



Toxidermies Sévères

Prise en charge

Dr Benoît BEN SAID

Centre de REFERENCE
Dermatoses Bulleuses Toxiques
UF Toxidermie Sévère
PAM médecine/Dermatologie
CHU GH Centre LYON



centre de référence
maladies rares



centre de référence
maladies rares

Histoire de la maladie

- 59 ans
- **Atcd** : Allergie au TOTAPEN
- 23/07/17 : découverte lésion cérébelleuse sous tentoriel responsable HTIC nécessitant une ventriculo-cisternostomie
- 05/08/17: exérèse de la lésion (médulloblastome multifocale desmoplastique)
 - Traitement par radiothérapie entre temps
- 11/08/17: dérivation ventriculo-peritoneale
- 11/09/2017 désunion de la cicatrice nécessitant une reprise chirurgicale avec prélèvement retrouvant E cloacae et staphylococcus Aureus
- La patiente est mise sous MERONEME VANCOMYCINE et OFLOCET
- Arrêt VANCOMYCINE et OFLOCET le 06/10/17 et relais par MERONEME/FOSFOMYCINE

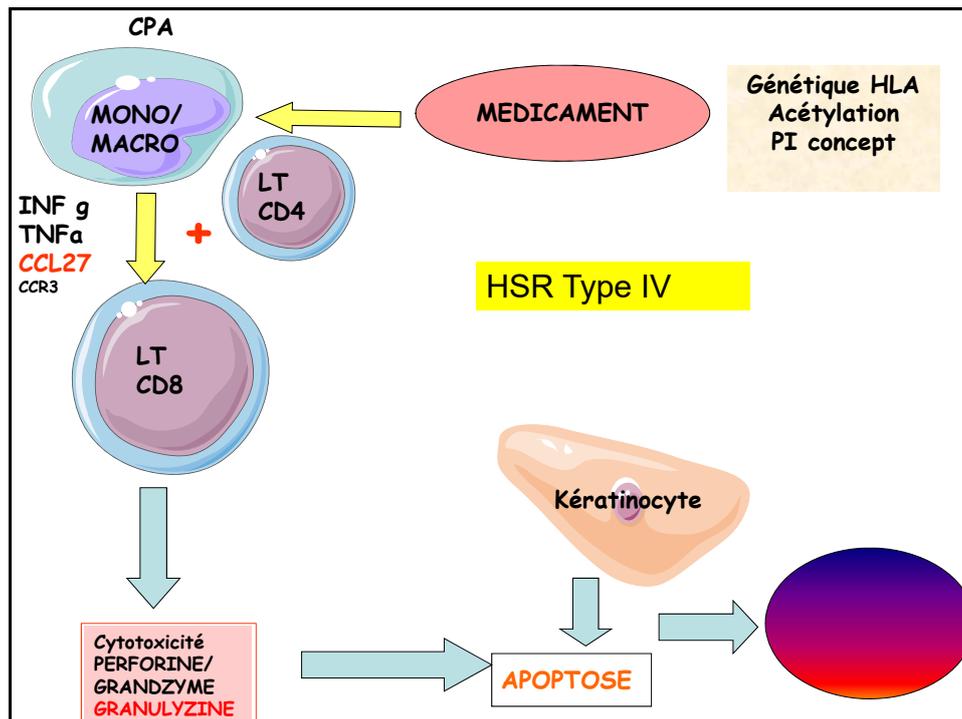
Histoire de la maladie

- Le 6/10/2017 survenue d'un tableau comprenant
 - Eruption fébrile à 40



Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la Gravité
3. Enquête étiologique
4. Prise en charge thérapeutique
5. Prise en charge à distance



Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la gravité
3. Enquête étiologique
4. Prise en charge thérapeutique
5. Prise en charge à distance

DRESS

Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Sd d'Hypersensibilité Médicamenteuse



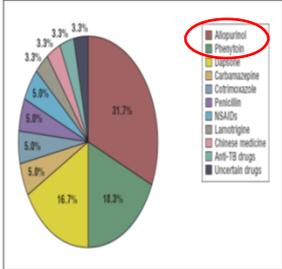
- Incidence inconnue
- Délai survenue: 3s à 3 mois après début de la prise
- Clinique:
 - AEG, T°
 - Œdème visage (périorbitaire) et cou, pharyngite précoce
 - polyADP, HPSMG
 - Evolution persistante > 15 jours
- Bio:
 - Hyperéosinophilie (>1500, parfois absentes), lymphocytes hyperbasophiles, SAM
 - Réactivation virale Herpes virus (EBV, CMV, HHV6-7)
- Physiopathologie: hypersensibilité retardée médiée par les LT aux médicaments associée à des réactivation de virus latent type herpes virus
- Médicaments responsables: allopurinol, sulfamides antiépileptique, antibiotiques
- Pronostic: 10% †

Centre de référence
maladies rares

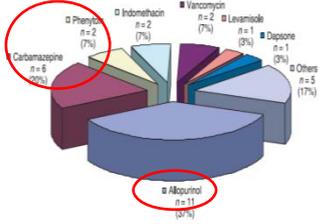
DRESS

Épidémiologie-médicaments imputables

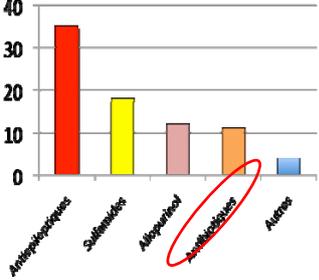




Drug	Percentage
Allopurinol	21.7%
Phenytoin	3.3%
Carbamazepine	3.3%
Clonidine	5.0%
Penicillin	5.0%
NSAIDs	5.0%
Lansoprazole	5.0%
Chinese medicine	16.7%
Anti-TB drugs	18.3%
Uncertain drugs	33.3%

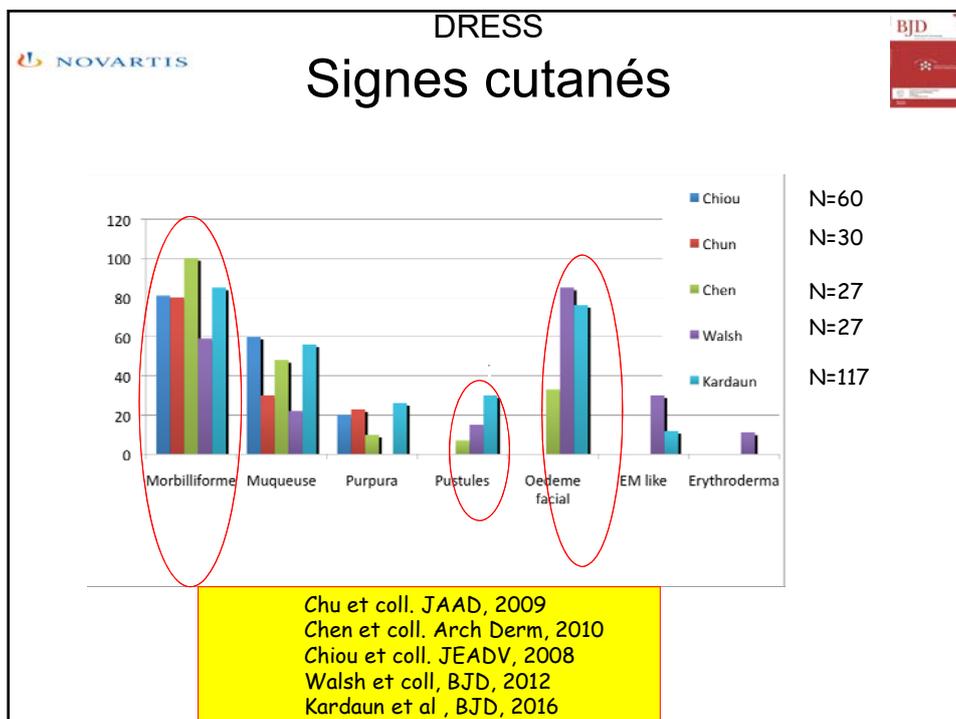
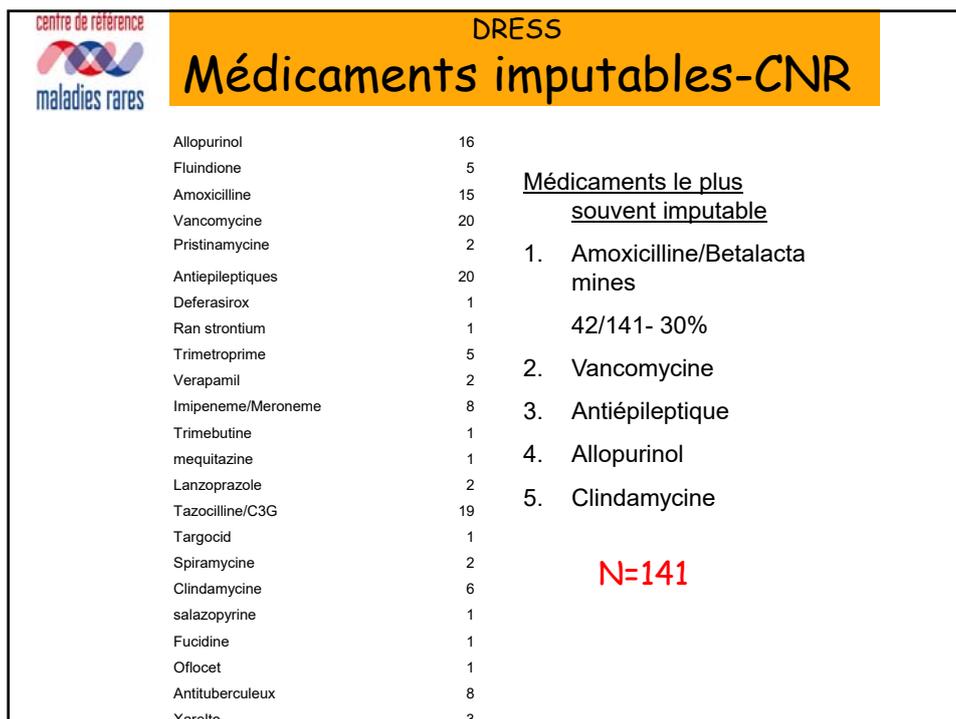


Drug	n	Percentage
Allopurinol	11	32%
Carbamazepine	6	20%
Phenytoin	2	7%
Indomethacin	2	7%
Vancomycin	2	7%
Levamisole	1	3%
Dapsone	1	3%
Others	5	17%

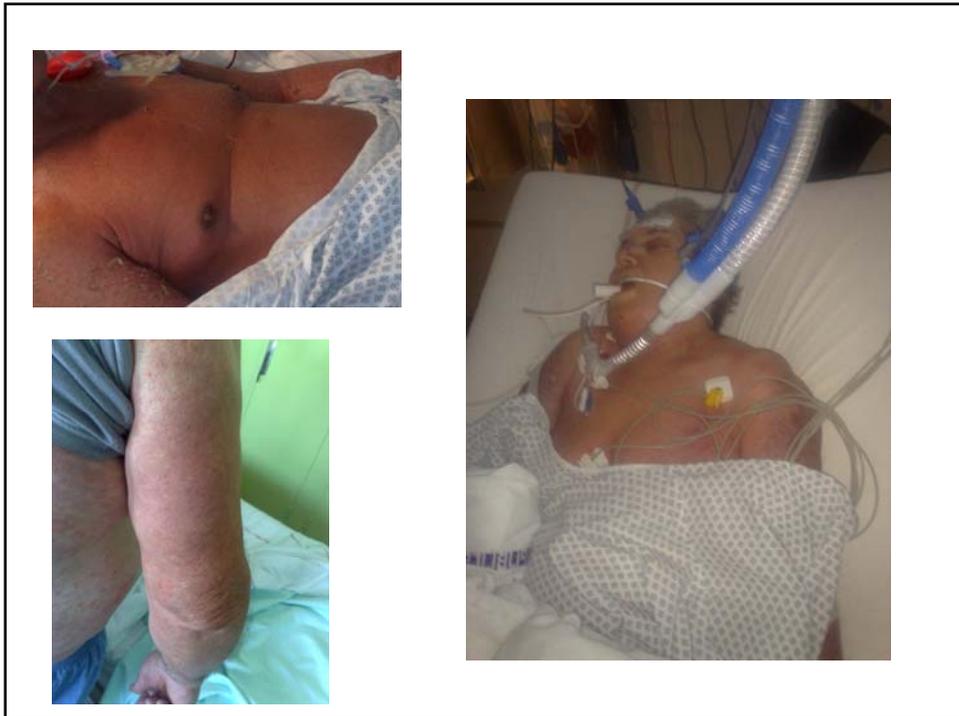


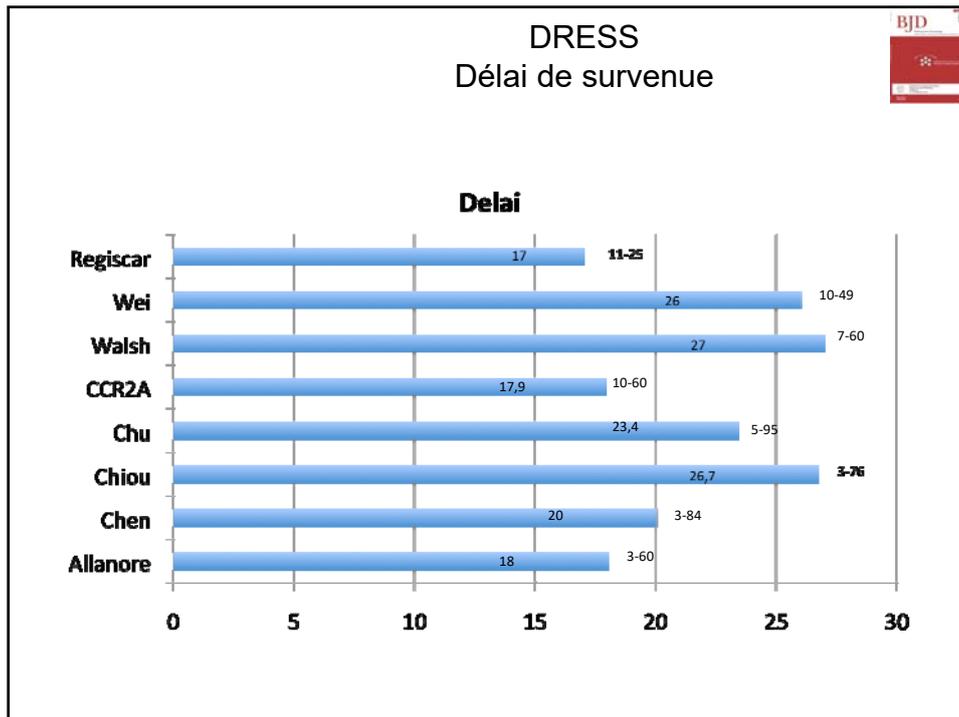
Drug Class	% DRESS/117
Antiepileptiques	~35%
Sulfamides	~18%
Allopurinol	~12%
Antibiotiques	~10%
Autres	~5%

Chu et coll. JAAD, 2009
Chen et coll. Arch Derm, 2010
Allanore et Coll. Arch Derm, 2011
Walsh et Coll. BJD, 2012
Kardaun et al, BJD, 2013









PEAG
Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament, rôle de l'IL 8
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre,
 - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
 - Hyperleucocytose à PNN ou PNE,
 - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Histologie:** pustules intraépidermiques ou sous cornées
- **Médicaments :** pénicillines, macrolides, carbamazépine, inhibiteurs calciques, terbinafine
- **Guérison** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** 5%
- **ATTENTION AU DRESS PUSTULEUX**

PEAG
Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

BJD

- Médicaments+++ : 90% des cas

Drug or coalition	AGEP (n = 97) n (%)	Controls (n = 1009) n (%)	OR ^a	95% CI	% of cases with recent use of other 'highly suspected' drugs ^b
Pristinamycin	10 (10)	0	∞	26 ∞	10
Aminopenicillins	18 (19)	17 (2)	23	10 54	17
Quinolones	9 (9)	5 (0.5)	33	8.5 127	33
(Hydroxy)chloroquine	7 (7)	2 (0.2)	39	8.0 191	0
Sulphonamides	4 (4)	0	∞	7.1 ∞	0
Terbinafine	4 (4)	0	∞	7.1 ∞	25
Diliazem	7 (7)	10 (1)	15	5.0 48	0

^aMultivariate OR if at least three cases and three controls exposed, otherwise univariate; ^brecent use of other 'highly suspected' drugs (i.e. any other drug listed in the table).
AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Antibiotics
Ampicillin [11, 12, 19, 34-36]
Amoxicillin [11, 12, 19, 34-36]
Amoxicillin/clavulanic acid [34]
Clindamycin [34, 35]
Cotrimoxazole [12, 34, 35]
Erythromycin [11, 12, 19, 34-36]
Metronidazole [3, 11, 34, 35, 37]
Penicillin [11, 12, 19, 34, 35, 37]
Pristinamycin [12, 19, 34, 35]
Spiramycin [12, 19, 34, 35]
Anticonvulsants
Carbamazepine [3, 12, 19, 34, 35, 38]
Antifungal agents
Nystatin [3, 11, 34, 36, 37]
Terbinafine [3, 11, 12, 19, 34, 36, 37]
Antihypertensives
Diliazem hydrochloride [11, 12, 19, 34-36]
Antimalarial agents
Hydroxychloroquine [3, 12, 19, 34, 35, 39]

Sidoroff et al , BJD, 2007

PEAG
Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

EJD

- Infections
 - Bactéries
 - E coli
 - Mycoplasmes
 - Chlamydiae pneumoniae
 - Ecchinococcose
 - Virus: parfois réactivation au décours comme dans le DRESS
 - CMV
 - Parvovirus B19
 - EBV
 - Entérovirus
 - Hépatite B
- Mercure
- Herbes chinoises
- Araignées pique venimeuse
- Radiothérapie/PUVA
- Huiles essentielles
- Vaccinations

Fernando, Aus J Derm, 2012/Speeckaert et al, EJD, 2010

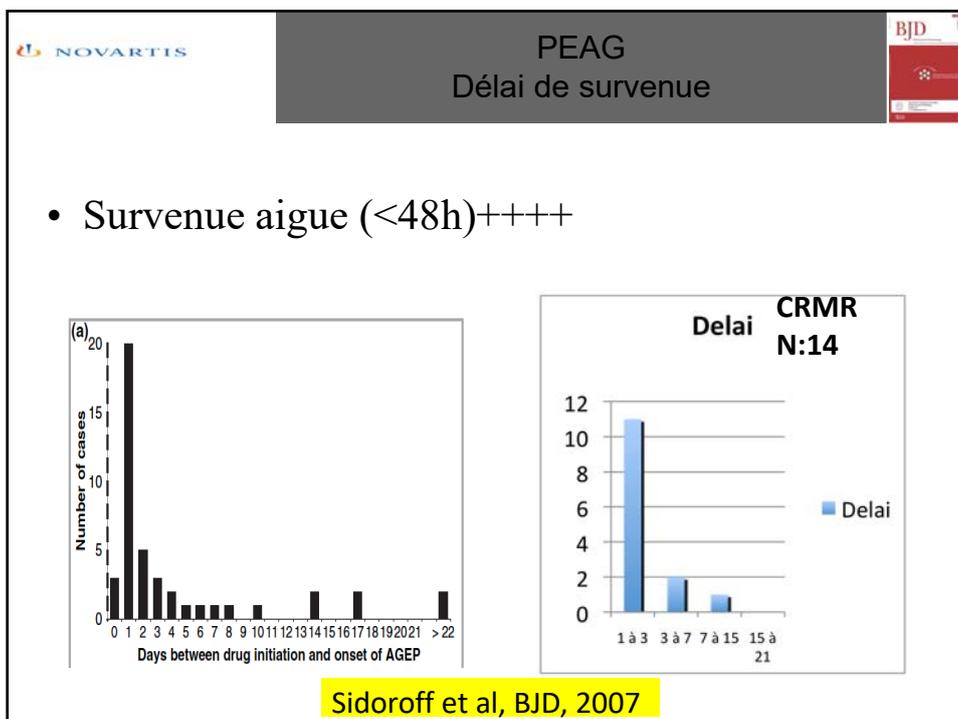


Table 1 Diagnostic score for validation of acute generalised exanthematous pustulosis

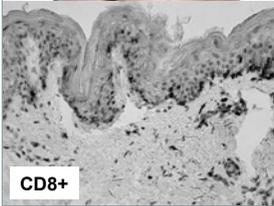
Category	Sub-category	Score
Morphology	Pustules	
	Typical	+2
	Compatible with disease	+1
	Insufficient	0
Erythema	Typical	+2
	Compatible with disease	+1
	Insufficient	0
Distribution	Typical	+2
	Compatible with disease	+1
	Insufficient	0
Post-pustular desquamation	Yes	+1
	No	0
Course	Mucous membrane involvement	
	Yes	-2
	No	0
Acute onset	Yes	0
	No	-2
Resolution	Yes	0
	No	-4
Fever $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Yes	+1
	No	0
Polymorphonuclear cells $\geq 7/\mu\text{L}$	Yes	+1
	No	0
Histology	Other disease	-10
	Not representative	0
	Exocytosis of polymorphonuclear cells	+1
	Subcorneal and/or intraepidermal non-spongiform pustules or NOS pustules with papillary edema or subcorneal and/or intraepidermal spongiform pustules or NOS pustules without papillary oedema	+2
	Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustules with papillary oedema	+5

≤ 0 : excluded, 1-4: possible, 5-7: probable, 8-12: definite. NOS, not otherwise specified.

