



Toxidermies graves

Nicolas de Prost

Médecine Intensive Réanimation, Hôpital Henri
Mondor

Centre National de Référence des Dermatoses
Bulleuses Toxiques (Toxibul)



Liens d'intérêt

- *Subventions de recherche:* French Ministry of Health, ESICM, Agence Nationale pour la Recherche
- *Honoraires de consultant:* AstraZeneca
- *Honoraires pour conférences, présentations:* Moderna
- *Soutien pour participation à des réunions:* Asten Santé

Spectre clinique des SCARs



Médicament
Ex: allopurinol



EMP



PEAG



DRESS



SJS/TEN



Sévérité

THE GLOBAL EPIDEMIOLOGY OF SEVERE CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

COMMON OFFENDERS

Allopurinol (highest single offending agent in Europe, China and USA) · Aromatic anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine and phenobarbital) · Anti-infectives (co-trimoxazole, quinolones and cephalosporins) · Sulphonamides · Oxycam NSAIDs

HLA allele frequency: **HLA-B*57:01** (abacavir) · **HLA B*58:01** (allopurinol) · **HLA B*15:02** (carbamazepine)

USA

SJS 7/million TEN 1.8/million
 SSLR 0.02% per course of cefaclor
 DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses
 5-10% · 1-4% · <1%
 HIV population 1-2/1000 SCAR
 Common offenders and Antiretroviral SCAR e.g. abacavir
 New anticancer drugs e.g. BRAF inhibitors

EUROPE

Largest datasets available (EuroSCAR, RegiSCAR)
 SJS 1.2-6/million TEN 0.4-1.2/million
 DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses
 AGEP 0.35-1/million
 5-10% · 1-4% · <1%
 Majority common offenders

INDIA

SJS/TEN > DRESS 0-9/100000
 11-20%* · 11-20% · 5-10%

CHINA

SJS 6/million TEN 2/million
 DRESS 1/million
 <1% · 11-20% · 5-10%
 Major common offenders

SOUTH AMERICA

Brazilian study reflects common offenders
 DRESS more common than SJS
 5-10% · 1-4% · <1%

AFRICA

Very limited prevalence data
 <1% · 5-10% · <1%
 Major disease burdens HIV and TB
 HIV SCAR 2/1000
 Common offenders anti-tuberculous agents, nevirapine and sulfonamide antibiotics

THAILAND / MALAYSIA

SJS/TEN > DRESS
 5-10%* · 11-20% · 11-20%

* High prevalence of HLA-B*57:01 refers to Northern Thailand and Northern India only with intermediate percentages or <1% prevalence reported in other regions.

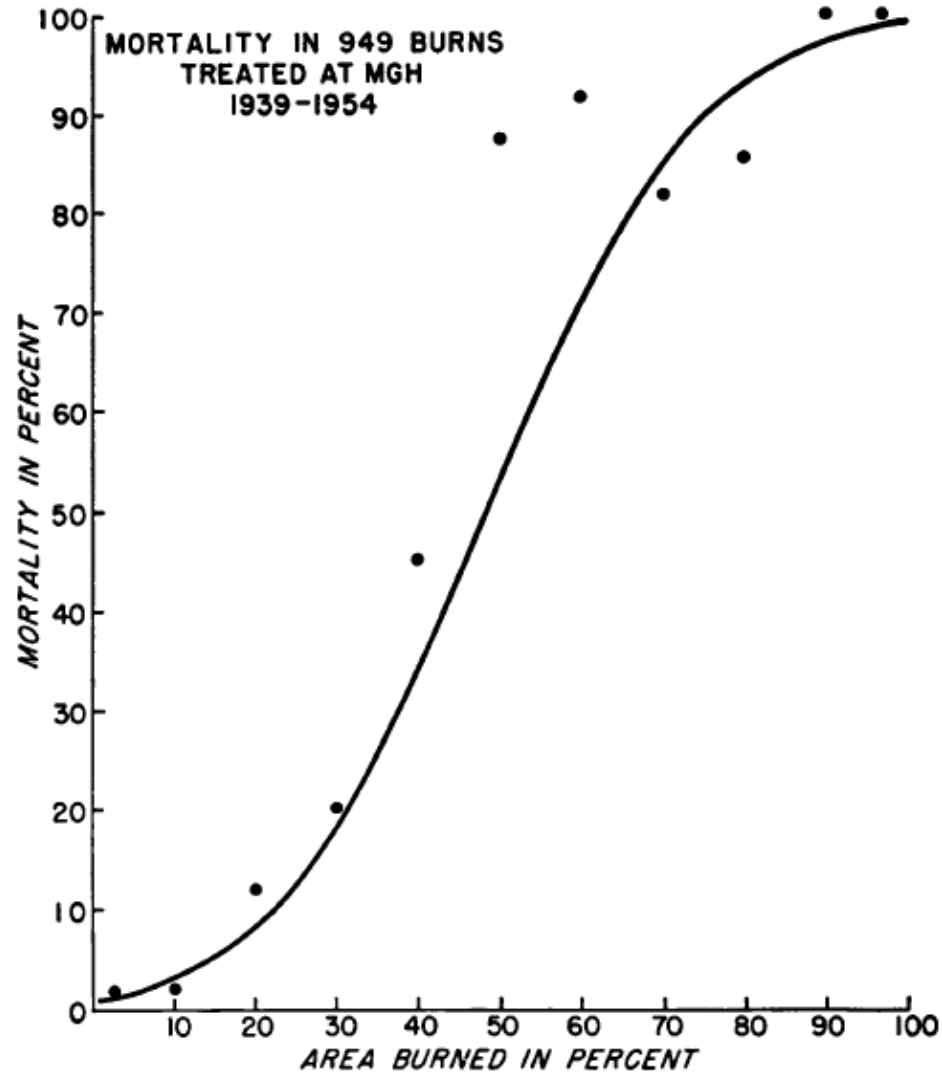
Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- Autres toxidermies sévères:
 - DRESS
 - PEAG

Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- Autres toxidermies sévères:
 - DRESS
 - PEAG

