Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

DRESS de l'adulte et de l'enfant

(Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms / syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse)

2024

Centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL

En collaboration avec le FISARD, groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie

Sommaire

1. **Objectifs du PNDS, physiopathologie et définition de la maladie**
2. **Diagnostic et évaluation initiale**
   - 2.1 Objectifs
   - 2.2 Professionnels impliqués
   - 2.3 Diagnostic clinique
     - 2.3.1 Signes généraux et manifestations cutanées
     - 2.3.2 Manifestations viscérales
   - 2.4 Histopathologie
   - 2.5 Bilan paraclinique initial
     - 2.5.1 Bilan de première intention
     - 2.5.2 Bilan orienté par atteinte d'organe
     - 2.5.3 Réactivations virales
   - 2.6 Évaluation de l'imputabilité médicamenteuse
   - 2.7 Diagnostic différentiel
   - 2.8 Classification, évaluation de la gravité
3. **Prise en charge au stade aigu**
   - 3.1 Objectifs
   - 3.2 Professionnels impliqués
   - 3.3 Attitude vis-à-vis des médicaments
   - 3.4 Mesures générales
   - 3.5 Corticothérapie
   - 3.6 Autres traitements
     - 3.6.1 Antiviraux
     - 3.6.2 Immunoglobulines intraveineuses
     - 3.6.3 Anti-IL5/IL5R
     - 3.6.4 Autres
     - 3.6.5 Support psychologique
   - 3.7 Réanimation
   - 3.8 Particularités chez l'enfant
   - 3.9 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation
4. **Suivi, prise en charge des séquelles et tests allergologiques**
   - 4.1 Objectifs
   - 4.2 Professionnels impliqués
   - 4.3 Modalités du suivi
   - 4.4 Prise en charge des rechutes
   - 4.5 Prise en charge des séquelles auto-immunes
   - 4.6 Tests allergologiques

Liste des Annexes

Annexe 1 : Médicaments pourvoyeurs de DRESS (liste non exhaustive)
Annexe 2 : Principaux HLA associés au DRESS et populations concernées
Annexe 3 : Scores diagnostiques du DRESS : score RegiSCAR et score J-SCAR
Annexe 4 : Classification de la sévérité du DRESS
Annexe 5 : Rôle du médecin urgentiste devant un patient suspect de DRESS
Annexe 6 : Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient atteint de DRESS
Annexe 7 : Méthode française d'imputabilité

Annexe 8 : Modèle de carte d'allergie
Annexe 9 : Algorithme d'explorations allergologiques dans le DRESS
Annexe 10 : Coordonnées du centre de référence et des centres de compétences TOXIBUL et des centres du FISARD
Annexe 11 : Liste des participants à l'élaboration du PNDS

Mise à jour du PNDS / ALD

Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) pour le DRESS de l'adulte et de l'enfants est élaboré dans sa première édition par le centre de référence et les centres de compétences labellisés Dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves TOXIBUL, en partenariat avec le Groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie (FISARD), avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005-2008.
Dans le cadre de sa mission relative aux affections de longue durée, la HAS valide le PNDS.

---

1. Objectifs du PNDS, physiopathologie et définition de la maladie

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'expliciter pour les professionnels de santé la prise en charge optimale et le parcours de soins d'un adulte ou d'un enfant pris en charge pour un DRESS (en anglais « Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms » ou DIHS « Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome », ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Ce PNDS concerne uniquement les patients atteints de DRESS. Il se base sur les données de la littérature régulièrement actualisée (voir argumentaire scientifique).
C'est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec les autres médecins spécialistes, peut se référer, pour la prise en charge de la maladie considérée, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil de la sécurité sociale et le patient.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, et particularités thérapeutiques ainsi que tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prises en charge possibles ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant les connaissances actuelles sur la prise en charge optimale d'un patient adulte ou enfant atteint de DRESS, et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Le DRESS est une toxidermie rare (10 cas/million dans la population générale, 1 cas/10000 nouveaux patients traités par antiépileptiques) potentiellement grave, survenant dans un délai de 2 à 8 semaines après l'introduction du médicament responsable. Il existe des DRESS à délai plus court (quelques jours, pour les produits de contrastes iodés ou les bêta-lactamines par exemple). Les médicaments les plus

fréquemment en cause, pris souvent (mais pas toujours) pour la première fois dans la vie, sont l'allopurinol, les antiépileptiques (carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, phénytoïne, lamotrigine), la minocycline, les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole, dapsone, sulfasalazine), l'abacavir, les antituberculeux, la vancomycine, les produits de contraste iodés (**Annexe 1**). Le risque de polysensibilisation (réaction à plusieurs médicaments, pas forcément de la même famille) est particulier à cette toxidermie. Certains HLA, molécules du complexe majeur d'histocompatibilité, sont des facteurs de risque, notamment dans la population asiatique (**Annexe 2**).