Score diagnostic
Sidoroff et al, J cut pathol ,2001



Erythème pigmenté fixe bulleux



CD8+

- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT CD8+ spécifiques du médicament
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** Quelques heures à 2 jours
- **Clinique:**
 - Lésions arrondies uniques ou multiples parfois bulleuses
 - Laissent une cicatrice pigmentée séquellaire
 - Récidive sur le même site
 - Pas d'atteinte pluri muqueuse
- **Biologie :** non spécifique
- **Atteinte viscérale:** possible extension TEN-like
- **Histologie :** proche de celle du SJS-TEN. Rôle des LT CD8+ intradermiques.
- **Médicaments :** barbituriques, carbamazépine, sulfamides, cyclines, antalgiques (pyrazolés, aspirine, paracétamol)
- **Guérison :** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** non connue

Dermatose à IgA linéaire médicamenteuse



- **Physiopathologie :** non connue
- **Incidence :** inconnue
- **Délais :** 1 à 21 jours
- **Clinique :**
 - Dermatose prurigineuse
 - Bulles tendues en peau érythémateuse ou urticarienne
 - Parfois Lyell like avec décollement
 - Disposition en rosette prédominant dans les régions péribuccales /génitales/palmoplantaire
- **Biologie (IFI) :** IgA1 anti collagène VII et BP 180
- **Atteinte viscérale:** rare
- **Histologie (IFD):** dépôts linéaires IgA +/- C3 en péri lésionnel
- **Médicaments :** AINS, antibiotiques, vancomycine, IEC
- **Guérison :** 5 semaines après arrêt du médicament
- **Mortalité :** non connue mais risque de séquelles

Toxidermie érythémateuse

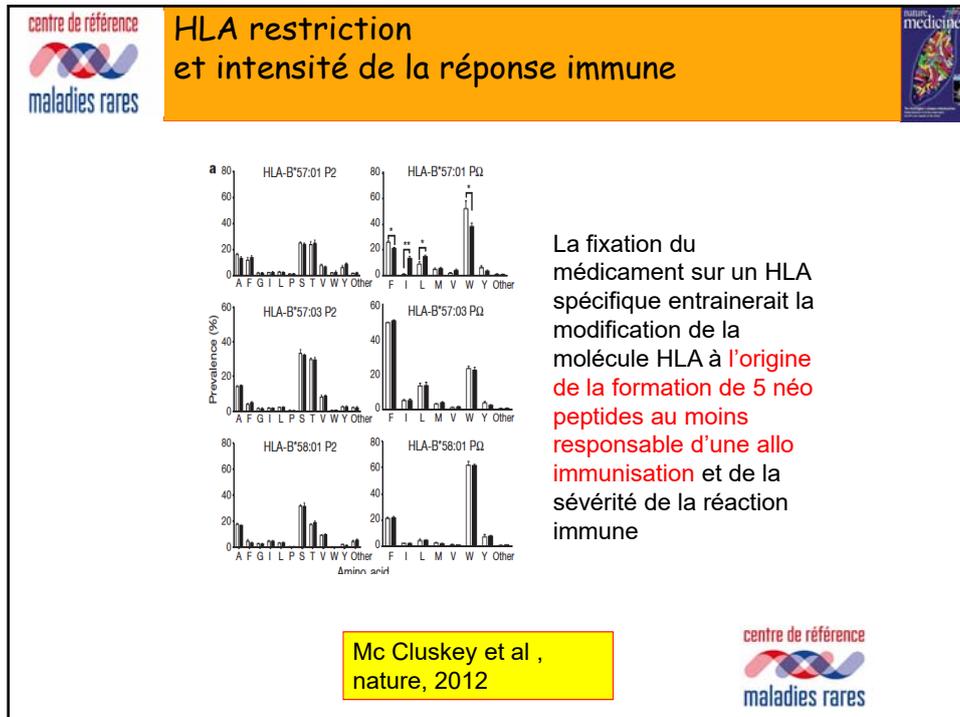
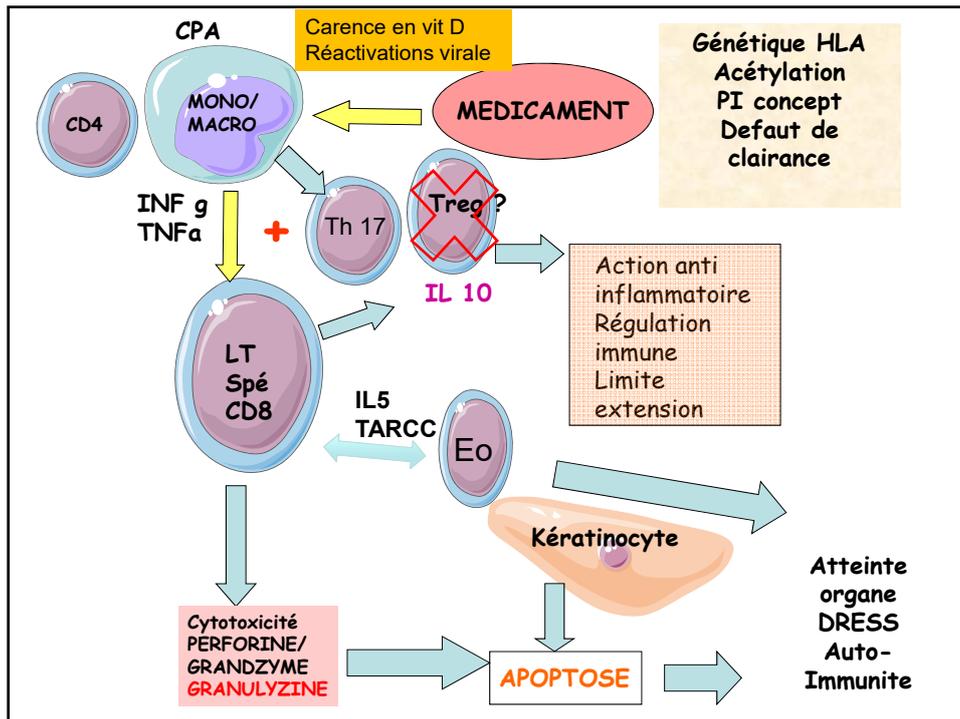
Autres manifestations cutanées graves aux médicaments



- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par les LT
- **Incidence :** inconnue
- **Délai :** 1 à 21 jours
- **Clinique:**
 - Fièvre possible
 - Eruption maculo-papuleuse prurigineuse parfois bulleuse
 - Début au niveau des plis puis extension, jusqu'à l'érythrodermie
- **Biologie :** hyperéosinophilie
- **Histologie :** infiltrat dermique lymphocytaire et à éosinophiles, vacuolisation de la membrane basale, nécrose kératinocytaire, exocytose lymphocytaire, spongiose.
- **Médicaments :** pénicillines, sulfamides, céphalosporines, antituberculeux, anticomitiaux, allopurinol, sel d'or, captopril, AINS, phénothiazine
- **Guérison :** 1 à 3 semaines avec desquamation
- **Mortalité :** non connue

Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la gravité
3. Enquête étiologique
4. Prise en charge thérapeutique
5. Prise en charge à distance



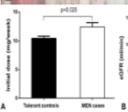
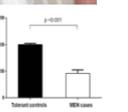
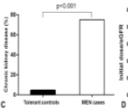
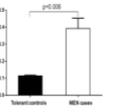
centre de référence
maladies rares

Methotrexate-induced epidermal necrosis: A case series of 24 patients

Ting-Jui Chen, MD,^{1,2} Wen-Hung Chung, MD, PhD,^{1,2} Chun-Bing Chen, MD,^{3,4} Rosaline Chung-Yee Hui, MD, PhD,^{1,4} Yu-Huei Huang, MD,^{1,2} Yuch-Tsung Lu, MD,⁵ Chang-Wei Wang, PhD,⁶ Kuo-Hsien Wang, MD,⁵ Li-Cheng Yang, MD,⁵ and Shuen-Iu Hung, PhD⁷
Taipei, Linkou, Keelung, and Taoyuan, Taiwan

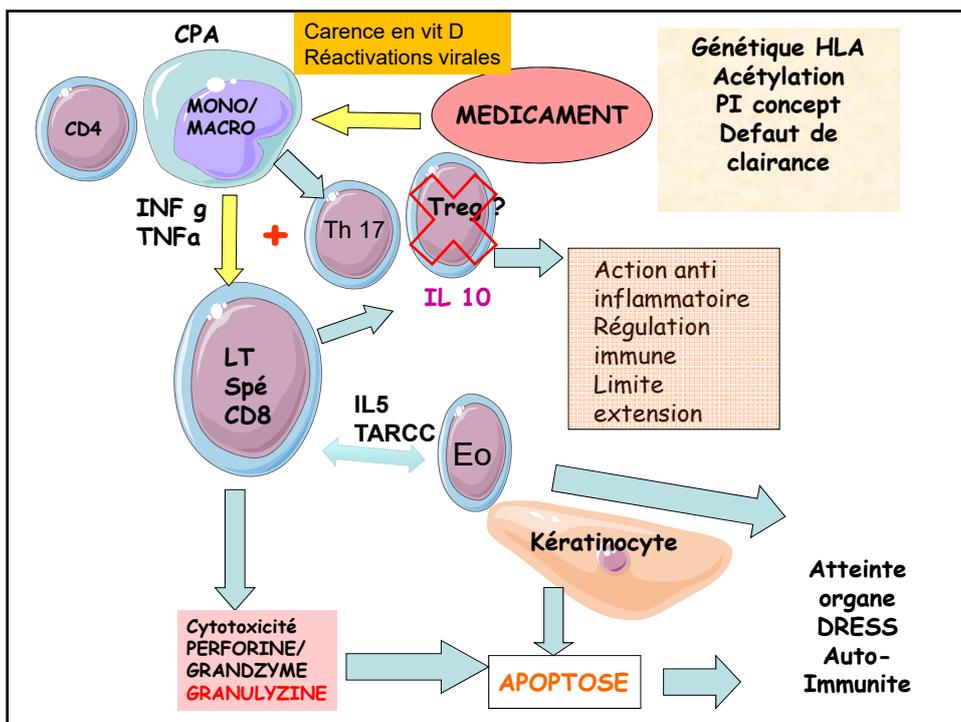


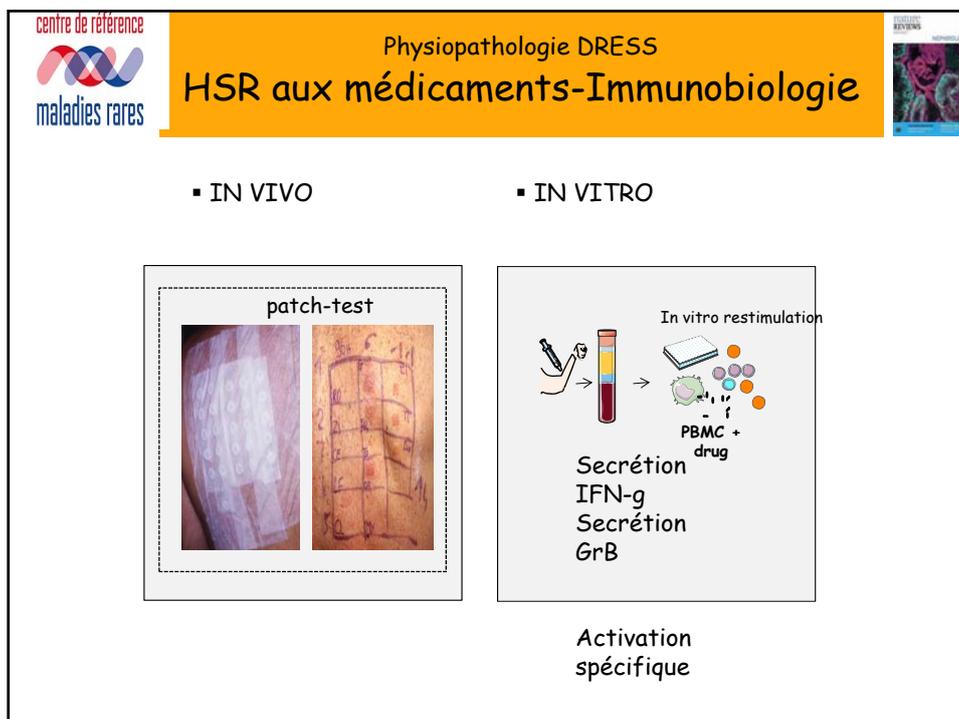
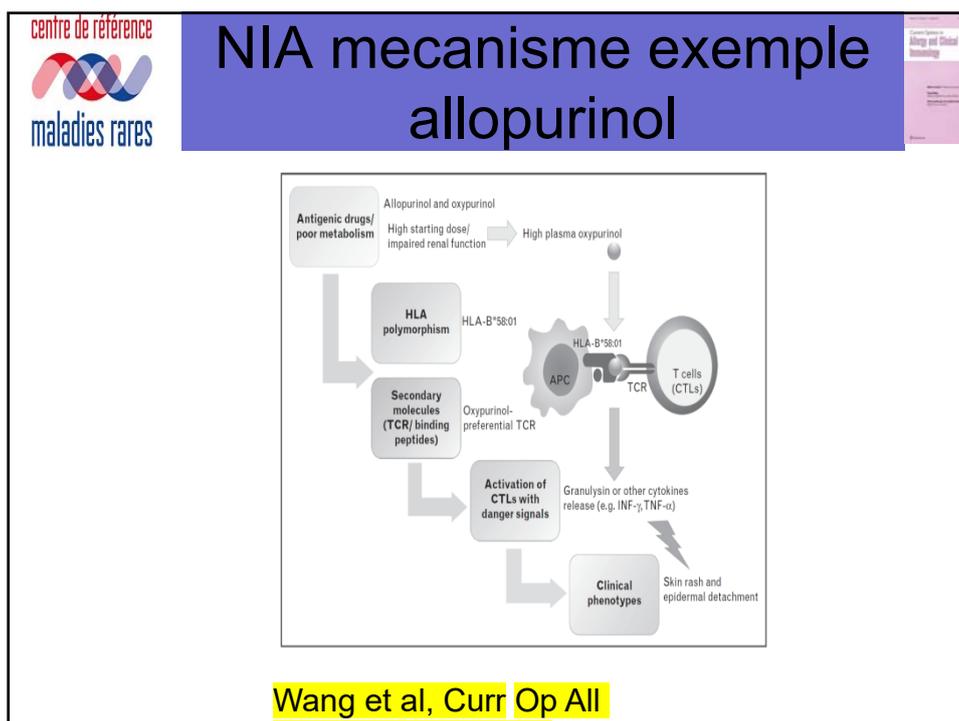
	MTX-induced epidermal necrosis (N = 24)	MTX-tolerant controls (N = 150)	P value	Odds ratio (95% CI)
Gender, male/female	13/11	86/64	1	
Age, y (mean ± SD)	65.8 ± 10.7	40.7 ± 13.4	<.001	
>60 y, n (%)	16 (66.7)	11 (7.3)	<.001	25.3 (8.87-72.0)
Mortality, n (%)	4 (16.7)	0	—	
Underlying disease psoriasis/psoriatic arthritis, n (%)	22 (91.7)	148 (98.7)	.092	
Skin detachment (% TBSA), mean ± SD (range)	33.2 ± 20.8 (8-80)	0	—	
Mucosal involvement, n (%)	14 (58.3)	0	—	
Leukopenia, <3000 WBC/μL, n (%)	14 (58.3)	0	—	
<1000 WBC/μL, n (%)	9 (37.5)	0	—	
Thrombocytopenia <150,000 platelets/μL, n (%)	16 (66.7)	0	—	
Liver function (transaminases) (IU/L)				
AST, mean ± SD (range)	36.2 ± 38.5 (7-184)	28.7 ± 10.2 (8-49)	.396	
ALT, mean ± SD (range)	37.1 ± 39.9 (12-193)	30.7 ± 9.8 (8-51)	.427	
Hypoalbuminemia (plasma albumin <3.5 g/dL), n (%)	18 (85.7)	30 (20)	<.001	
Methotrexate exposure				
Duration (range)	34 (3-90) days	> 3 months	<.001	
Initial dosage, mg/week (mean ± SEM)	12.4 ± 0.8	10.5 ± 0.3	.026	
No slow titration upward initial dosage	15 (62.5%)	55 (36.7%)	.024	2.88 (1.18-7.01)
>10 mg/week, n (%)	23 (95.8%)	108 (72.0%)	.010	8.94 (1.17-68.4)
Without folic acid supplement	23 (95.8%)	108 (72.0%)	.010	8.94 (1.17-68.4)
Concomitant drugs				
NSAID use, n (%)	5 (20.8%)	45 (30.0%)	.47	
Renal function				
eGFR, mL/min (mean ± SEM)	46.1 ± 6.2	100.0 ± 2.5	<.001	
Chronic kidney disease (eGFR <60 mL/min), n (%)	17 (70.8%)	7 (4.7%)	<.001	49.6 (15.5-159)
Ratio of MTX initial dosage/eGFR [(mg/week)/(mL/min)], mean ± SEM	0.39 ± 0.06	0.11 ± 0.01	.006	