Défaillance cutanée aiguë: la 7^{ème} défaillance



Mortality of Burns at the Massachusetts General Hospital,
1939-1954 *

BENJAMIN A. BARNES, M.D.**

Défaillance cutanée aiguë: conséquences physiologiques

- **Hémodynamiques:**
 - ↗ débit sanguin cutané: de 0,5-1 L/min à 5 (37°C) à 10 L/min (38,5°C)
 - ↗ débit cardiaque (> 10 L/min)
- **Troubles hydro-électrolytiques:**
 - ↗ pertes insensibles (N~400 mL/j): pour 50% SC atteinte~3-4 L/j
 - Pertes cutanées de Na⁺, K⁺, Cl⁻
 - Hypophosphorémie
- **Infections:**
 - Fonction barrière altérée
 - Immunodépression: lymphopénie/neutropénie
- **Thermorégulation altérée et hypermétabolisme secondaire:**
 - Fièvre fréquente: production IL-1/kératinocytes
 - Perte de chaleur par radiation et convection (0,6 Kcal/mL)

Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- Autres toxidermies sévères:
 - DRESS
 - PEAG

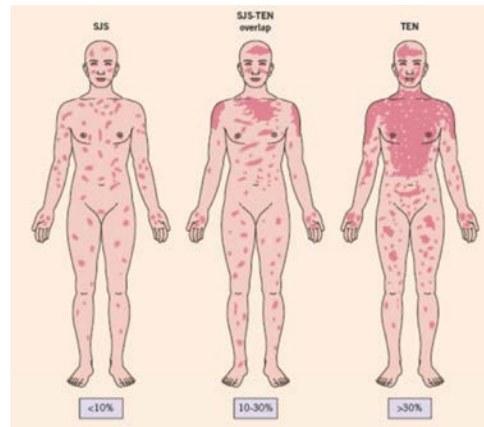
Nécrolyse épidermique

Présentation générale

- **Graves et rare:** 2-6 cas/10⁶hab/an
- **Etiologie:**
 - **médicamenteuse ≥ 70% cas**
 - Infectieuse? Mycoplasme...
- 7- 21 jours après médicament
- **10 médicaments « haut risque »:**
 - 50% des causes
 - Anti-épileptiques aromatiques (carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne)
 - Lamotrigine
 - Allopurinon
 - Sulfamides anti-bactériens (cotrimoxazole)
 - Névirapine,
 - AINS (oxicams)

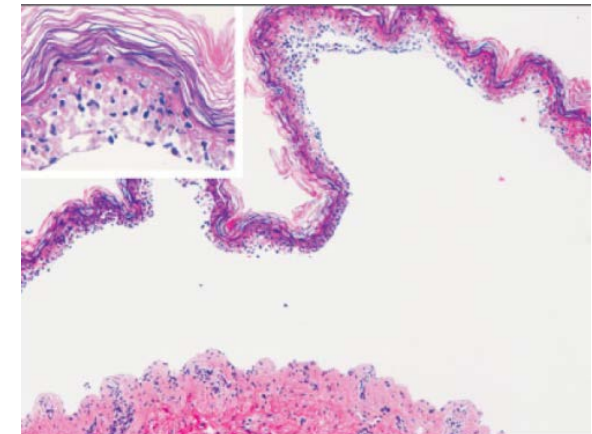
Sévérité

- **Pourcentage de surface décollée:**
 - SJS: <10%,
 - Syndrome de chevauchement: 10-30%
 - Syndrome de Lyell /Nécrolyse épidermique toxique (NET): >30%



Physiopathologie

- **Réaction immune cytotoxique à médiation cellulaire dirigée contre les kératinocytes**
- **Histologie**
 - **Nécrose épidermique**
 - Infiltrat mononucléé dermique modéré
 - IFD négative



Aspects cliniques

- Syndrome pseudo-grippal: fièvre, céphalées, rhinite
- **Signes d'atteinte muqueuse pouvant précéder l'atteinte cutanée:**
 - Odynophagie
 - Douleurs génitales
 - Brûlures oculaires
- **Eruption maculo-papuleuse érythémateuse puis bulleuse:**
 - Lésions initialement localisées au tronc + racine membres
 - 2airement confluentes
 - Nikolski+
- Atteinte muqueuse dans 90% des cas
- Réépidermisation en ~3 semaines
- **Séquelles:**
 - Macules hypo ou hyperpigmentées
 - Dystrophies unguéales
 - Oculaires, vaginales



- Femme 56 ans
- Sarcome
- Introduction ttt par Tarcéva
- A J10: éruption tronc, membres, visage, paumes, plantes
- J14: Nikolski > 0, **SCD=10%** => transfert Mondor
- J15: **SCD=50%**
- J17: **SCD=70%**
- J18:
 - **SCD=100%**
 - Choc + détresse respiratoire aiguë => transfert en réanimation et décès en < 24h avec SDM
- Hémocultures plurimicrobiennes



Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- **Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:**
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- **Autres toxidermies sévères:**
 - DRESS
 - PEAG

Principes de prise en charge:

• A faire

- **Arrêter le médicament coupable**
- **Soins de support:** traiter / prévenir:
 - Troubles métaboliques
 - Déshydratation
 - Infections
 - Hypothermie
 - Dénutrition
- **Soins locaux** par une équipe entraînée
 - Prévention des *infections*
 - Prévention des *séquelles muqueuses*

• A ne pas faire

- *Débrider* la peau de façon agressive
- Administrer des **corticoïdes**
- Administrer *systématiquement* des antibiotiques
- Retarder la nutrition ou privilégier la nutrition parentérale

Aucun traitement spécifique n'a prouvé son efficacité

Struck, *Intensive Care Med* 2009
Majumdar, *Cochrane Database Syst Rev*, 2002
Ingen-Housz-Oro, *Orphanet J Rare Dis*, 2018

Objectifs des soins infirmiers au cours des formes graves de SJS/NET

- Prévenir l'hypothermie
- Prévenir et dépister les infections:
 - Cartes bactériennes cutanées
 - Toilette à la Chlorhexidine
 - Abords vasculaires
- Soins spécifiques du patient sous ventilation mécanique
- Prévenir les séquelles muqueuses
- Assurer le confort du patient

