Mancini AJ, Nopper AJ. Retrospective analysis of 32 pediatric patients with anticonvulsant hypersen-

- sitivity syndrome (ACHSS). *Pediatr Dermatol* 2009;26:536–46, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1470.2009.00870.x>.
- [50] Sultan SJ, Sameem F, Ashraf M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: manifestations, treatment, and outcome in 17 patients. *Int J Dermatol* 2015;54:537–42, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.12331>.
- [51] Tas S, Simonart T. Management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome): an update. *Dermatology* 2003;206:353–6 [doi:69956].
- [52] Funck-Brentano E, Duong T-A, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J-C, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015;72:246–52, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.032>.
- [53] Joly P, Janela B, Tetart F, Rogez S, Picard D, D'Incan M, et al. Poor benefit/risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. *Arch Dermatol* 2012;148:543–4, <http://dx.doi.org/10.1001/archderm.148.4.dlt120002-c>.
- [54] Prais D, Straussberg R, Amir J, Nussinovitch M, Harel L. Treatment of anticonvulsant hypersensitivity syndrome with intravenous immunoglobulins and corticosteroids. *J Child Neurol* 2006;21:380–4, <http://dx.doi.org/10.1177/08830738060210051301>.
- [55] Almudimeegh A, Rioux C, Ferrand H, Crickx B, Yazdanpanah Y, Descamps V. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, or virus reactivation with eosinophilia and systemic symptoms as a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with HIV? *Br J Dermatol* 2014;171:895–8, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13079>.
- [56] Moling O, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir — a hypothesis. *Med Sci Monit* 2012;18:CS57–62.
- [57] Schram AM, Berliner N. How I treat hemophagocytic lymphohistiocytosis in the adult patient. *Blood* 2015;125:2908–14, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2015-01-551622>.
- [58] Kano Y, Tohyama M, Aihara M, Matsukura S, Watanabe H, Sueki H, et al. Sequelae in 145 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: survey conducted by the Asian Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reactions (ASCAR). *J Dermatol* 2015;42:276–82, <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.12770>.
- [59] Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol* 2013;169:1223–32, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12502>.
- [60] Ingen-Housz-Oro S, Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Sbidian E, Hemery F, Chosidow O, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective audit of practice between 1994 and 2011 at a single centre. *Br J Dermatol* 2015;172:1455–7, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13540>.