Les MEN sont associés à une mortalité accrue surtout chez le patient

Chen et al, J Am Acad Dermatol





centre de référence
maladies rares

TESTS CUTANES

Maladie/Etudes	Wolkenstein 1996	Barbaud 2013	CCR2A 2013	Santiago 2009	Chung
DRESS	?	46/72(64%)	42/73(58%)	18/56(32%)	70%
AGEP	7/14(50%)	26/45(57%)	6/10(60%)	NF	NF
MPE	6/23 (26%)	?	8/13(61%)	NF	NF
SJS TEN	2/22(9%)	4/17(23%)	7/26(23%)	NF	60%
Multipos		24%	14%		

Nous confirmons

- la bonne valeur prédictive positive des tests au cours des DRESS , MPE or AGEP
- la mauvaise VPP dans les SJS EPF DIGAL
- La valeur négative des tests n'est pas connue mais semble imparfaite dans les DRESS
- Il existe un risque d'exantheme maculo-papuleux par extension dans les DRESS
- la présence de multi-positivité des tests dans les DRESS sans présumé de la signification

BJD

Santiago et al , Contact Derm, 2009
Wolkenstein et al, Contact Derm, 1996
Barbaud et al ,BJD, 2013

centre de référence
maladies rares

Physiopathologie DRESS HSR aux médicaments-Immunobiologie

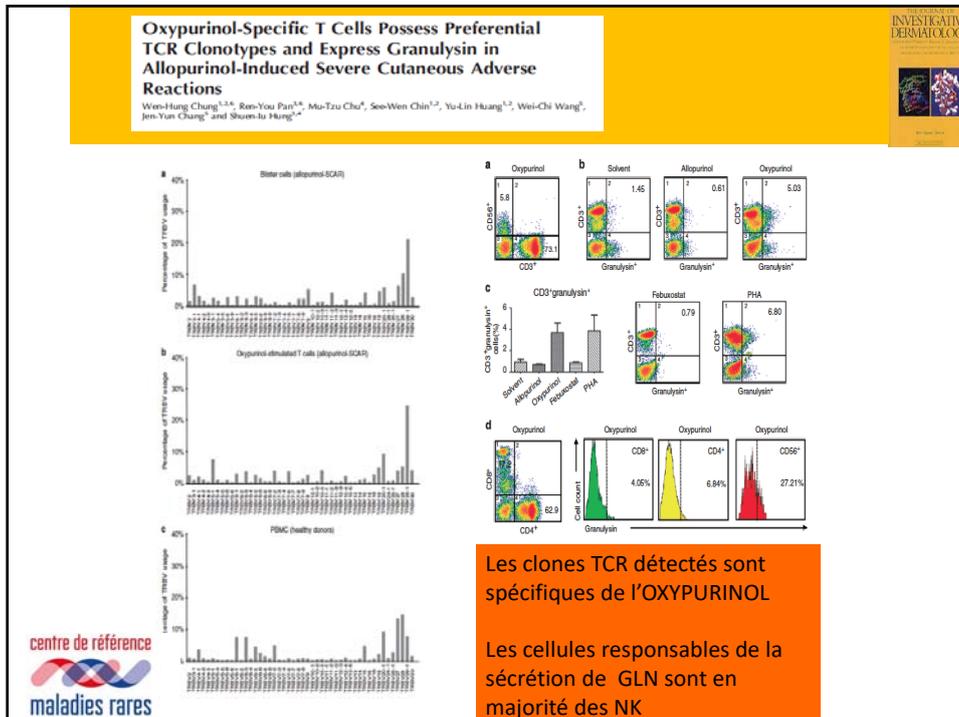
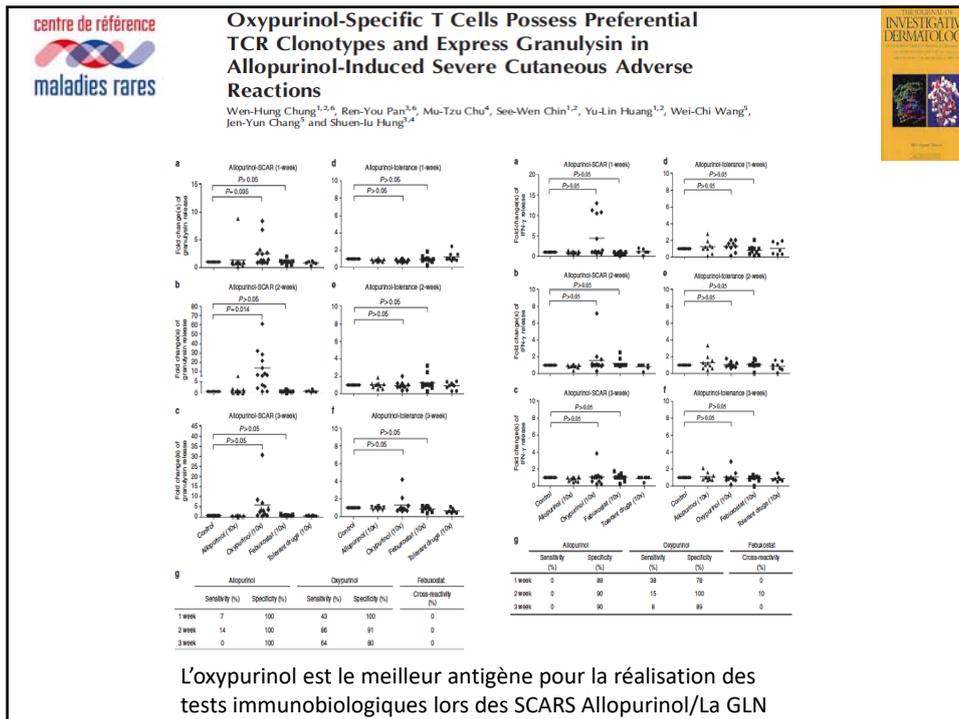
DRESS

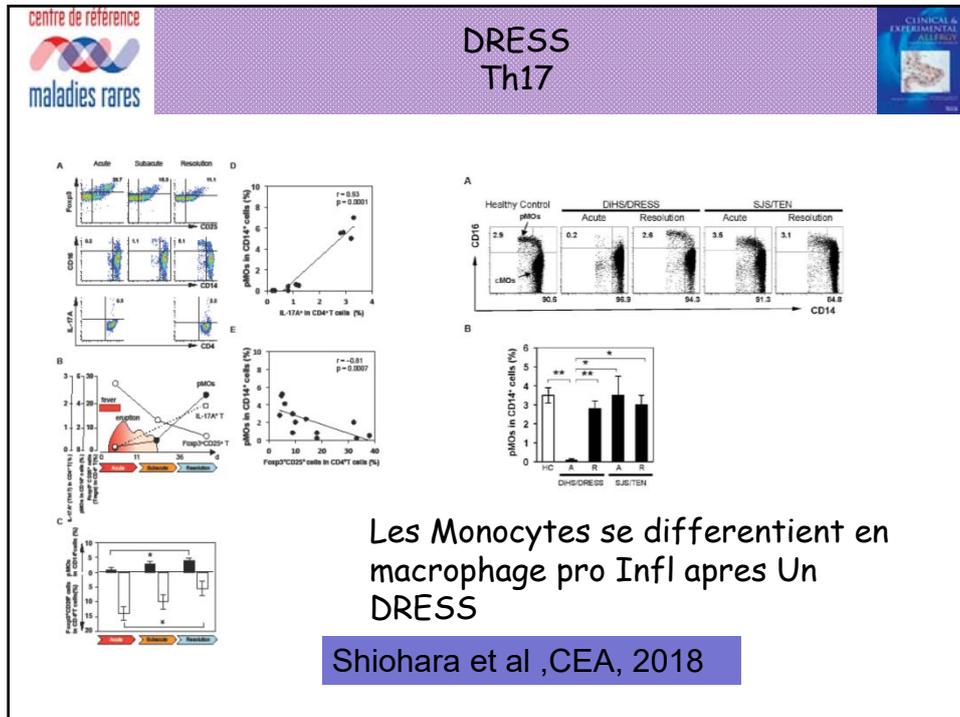
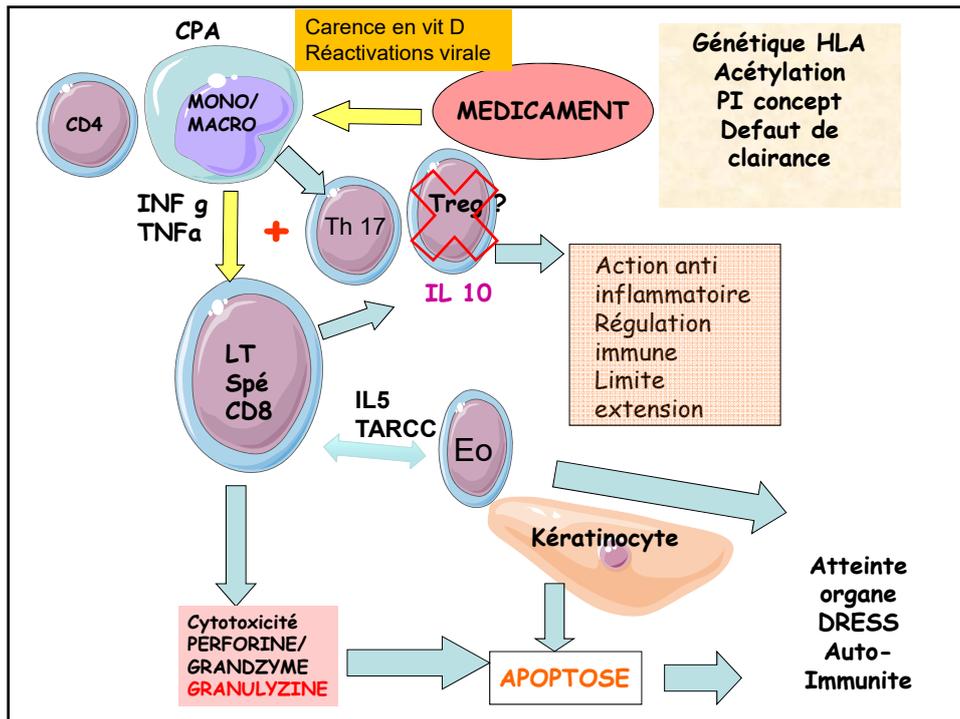
N:44

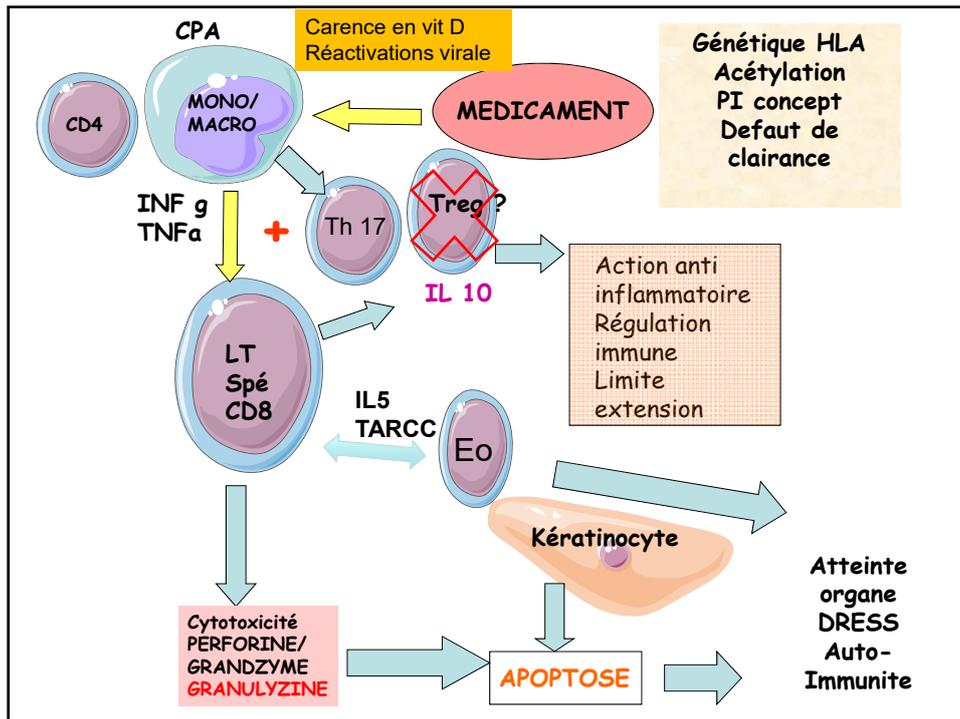
EMP

Il existe une très bonne corrélation entre ELISPOT IFN gamma et PATCH test ce qui confirme que ce sont bien des LT sécréteurs d'IFN-gamma qui sont à l'origine de l'hypersensibilité retardée aux médicaments dans le DRESS

BEN SAID et ROZIERES et al







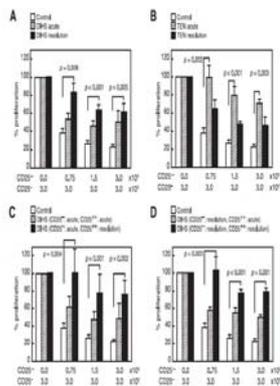
centre de référence
maladies rares

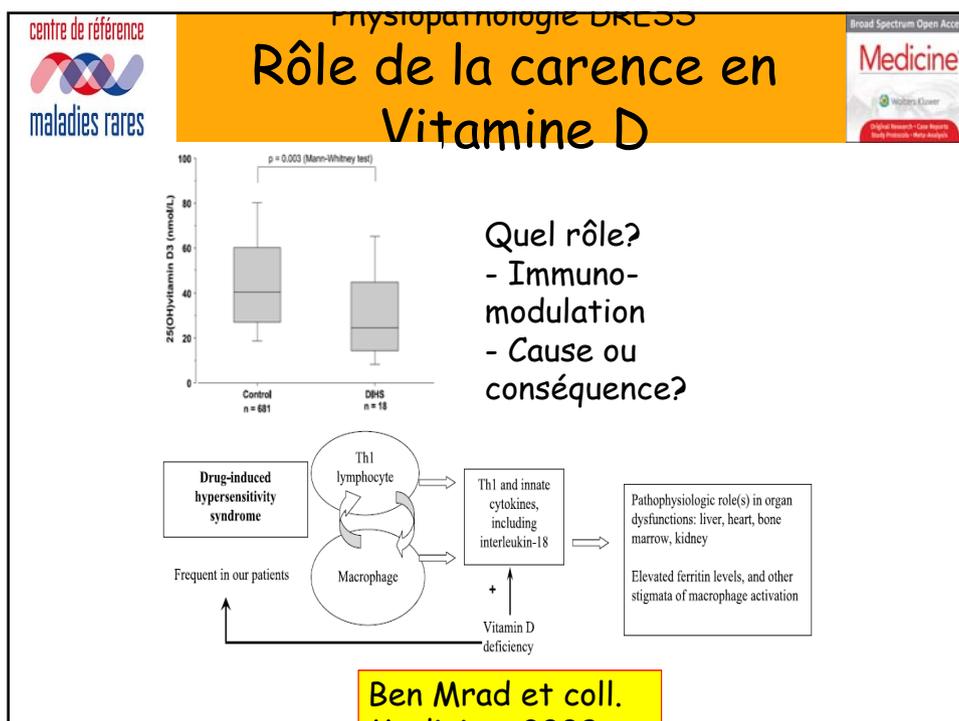
Physiopathologie LT Régulateurs

Journal Immunology

- Il existe un défaut de régulation chronique après un DRESS
- Rôle dans
 - Réactivations virales
 - Auto-immunité
 - Hypersensibilité

Shiohara et al, J Immunol, 2009





PEAG
Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

- **Physiopathologie:** hypersensibilité retardée médiée par des LT spécifiques du médicament, rôle de l'IL 8
- **Incidence** inconnue
- **Délai :** quelques heures à 21 jours
- **Clinique:**
 - Altération de l'état général, fièvre,
 - Eruption pustuleuse des plis sur un fond érythémateux puis extension.
- **Biologie:**
 - Hyperleucocytose à PNN ou PNE,
 - Hypocalcémie
- **Atteinte viscérale:** foie, rein
- **Histologie:** pustules intraépidermiques ou sous cornées
- **Médicaments :** pénicillines, macrolides, carbamazépine, inhibiteurs calciques, terbinafine
- **Guérison** rapide (7 jours)
- **Mortalité:** 5%
- **ATTENTION AU DRESS PUSTULEUX**

Physiopathologie-1

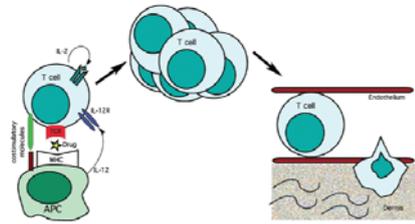


Figure 3 The initial phase of the pathogenesis of acute generalized exanthematous pustulosis, activation and migration of drug-specific T cells with subsequent migration to the skin. APC, antigen presenting cells; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex.

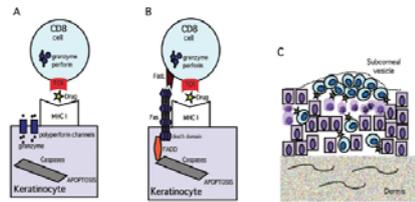


Figure 4 The initial influx of drug-specific CD8+ cytotoxic T cells and presentation of the drug bound to major histocompatibility complex (MHC) class I by keratinocytes results in (A) apoptosis of the keratinocyte from perforin and granzyme release and (B) the ligation of Fas by FasL. This results in (C) the formation of a subcorneal blister. TCR, T-cell receptor; MHC, Fas-associated death domain.

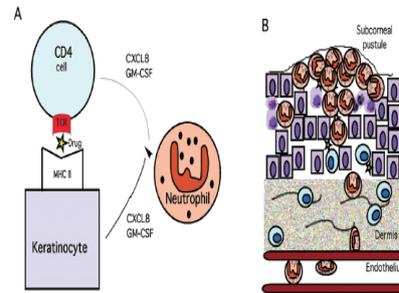
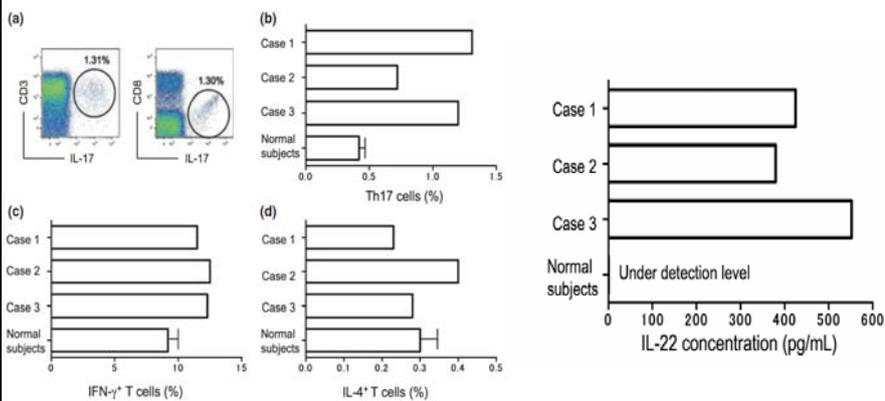


Figure 5 The influx of drug-specific CD4+ cells and the presentation of the drug bound to major histocompatibility complex (MHC) class II by keratinocytes results in (A) the release of CXCL8 and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) by both CD4+ cells and keratinocytes (B) and the migration of neutrophils into the epidermis, transforming the subcorneal blister into a sterile pustule. TCR, T-cell receptor.