Prévention et traitement des infections: *soins locaux*

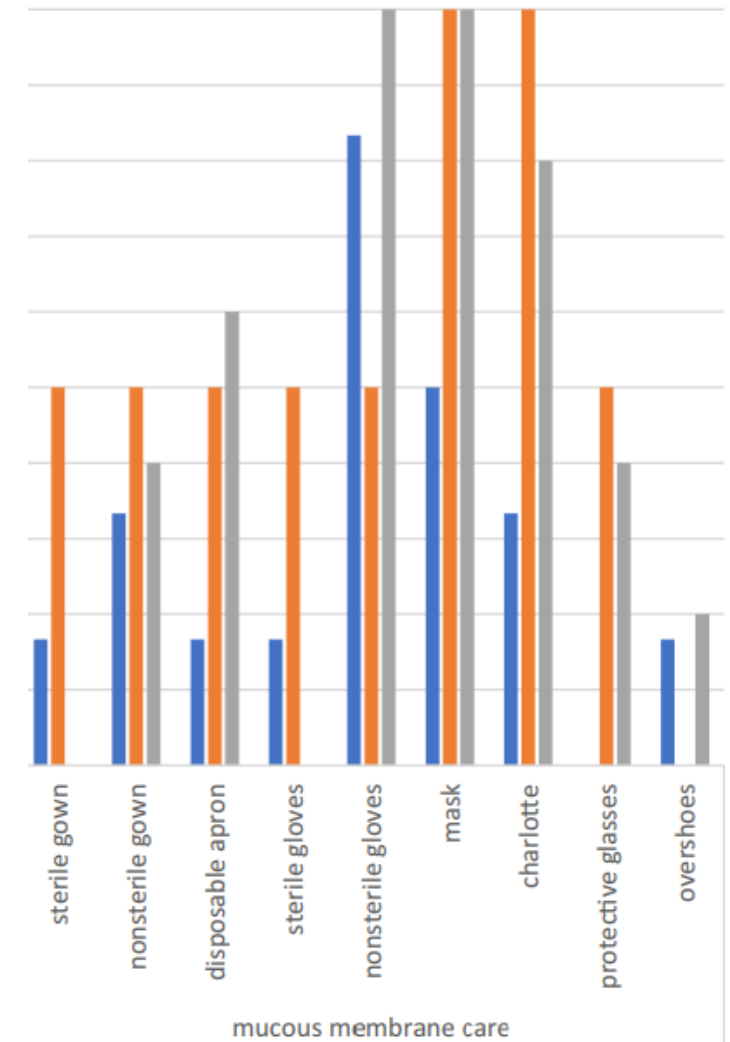
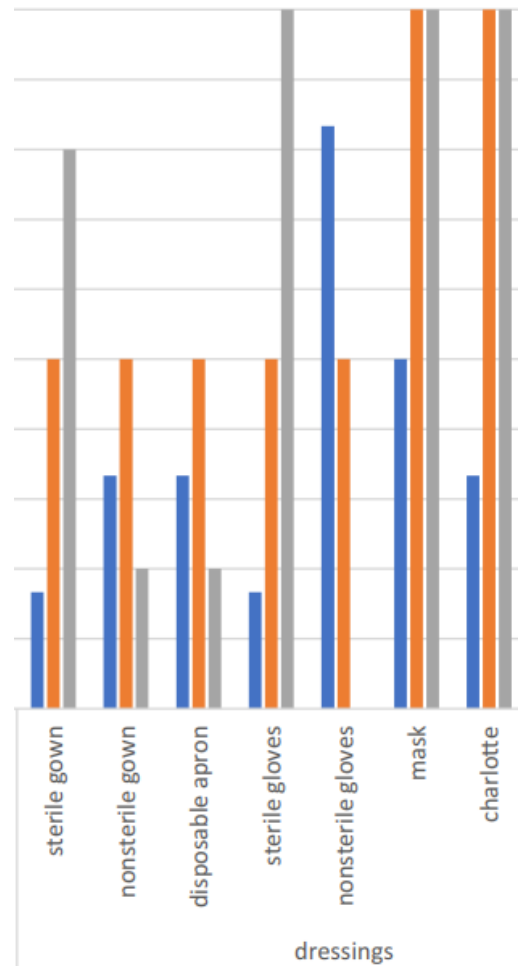
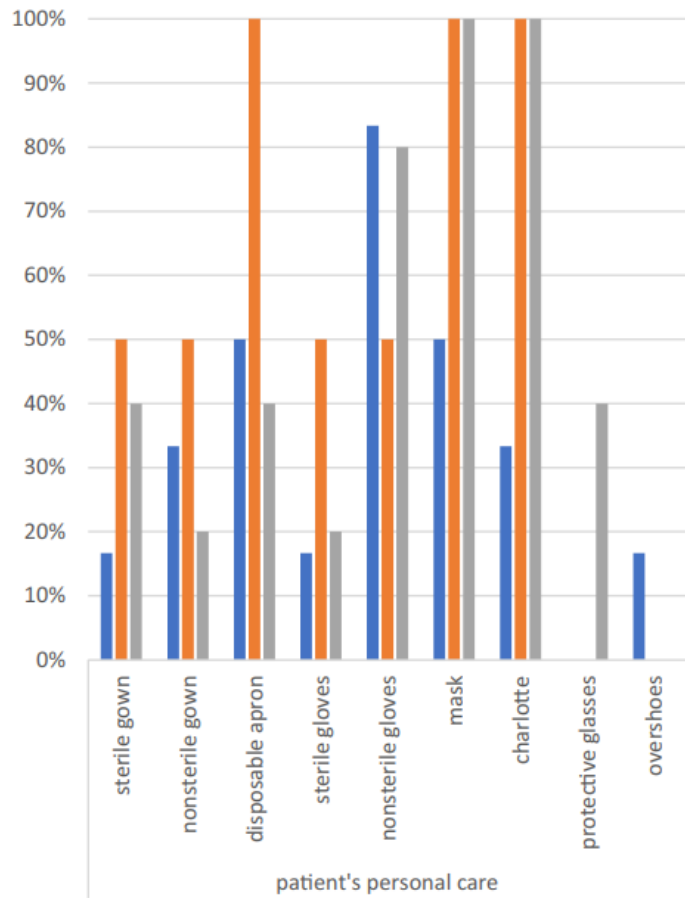
- ***Isolement protecteur***
- La ***toilette au savon doux*** est réalisée une fois par 24 heures
- Les ***soins à la Chlorhexidine*** une fois / 24 heures (solution à 0,05% préparée à chaque soin et pulvérisée sur la peau)
- ***Laisser la peau décollée en place*** (pansement idéal)
- Percer les phlyctènes à l'aide d'un bistouri et laisser le toit de la phlyctène en place