Le DRESS est une réaction d'hypersensibilité de type IVb médiée par des lymphocytes T de type 2 spécifiques du ou des médicaments en cause, et par les polynucléaires éosinophiles (voir **Figure** ci-dessous). Les lymphocytes T CD8+ et CD4+ produisent de l'interleukine 5 (IL-5) et la chimiokine CCL11 (éotaxine 1) recrutant les polynucléaires éosinophiles, ainsi que de l'IL-4 et de l'IL-13, amplifiant ce recrutement. Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques secrètent également du TNF-α et de l'IFN-γ, qui potentialisent la réponse immunitaire de type 2. La chimiokine CCL17 (TARC, thymus and activation-regulated chemokine) sécrétée par les kératinocytes et cellules dendritiques, pourrait également participer à la réponse immunitaire. Son niveau sérique est corrélé à la sévérité clinique du DRESS. Une hyperactivation de la voie JAK/STAT a par ailleurs été incriminée récemment. Ces caractéristiques immunologiques permettent l'identification de potentielles cibles thérapeutiques pour la maladie. De même, une augmentation des lymphocytes T régulateurs est rapportée en phase aiguë de DRESS, qui baissent ensuite progressivement au profit des lymphocytes de type 3/17 en phase chronique, à l'origine des complications auto-immunes tardives décrites chez les patients. Il est néanmoins démontré que les lymphocytes T régulateurs ont des fonctions altérées en phase aiguë ou de résolution et pourraient participer directement au développement des complications auto-immunes.
Le DRESS est régulièrement associé à une réactivation virale (virus du groupe Herpès : HHV6, CMV et EBV). Le rôle respectif du virus et du médicament dans la physiopathologie de la maladie reste encore débattu. L'hypothèse la plus étayée est celle de l'environnement immunitaire du DRESS qui serait favorable à la réplication virale qui, à son tour, jouerait un rôle d'amplification délétère.