Fernando et al, Aus J Derm, 2012

Role IL36 RN POLYMORPHISME POUR Amoxicilline Roujeau et al, JID, 2016

Physiopathologie -2



Tokura et al, JEADV, 2011

LT Th17 sont augmentés dans la PEAG vs contrôle (N:12) ainsi que la sécrétion d'IL22

1-Preciser le type de Toxidermie

Quels sont les éléments cliniques et biologiques
A visée diagnostic et pronostic faites vous?

Signes de gravité/Clinique

- Oedème du visage
 - Adénopathies multiples
 - Fièvre élevée en plateau
 - Purpura/pustules
 - Atteintes muqueuses
 - Deux sites au moins (Lyell)
 - Bulles
 - AEG/Douleurs intenses
 - Signes de Nikolski
 - Extension rapide
- DRESS/PEAG
- NET/EPF

Éléments biologiques nécessaires

- NFP+ frottis sanguin
- Bilan hépatique
- Bilan rénal
- Recherche de Ly actives
- Bilan inflammatoire
- Sérologies VIH VHB VHC
- Sérologies Mycoplasme IgM et IgG
- Auto-immunité (ACAN ENA Anticorps anti peau , anti TPO)
- Biopsie cutanée , IFD si bulles
- Autres en fonction des atteintes

DRESS

Anomalies Hématologiques

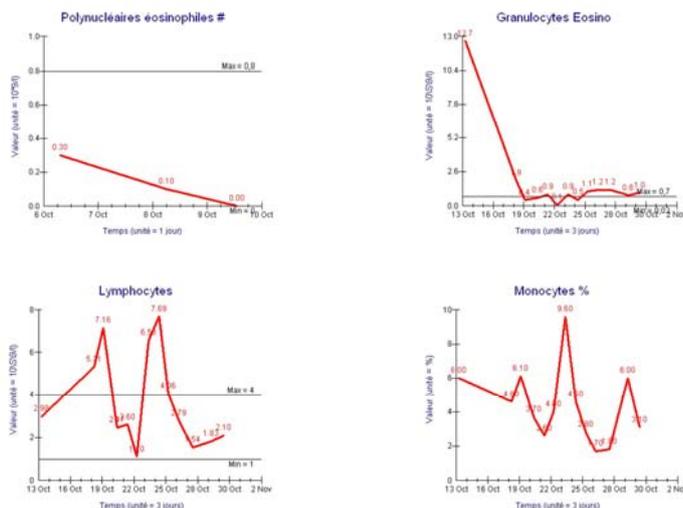
	Roujeau <i>et al.</i> [2, 3]	Peyrière <i>et al.</i> [14]	Chen <i>et al.</i> [9]	Ang <i>et al.</i> [15]	Cacoub <i>et al.</i> [16]	Wei <i>et al.</i>	KARDAUN
Case number	53	446	60	27	172	91	117
LAP	75%	18.1%	30.9%	NA	56%	11%	81%
Eosinophilia	30%	57%	52%	81.5%	66%	69%	95%
Atypical Lymphocyte	NA	7%	63.3%	NA	27%	73%	67%

L'éosinophilie dans le DRESS est inconstante ET retardée
Peut être remplacée par une lymphocytose atypique

Wei et al , EJD, 2011
 Kardaun et al , BJD, 2013



Biological specificities Eosinophilia is often delayed



DRESS
Pustuleux

Evolution :
Healing within
Two months
under
corticosteroids

DRESS Anomalies Hématologiques

Medicine

TABLE 3. Laboratory Features of Patients With DRES and Patients With AOSD, With or Without Hemophagocytosis

Characteristic	DRES	AOSD and Hemophagocytosis	AOSD
	(Present Report) No. (%)	(Ref. 2) No. (%)	(Ref. 28) No. (%)
No. of patients	24	6	72
Age, yr (range) ^a	50.4 ± 17.1 (29-84)	43.3 ± 16.6 (22-72)	35.2 ± 13.5
No. with leukocytosis (>10,000/μL)	14 (58)	2 (33)	64 (89)
Mean leukocyte count ± SD	18,514 ± 7,581/μL	†	
No. with >80% neutrophils	9	2 (33)	
C-reactive protein (mg/L) (nl < 5)			
Mean ± SD (range)	131 ± 111 (14-467)	236 ± 131 (39-355)	
Lactate dehydrogenase (IU/L) (nl < 200)			
No. tested	22	6	
Mean ± SD (range)	1044 ± 1084 (336-4788)	1544 ± 1398 (350-3600)	
No. with value >2N	13 (22) (59)	4 (67)	
Triglycerides (mmol/L) (nl < 1.6)			
No. tested	14	6	
Mean ± SD (range)	2.3 ± 1.3 (1.27-5.7)	3.1 ± 1.0 (1.9-4.24)	
No. with value >N	11 (79)	6 (100)	
Ferritin (μg/L) (nl 20-250)			
No. tested	19	6	72
No. with value >20N	3 (19) (16)	5 (83)	
No. with value >5N	9 (19) (47)	5 (83)	28 (72) (39)
No. with value >N	14 (19) (74)	6 (100)	50 (72) (69)
Glycosylated ferritin (%) (nl > 50)			
No. tested	11	3	52 (72)
No. with value <20%	4 (11) (36)	4 (80)	
No. with value <50%	8 (11) (73)	5 (100)	

Abbreviations: N, upper limit of the normal value; nl, normal value; No. tested, number of patients with level tested.

^aMean ± SD (range).

[†]Two patients had leukocytosis: 13,730/μL and 27,600/μL, respectively.

[‡]Excluding 1 patient who had received multiple blood transfusions.

Il existe souvent des
critères de SAM mais le
SAM vrai est rare

Ben m'rad. Médecine, 2009

NOVARTIS

PEAG
Biologie

BJD

Neutrophils $\times 10^3/\text{mm}^3$

CRP mg/mL^{-1}

No SI SI

$P = 0.0476$

$P = 0.001$

La neutrophilie est associée au pronostic et aux atteintes viscérales
Une eosinophilie modérée >730 est présente dans 80% des cas

ANNALS OF DERMATOLOGY

Choi et al , Ann Derm, 2012
Hotz et al , BJD, 2013

Centre de référence
maladies rares

Clinique et Biologie

<u>Clinique</u>	<u>Biologie</u>
<ul style="list-style-type: none"> • Fièvre à 40 • Érythème prurigineux diffus avec oedème facial <ul style="list-style-type: none"> - Muqueuses normales - Éléments purpuriques • ADP cervicales indolores bilatérales • Dyspnée mais Auscultation cardiopulmonaire normale • Persistance 1 mois avec desquamation finale 	<p>NFP:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lymphocytes activés au frottis • Lymphocytose à 5470/mm³ • Eosinophilie à 1840/mm³ • Syndrome inflammatoire biologique (CRP 75, PCT 0.3) • Bilan hépatique normal sauf ALAT à 80 • Sérologies hépatites/VIH/mycoplasme négatives • Histologie: toxidermie avec infiltrat lymphocytaire peri-vasculaire riche en éosinophiles et lymphocytes stimulés



- 1-Preciser le type de Toxidermie
- Quel est votre diagnostic final?



Diagnostic du DRESS

Score diagnostique



		INTERPRÉTATION Score
• <u>Critères Cliniques</u>		
• Eruption >50%	+1	<2 pas de DRESS
• Eruption évocatrice DRESS	+1	2-3 DRESS possible
• Adénopathies	+1	4-5 DRESS probable
• Atteinte viscérale(foie, rein, poumons, cœur ou autres)		>5 DRESS définit
– 1 atteinte	0	
– 2 atteintes ou plus	+2	
• <u>Critères Biologiques sanguins</u>		
• Lymphocytes atypiques ou activés	+1	Score=7
• Eo >700/mm ³ ou 10-19,9% si leuco<4g	+1	
• Eo>1500/mm ³	+2	
• ACAN/séro Mycoplasme ou chlamydia/Hémocultures/séro hépatites		
– Si au moins trois négatif	+1	
• <u>Critères Négatifs</u>		
• Si fièvre <38,5	-1	
• Si résolution <15j	-1	
• Biopsie non compatible	-1	
• Eruption non compatible	-1	

Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la gravité
3. Enquête étiologique
4. Prise en charge thérapeutique
5. Prise en charge à distance

- 2- Préciser la gravité
- Recherchez vous des atteintes viscérales?
- Si oui lesquelles?

DRESS

Les atteintes viscérales sont fréquentes

Table 2. Comparison of Clinical Features of DRESS Between Different Studies*

Clinical Feature	Source			
	Roujeau and Stern ¹³	Peyrière et al ¹⁴	Chiou et al ¹⁴	Present Cases
Common culprit drugs	Aromatic anticonvulsants, sulfonamides	Aromatic anticonvulsants, abacavir	Allopurinol, carbamazepine	Allopurinol, phenytoin, dapsone
Fever	87	69	72	87
Skin eruption	Exanthematous	Exanthematous	Exanthematous	Exanthematous
Lymphadenopathy	75	18	50	31
Eosinophilia	30	57	48	52
Atypical lymphocytes	NA	7	45	62
Hepatic involvement	51	52	87	80
Renal involvement	11	10	53	40
Mortality rate	10	10-40	10	10

Allanore et al

50% foie
66%

Internal organ involvement	107/117	91	85-96
1 organ involved	42	36	
2 organs involved	41	35	
> 2 organs involved	24	21	
Liver	86/114	75	
Kidney	40/108	37	
Lung	33/104	32	
Muscle/heart	13/99	13	
Spleen	12/79	15	
Pancreas	3/77	4	
Other	13/117	11	

Wei et al.	
91	
Chang Gung Memorial Hospital Health System, Taiwan	
84%	Liver
57%	Kidney
14%	Death

Major organ dysfunction	
Liver†	13 (54)
Kidney‡	4 (17)
Heart	5 (21)
Biliary tract	2 (8)
Other organ affected	
Lung	4 (17)
Pharynx	7 (29)
Joints	4 (17)
Brain	4 (17)
Pancreas	1 (4)

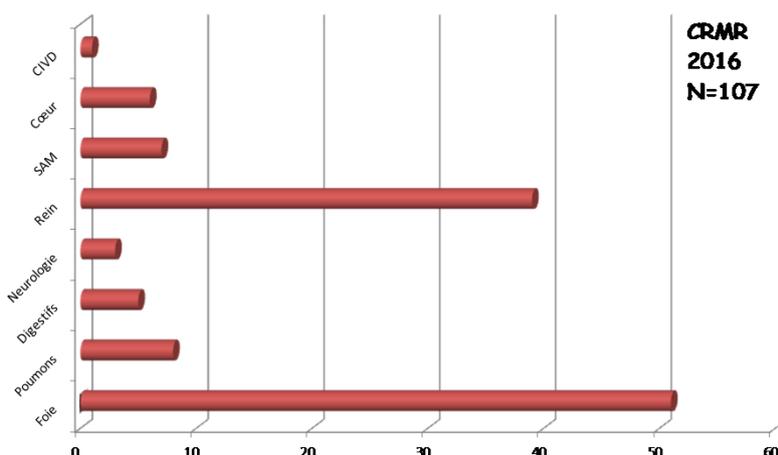
Kardaun et coll. BJD, 2013

Wei et coll. EJD, 2011

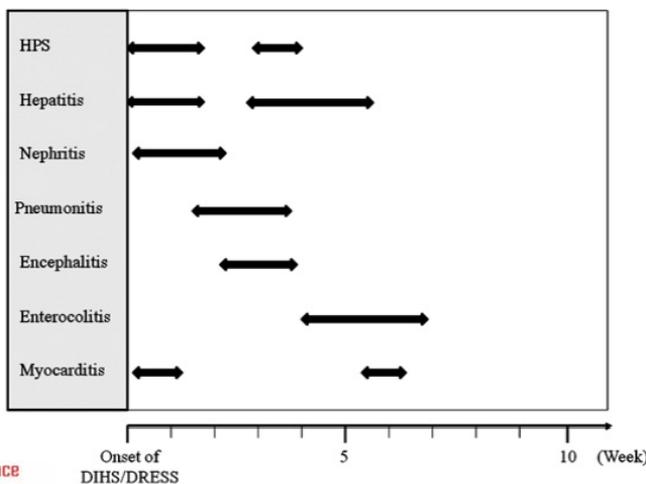
Ben M'Rad et coll. Medicine, 2009

DRESS- Atteintes Viscérales

Les atteintes viscérales sont fréquentes et variées



Les atteintes viscérales sont retardées dans les Toxidermies sévères (DRESS/PEAG)



centre de référence
maladies rares

Kano et al. Med Clin North America, 2010



DRESS- Atteintes Viscérales

Les atteintes viscérales sont RETARDÉES

Table 1. Cont'd

Case	No. of patients	Drug	Tachycardia	Dyspnea	Hypotension	Chest pain	ECG changes	Cardiac enzyme elevated	LV dysfunction on echo	Time of onset of symptoms after rash	Diagnostic technique	Treatment	Outcome
Zaidi ¹³ (2005)	1	Phenytoin, carbamazepine, or phenobarbital	+	+			+	+	+	2 wk	N/A	Corticosteroids	Full cardiac recovery
Teo et al ¹⁴ (2005)	1	Pyrimethamine/dapsone	+	+		+	+	+	+	18 days	N/A	Corticosteroids	Full cardiac recovery
Chikawa et al ¹⁵ (2004)	1	Cephalexin	+	+	+	+	+	+	+	At presentation	Postmortem	No immunosuppressives	Died on 4th day of hospitalization
Sabatine et al ¹⁶ (2007)	1	Modafinil	+		+	+	+	+	+	2 wk	Endomyocardial biopsy and postmortem	Corticosteroids, antihistamine, pericardiotomy	Died of malignant tachyarrhythmia
Eishi et al ¹⁷ (2009)	1	Minocycline	+	+	+	+	+	+	+	2 mo	Endomyocardial biopsy	Corticosteroids	Died on 6th day of ICU admission
Purmani et al ¹⁸ (2009)	1	Azithromycin	+			+	+	+	+	3 mo	Endomyocardial biopsy	Corticosteroids and azathioprine	Died 2 wk later from intra-abdominal sepsis
Ben m'rad et al ¹⁷ (2009)	1	Vancomycin	+			+	+	+	+	1 day	Cardiac MRI	Corticosteroids	Long-term cardiac insufficiency
Shaughnessy et al ¹⁸ (2010)	1	Minocycline	+						+	2 wk	Endomyocardial biopsy	Corticosteroids, mycophenolate, muromonab-CD3, cyclosporine, plasmapheresis, rituximab	Long-term cardiac insufficiency
Atencovic et al ¹⁹ (2010)	1	Carbamazepine	+	+						9 days	Postmortem	Resuscitative efforts	Died within 24 hr of admission
Bourgeois et al ²⁰ (2011)	1	Trimethoprim-sulfamethoxazole or zonisamide	+	+	+	+	+	+	+	4 mo	Postmortem	Corticosteroids, cyclosporine, IVIG, IABP	Died 3 days after admission
	1	Sulfasalazine	+	+	+	+	+	+	+	3 mo	Endomyocardial biopsy	Corticosteroids, mycophenolate, IVIG, IABP, LVAD	Full cardiac recovery

+, Presence of symptoms reported; AMI, acute myocardial infarction; ECG, electrocardiographic; IABP, intra-aortic balloon pump; ICU, intensive care unit; IVIG, intravenous immunoglobulin; LV, left ventricular; LVAD, left ventricular assist device; MRI, magnetic resonance imaging; N/A, not available.

Une surveillance rapprochée est nécessaire dans les premiers mois

Shaughnessy et al, JAAD, 2010



PEAG

Atteintes viscérales



Parameter	Without SI (n = 48)	With SI (n = 10)	P-value
Age, year	52 ± 20	56 ± 18	0.5*
Female	28 (58.3%)	5 (50%)	0.7 ³
Amoxicillin	7 (14.5%)	4 (40%)	0.08 ⁶
Amoxicillin rechallenge	0	2 (20%)	0.03 ⁵
Pristinamycin	8 (16.7%)	0	0.32 ²
Antibiotics	21 (43.8%)	5 (50%)	0.74 ⁴
Hospitalization, days	6.8 ± 4.4	8.4 ± 2.7	0.03 ⁴
Neutrophil count, × 10 ³ /mm ³	13.3 ± 6.5	21.9 ±	0.04 ^{1*}
C-reactive protein, mg/mL	103.3 ± 79.8	241.6 ±	0.001 ^{1*}
		106.2	

Reference	Patients (n, sex, age)	Comorbidities	Drug exposure	Systemic involvement	Outcome after drug withdrawal
Series Roujeau <i>et al.</i> ¹	n = 63; 52 without psoriasis history, 11 with psoriasis; 33 F/30 M; age (49.3 ± 21 y)	Preexisting kidney disease in 1	Mercury (n = 8); antibiotics (n = 45); β-lactams (n = 28), macrolides (n = 11), others (n = 6); other drugs (n = 10)	Acute renal insufficiency: 32% (n = 47); mean creatinine clearance: 1.21 ± 0.44 mL/s	nd

N=58
 *10/58=29%
 *Rein :6/10 Foie:7/10 Poumons:2/10

Hotz et al, BJD,



DRESS

Pronostic



	Non-survivors (n=13)	Survivors (n=78)	OR	95%CI	P-value(<0.01)
SAPS variables					
Age (< 40)	10/13	60/78	1	0.2-4.0	1
Heart rate (>90)	12/13	29/78	20.3	2.5-164.1	0.0004
Synolic blood pressure (<100 or >200 mmHg)	1/13	5/78	12	0.1-113.1	1
Temperature (>38 °C or <36°C)	10/13	43/78	3.0	0.8-11.8	0.13
Oliguria	1/13	0/78	x		1
BUN (>2mg/dL)	11/13	33/78	8.3	1.7-40.2	0.0051
WBC (white blood cells) (<4000 or >12000 /mm ³)	11/13	25/78	11.7	2.4-58.8	0.0025
WBC <4000	1/13	5/78			1
WBC >12000	10/13	20/78	3	1.1-7.8	0.0068
K ₂ (<3 or >5)	2/13	3/71	1.7	0.3-9.1	0.42
Na ⁺ (<125 or >145)	0/13	5/71	x		1
Bicarbonate (<20mmol/L)	5/13	3/10	1.5	0.3-8.4	1
Bilirubin (>4)	1/11	4/64	1.5	0.2-14.8	1
Chicago coma scale (<14)	0/13	0/78	x		1
Chronic disease (metastatic cancer or hematologic malignancy)					
	0/13	10/78	x		0.35
Other variables					
Glucose (<25mg/dL)	3/13	5/61	3.4	0.7-16.3	0.14
P _i -O ₂ (<1.35)	0/13	10/20	2.5	0.6-10.6	0.30
AST (>40)	11/13	43/74	1	0.5-5.0	1
ALT (>40)	11/13	49/75	0.3	0.1-2.0	0.22
PaO ₂ (<50mmHg)	3/13	1/10	2.7	0.3-30.8	0.40
Respiratory rate (>20/min)	0/13	0/78	8	2.4-26.8	0.001