Prévention et traitement des infections: *soins locaux*

Carrying out local care for epidermal necrolysis: survey of practices

■ dermatology departments ■ intensive care units ■ burn centres



Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- **Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:**
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - **Complications infectieuses**
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- **Autres toxidermies sévères:**
 - DRESS
 - PEAG

Causes de mortalité au cours du SJS/TEN

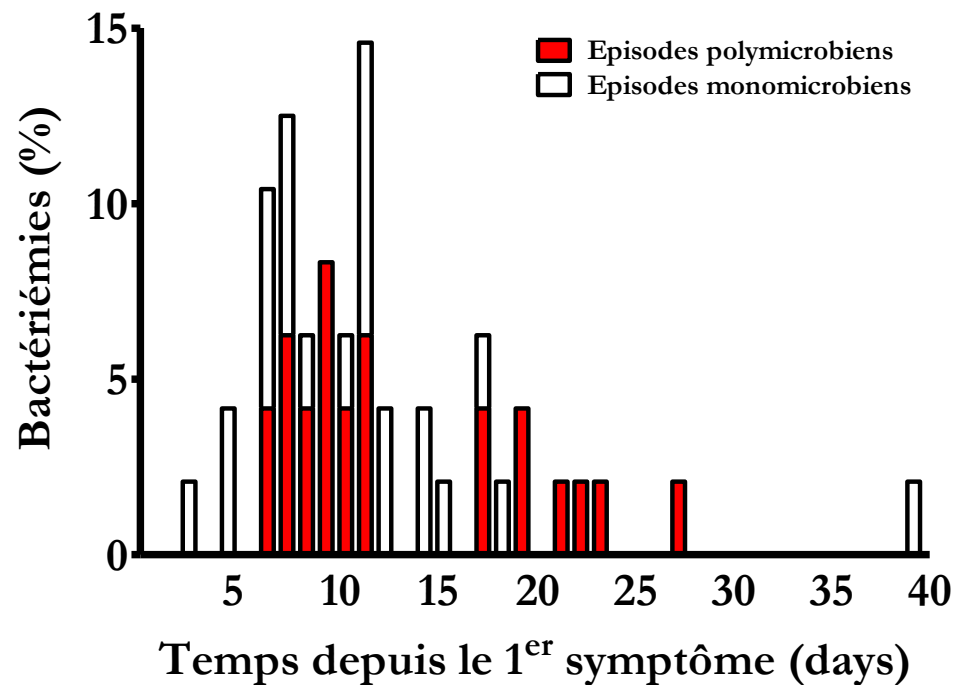
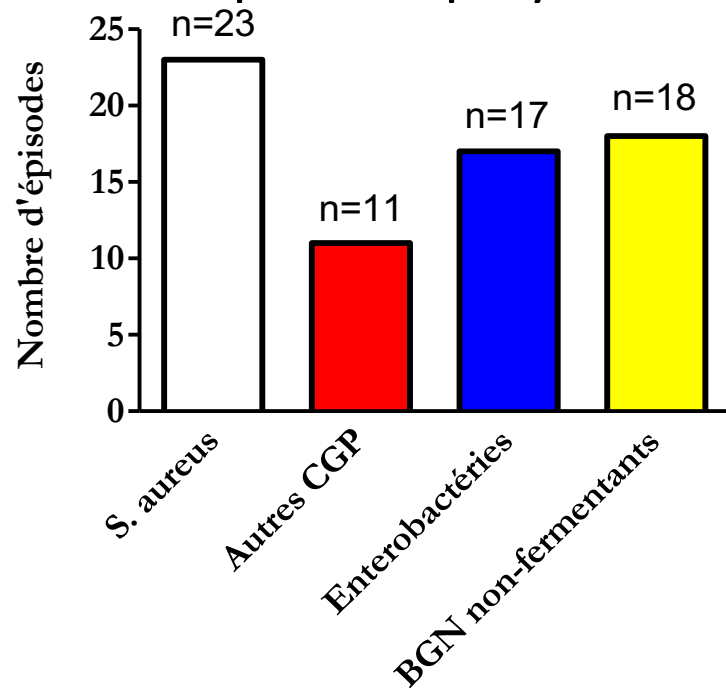
- Série « historique »: 87 patients avec SDC=39%
- Causes de mortalité (n=20):
 - Infection (n=10): *S. aureus* et *P. aeruginosa* +++
 - Hémorragie digestive (n=2)
 - Embolie pulmonaire (n=2)
 - Infarctus du myocarde (n=1)
 - Sigmoidite (n=1)
 - Inconnue (n=4)