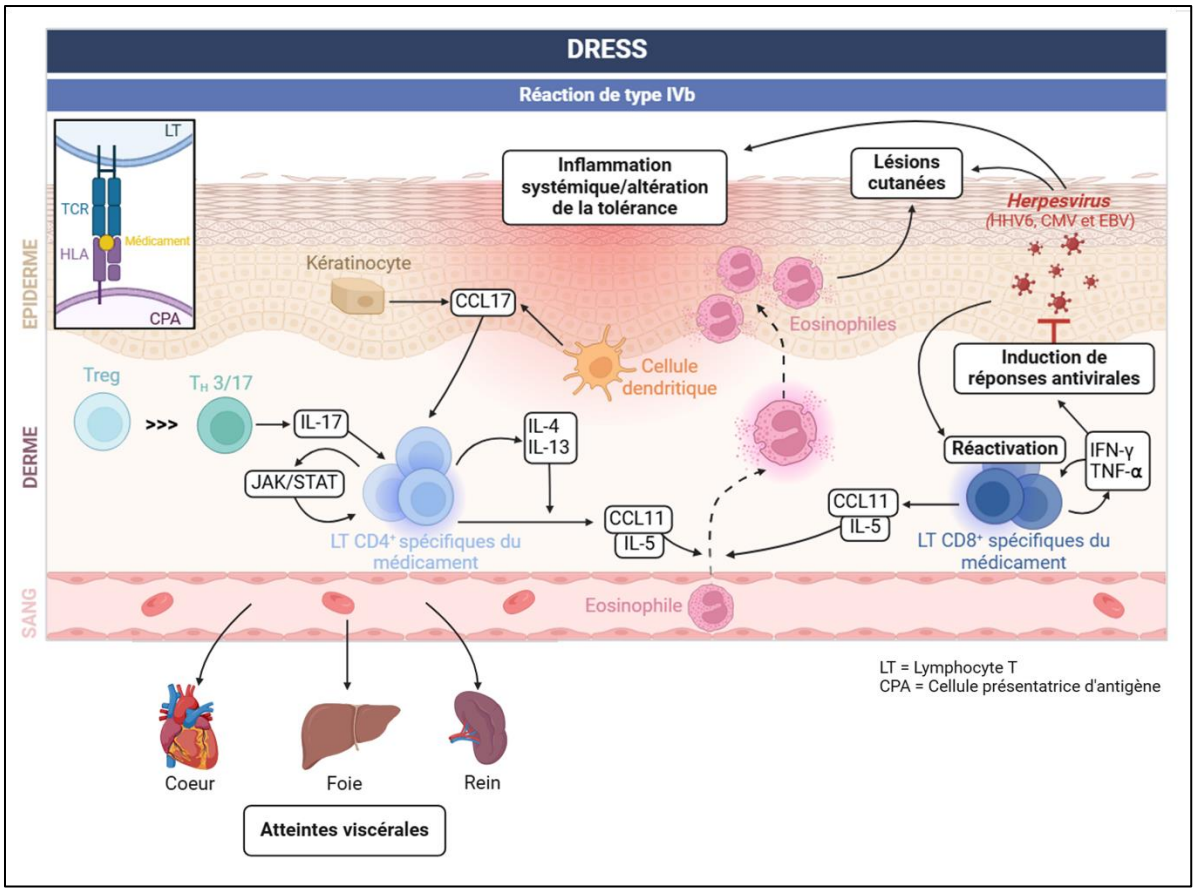


Figure : Physiopathologie du DRESS

La maladie commence généralement par des signes généraux (fièvre, syndrome pseudo-grippal, etc.), pouvant précéder l'éruption cutanée de plusieurs jours. Celle-ci est caractérisée par un œdème infiltré du visage et du corps, et des aspects variables allant de l'exanthème maculo-papuleux plus ou moins infiltré et étendu à l'érythrodermie. L'éruption cutanée peut cependant parfois être frustre, n'éliminant pas le diagnostic. S'y associent des adénopathies et une fièvre souvent élevée et persistante. En dehors parfois d'une chéilite ou d'une conjonctivite, il n'y a pas d'atteinte muqueuse. Des vésicules ou bulles mécaniques par œdème sont possibles. Des pustules peuvent être présentes dans 20% des cas. Un purpura peut être noté, parfois associé à des formes plus graves.

Biologiquement, l'hyperéosinophilie est caractéristique mais pas constante ; une hyperlymphocytose peut aussi être présente, associée le plus souvent à la présence de lymphocytes hyperbasophiles polymorphes (souvent qualifiés, de façon inadéquate, de lymphocytes « atypiques » dans les scores diagnostiques). L'atteinte hépatique (cytolyse et/ou cholestase) est très fréquente et de gravité variable. L'atteinte rénale associe une élévation de la créatinine plus ou moins une protéinurie avec hématurie et éosinophilurie, traduisant une néphrite interstitielle. Diverses autres perturbations biologiques peuvent exister, par exemple thyroïdiennes ou pancréatiques. La persistance d'une fièvre élevée doit faire évoquer un possible syndrome d'activation macrophagique (SAM) secondaire.
Les atteintes viscérales sont responsables de la gravité de la maladie, avec possible menace du pronostic vital : outre les atteintes hépatiques et rénales, on décrit des atteintes pulmonaires, cardiaques (myocardite notamment), digestives (incluant le

pancréas), neurologiques, et parfois une défaillance hémodynamique (hypotension voire état de choc).
Plusieurs scores permettent de valider le diagnostic rétrospectivement. Le plus utilisé en France est le score RegiSCAR (**Annexe 3**).
On distingue des formes mineures, modérées ou sévères de DRESS (**Annexe 4**).

Le diagnostic repose sur la clinique, la chronologie médicamenteuse, l'histologie cutanée, la présence d'une hyperéosinophilie et/ou de lymphocytes hyperbasophiles polymorphes, une atteinte d'organes, et une réplication virale parfois prolongée (positivité des PCR HHV6, EBV, CMV).

L'hospitalisation en service de dermatologie, médecine interne, pédiatrie si enfant, voire soins intensifs dans les cas les plus graves, est nécessaire compte-tenu de la sévérité des signes généraux et des atteintes d'organes qui peuvent s'aggraver même après arrêt du médicament responsable. La mortalité en phase aiguë varie de 5 à 10%. La ou les molécule(s) suspectée(s) et celles de la même famille doivent être formellement contre-indiquées.
Le traitement du DRESS repose avant tout sur la corticothérapie (topique avec clobétasol dans les formes mineures ou modérées, systémique faible dose dans le DRESS modéré, systémique fortes doses dans le DRESS grave). Dans tous les cas, la corticothérapie doit être diminuée très progressivement sur plusieurs mois afin d'éviter les rechutes. Dans les cas les plus sévères, des traitements adjuvants peuvent être discutés en association à la corticothérapie (immunoglobulines intraveineuses [IgIV], antiviraux, anti-IL5/IL5R). Des séquelles de types maladies auto-immunes, notamment thyroïdiennes, sont décrites.
Les tests allergologiques à distance sont utiles pour confirmer l'imputabilité médicamenteuse, notamment s'il y a plusieurs médicaments suspects.
La maladie doit être déclarée en pharmacovigilance.

2. Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

► permettre un diagnostic précoce du DRESS ;
► identifier précocement le médicament suspect et l'arrêter ;
► organiser un transfert rapide en service spécialisé ;
► informer le patient et son entourage.

2.2 Professionnels impliqués

Les premiers professionnels impliqués peuvent être le médecin traitant, le pédiatre ou un spécialiste d'organe, en particulier prescripteur de médicaments à « haut risque », mais très vite, en première ou seconde intention, un médecin urgentiste et un dermatologue ou un dermato-allergologue hospitalier (voire un réanimateur dans les cas les plus graves) sont impliqués.