Hospitalization day	DRESS patients with SIRS	OR	95%CI	P-value (<0.01)	
	Non-survivors	Survivors			
Day 1*	12/13	30/78	19.2	2.4-153.3	0.0004
Day 2	12/13	10/78	81.6	9.5-697.3	<0.00001
Day 5	13/13	6/78	300	15.8-5714.0	<0.00001
Day 8	10/10 [†]	3/78	475	22.1-10225.1	<0.00001
Day 12	10/10 [†]	1/78	1483	46.0-46599.0	<0.00001

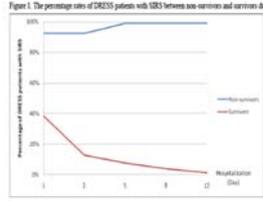


Figure 1. The percentage rates of DRESS patients with SIRS between non-survivors and survivors during hospitalization

La présence d'un SIRS est un facteur pronostic au cours du DRESS

Wh chung et al , EPD 2011

centre de référence
maladies rares

Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin

Wen-Hung Chung,^{1,2,3} Wan-Chun Chang,⁴ Sophie L. Stucker,^{5,6} Chiu-Gung Juo,⁷ Garry G. Graham,^{8,9} Ming-Han H. Lee,^{5,6} Kenneth M. Williams,^{5,6} Ya-Chung Tian,^{3,8} Kuo-Chang Juan,^{3,8} Yeong-Ian Jan Wu,^{3,9} Chih-Hsun Yang,^{2,3} Chee-Jen Chang,^{10,11} Yu-Jr Lin,^{10,11} Richard O Day,^{5,6} Shuen-Iu Hung⁴

L'insuffisance rénale ralentit la clairance de l'oxypurinol et de la granulysine, aggrave le pronostic

Chung W-H, et al. Ann Rheum Dis 2018

Séminaire
ALLERGOLYON 2018

Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors

Philippe Kahn^{1,2,3,4}, Astrid Laurent-Bellou⁵, Faouzi Saba^{1,2,3,4}, David Scharif⁶, Corinne Bouché⁷, Claire Francoise⁸, Laurence Valadier-Alphonse⁹, Sylvie Revoisier-Duhamel¹⁰, Marc Roudot^{1,2,3,4}, Youssef Mouta Amomou^{1,2,3,4}, Elwan Amou^{1,2,3,4}, Gabriella Poma^{1,2,3,4}, Olivier Rouss¹¹, Daniel Assouly¹², Eric Levesque¹³, François Dumas¹⁴, Catherine Guerin^{15,16}, and Didier Samuel^{17,18}

AI admission	
Median age (years)	35.8 (17-74)
Gender (n, females)	11
Origin (n)	
Africa	11
Asia	1
Caribbean islands	2
South America	1
Western Europe	1
Increased drug	
Carbonic anhydrase	2
Allopurinol	2
Levetiracetam	1
Flindazole	1
Salicylic acid	1
Isomaxid	1
Isomaxid and/or pyriminamide	2
Ribavirin	1
Nevaparin	1
Beta-lactam	2
Beta-lactam/Chlorhexidine acid	1
Duration of treatment with the incriminated drug (days, n=13)	31 (26-36)
Fever (°C)	39°C (38-40)
Skin rash	
Generalized erythematous rash	16
Erythematous rash + 5% body surface area	14
Facial edema	5
Eosinophilia	8
Atopy	10
Hypersensitization	16
Eosinophils (10 ⁹ /L)	1460 (560-2100)
Organ involvement	
Liver	16
Lung	0
Heart	0
Kidney	5
Pancreas	1
Muscle	4
HIV positive	0
PCR HIV-1/gp17	0
RagSCAR scoring	
Probable cases of DRESS (RagSCAR score: 4-5)	3
Definite cases of DRESS (RagSCAR score: ≥ 6)	13

	Total	Patients who improved spontaneously (n=9)	Patients who died or were transplanted (n=7)	p
Age (median, Q1-Q3, years)	35.8 (28.6-43.0)	34.3 (25-44)	40.8 (30.2-42.9)	0.54
Gender (n, females)	11	6	5	1
Temperature (°C)	39 (39-39)	39 (39-39.5)	39 (38.9-39)	0.56
Duration of treatment with the incriminated drug (days, n=13)	31 (26-38)	31 (26.5-36.5)	31 (17.5-37)	0.84
IV oral corticosteroid therapy	9	5	4	1
Topical corticosteroids	4	3	1	0.58
Time between onset of rash-institution of corticosteroid (days, n=9)	11 (6-19)	13 (6-19)	8.5 (4.5-13.5)	0.81
HIV positive	4	4	0	0.69
Hepatic encephalopathy	7	0	7	<0.005
Creatinine _a (μmol/L), n=14	85 (65-195.2)	80 (63.75-141.2)	131 (78.0-264.2)	0.48
Bilirubin _a (μmol/L)	103 (21-242)	41 (17.5-141.5)	163 (133-242)	0.22
INR _a	2.19 (1.87-4.69)	1.90 (1.86-2.20)	5.12 (2.19-7.30)	0.16
PL _a (%)	37 (20.5-42.8)	42 (37-43)	13 (11-36)	0.019
Factor V _a (%)	58 (45-80)	73 (58-80.5)	45 (26-55)	0.079

25% mortalité

40% échec

Chai P et al.

Séminaire
ALLERGOLYON 2018

Delayed type hypersensitivity reactions induced by proton pump inhibitors: a clinical and in vitro T cell reactivity study
Running title: PPI-induced delayed type hypersensitivity reactions

Chien-yio Lin, MD^{1,2,3}; Chuang-Wei Wang, PhD^{1,2,4}; Chung-Yee Rosaline Hui, MD^{1,2,3};
Ya-Ching Chang, MD^{1,2,3}; Chih-Hsun Yang, MD^{1,2,3}; Chi-Yuan Cheng, MS⁵; Wen-Wen Chen,
Pharm.D⁶; Wei-Ming Ke, MS⁷; Wen-Hung Chung, MD PhD^{1,2,3,4,8}

Phenotype, n=69							
	MPE	SJS or SJS/TEN	TEN	GBFDE	AGEP	DRESS	Total
Culprit drugs, n							
Omeprazole	7	3	3	0	0	0	13
Pantoprazole	1	2	0	1	0	2	6
Esomeprazole	13	10	3*	1	1	7	35
Lansoprazole	7	2	3*	0	0	1	13
Dexlansoprazole	1	1	0	0	0	0	2
Total	29	18	9	2	1	10	69
Age, years, mean±SD	64.7±17.7	49.8±14.4	59.8±21.1	61±36.8	69.0	61.9±8.0	59.7±17.3
Latent period before onset of DHR, days, mean±SD	18.6±15.4	22.2±10.0	18.4±8.0	2.5±2.1	7.0	27.2±19.1	20.1±14.3
Positive patch test, n (%) ^a	1/1 (100)	1/2 (50)	1/3 (33)	0 (0)	0 (0)	1/1 (100)	4/7 (57)
Underlying disease, n (%)							
Peptic ulcer	9	9	6	1	0	1	26 (38)
UGI bleeding	7	4	2	0	0	3	16 (23)
Stress ulcer prophylaxis	3	1	0	0	1	3	8 (12)
Others	10	4	1	1	0	3	19 (28)

Table 5 Allergological investigation by lymphocyte activation test of PPI-related DHR

LAT by measuring granulysin		Culprit drugs				
		Omeprazole	Esomeprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Total
Positive LAT/Case no.	1/4	9/15	1/2	5/6	16/27	
Sensitivity					59.3%	
Specificity					96.4%	

LAT by measuring IFN-γ		Culprit drugs				
		Omeprazole	Esomeprazole	Pantoprazole	Lansoprazole	Total
Positive LAT/Case no.	1/4	1/13	2/2	3/5	7/24	
Sensitivity					29.2%	
Specificity					95.0%	

Abbreviations: DHR, delayed type hypersensitivity reactions; IFN, interferon; LAT, lymphocyte activation test; PPI, proton pump inhibitor.

Les IPP doivent considérer comme très à risque de SCARS

Chien-yio Lin et al Allergy

Centre de référence
maladies rares

Éléments biologiques nécessaires

- NFP+ frottis sanguin
- Bilan hépatique
- Bilan rénal et protéinurie 24h/CBU/ éosinophilurie
- Bilan thyroïdien
- Marqueurs cardiaques (troponine, BNP)
- PCR virales EBV CMV HHV6 HHV7
- lipasémie
- LDH, ferritinémie, triglycéridémie (SAM)
- Électrophorèse des protéines, calcémie
- Marqueurs inflammations (CRP, PCT)
- Sérologies VIH VHB VHC
- Sérologies Mycoplasme
- Auto-immunité (ACAN ENA Anticorps anti peau , anti-TPO)
- Biopsie cutané , IFD si bulles
- Autres en fonction des atteintes

Descamps et al , Ann Derm Venereol, 2010

centre de référence
maladies rares

DRESS

Réactivations virales



- Etude prospective 2002-2005 sur 40 DRESS
- Sérologies, PCR quantitatives sur sérum et cellules mononuclées sanguines
- réactivation virale= PCR sérum + et/ou charge virale importante dans les PBCs (>1500 copies /µg d'ADN)

	EBV	HHV-6	HHV-7	CMV
S'érologie	EBNA: 38/38	IgG: 38/38 IgM: 16/38	-	IgG: 27/38 IgM: 0/38
R'activation virale	16/38	17/38	12/38	0/38

13 patients (34%) = multiples réactivations virales

- 12 réactivent EBV et HHV-6 ou HHV-7
- Présence d'EBV intracellulaire dans les cellules mononuclées chez tous les patients

76% des patients réactivation virale

Picard et al, *Sci Transl Med*, 2010

with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): A
Central T Cell Response
Cacoub et al.
Sci Transl Med 2, 46ra62 (2010);

centre de référence
maladies rares

DRESS

Réactivations virales



Table 3 Demographic, Clinical, and Treatment Characteristics Associated with DRESS

	n	%
Age (years)		
Mean ± SD (range)	40.7 ± 20.9 (0.1-84)	—
Sex		
Male	87/165	53
Female	78/165	47
Onset (weeks)*		
Mean ± SD (range)	3.9 ± 2.3 (0.5-16)	—
Skin rash	167/172	97
Maculopapular rash	101/167	60
Generalized erythematous rash	90/167	54
Facial edema	65/167	39
Internal organ involvement	151/172	88
Liver	142/151	94
Elevation of liver function tests	84/142	59
Hepatomegaly	17/142	12
Kidney	12/151	8
Lung	7/151	5
Central nervous system	3/151	2
Heart	3/151	2
Hyper eosinophilia ($\geq 0.7 \times 10^9 L^{-1}$)	114/172	66
Eosinophils ($10^9 L^{-1}$)		
Mean ± SD (range)	3.5 ± 4.1 (0.4-30)	—
Fever $>38.5^\circ C$	111/172	64
Lymphadenopathy	96/172	56
Atypical lymphocytes	47/172	27
HHV-6 infection		
Detection	70/172	41
Positive	56/70	80
Treatment		
Corticosteroids	134/172	78
Intravenous immunoglobulin	16/172	9

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms;
HHV-6 = human herpesvirus 6.
*Time between the initiation of drug therapy and the occurrence of symptoms.

Métanalyse
2012

172 DRESS

80% de positivité HHV6 (basé sur élévation titre IgG dans majorités des cas)

35% 117 DRESS
Regiscar Study

Cacoub et al, *JAMA*, 2012
Kardaun et al, *BJD*, 2013



DRESS

Virus reactivation



DRESS Are Not Virus-Related Diseases In The Majority Of Cases

Benoît Ben Saïd¹, Jean Francois Nicolas², Denis Jullien¹
 1. SCARS National Reference Center, Dermatology, GH Lyon Centre, Lyon, France
 2. Allergy and Clinical Immunology department, GH Lyon Sud, Lyon, France






Background
 DRESS is one of the most severe SCARS associated with a mortality of 4 to 10%. During the last decade the role herpes' virus reactivation (HHV-7-rose-ebv) in the development of DRESS was discussed. In this work we have evaluated in common practice the frequency of viral reactivation during DRESS' syndrome detected by whole blood PCR.

Methods
 Between 01/2012 AND 01/2015 all patients seen for DRESS confirmed by KARADALIN score > 6 were evaluated for reactivation of the HERPES' group viruses (HHV-8, EBV, CMV) by blood PCR evaluated at diagnosis (D0) and repeatedly later (D0 to D42) and in the resolution phase (0 to 6 months) when possible.

Results
 During the study 85 DRESS patients were included. Among them 12% had a positive viral PCR at diagnosis (D0). Of these 85 cases, 55 cases were evaluated for these viruses several times. Of these 55 cases, 16% had remote reactivation (D1-D42) bringing the total viruses reactivation to 28%. These reactivations were dominated by CMV (80%) and HHV8 (20%). Of these 85 cases 85 were evaluated for these viruses in the resolution phase with a reactivation rate of 20% and blood levels remains identical to the initial level in all cases. In the resolution phase, the skin tests with the attributable drugs (score > 1) (Patch tests) found a positivity of patch tests in 60% of cases.

Conclusion
 The role of virus in the pathophysiology of DRESS is discussed. Our study confirms that viral reactivations detected, according to our method of detection and the virus searched, are positive in a minority of DRESS and that these viruses are not in our study the original mechanism of the disease.



Category	PCR pos (%)	PCR Ng (%)
DRESS A	~12	~88
DRESS B	~16	~84
TOTAL	~20	~80

N=85

CMV EBV HHV8

28% virus

12% very acute

16% after Day 7 (CMV+++)

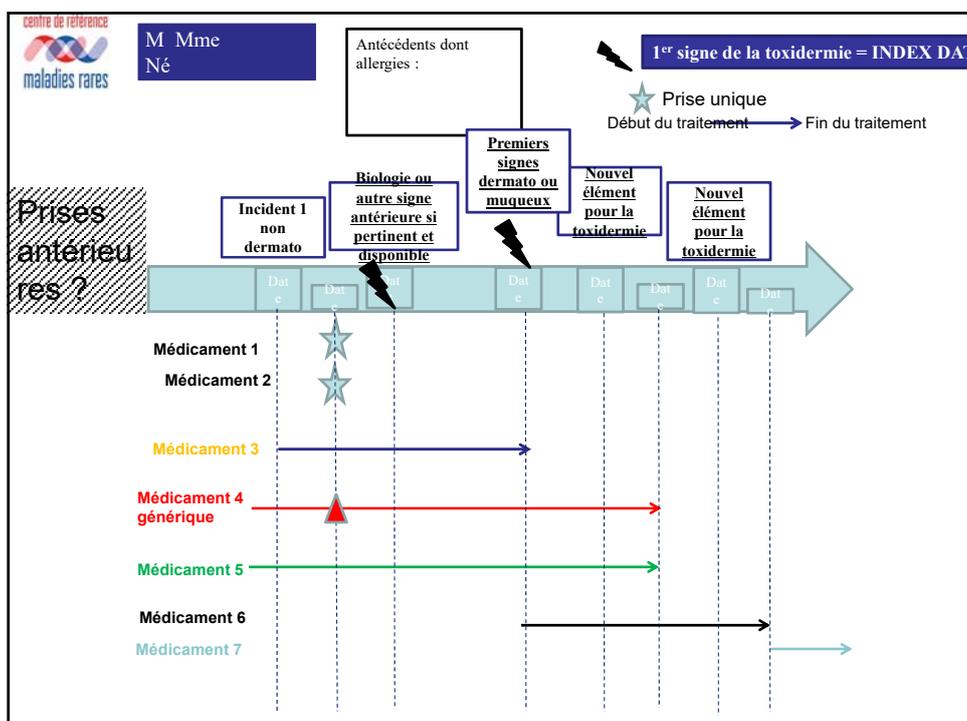





Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la Gravité
3. Enquête étiologique
4. Prise en charge thérapeutique
5. Prise en charge à distance

- 3- Enquête Etiologique
- Quels éléments à visée étiologique recherchez vous?



Éléments à ne pas oublier dans le raisonnement d'imputabilité...

- « Index date »: jour des premiers signes:
 - !! peuvent être NON dermatologiques
 - syndrome pseudo grippal/conjonctivite/mal à la gorge dans un SJS/Lyell, fièvre dans un DRESS...
- Terrain du patient: immunodépression (VIH...), corticothérapie générale, immunosuppresseurs, insuffisance rénale chronique: peuvent modifier les délais d'imputabilité
- Demi-vie du médicament si déjà arrêté avant les premiers signes (règle des 5 demi-vies)

Méthodes d'imputabilité

- Méthode française (« Bégau ») *Begaud B et al. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. Thérapie 1985;40:111-8; Arimone Y et al. Updating the French method for the causality assessment of adverse drug reactions. Thérapie. 2013;68:69-76*
 - Imputabilité intrinsèque: critères chronologiques (C), sémiologiques (S) → score I (I0 à I6)
 - Imputabilité extrinsèque: score B (B1 à B4)
- Score de Naranjo *Naranjo CA et al. "A method for estimating the probability of adverse drug reactions". Clin. Pharmacol. Ther. 1981;30: 239-45.*
- Score ALDEN (spécifique SJS/Lyell) *Sassolas, B et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2010;88:60-68*
 - Prise en compte de l'imputabilité intrinsèque ET de la notoriété du médicament dans le même score

centres de référence
maladies rares

Méthode française pour CHAQUE médicament:

**Critères
chronologiques**

**Critères
sémiologiques**

Tableau III. Score d'imputabilité intrinsèque.

Évolution de l'effet	Décalé d'apparition de l'effet		Tableau II. T																																	
	Compatible (si suggestif et incompatible)	Incompatible	de ce médicament ou par co-traitement	de ce médicament OU facteur favorisant																																
<p>« Suggestive » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Régression de l'effet à l'arrêt du médicament avec ou sans traitement symptomatique (avec un recul suffisant et en prenant en compte les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques du médicament) ou lors de la diminution de posologie pour un effet dose-dépendant. - Non concomitante - Lésions irréversibles ou décès. - Évolution inconnue. - Recul insuffisant après l'arrêt du médicament. - Persistance de l'effet et médicament non arrêté. - Persistance de l'effet après administration itérative. <p>« Non suggestive » :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant. - Régression complète malgré la poursuite du médicament. 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="2">COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE</th> <th>SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>C0 ou S0</td><td></td><td>I 0</td></tr> <tr><td>C1S1</td><td></td><td>I 1</td></tr> <tr><td>C1S2</td><td></td><td>I 2</td></tr> <tr><td>C2S1</td><td></td><td>I 2</td></tr> <tr><td>C2S2</td><td></td><td>I 3</td></tr> <tr><td>C1S3</td><td></td><td>I 4</td></tr> <tr><td>C3S1</td><td></td><td>I 4</td></tr> <tr><td>C2S3</td><td></td><td>I 5</td></tr> <tr><td>C3S2</td><td></td><td>I 5</td></tr> <tr><td>C3S3</td><td></td><td>I 6</td></tr> </tbody> </table>		COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE		SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE	C0 ou S0		I 0	C1S1		I 1	C1S2		I 2	C2S1		I 2	C2S2		I 3	C1S3		I 4	C3S1		I 4	C2S3		I 5	C3S2		I 5	C3S3		I 6	<p>Tableau I</p> <p>Tableau II. T</p> <p>Tableau III. Score d'imputabilité intrinsèque.</p> <p>Tableau IV. T</p>
COMBINAISON DES SCORES CHRONOLOGIQUE ET SÉMIOLOGIQUE		SCORE D'IMPUTABILITÉ INTRINSÈQUE																																		
C0 ou S0		I 0																																		
C1S1		I 1																																		
C1S2		I 2																																		
C2S1		I 2																																		
C2S2		I 3																																		
C1S3		I 4																																		
C3S1		I 4																																		
C2S3		I 5																																		
C3S2		I 5																																		
C3S3		I 6																																		

centres de référence
maladies rares

- Mais toujours penser que tout est possible et rester factuel: délai compatible → arrêt

centre de référence
maladies rares

Archives de
Pédiatrie

Syndrome toxidermie sévères secondaires à des maladies infectieuses

- Coxsackie B4
- CMV
- Parvo B19++ (3 cas)
- Ecoli
- Chlamydiae
- Mycoplasme (Lyell+++)
- Herpes Virus (DRESS+++)

Feio AB, Acta Med. Port. 1997
Haro-Gabaldon V. Int. J. Dermatol. 1996
Naides SJ. Dis. Clin. North Am. 1998
Manzano S, Arch Pédiatrie, 2006
Klein et al, Hautarzt 2009
Fernando SL, Australas Dermatol, 2012

centre de référence
maladies rares

Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la Gravité
3. Enquête étiologique
4. **Prise en charge thérapeutique**
5. Prise en charge à distance

centres de référence
maladies rares

Quelle prise en charge proposez vous?