Bacteremia in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis

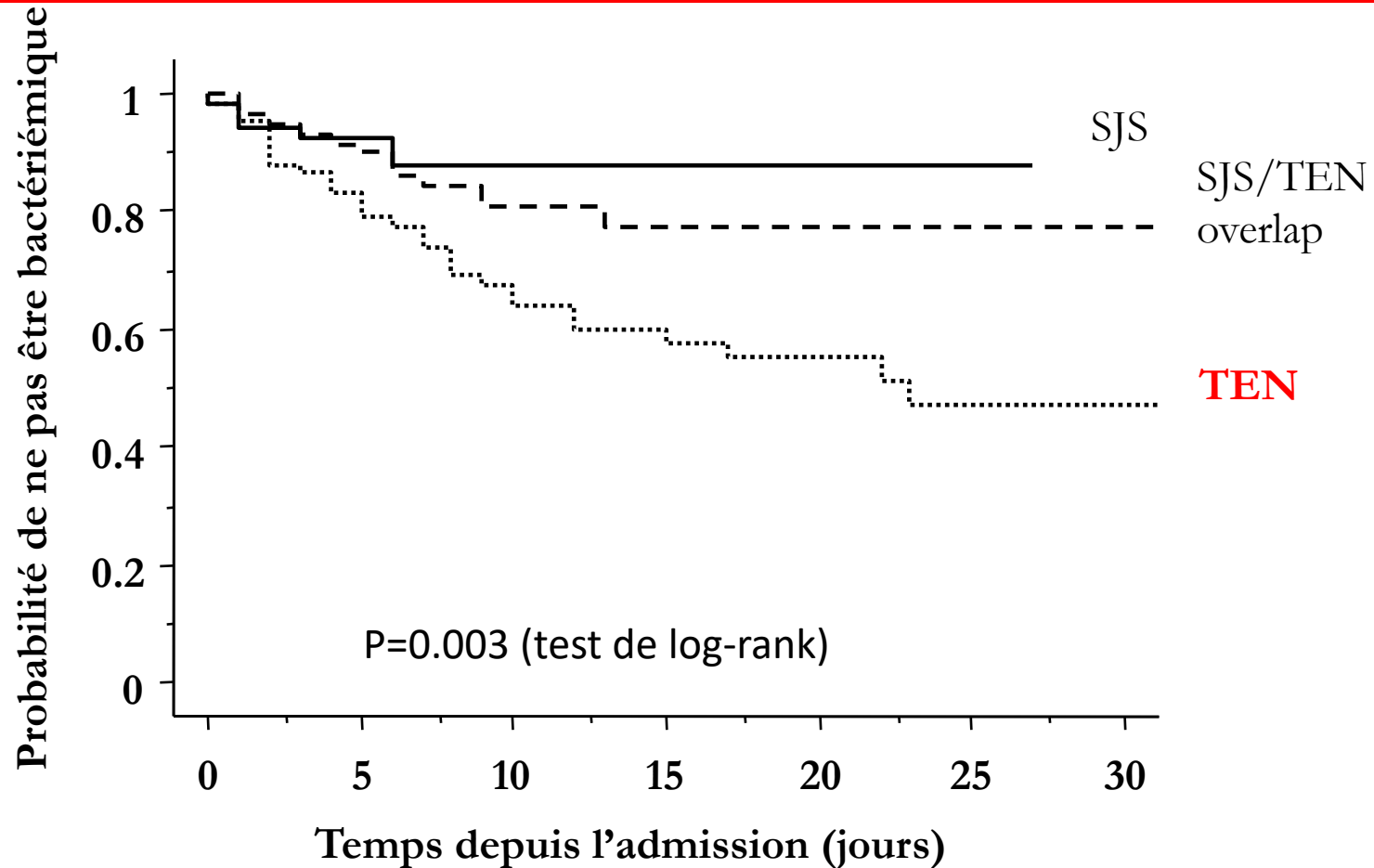
Epidemiology, Risk Factors, and Predictive Value of Skin Cultures

Nicolas de Prost, MD, PhD, Saskia Ingen-Housz-Oro, MD, Tu anh Duong, MD,
Laurence Valeyrie-Allanore, MD, Patrick Legrand, MD, Pierre Wolkenstein, MD, Laurent Brochard, MD,
Christian Brun-Buisson, MD, and Jean-Claude Roujeau, MD

- 48 épisodes chez 48 patients: taux de bactériémie = 15,5/1000 jours patients
- 24 épisodes polymicrobiens



Risque de bactériémie selon la classification définitive



Nombre de patients à risque

SJS	53	20	3	0
SJS/TEN overlap	60	39	11	2
TEN	66	37	17	5

Prévention et traitement des infections: *Cartes bactériennes cutanées*

- Réalisées:
 - à l'entrée systématiquement
 - et généralement deux fois par semaine
- avant le nurse/toilette+++
- Matériel : 9 boîtes de gélose « contact »
- Prélèvement de trois zones différentes paraissant les plus lésées



Traitement des infections au cours du SJS/NET: en pratique

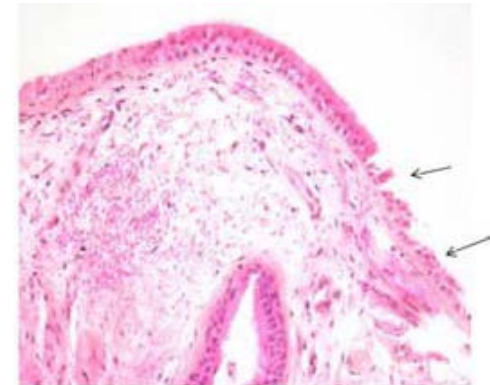
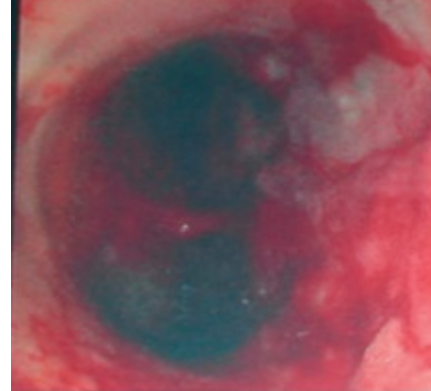
- Une **SCD $\geq 30\%$** est un facteur de risque majeur de *bactériémie*
- L'antibiothérapie probabiliste **doit** couvrir les germes ***présents dans les cultures cutanées*** ET les ***entérobactéries*** (qu'elles soient isolées ou non en culture)

Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- **Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:**
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - **Atteinte respiratoire**
 - Séquelles
- **Autres toxidermies sévères:**
 - DRESS
 - PEAG

Détresse respiratoire aiguë

- ~20% des patients SJS/TEN nécessiteront une ventilation mécanique
- **Mécanismes:**
 - Atteinte bronchique *spécifique*
 - Atélectasie
 - Pneumonie
 - OAP de surcharge et/ou lésionnel