Ils ont un rôle clé pour le diagnostic précoce et la mise en place des premières mesures de prise en charge, incluant la reconnaissance et l'arrêt précoce du/des médicament(s) suspect(s).
Les missions du médecin urgentiste sont d'évoquer le diagnostic de DRESS, de rechercher des signes de gravité, de contacter le dermatologue hospitalier et/ou le centre expert, et de mettre en place les premières mesures thérapeutiques (**Annexe 5**).
Un transfert précoce du patient vers un centre expert dans la prise en charge des toxidermies graves (dermatologie, à défaut médecine interne ou pédiatrie si enfant, avec proximité d'une structure de soins intensifs si DRESS grave) est une priorité dès validation du diagnostic et de la gravité. Les centres experts (le centre de référence, le centre de compétence de proximité, ou un centre FISARD, groupe Toxidermies de la Société Française de Dermatologie) peuvent être joints en urgence, notamment par télémédecine, pour aide à la validation du diagnostic de DRESS, à l'imputabilité médicamenteuse, à la décision et aux modalités du transfert. Des critères liés au terrain du patient et à la sévérité de la présentation clinico-biologique initiale de la maladie sont utiles à la décision de transfert (**Annexe 6**).
Les coordonnées des sites du centre de référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL et des centres du FISARD sont précisées en **Annexe 10**.

Le diagnostic de DRESS et l'évaluation initiale du patient reposent essentiellement sur le dermatologue, mais peuvent, selon les atteintes d'organes et le terrain du patient, faire intervenir une équipe pluridisciplinaire au sein du centre expert ou en lien avec celui-ci :

- ► dermatologue (ou dermato-allergologue) ;
- ► dermatologue pédiatre ;
- ► pédiatre ;
- ► hépatologue ;
- ► néphrologue ;
- ► pneumologue ;
- ► cardiologue ;
- ► gastro-entérologue ;
- ► neurologue ;
- ► psychiatre, psychologue ;
- ► réanimateur ;
- ► anatomopathologiste ;
- ► biologistes médicaux (spécialisés en hématologie cellulaire et en virologie) ;
- ► pharmacien ;
- ► pharmacovigilant ;
- ► diététicien(ne) ;
- ► assistant(e) social(e) ;
- ► infirmier(ère)s.

L'équipe spécialisée à laquelle le patient est référé doit disposer d'un personnel médical et paramédical formé à la prise en charge des toxidermies graves et d'un plateau technique (selon les atteintes d'organes).

2.3 Diagnostic clinique

Le délai habituel de survenue du DRESS est de 2 à 8 semaines après le début du médicament, mais des DRESS à délai court (moins de 2 semaines) sont décrits, notamment avec les antibiotiques et les produits de contraste iodés (ceux-ci pouvant induire des DRESS avec un délai de 1 à 4 jours). Un délai très court est également observé en cas de réintroduction accidentelle d'un médicament ayant déjà été responsable d'un exanthème ou d'un premier DRESS dans les antécédents du patient. Une immunodépression, une corticothérapie générale préalable ou une insuffisance rénale chronique peuvent modifier les délais habituels de survenue de la maladie et doivent être pris en compte pour la réflexion d'imputabilité médicamenteuse.

2.3.1 Signes généraux et manifestations cutanées

Les premières manifestations du DRESS sont souvent peu spécifiques : fièvre, syndrome pseudo-grippal, myalgies, altération de l'état général. La fièvre, souvent élevée, est observée chez plus de 90 % des patients et précède généralement l'éruption cutanée de quelques jours.

Le bilan clinique initial doit comporter l'évaluation des constantes vitales : température, fréquence cardiaque, tension artérielle, fréquence respiratoire, saturation percutanée en oxygène.
Les manifestations dermatologiques commencent le plus souvent par une éruption morbilliforme plus ou moins prurigineuse qui touche le visage, le cou, les extrémités supérieures et le tronc, et qui évolue vers un érythème infiltré diffus couvrant plus de 50% de la surface corporelle, voire une érythrodermie (érythème couvrant >90% de la surface corporelle). L'éruption peut devenir œdémateuse et parfois purpurique (indice de particulière gravité pour certains auteurs), avec des pustules, voire des vésicules ou des bulles par œdème. L'œdème infiltré du visage, touchant la région médiofaciale, périorbitaire et les oreilles, est particulièrement caractéristique. A contrario, parfois, l'éruption cutanée peut être discrète.
L'atteinte muqueuse est possible, mais modérée et généralement limitée à une muqueuse (chéilite, énanthème oropharyngé, conjonctivite). Néanmoins, des formes de chevauchement phénotypiques avec d'autres toxidermies graves (pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique) sont décrites.
L'examen clinique complet retrouve une polyadénopathie supracentimétrique sensible dans la moitié des cas, souvent diffuse. Il s'attache également à rechercher une atteinte d'organe (pulmonaire, cardiaque, digestive, neurologique etc.).

2.3.2 Manifestations viscérales

Tous les organes internes peuvent être touchés. Ces manifestations viscérales sont responsables de la gravité du DRESS. Leur intensité détermine la sévérité de la maladie (DRESS mineur, modéré ou sévère, **Annexe 4**). Elles sont souvent retardées par rapport au début de la maladie.