Indications des traitements dans les toxidermies

- **Arrêt du ou des médicaments imputables**
- **Absence de signes de gravité** : dermocorticoïdes (classe II ou classe I), émoullients.
- **présence de signes de gravité atteinte viscérale menaçante**
 - Corticoïdes généraux à discuter avec centre expert
 - **Dermocorticoïdes fortes doses (PHRC en cours)**
- **Lyell**
 - Pas de traitement efficace à ce jour
 - PHRC CNR Lyon (2019)
- **Autres : Pas de codification**
 - PEAG grave (rare) corticoïdes

Descamps et al , Ann Derm Venereol, 2010
Joly et al ,JAMA Dermatol, 2013



centres de référence
maladies rares

Plan

1. Préciser le type de toxidermie
2. Préciser la Gravité
3. Enquête étiologique
4. **Prise en charge thérapeutique**
5. Prise en charge à distance



centre de référence
maladies rares

DRESS

Séquelles



Table 1. Summary of demographic and clinical characteristics for 6 surviving patients with sequelae

Patient No. /sex/age, y	Culprit drug	Follow up period/onset	Underlying disease	Internal organ involvement ¹	Sequelae	Diagnostic aids
1/M/27	Ampicillin	9.7 y/36 d ^a	None	Liver, lung	Graves disease, alopecia areata	Laboratory data, echogram, elevated TBI
2/F/33	Carbamazepine	3 y/8.7 mo ^a	None	Liver, lung	Graves disease	Laboratory data, echogram, exophthalmos
3/F/47	Dapsone	7 y/48 d ^a	Pulmonary TB, cutaneous vasculitis	Liver, lung	Fulminant type 1 DM	Acute DKA, low C-peptide
4/F/35	Dapsone	3.5 y/14 d ¹	Suspect LE	Liver	AIHA	Anemia, low haptoglobin, positive Coombs test result
5/F/52	Allopurinol	2.7 y/10 d ¹	DM, HTN, CRI	Liver, kidney	ESRD	HD
6/M/79	Allopurinol	5.6 y/2.7 y ¹	DM, HTN, CRI, gout	Liver, kidney	ESRD	HD

N=145

N=66

11.5%
séquelles
défaillance
organe

Table 2. Newly developed disease

Newly developed disease	Number of patients	Age or mean age (years)	Interval ¹	Published cases
Autoimmune thyroiditis				
Graves' disease	2 (M:F1)	30.0	2 m, 9 m	Chen et al. ²⁰
Hashimoto's thyroiditis	3 (F)	67.0	6 m-3 yr	Ushigome et al. ²¹
Painless thyroid disease	2 (M:F1)	61.5	2 m, 2 yr	
Thyroid dysfunction ²	2 (F)	53.0	1 m, NA	
DM				
Fulminant type 1 DM	5 (M:F2)	56.6	1-2 m	Chou et al. ¹⁶ , Chen et al. ²⁰
Type 2 DM	1 (F)	64	3 m	
Herpes zoster	5 (M:F2)	59.6	2 m-3 yr	Ushigome et al. ²¹ , Kano et al. ²⁶
Drug eruption	4 (M:F2)	60.5	2-6 yr	Ushigome et al. ²¹
Arthritis				
Reactive arthritis	1 (F)	63	3 m	Morito et al. ²⁵
Rheumatoid arthritis	1 (F)	48	10 yr	
Arthralgia	1 (F)	67	11 m	
Pneumonia	2 (M)	70.5	8 m, 1.5 yr	Ushigome et al. ²¹
Thrombotic infarction ¹	2 (M)	63.5	2 m	Hashizume et al. ²⁷
Alopecia ¹	1 (F)	45	4 m	Ushigome et al. ²¹
Systemic lupus erythematosus ¹	1 (M)	36	3.5 yr	Actis et al. ¹⁴
Vitiligo	1 (F)	45	4.5 m	

Chen et al, JAAD, 2013
Kano et al, J Dermatol,



maladies rares

Clinical specificities

Autoimmune Disease



Table 1. Summary of demographic and clinical characteristics for 6 surviving patients with sequelae

Patient No. /sex/age, y	Culprit drug	Follow up period/onset	Underlying disease	Internal organ involvement ¹	Sequelae	Diagnostic aids
1/M/27	Ampicillin	9.7 y/36 d ^a	None	Liver, lung	Graves disease, alopecia areata	Laboratory data, echogram, elevated TBI
2/F/33	Carbamazepine	3 y/8.7 mo ^a	None	Liver, lung	Graves disease	Laboratory data, echogram, exophthalmos
3/F/47	Dapsone	7 y/48 d ^a	Pulmonary TB, cutaneous vasculitis	Liver, lung	Fulminant type 1 DM	Acute DKA, low C-peptide
4/F/35	Dapsone	3.5 y/14 d ¹	Suspect LE	Liver	AIHA	Anemia, low haptoglobin, positive Coombs test result
5/F/52	Allopurinol	2.7 y/10 d ¹	DM, HTN, CRI	Liver, kidney	ESRD	HD
6/M/79	Allopurinol	5.6 y/2.7 y ¹	DM, HTN, CRI, gout	Liver, kidney	ESRD	HD

N=145

N=66

11.5% séquelles
défaillance
organe

Table 2. Newly developed disease

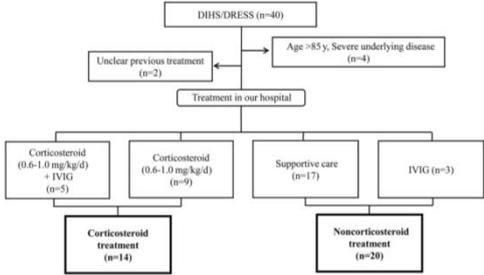
Newly developed disease	Number of patients	Age or mean age (years)	Interval ¹	Published cases
Autoimmune thyroiditis				
Graves' disease	2 (M:F1)	30.0	2 m, 9 m	Chen et al. ²⁰
Hashimoto's thyroiditis	3 (F)	67.0	6 m-3 yr	Ushigome et al. ²¹
Painless thyroid disease	2 (M:F1)	61.5	2 m, 2 yr	
Thyroid dysfunction ²	2 (F)	53.0	1 m, NA	
DM				
Fulminant type 1 DM	5 (M:F2)	56.6	1-2 m	Chou et al. ¹⁶ , Chen et al. ²⁰
Type 2 DM	1 (F)	64	3 m	
Herpes zoster	5 (M:F2)	59.6	2 m-3 yr	Ushigome et al. ²¹ , Kano et al. ²⁶
Drug eruption	4 (M:F2)	60.5	2-6 yr	Ushigome et al. ²¹
Arthritis				
Reactive arthritis	1 (F)	63	3 m	Morito et al. ²⁵
Rheumatoid arthritis	1 (F)	48	10 yr	
Arthralgia	1 (F)	67	11 m	
Pneumonia	2 (M)	70.5	8 m, 1.5 yr	Ushigome et al. ²¹
Thrombotic infarction ¹	2 (M)	63.5	2 m	Hashizume et al. ²⁷
Alopecia ¹	1 (F)	45	4 m	Ushigome et al. ²¹
Systemic lupus erythematosus ¹	1 (M)	36	3.5 yr	Actis et al. ¹⁴
Vitiligo	1 (F)	45	4.5 m	

Chen et al, JAAD, 2013
Kano et al, J Dermatol, 2015



Clinical specificities Autoimmune Disease





```

            graph TD
            A["DHHS/DRESS (n=40)"] --> B["Unclear previous treatment (n=2)"]
            A --> C["Age >85 y, Severe underlying disease (n=4)"]
            B --> D["Treatment in our hospital"]
            C --> D
            D --> E["Corticosteroid (0.6-1.0 mg/kg/d) + IVIG (n=5)"]
            D --> F["Corticosteroid (0.6-1.0 mg/kg/d) (n=9)"]
            D --> G["Supportive care (n=17)"]
            D --> H["IVIG (n=3)"]
            E --> I["Corticosteroid treatment (n=14)"]
            F --> I
            G --> J["Noncorticosteroid treatment (n=20)"]
            H --> J
            
```

N=34

Corticoids?

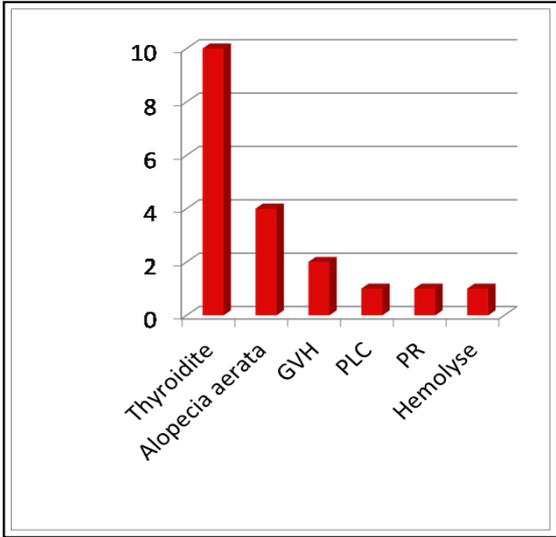
Table III. Detection of autoantibodies

Treatment group (No. of cases)	Detection of autoantibody	
	Frequency Detected antibodies (No. of cases)	
	Early phase	Late phase
Corticosteroid (6)	0% (0/6)	16.7% (1/6) ANA (1)
Noncorticosteroid (10)	20.0% (2/10) ANA (2)	70.0% (7/10) ANA (2) ATGA (4) ATPOA (3)

Ushigome et al, JAAD, 2013

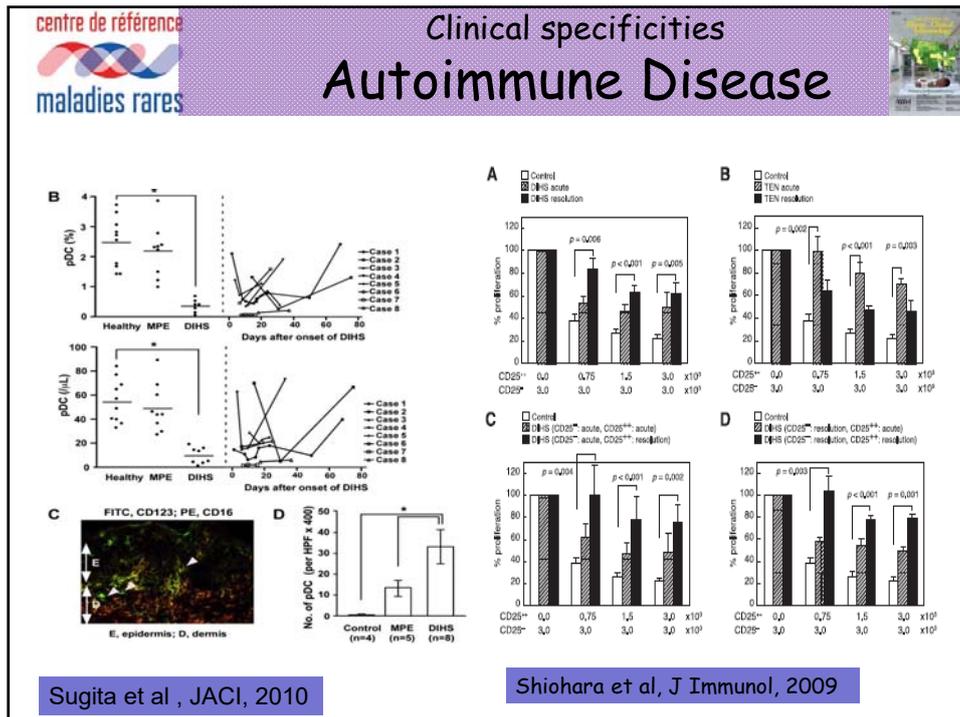


Clinical specificities Autoimmune Disease



Specificity	Frequency
Thyroidite	10
Alopecia areata	4
GVH	2
PLC	1
PR	1
Hemolyse	1

- Frequent
- 21/64
- Systemic assay was negative at the acute phase in all cases
- Confirming link to DRESS





Inserm
Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Hospitaux de Lyon



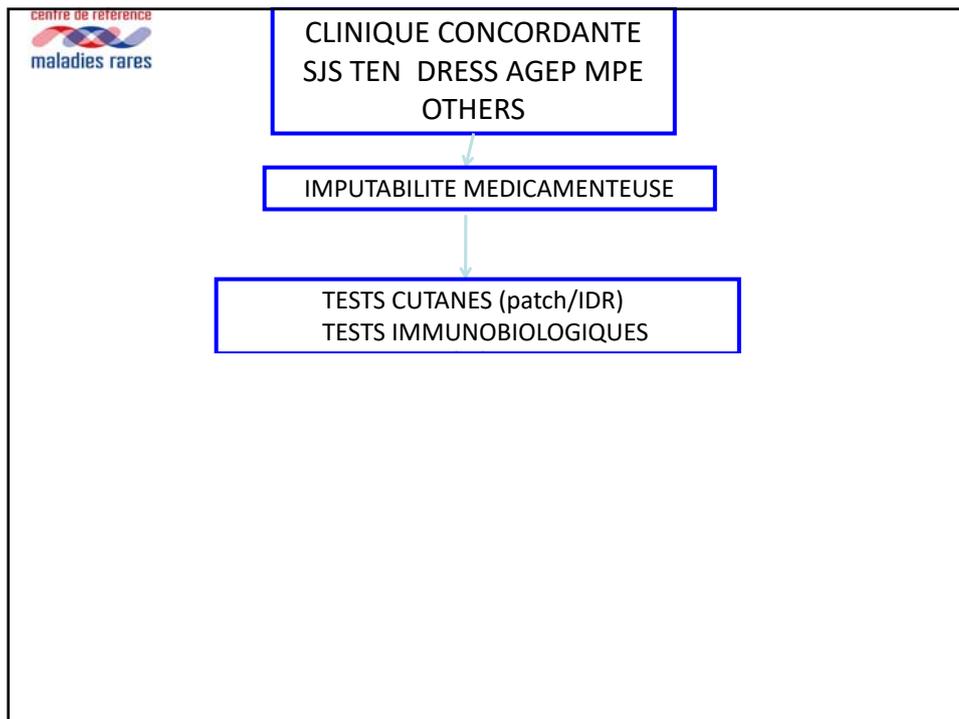
UFR Lyon 1



centre de référence
maladies rares

Bilan Allergologique

Dr Benoit BEN SAID
 CHU Lyon Centre
 Service de Dermatologie
 Centre de référence sur les dermatoses bulleuses toxiques



centre de référence
maladies rares

TESTS CUTANÉS

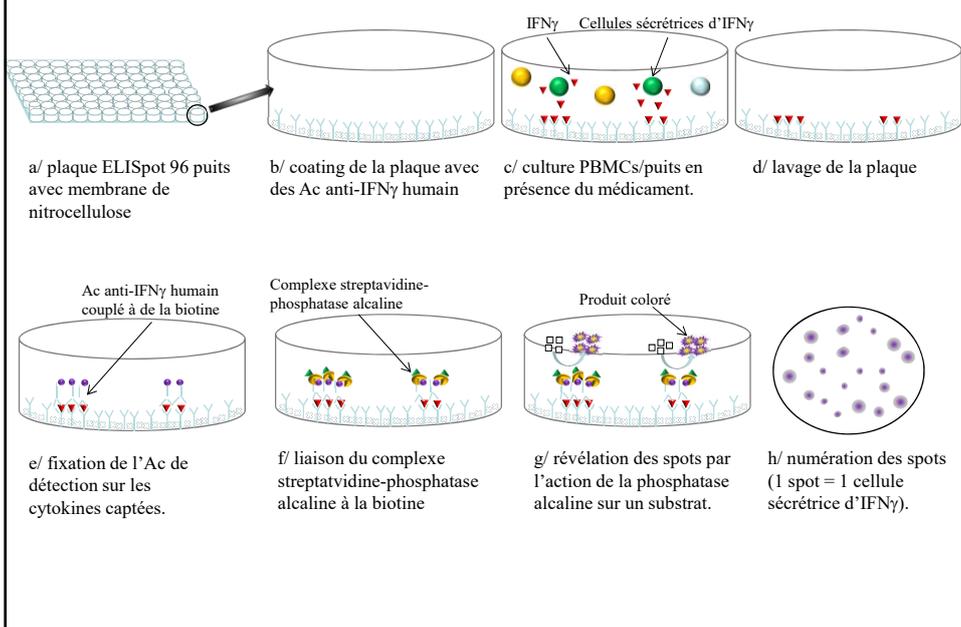
- Réalisation tests cutanés selon les méthodes ERGCD
 - Lecture 48-72h
- Au moins 6 semaines après la résolution complète
 - 6 mois pour les DRESS

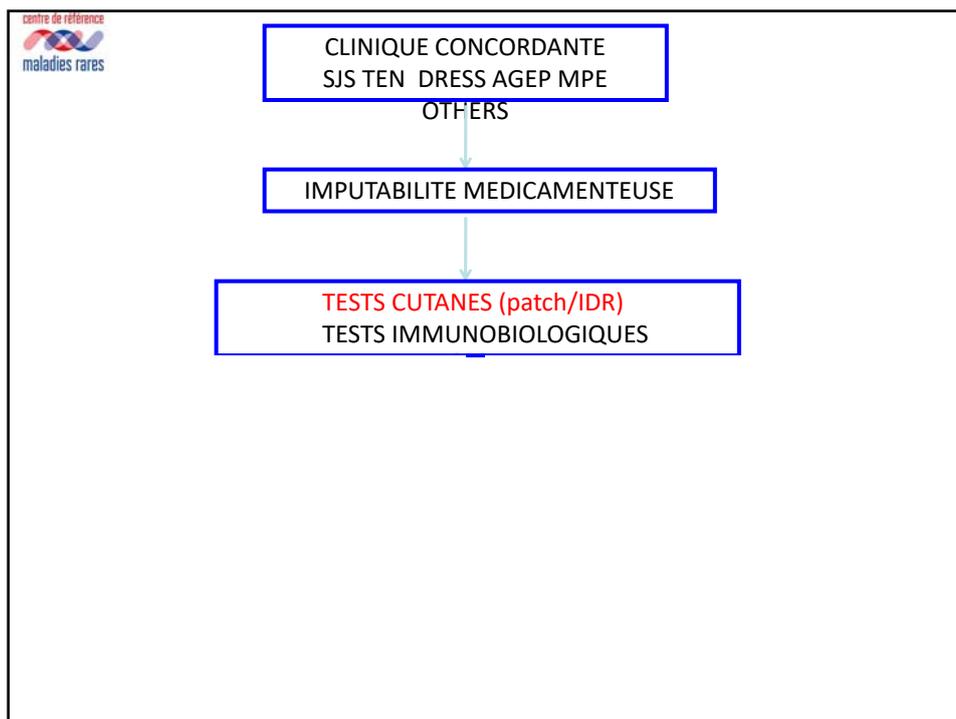
ANALYSE DE LA RÉPONSE T

- Faire la différence entre irritation et réaction allergique
- Avant la réalisation des patchs tests:

Détection des LT spécifique d'antigène circulant.
Sécrétion d'IFN γ (méthode ELISPOT)

TEST ELISPOT - METHODE





centre de référence
maladies rares

RÉSULTATS-TESTS

Maladie/ test	Positif	Négatif ST	Total (N-134)
SJS TEN	7/26(27%)	19/26(73%)	26
DRESS	42/73(58%)	31/73(42%)	73
AGEP	6/10(60%)	4/10(40%)	10
EPF	2/7(27%)	5/7(73%)	7
DIGAL	1/5(20%)	4/5(80%)	5
TE	8/13(61.5%)	5/13(38.5%)	13

24/42 positifs antibiotiques
Dont 16 pénicillines

RÉSULTATS-TESTS

Maladie/ test	Positif	Négatif ST	Total (N-134)
SJS TEN	7/26(27%)	19/26(73%)	26
DRESS	42/73(58%)	31/73(42%)	73
AGEP	6/10(60%)	4/10(40%)	10
EPF	2/7(27%)	5/7(73%)	7
DIGAL	1/5(20%)	4/5(80%)	5
TE	8/13(61.5%)	5/13(38.5%)	13

MDH 6/42 pos in DRESS: 14%
Dans tous les cas deux antibiotiques associés

RÉSULTATS-TESTS

Maladie/ test	Positif	Négatif ST	Total (N-134)	Relapse
SJS TEN	7/26(27%)	19/26(73%)	26	0
DRESS	42/73(58%)	31/73(42%)	73	9
AGEP	6/10(60%)	4/10(40%)	10	0
EPF	2/7(27%)	5/7(73%)	7	0
DIGAL	1/5(20%)	4/5(80%)	5	
TE	8/13(61.5%)	5/13(38.5%)	13	0

MDH 6/42 pos in DRESS: 14%

centre de référence
maladies rares

TESTS CUTANES

Maladie/Etudes	Wolkenstein 1996	Barbaud 2013	CCR2A 2013	Santiago 2009	Chung
DRESS	?	46/72(64%)	42/73(58%)	18/56(32%)	70%
AGEP	7/14(50%)	26/45(57%)	6/10(60%)	NF	NF
MPE	6/23 (26%)	?	8/13(61%)	NF	NF
SJS TEN	2/22(9%)	4/17(23%)	7/26(23%)	NF	60%
Multipos		24%	14%		

Nous confirmons

- la bonne valeur prédictive positive des tests au cours des DRESS , MPE or AGEP
- la mauvaise VPP dans les SJS EPF DIGAL
- La valeur négative des tests n'est pas connue mais semble imparfaite dans les DRESS
- Il existe un risque d'exantheme maculo-papuleux par extension dans les DRESS
- la présence de multi-positivité des tests dans les DRESS sans présumé de la signification

BJD

Santiago et al , Contact Derm, 2009
Wolkenstein et al, Contact Derm, 1996
Barbaud et al ,BJD, 2013

centre de référence
maladies rares

Les patchs tests sont utiles dans l'exploration des toxidermies sévères à la carbamazépine

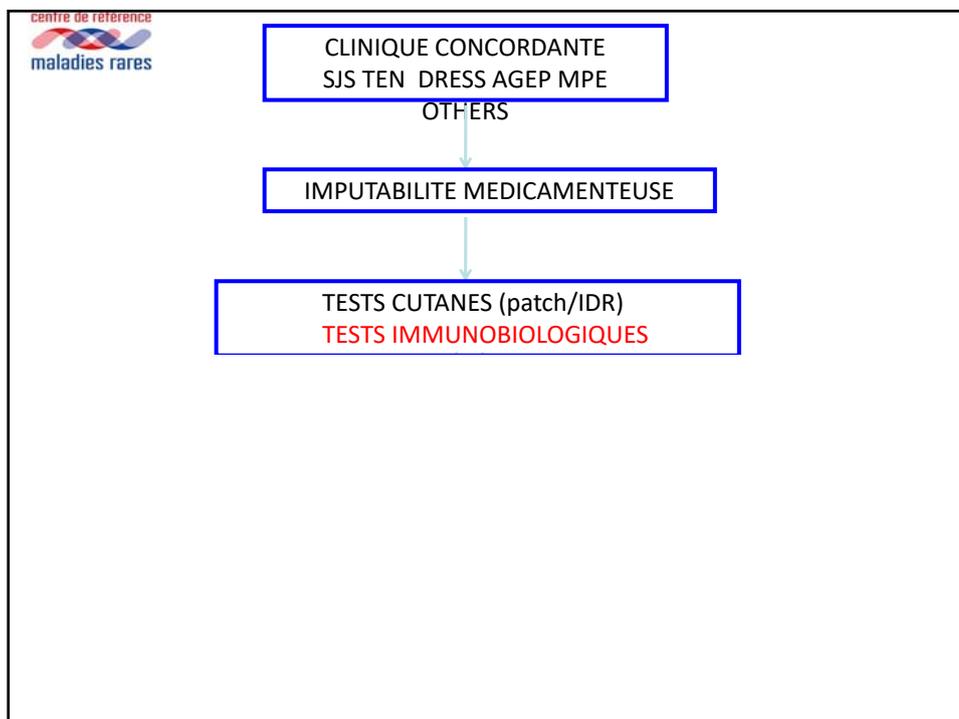
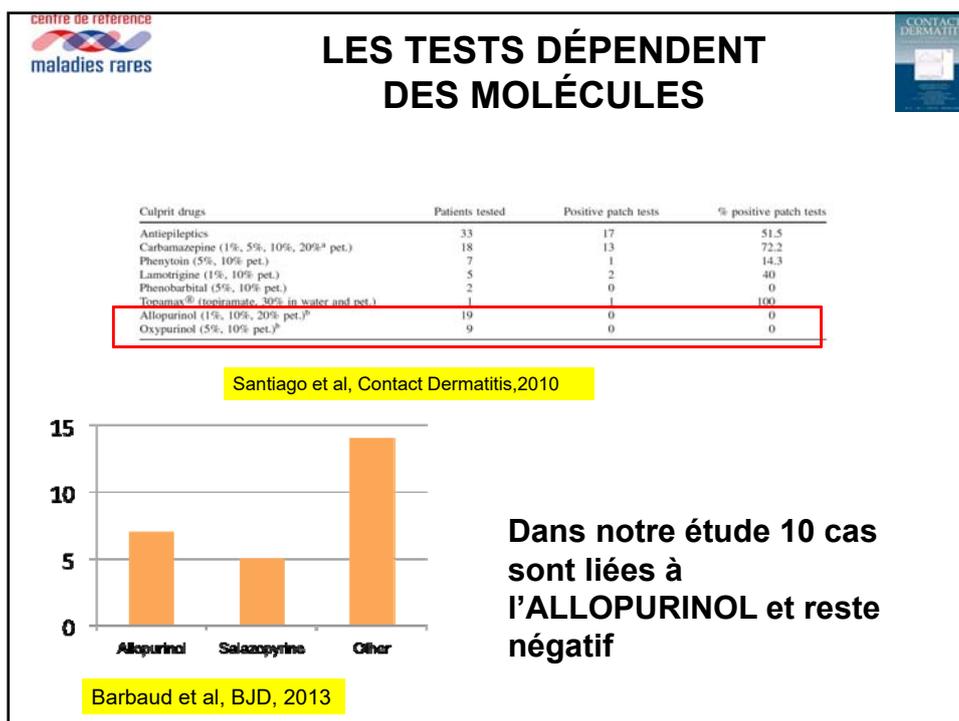
Lin et al. JEADV 2012

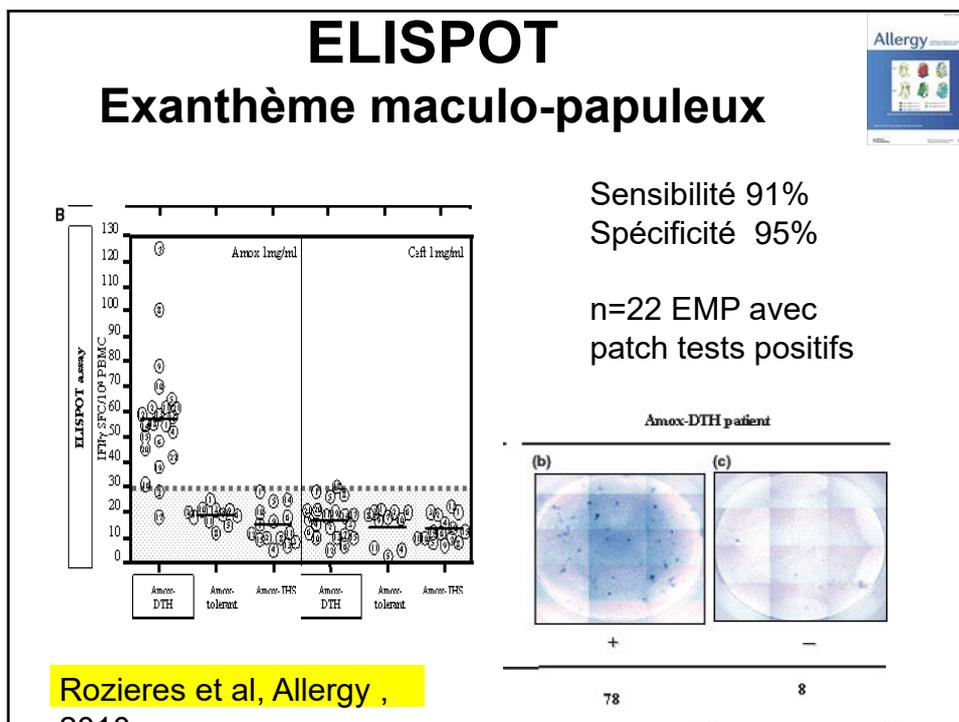
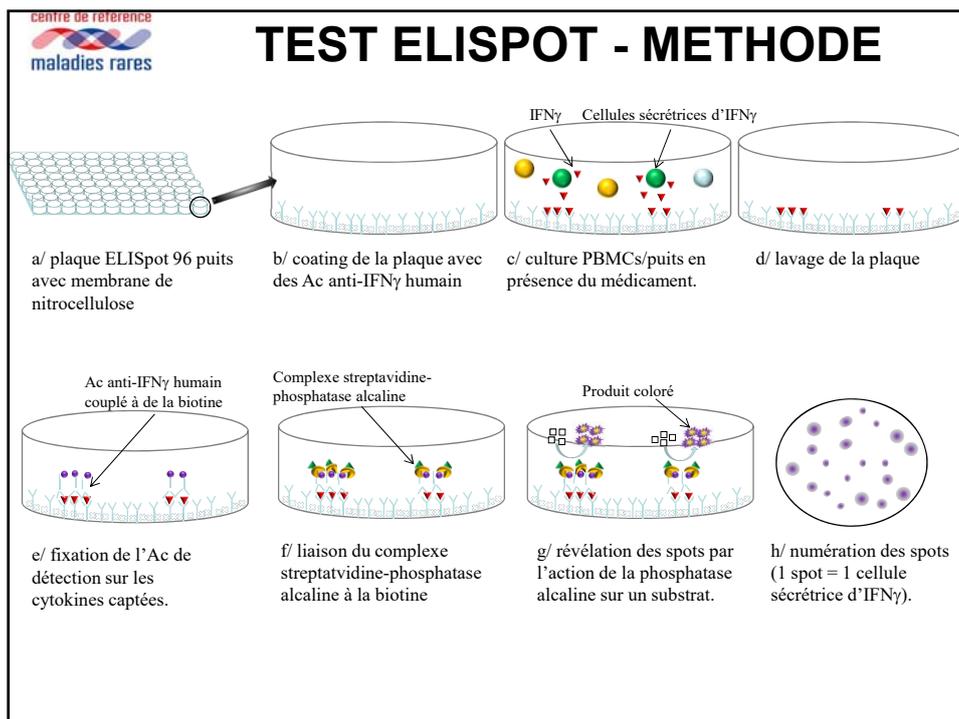
Case no.	Interval between resolution and patch test	CBZ 10%	CBZ 30%	OXC 10%	OXC 30%	CBZ-E 10%	CBZ-E 30%	PHT 10%	PHT 30%	LTG 10%	LTG 30%
1	17 months	++	++	-	-	+	+	+	+	-	-
2	17 months	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-
3	7 months	+	++	-	-	+	++	-	-	-	-
4	4 weeks/13 months	-	?+	-	-	-	-	-	-	-	-
5	5 weeks	?+	+	-	-	NA	NA	-	-	-	-
6	4 months	++	++	+	+	+	+	+	+	-	-
7*	2 months	-	+	-	-	NA	NA	-	-	-	-
8	1 month	+	+	-	-	NA	NA	+	+	-	-
9*	1 month	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
10	6 months	?+	?+	?+	?+	-	-	+	+	-	-
11	1 month	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12	1 month	?+	?+	-	-	-	-	-	-	-	-
13	6 weeks	+	+	-	?+	+	+	-	-	+	+
14	1 month	?+	?+	-	-	-	-	-	-	-	-
15	1 month	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	1 month	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Positive reaction (+ or ++)		50% (8/16)	62.5% (10/16)	18.8% (3/16)	18.8% (3/16)	53.8% (7/13)	48.2% (8/13)	37.5% (8/16)	37.5% (8/16)	12.5% (2/16)	12.5% (2/16)



- 62.5 % de positivité dans les SJS TEN
- Positivité plus franche si dilué dans vaseline à 30%
- Réaction croisée fréquente 12-53%% des cas
- HLA et structure chimique comme explication de la positivité des PT(13/16)
- Pas de récurrence pendant PT

JEADV





Acta Derm Venereol 2013; 93: 66–69

CLINICAL REPORT

The Potential of Using Enzyme-linked Immunospot to Diagnose Cephalosporin-induced Maculopapular Exanthems

Boonthorn TANVARASETHEE, Supranee BURANAPRADITKUN and Jettanong KLAEWSONGKRAM

Clinical characteristics	ELISPOT		p
	Positive (n=10)	Negative (n=15)	
Gender, M/F, n	4/6	7/8	NS
Age, years, mean ± SD	59.5 ± 5.1	53.6 ± 4.5	NS
Underlying diseases, allergic/malignancy/others, n	1/2/7	3/6/6	NS
Naranjo ADR, probable/definite, n	8/2	14/1	NS
Time from last exposure, weeks, mean ± SD	70.9 ± 19.5	96.3 ± 17.6	NS
Recent/remote allergy, n	8/2	6/9	0.04
Time to notice rash after drugs used, h, mean ± SD	180.6 ± 49.5	48.9 ± 8.4	0.00

NS: not significant; ADR: adverse drug reaction; SD: standard deviation.

Parameter	Recent allergy (n=14)	Remote allergy (n=11)	All patients (n=25)
Skin test	14.3	0.0	8.0
IFN-γ	35.7	9.1	24.0
IL-5	35.7	9.1	24.0
Total	57.1	18.2	40.0

Les ELISPOTS sont utiles pour le diagnostic des toxidermies mais la combinaison des cytokines détectées optimisent les tests

Recovered Patients with Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Maintain Long-Lived IFN-γ and sIFN-γ Memory Response

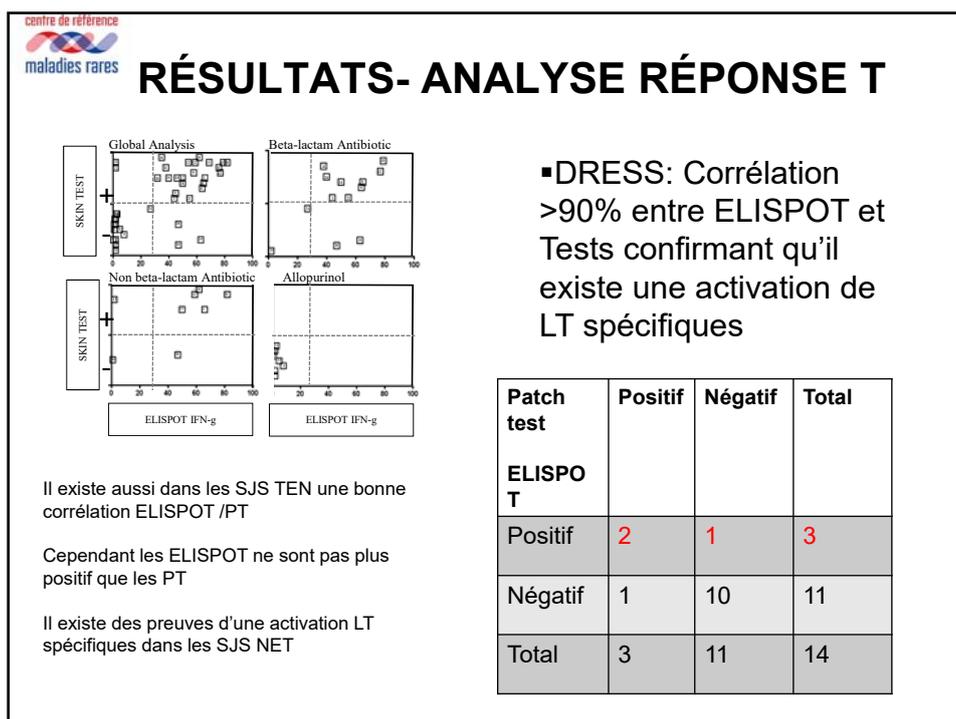
Table 1. Patient Characteristics

Patient	Age/gender	Causal drugs	Irrelevant drug	Disease	LTT	Intervals*
1	32 years/f	CFZ (50 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	TEN	+	3 years
2	37 years/f	NMS (7 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	TEN	+	2 years
3	57 years/f	AMX (40 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	SJS	+	1 year
4	80 years/m	PNC (40 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	TEN	+	1 year
5	64 years/m	NMS (7 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	SJS	+	1 year
5	3 years/m	APAP (50 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	TEN	+	1 year
6	77 years/m	AP (50 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	TEN	+	3 month
7	26 years/m	AMX (40 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	SJS	+	2 months
8	15 years/f	HCO (40 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	TEN	+	1 month
9	48 years/f	CBZ (25 ug/ml)	AMX (40 ug/ml)	MPE	+	2 years
10	46 years/m	APAP (50 ug/ml)	CFZ (50 ug/ml)	MPE	+	1.5 years
11	21 years/f	AMX (40 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	MPE	+	1 year
12	45 years/m	PNC (40 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	MPE	+	1 year
13	34 years/f	CBZ (25 ug/ml)	AMX (40 ug/ml)	MPE	+	3 months
14	14 years/f	CFZ (50 ug/ml)	NMS (7 ug/ml)	MPE	+	1 month