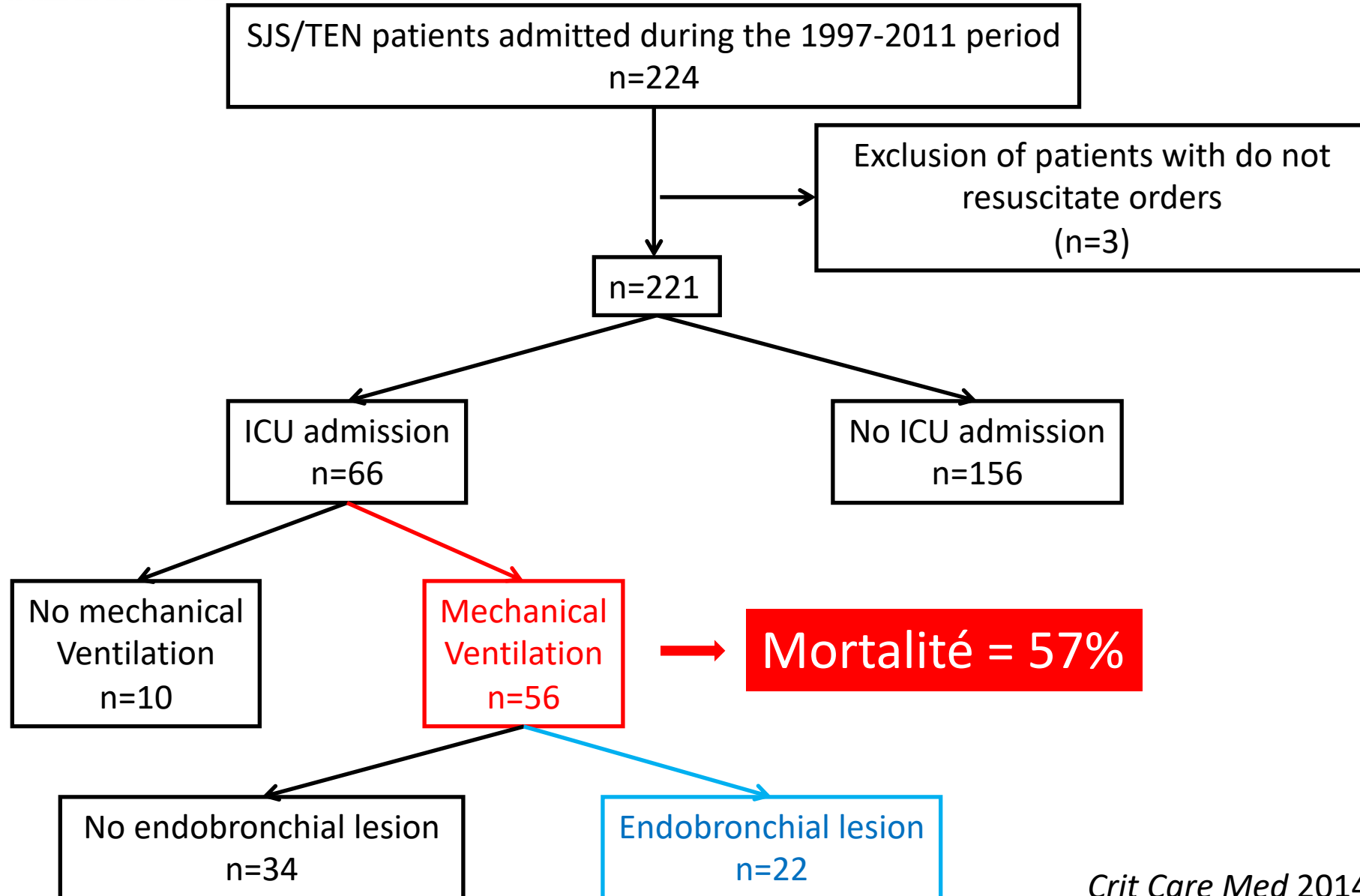
Atteinte bronchique spécifique:

- Hypersécrétion bronchique
- Dyspnée
- Hypoxémie / SDRA
- Atteinte laryngée



Acute Respiratory Failure in Patients With Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical Features and Factors Associated With Mechanical Ventilation

Nicolas de Prost, MD, PhD^{1,2,3}; Armand Mekontso-Dessap, MD, PhD^{1,2,3}; Laurence Valeyrie-Allanore, MD^{2,4}; Jeanne Tran Van Nhieu, MD^{2,5}; Tu-Anh Duong, MD^{2,4}; Olivier Chosidow, MD, PhD^{2,4}; Pierre Wolkenstein, MD, PhD^{2,4}; Christian Brun-Buisson, MD^{1,2}; Bernard Maitre, MD, PhD^{2,6}



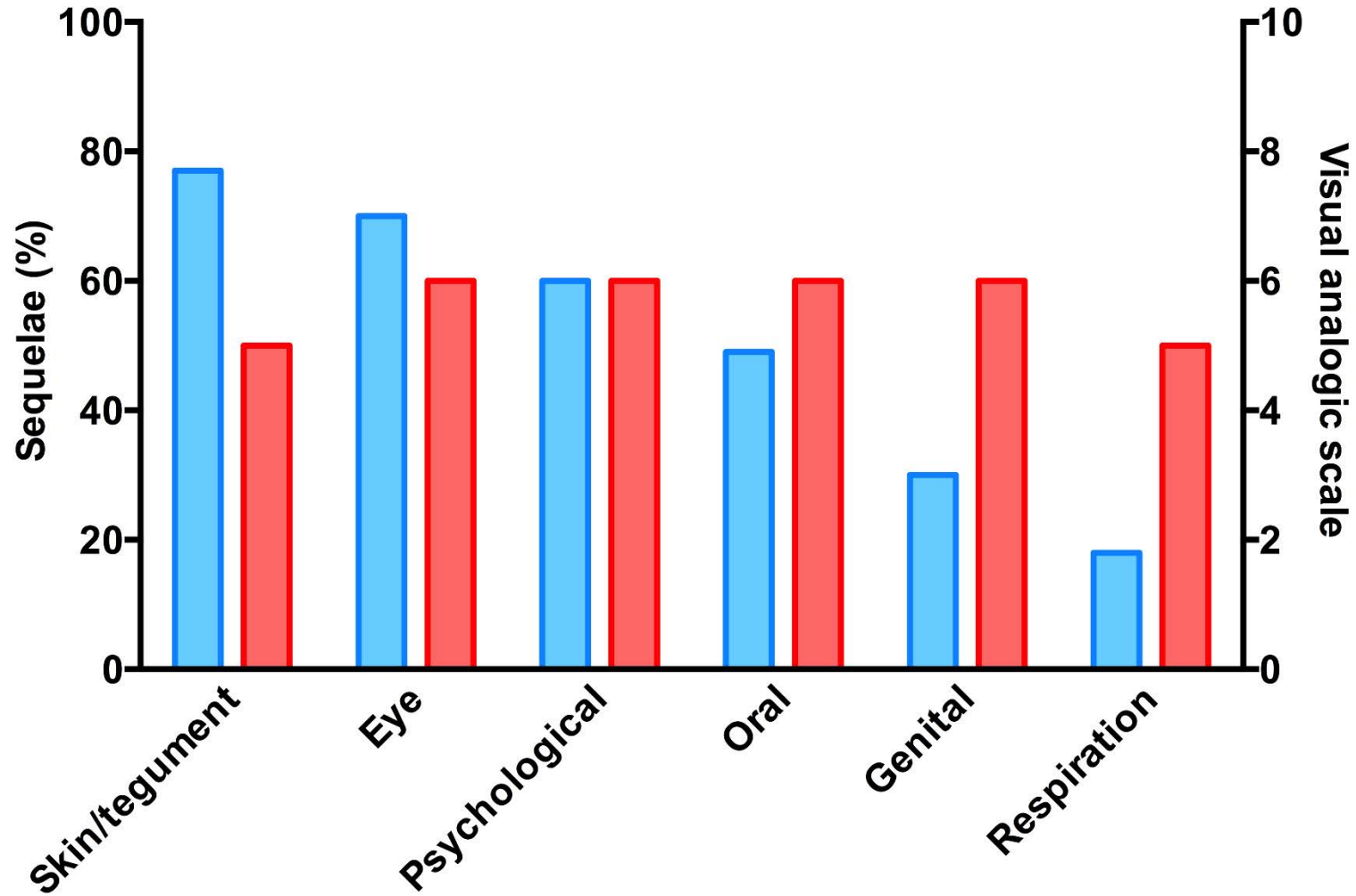
Quand intuber les patients atteints de SJS/TEN?