L'atteinte hépatique est la plus fréquente des atteintes d'organes profonds (75% des patients). Elle peut dans 10% des cas survenir avant l'atteinte cutanée. Elle peut se manifester sous la forme d'une cytolyse en particulier chez les sujets jeunes, ou plus souvent sous la forme d'une cholestase ou d'un profil mixte. L'hépatomégalie est rare. Les formes sévères sont rares mais peuvent engager le pronostic vital. L'existence d'une

élévation des transaminases > 15N, des phosphatases alcalines > 5N ou d'un TP et d'un facteur V < 50% sont des signes de sévérité. De manière exceptionnelle, une hépatite fulminante (TP < 50% et encéphalopathie hépatique) peut survenir et nécessiter une transplantation hépatique en urgence. La ponction biopsie hépatique est généralement inutile et n'est discutée qu'en cas de doute diagnostique, en particulier lorsque la sévérité de l'atteinte hépatique parait disproportionnée par rapport à celle des autres organes.

L'atteinte rénale est la deuxième atteinte la plus fréquente après l'atteinte hépatique, retrouvée dans 10 à 30 % des cas. L'âge, la maladie rénale chronique pré-existante et l'allopurinol représentent des facteurs de risque de développer une atteinte rénale satellite d'un DRESS. La sémiologie rénale comprend essentiellement une insuffisance rénale aiguë, isolée dans presque 90% des cas. A l'inverse, les manifestations urinaires sans insuffisance rénale sont rares, représentant moins de 5% des cas. L'atteinte histologique la plus classique est une néphrite tubulo-interstitielle. L'éosinophilurie est inconstante mais particulièrement évocatrice de ce processus tubulo-interstitiel. En dehors de cette atteinte organique, une insuffisance rénale aiguë fonctionnelle, dans le contexte fébrile et d'érythrodermie, est souvent observée. Elle évolue alors favorablement sous traitement symptomatique et ne doit pas être considérée comme spécifique du DRESS ni intégrée dans les critères diagnostiques RegiSCAR. En revanche, un avis néphrologique en vue de la réalisation d'une ponction biopsie rénale doit être pris en cas d'évolution défavorable malgré une hydratation bien menée et/ou en présence de signes urinaires tel qu'une protéinurie ou un sédiment urinaire anormal. L'oligo-anurie constituant un signe d'atteinte rénale grave, la surveillance de la diurèse est primordiale pour identifier les formes sévères tout comme un monitoring rapproché de la créatininémie. En effet, le recours à l'épuration extra-rénale en urgence n'est pas négligeable, pouvant atteindre 30% des patients dans les séries décrites de DRESS avec atteinte rénale.

Les manifestations pulmonaires apparaissent dans 5 à 25 % des cas, plus fréquentes avec certains médicaments comme la minocycline. Il s'agit d'une pneumopathie interstitielle aiguë, parfois avec pleurite, pouvant conduire à un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA). S'il est pratiqué, notamment en cas de forme sévère afin d'écarter une infection pulmonaire, le lavage broncho-alvéolaire révèle une alvéolite riche en polynucléaires éosinophiles.

L'atteinte cardiaque peut prendre la forme d'une myocardite ou d'une péricardite à polynucléaires éosinophiles. La myocardite est potentiellement mortelle (jusqu'à 50%), elle peut se voir au moment du diagnostic mais peut apparaître des semaines voire des mois après la normalisation des autres paramètres du DRESS. Les manifestations cliniques qui doivent alerter sont des douleurs thoraciques, une tachycardie, une dyspnée, une hypotension, cependant les symptômes peuvent être atypiques avec des signes gastro-intestinaux. Le diagnostic de la myocardite repose sur des critères cliniques mais également sur des anomalies de l'ECG, élévation des enzymes cardiaques (surtout la troponine) et l'échocardiographie, plutôt que la biopsie. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) cardiovasculaire permet de voir l'inflammation du myocarde.
L'ECG est anormal dans plus de 70%, les anomalies les plus fréquentes sont la tachycardie sinusale, et l'élévation du segment ST, avec possible arythmie ou trouble de conduction.
L'échocardiographie peut être normale, ou peut retrouver une dysfonction ventriculaire gauche. La troponine est presque toujours augmentée. Les anomalies de l'ECG, même

mineures ou réduites à une tachycardie sinusale, et une élévation de la troponine doivent alerter et motiver un avis cardiologique urgent.

Les manifestations digestives peuvent être une pancréatite (clinique ou biologique, parfois retardée et sévère conduisant à un diabète), une cholécystite, une gastro-entérite ou une colite avec douleurs, diarrhée, hémorragie et des sténoses digestives.

Les atteintes neurologiques sont rares mais variées : encéphalite, méningite, accidents vasculaires cérébraux, atteinte des nerfs périphériques.

D'autres manifestations telles qu'une myosite, une uvéite et une inflammation des glandes salivaires peuvent être observées.

Un SAM doit être recherché en cas de persistance de fièvre élevée et/ou d'anomalies biologiques évocatrices (pancytopénie, thrombopénie, cytolyse très marquée, hyperferritinémie marquée, hypertriglycéridémie, hypofibrinogénémie). Le HScore (ou score de Saint Antoine, disponible sur *https://saintantoine.aphp.fr/score/*) a de bonnes valeurs prédictives. Si le score est suggestif de SAM, le myélogramme (avec étude, entre autres, des PCR virales dans la moëlle) constitue, en cas de résultat contributif (présence d'une hémophagocytose), un argument diagnostique.