N=8 SJS TEN
N= 6MPE

Mais incubés 10 jours
Sensibilisation active?
Efficace dans ces cas

Fu et al , PLOS one ,



centre de référence
maladies rares

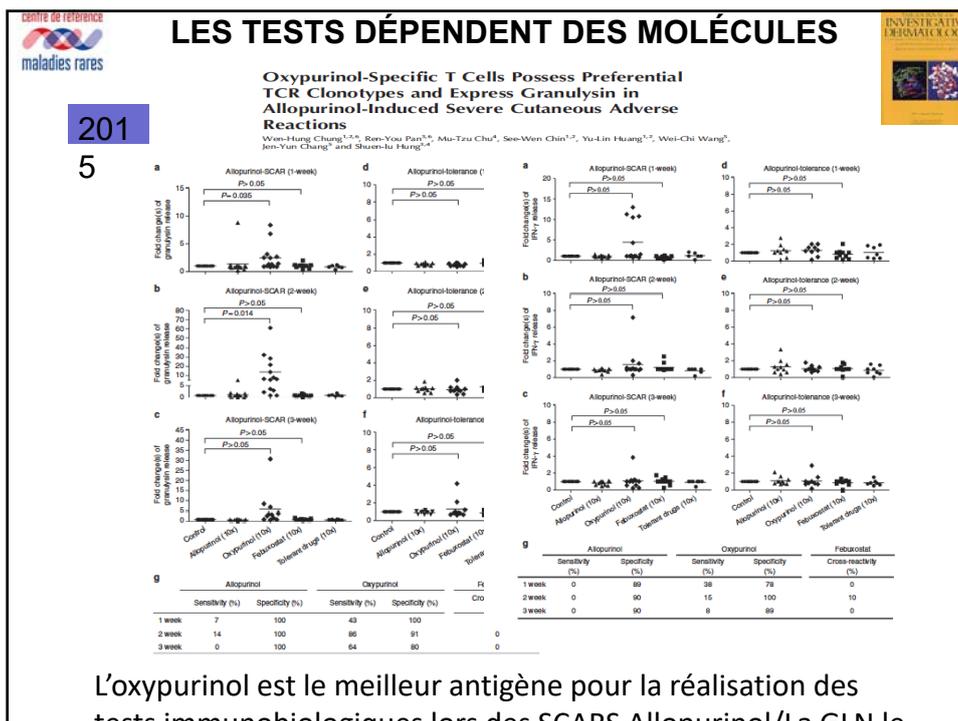
TESTS IMMUNOBIOLOGIQUES

- Sensibilité 52% Spécificité 100%
 - 19 patients Elispot IFN g
- 16 patients avec ELISPOT IFN g modifiés
 - 13/16 Positifs
 - Mais technique difficile en routine
 - Nécessité homogénéisation des pratiques

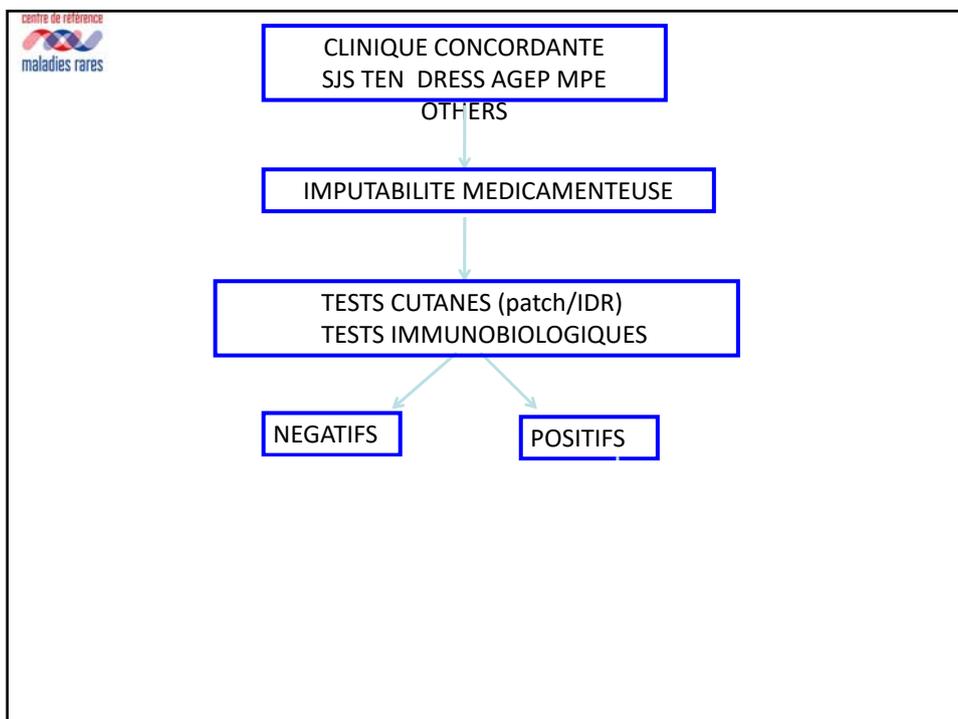
[Srisuttiyakom C, BJD ,2016](#)
[Philips EJ et al, JACIP, 2017](#)
[Kato K, J Derm Sci, 2017](#)

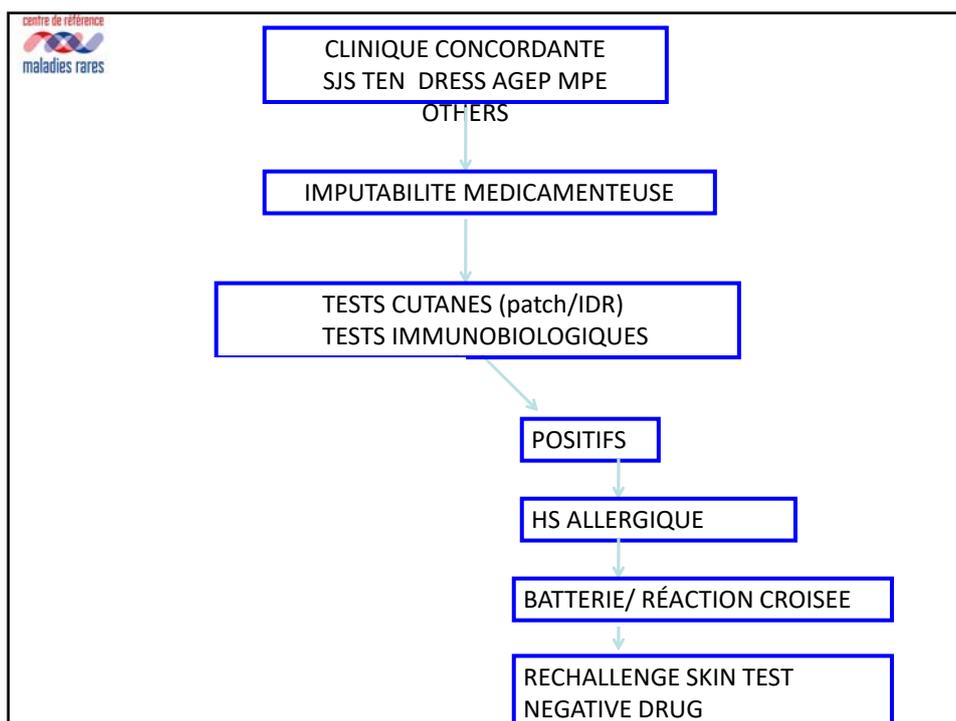






L'oxypurinol est le meilleur antigène pour la réalisation des tests immunobiologiques lors des SCARS Allopurinol/la GLN le



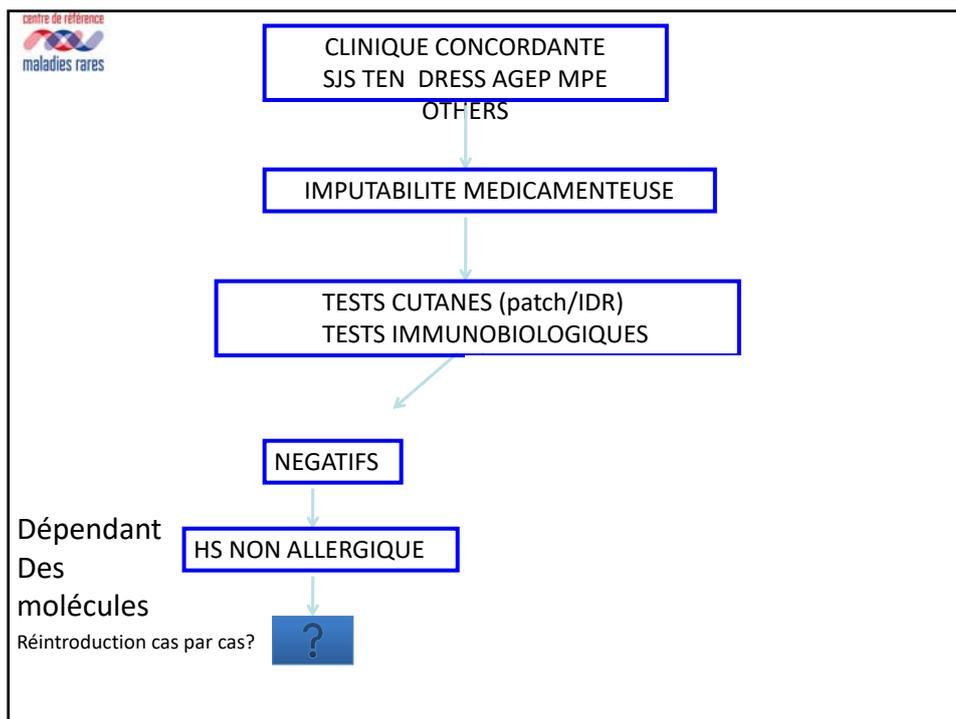


centre de référence
maladies rares

RÉSULTATS-TEST DE RÉINTRODUCTION

Maladie/test cutané	Positif	Réintroduction molécule même famille avec tests négatifs	Récidive
SJS TEN	7	7	0
DRESS	42	42	0
AGEP	6	6	0
FDE	2	2	0
DIGAL	1	1	0
MPE severe	8	8	0

La réintroduction de médicaments de la même famille avec des tests négatifs semble possible dans les toxidermies sévères

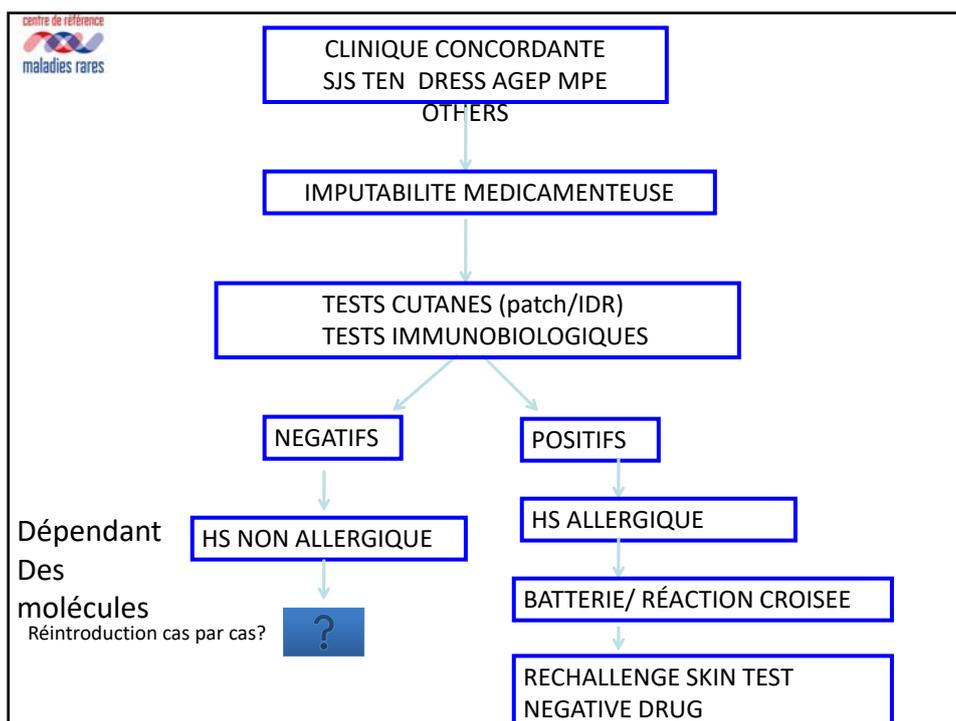


centre de référence
maladies rares

RÉSULTATS-TEST DE RÉINTRODUCTION

Maladie/test cutané	Négatif	Réintroduction Molécule Imputable	Récidive
SJS TEN	19	0	0
DRESS	31	4	4
AGEP	4	0	0
FDE	5	0	0
DIGAL	4	0	0
MPE sévère	5	0	0

La réintroduction de médicaments avec tests cutanés négatifs n'est pas recommandée dans les DRESS



Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients

D. Picard,^{1,2} M. Vellar,¹ B. Janela,³ A. Roussel,¹ P. Joly,^{1,2} P. Musette^{1,2,*}

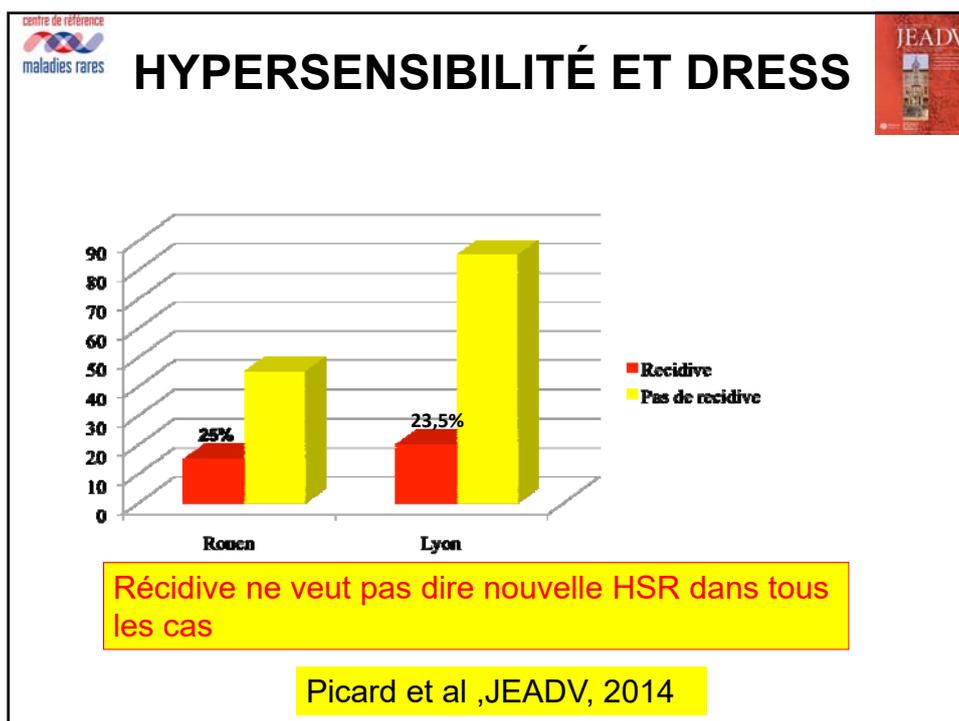
Table 1 Characteristics of patients with history of multiple drug-induced reactions including DRESS

Patient #	Past history of drug allergy	DRESS culprit drugs	Type of initial DRESS eruption	Type of recurrence	Time after initial hypersensitivity reaction	Medication involved/delay after intake	Clinical/biological manifestations
1		Minoocycline	Erythroderma	ED MPE	M15 M19	Acetaminophen/D7 Acetaminophen/D3	Eosinophilia 1G/L
2		Oxcarbapenem	Erythroderma and purpura	MPE	M24	Aminopenicillin/D2	
3		Salazopyrine	Exfoliative dermatitis	MPE	M47	Aminopenicillin/D4	
4		Vancomycine	Erythroderma	Erythroderma	M8	Amitriptyline/D90	
5		Allopurinol/Ceftriaxone/ Lercanidipine/Glicazide/	Maculopapular Rash	MPE ED and urticarial dermatitis	D15 M5	Tygeocline/D3 corticosteroid tapering	Eosinophilia 1.5G/L
6	Penicillin	Cefotaxim	Maculopapular Rash	Flare up with facial oedema and worsening skin eruption	D2 D3	Vancomycin/D2 Ticlopidine/D1	
8		Acetaminophen	Erythroderma with pustules	Facial oedema and MPE Erythroderma	D33 D36	Penicillin M + Gentamycin/D3 Pristhramycin/D1	Eosinophilia 1.5G/L
9	Penicillin	Allopurinol	Erythroderma, blisters	Erythroderma Pustular erythroderma	D23 D37 D80	Ticardine/D2 Vancomycin/D15 Vancomycin/D6	Eosinophilia 4G/L RF/Eosinophilia 1.5G/L
10		Rifamcin	Exfoliative dermatitis	MPE MPE MPE	D65 D100 D175	Rifamicin/D2 Claythromycin/D1	
11		Minoocycline	Erythroderma with pustules	Pustular rash	D240	Fluoxetine/D72 and Ibuprofen/D3	Eosinophilia 0.9G/L
12		Vancomycin	Erythroderma	Facial and troncular rash	D90	Aminopenicillin/D3	
13		Amoxicillin/Telmisartan	Erythroderma	MPE	D184	Indapamide/D10	
14	Penicillin + contrast media	Vancomycin	Exfoliative dermatitis	Erythroderma	M49	Vancomycin/D3	RF/Eosinophilia 1.5G/L
15		Inatinib + Allopurinol	Maculopapular rash	MPE	D77	Inatinib/D1	Eosinophilia 4G/L

DRESS, Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; ED, eczematous dermatitis; MPE, maculopapular exanthema; RF, renal failure.

Le DRESS est associé à un risque de récurrence de type MINI DRESS avec des molécules différentes de la molécule causale





centre de référence
maladies rares

DRESS ET RISQUE DE RÉCIDIVE

- Notre étude est la première relatant un risque de récurrence généralisée au cours des tests cutanés dans les DRESS
- Les molécules responsables étaient
 - les bêta-lactamines dans 7/9 cas
 - Rôle des contacts antérieurs avec sensibilité accrue car dans 5 cas /9 survenue DRESS dans les 48h après la prise chez des patients aux ATCD de rash sous Amoxicilline

Conclusion

- Il existe une bonne valeur des tests cutanés dans les toxidermies érythémateuses (DRESS-PEAG-TE)
- Moins bonne dans les toxidermies bulleuses
- Il existe un risque de récurrence non grave dans les DRESS qui doit être pris en compte
- La valeur prédictive positive des tests semble bonne
- La valeur négative reste inconnue à ce jour
- Les tests Immunobiologiques peuvent être utiles
- Une réintroduction de molécule semble faisable dans les cas de maladie avec tests cutanés positifs et avec une molécule de la même famille avec tests négatifs
- Le rapport bénéfice risque doit toujours être très positif pour le patient (médicaments nécessaires ou vitaux)