- **Indications habituelles:**
 - Détresse respiratoire aiguë
 - Choc
 - Coma
 - Douleur non soulagée
- **En présence de signes d'obstruction des voies aériennes?**
 - Incapacité à drainer les sécrétions trachéales
 - Atteinte laryngée
- **Risque d'intubation difficile**

Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- **Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:**
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - **Séquelles**
- **Autres toxidermies sévères:**
 - DRESS
 - PEAG

■ Sequelae (left Y axis)
■ VAS (right Y axis)



Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
 - Séquelles
- **Autres toxidermies sévères:**
 - **DRESS**
 - PEAG

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- Réaction médicamenteuse idiosyncrasique rare et grave
- Débute dans les *2 à 6 semaines* après l'introduction du médicament responsable
- Présentation clinique:
 - altération de l'état général et hyperthermie
 - **Atteinte cutanée :**
 - Pas systématique
 - **Exanthème morbilliforme** (face, haut du tronc, membres supérieurs puis inférieurs) atteignant classiquement plus de 50% de la surface corporelle
 - **Oedème de la face**, infiltration des distalités, lésions purpuriques



Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

- Réaction médicamenteuse idiosyncrasique rare et grave
- Débute dans les 2 à 6 semaines après l'introduction du médicament responsable
- Présentation clinique:
 - altération de l'état général et hyperthermie
 - **Atteinte cutanée :**
 - Pas systématique
 - **Exanthème morbilliforme** (face, haut du tronc, membres supérieurs puis inférieurs) atteignant classiquement plus de 50% de la surface corporelle
 - **Oedème de la face**



Médicament



Défauts de
détoxification

(mutations époxide
hydroxylase/DRESS anti-
épileptiques)

Réaction

Activation



DRESS

Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist?

- **Diagnostic:** association :
 - 1) D'une *éruption cutanée médicamenteuse*
 - 2) D'une *hyperéosinophilie* $> 1500/mm^3$ ou présence de *lymphocytes atypiques*
 - 3) De l'une des *atteintes systémiques* suivantes :
 - adénopathie périphérique de plus de 1 cm de diamètre
 - élévation des transaminases à plus de deux fois la normale,
 - néphrite interstitielle
 - pneumopathie interstitielle
 - atteinte myocardique

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study

S.H. Kardaun,¹ P. Sekula,² L. Valeyrie-Allanore,³ Y. Liss,⁴ C.Y. Chu,⁵ D. Creamer,⁶ A. Sidoroff,⁷ L. Naldi,⁸ M. Mockenhaupt^{4*} and J.C. Roujeau,^{3*} for the RegiSCAR study group

	n = 117		
	Number	Percentage ^a	95% CI
Fever ≥ 38.5 °C	103/114	90	83–95
Lymphadenopathy	61/112	54	45–64
Haematological abnormalities	114/114	100	97–100
Eosinophilia	108/114	95	89–98
grade 2 ($\geq 1500 \mu\text{L}^{-1}$)	92	81	
grade 1 ($700\text{--}1499 \mu\text{L}^{-1}$)	16	14	
Atypical lymphocytes	68/102	67	57–76
Leucocytosis $> 10\,000 \mu\text{L}^{-1}$	99/104	95	89–98
Neutrophilia $> 7000 \mu\text{L}^{-1}$	81/104	78	69–85
Lymphocytosis $> 4000 \mu\text{L}^{-1}$	54/104	52	42–62
Monocytosis $> 1000 \mu\text{L}^{-1}$	47/68	69	57–80
Thrombocytosis	20/107	19	12–27
$> 400\,000 \mu\text{L}^{-1}$			
Thrombocytopenia	7/107	7	3–13
$< 100\,000 \mu\text{L}^{-1}$			
Skin ^b	117/117	100	97–100
Extent of rash $> 50\%$	79/100	79	70–87
Suggestive rash	68/100	68	58–77
Facial oedema	89/117	76	67–83

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 ^c	13/117	11	
Duration DRESS ≥ 15 days	107/109	98	94–100

SHOCK STATE: AN UNRECOGNIZED AND UNDERESTIMATED
PRESENTATION OF DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA
AND SYSTEMIC SYMPTOMS

Antoine Kimmoun,^{*†‡} Elsa Dubois,^{*} Pierre Perez,^{*†}
Annick Barbaud,^{†§} and Bruno Levy^{*†‡}

- Etude rétrospective multicentrique sur 11 années: patients admis en réanimation pour DRESS
- Formes graves: hépatite fulminante ou myocardite
- Tableaux de « SDRA » possibles mais rarement isolés

	N=21
Mortalité, n (%)	10 (47)
Choc, n (%)	16 (76)
VM, n (%)	13 (62)
Défaillance hépatique, n (%)	11 (52)
Insuffisance rénale aiguë, n (%)	18 (86)

DRESS: traitement des formes graves

- Atteinte viscérale ou choc: *corticothérapie systémique*
- Réponse initiale généralement favorable
- Mais risque élevé de rechute, cortico-dépendance et infections bactériennes
- Mécanisme complexe:
 - Rôle des *réactivations virales* (HHV6 et autres Herpes virus)
 - Place d'autres traitements (IgIV, antiviraux)?