2.4 Histopathologie

La biopsie cutanée est recommandée dans le bilan du DRESS, notamment pour exclure une autre pathologie et plus particulièrement un lymphome T cutané primitif ou secondaire. Cependant, l'aspect histopathologique des lésions cutanées varie beaucoup d'un cas à l'autre et est non pathognomonique du DRESS, avec des aspects que l'on peut aussi retrouver dans des exanthèmes maculo-papuleux viraux.
Sur le plan épidermique, plusieurs profils inflammatoires peuvent être présents : dermatose d'interface lichénoïde, eczématiforme, voire pustuleux. Parfois il n'y a pas de lésions inflammatoires épidermiques. L'infiltrat lymphocytaire, dermique superficiel, est périvasculaire et de densité variée, allant d'infiltrats minimes à des plages plus denses de lymphocytes. L'infiltrat est inconstamment associé à des éosinophiles. Des neutrophiles et plasmocytes peuvent être présents et, de façon assez fréquente, il y a des hématies extravasées, sans vascularite. Des formes trompeuses existent, pouvant mimer un lymphome cutané, en raison d'une importante exocytose de lymphocytes dans l'épiderme, d'infiltrat dermiques denses, et/ou de lymphocytes atypiques de taille moyenne aux noyaux hyperbasophiles, pouvant ressembler à des cellules de Sézary.
L'étude immunohistochimique et la recherche de clone T sont à réaliser dans ces formes trompeuses. Les lymphocytes sont essentiellement de phénotype T, partiellement CD8+, et cytotoxiques (granzyme B+), sans perte d'expression d'antigènes pan-T. La recherche d'un clone T, si elle est pratiquée est le plus souvent négative (mais un clone T dominant peut parfois être identifié).

La biopsie ganglionnaire, si elle est faite (uniquement dans les cas de doute diagnostique), montre un aspect variant de l'hyperplasie réactionnelle à des infiltrats plus suspects comportant des lymphocytes atypiques pouvant suggérer un lymphome. La confrontation anatomoclinique est alors capitale et dans cette situation, le recours, comme pour les

biopsies cutanées suspectes, à des investigations complémentaires (immunophénotypage par immunohistochimie et recherche de clone T) est conseillé.

Les biopsies d'organes profonds ne sont pratiquées que dans les situations de doute diagnostique. La biopsie du foie révèle généralement une hépatite aiguë avec une inflammation lobulaire plus ou moins marquée, des foyers d'hépatocytes nécrosés et des infiltrats parfois granulomateux avec des polynucléaires éosinophiles. Une inflammation portale et une cholestase peuvent également être présentes.

La biopsie rénale montre classiquement une néphrite tubulo-interstitielle avec un œdème et des infiltrats de lymphocytes, d'histiocytes, d'éosinophiles et de plasmocytes.

Dans la biopsie endomyocardique, on observe la présence d'un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles dans le myocarde sans nécrose (myocardite éosinophile non nécrosante) ou avec nécrose (myocardite éosinophile nécrosante aigue), alors particulièrement grave.

2.5 Bilan paraclinique initial

2.5.1 Bilan de première intention

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

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

2.5.2 Bilan orienté par atteinte d'organe

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

- Si atteinte du foie : TP, facteurs de coagulation (facteur V et facteurs vitamino-K dépendants) si TP abaissé; sérologies des hépatites A, B, C, E ; PCR HSV ; échographie abdominale et/ou TDM abdominale ; ponction-biopsie hépatique en cas de doute diagnostique
- Si atteinte rénale: ponction-biopsie rénale en cas de doute diagnostique
- Si atteinte pulmonaire: scanner thoracique, épreuves fonctionnelles respiratoires (au décours de l'épisode aigu en cas de forme sévère et/ou de symptôme respiratoire persistant) ; endoscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (examen cytologique, analyses microbiologiques adaptées au contexte et à la sévérité).
- Si atteinte cardiaque: surveillance régulière de la troponine, BNP/pro-BNP, échographie cardiaque, IRM cardiovasculaire
- Si atteinte du pancréas: lipase, scanner abdominal, IRM pancréatique
- Si atteinte du tube digestif : rectosigmoïdoscopie et biopsie si colite (notamment à la recherche du CMV), coproculture (éliminer une infection à *Clostridium difficile*), fibroscopie si sténose, scanner abdominal
- Si atteinte du système nerveux : scanner ou IRM cérébrale, ponction lombaire
- Si suspicion de SAM : ferritine, triglycérides, fibrinogène ; calcul du HScore ; si score évocateur: myélogramme
- Phénotypage lymphocytaire et recherche de cellules de Sézary : si doute avec un lymphome T épidermotrope
- Si présence d'adénopathies: une biopsie ganglionnaire est exceptionnellement indiquée, uniquement en cas de doute diagnostique avec un lymphome.

2.5.3 Réactivations virales

Le DRESS est caractérisé par la présence fréquente d'une réactivation des *Herpesvirus* HHV6, EBV et CMV, dont le rôle précis dans la physiopathologie de la maladie est encore débattu. La réplication virale, détectée par une PCR quantitative (et non par sérologie), est maximale dans les 2 à 4 semaines après le début du DRESS mais peut être présente précocement au moment de la lymphopénie initiale transitoire et lors des poussées évolutives. La recherche doit se faire en laboratoire hospitalier de préférence, elle n'est pas remboursée en ville.

En France, ce sont les virus HHV6 et EBV qui sont les plus souvent détectés (25-30%), le CMV l'est moins souvent (moins de 10% des cas). La fréquence de positivité des réplications virales dépend de la date à laquelle on les recherche : souvent négatives au diagnostic du DRESS (sauf si les patients sont vus très précocement), elles se positivent dans les 2 à 3 semaines suivantes lors des poussées évolutives. Il peut s'agir d'une réplication d'un seul virus, ou de plusieurs virus de façon séquentielle.

Les infections à *Herpesvirus* participent aux atteintes viscérales. Il faudra réitérer les PCR virales si l'évolution clinique et/ou biologique n'est pas favorable, car un traitement antiviral (notamment le ganciclovir pour CMV/HHV6, voir plus loin) pourra être proposé en association avec la corticothérapie.

La réplication HHV6 (notamment HHV6-B) est la plus fréquente et des données suggèrent qu'elle pourrait commencer dans la peau avant d'être détectable dans le sang. Elle peut être impliquée dans des atteintes d'organe graves ou un SAM. Le suivi du taux de virus réplicatif est utile quand on suspecte son implication dans une atteinte d'organe. Le seuil de détection considéré comme positif est de 200 copies / ml sur sang total. Ce taux est néanmoins donné à titre indicatif du fait de la variabilité de quantification inter-technique. Il n'existe pas de seuil de réplication prédictif d'une atteinte d'organe grave.

Une situation rare, mais à connaître est le diagnostic d'intégration chromosomique HHV-6 héréditaire (1% de la population, intégration HHV-6 présente dans l'ensemble des cellules et héréditaire). Ces patients ont des PCR HHV6 sanguines (sang total) positives à plusieurs millions de copies/mL. Le diagnostic d'intégration chromosomique est posé par une PCR positive sur un follicule pileux. Le virus peut se réactiver transitoirement après exposition à un médicament ou en situation d'immunodépression.
La réplication CMV est rare, mais potentiellement grave lorsqu'elle est à des taux importants, pouvant s'associer à des atteintes d'organe comme l'atteinte hépatique. Tout comme avec l'HHV6, il n'existe pas de seuil prédictif d'une atteinte d'organe grave étant donné les variabilités de quantification virale inter-techniques, mais il est usuel de considérer qu'au-delà de 4 log UI/mL, la réplication est significative et doit être monitorée.
La corticothérapie a un effet variable sur la réplication virale : sans conséquence sur la réplication EBV, elle peut contrôler la réplication HHV6 par son action lymphopéniante (le virus HHV6 se répliquant au sein du lymphocyte T) mais parfois de façon insuffisante et peut être délétère sur la réplication CMV.

2.6 Évaluation de l'imputabilité médicamenteuse

Une frise chronologique doit être effectuée, listant tous les médicaments pris par le patient (même de manière ponctuelle) dans les 8 semaines précédant le début du DRESS. Les augmentations de posologies doivent être listées également. Les antécédents d'allergie médicamenteuse du patient doivent être notifiés.
On rappelle le délai classique de survenue du DRESS de 2 à 8 semaines après le début du médicament suspect, mais des délais courts voire très courts sont décrits (voir ci-dessus). La date de début du DRESS (« date index ») peut correspondre à des signes non dermatologiques (signes généraux, viscéraux -digestifs par exemple -, anomalies biologiques, notamment hyperéosinophilie).
Il n'y a pas de score d'imputabilité spécifique au DRESS. La méthode française d'imputabilité actualisée peut être utilisée (**Annexe 7**). Tous les médicaments suspects au terme de la démarche d'imputabilité intrinsèque (chronologie compatible, sémiologie permettant de retenir le diagnostic de DRESS et d'éliminer les autres causes possibles) sont arrêtés. En revanche, les médicaments pris au long cours depuis plus de 12 semaines ne sont pas suspects et peuvent être poursuivis si besoin.
L'imputabilité extrinsèque (critère bibliographique) est importante pour hiérarchiser le niveau de risque des médicaments suspectés. Les tests allergologiques, réalisés à distance de la phase aiguë du DRESS, peuvent identifier la/les molécule(s) responsable(s) et pourront faire discuter, dans certains cas, des réintroductions prudentes de molécules à tests négatifs (voir plus loin).
La déclaration en pharmacovigilance (centre régional de pharmacovigilance, *liste et coordonnées des centres régionaux de pharmacovigilance disponibles sur le site* https://ansm.sante.fr/page/liste-des-centres-regionaux-de-pharmacovigilance),
obligatoire, permet une veille sanitaire du risque de toxidermies graves selon les médicaments.