Toxidermies sévères

- La défaillance cutanée aiguë
- Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique:
 - Présentation clinique
 - Principes de prise en charge
 - Complications infectieuses
 - Atteinte respiratoire
- **Autres toxidermies sévères:**
 - DRESS
 - PEAG

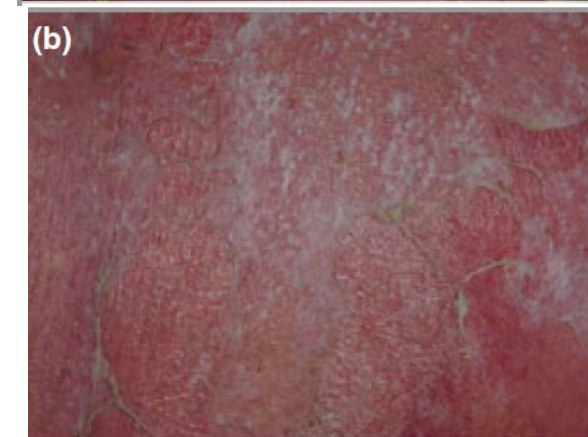
Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients

C. Hotz,¹ L. Valeyrie-Allanore,^{1,2} C. Haddad,¹ S. Bouvresse,¹ N. Ortonne,³ T.A. Duong,¹ S. Ingen-Housz-Oro,¹ J.C. Roujeau,¹ P. Wolkenstein^{1,2} and O. Chosidow^{1,4}

¹Department of Dermatology, Referral Center for Toxic and Autoimmune Blistering Diseases, ²LIC EA 4393 and ³Department of Pathology, Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (APHP), Université – Paris-Est Créteil Val de Marne (UPEC), Henri-Mondor Hospital, 51, avenue du Maréchal de Tassigny, Créteil CEDEX, 94010, France

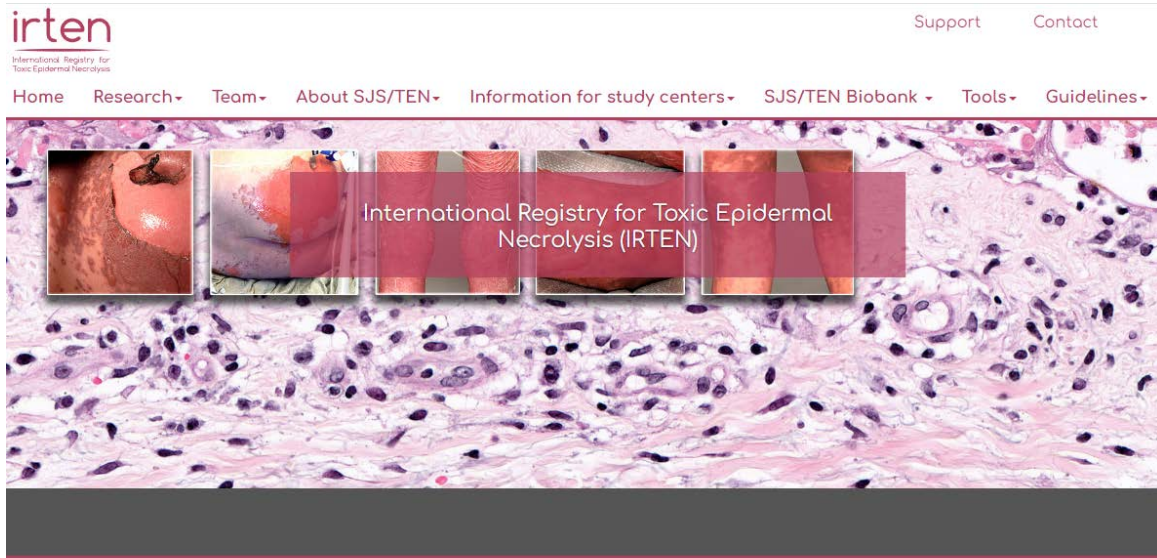
⁴INSERM, Centre d'Investigation Clinique 006, APHP, Créteil, F-94000, France

- Eruption pustuleuse
- Début < 24h après introduction du médicament coupable
- Fièvre, hyperleucocytose
- **ATB++:** β -lactamines, pristinamycine
- Atteinte systémique dans 10% des cas: rein, foie, poumon, choc
- Etude rétrospective sur 10 ans: patients avec PEAG
 - 58 patients inclus
 - 7 patients avec atteinte systémique:
 - Foie (n=6)
 - Rein (n=3)
 - Poumon (n=2): alvéolite neutrophilique documentée (n=1)
 - **Evolution favorable après arrêt du médicament responsable et corticothérapie locale**



Conclusion

- Toxidermies sévères: motif rare d'admission en réanimation
- Le réanimateur doit connaître:
 - **SJS/NET**: transfert en centre de référence
 - **DRESS**: rechercher les atteintes viscérales
- Dans tous les cas, le 1^{er} réflexe est ***l'arrêt du/des médicaments imputables***
- La prise en charge des patients atteints de SJS/NET est ***multidisciplinaire***: IDE, médecins (réanimateur, dermatologue, ophtalmo, ORL...), aides soignants, kinés *et c...*
- ***L'IDE a un rôle central*** dans la prise en charge de ces patients :
 - Technicité des soins, dont la qualité permet de diminuer le risque infectieux et les séquelles à distance
 - Importance d'une prise en charge spécialisée pour l'information patients / familles



Welcome to the International Registry for Toxic Epidermal Necrolysis (IRTEN)

- Remerciements:
 - Aline Alves, Rachida Ouedraogo
 - Pr S. Oro
 - Dr A. Gaillet
 - Centres de compétence Toxibul et réanimations partenaires