2.7 Diagnostic différentiel

Le diagnostic de DRESS peut être difficile, notamment au début ou dans des présentations dermatologiques frustres. Les principaux diagnostics différentiels à évoquer devant une éruption cutanée de DRESS sont :

- Une autre toxidermie (exanthème maculo-papuleux, pustulose exanthématique aiguë généralisée, nécrolyse épidermique débutante)
- Une virose (notamment chez l'enfant)
- Une infection bactérienne type scarlatine, notamment chez l'enfant, ou une infection toxinique
- Une autre cause d'érythrodermie (eczéma, psoriasis, lymphome T cutané)
- Un lymphome, notamment un lymphome angio-immunoblastique
- Une maladie de Kikuchi
- Une maladie de Kawasaki, notamment chez l'enfant
- Un syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique lié à SARS-CoV-2

L'enquête médicamenteuse, le bilan biologique et la biopsie cutanée redressent le diagnostic.

2.8 Classification, évaluation de la gravité

La gravité du DRESS dépend essentiellement de l'atteinte viscérale. L'atteinte cutanée ne définit pas la sévérité du DRESS mais la présence d'un œdème majeur du visage et/ou d'un purpura sont pour certains associés à des DRESS sévères.
Un consensus international récent permet de différencier trois stades de sévérité du DRESS : le DRESS mineur, le DRESS modéré et le DRESS sévère. En résumé :

- L'absence d'atteinte viscérale et des anomalies mineures du bilan hépatique (transaminases <4 x N) caractérisent le DRESS mineur.
- L'atteinte hépatique sévère (transaminases >15 x N et/ou facteur V <50%) et/ou rénale aiguë organique (avec dégradation rapide de la fonction rénale ou classée KDIGO III (kdigo.org)), l'atteinte de certains organes (pulmonaire, cardiaque, digestive, neurologique…), et/ou la présence d'un SAM caractérisent le DRESS sévère.
- Les situations intermédiaires caractérisent le DRESS modéré.

Les critères définissant précisément chaque stade de sévérité sont en **Annexe 4**.

3. Prise en charge au stade aigu

3.1 Objectifs

Le traitement du DRESS est une urgence. Il a pour but de limiter le risque d'évolution vers une forme grave potentiellement mortelle.
La mortalité du DRESS en phase aiguë est de 5 à 10% et 15% des patients passent en réanimation. L'âge, l'atteinte rénale, les atteintes viscérales graves, le SAM et la réplication CMV sont associés au risque d'hospitalisation en réanimation et à l'augmentation de la morbi-mortalité.

Les objectifs de la prise en charge et du traitement sont de :
► Déterminer le (ou les) médicament(s) suspect(s) d'avoir causé la maladie afin de l'arrêter en urgence et de le contre-indiquer définitivement pour prévenir les récidives ;
► Transférer le patient dans un service habitué à la prise en charge des toxidermies graves, proche d'une réanimation en cas de DRESS sévère ; il ne faut pas méconnaître le risque d'aggravation secondaire du DRESS même quand le médicament responsable est arrêté ;
► Rechercher et traiter les atteintes viscérales potentielles de façon répétée au cours du temps (peuvent être différées) pour réduire la morbidité et la mortalité en phase aiguë ;
► Rechercher les réactivations virales qui participent aux atteintes viscérales pour pouvoir proposer un traitement antiviral spécifique si nécessaire.

3.2 Professionnels impliqués

La prise en charge thérapeutique du patient en phase aiguë repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le médecin expert (dermatologue en général) au sein d'un centre spécialisé dans la prise en charge des toxidermies graves, en lien avec les sites du centre de référence Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL et les centres du FISARD (**Annexe 10**), et fait intervenir une équipe pluridisciplinaire :
Sont en première ligne dès l'admission du patient :
► dermatologue (ou dermato-allergologue) ; dermatologue pédiatre si enfant ;
► voire pédiatre hospitalier si enfant ;
► selon l'atteinte viscérale : hépatologue, néphrologue, cardiologue, pneumologue, gastro-entérologue, neurologue… ;
► réanimateur si atteinte d'organe grave ;
► psychiatre, psychologue ;
►anatomopathologiste ;
► biologistes médicaux (spécialisés en hématologie cellulaire et en virologie) ;
► diététicien(ne) ;
► infirmier(ère)s formé(e)s aux soins dermatologiques.

Autres professionnels impliqués selon les besoins en phase aiguë :
► allergologue ;
► pharmacien ;
►pharmacovigilant ;
►assistant(e) social(e);
►infirmier(ère)s

3.3 Attitude vis-à-vis des médicaments

Il est impératif d'arrêter le plus précocement possible tout médicament suspect, avec l'attention nécessaire au maintien de la continuité de prise en charge. En cas de médicament suspect dont l'arrêt expose le patient à un risque important et immédiat d'aggravation d'une comorbidité (arrêt d'un antiépileptique ou d'un antibiotique, par exemple dans une situation d'infection grave), l'arrêt et le remplacement éventuel du médicament doit se faire en concertation avec le médecin spécialiste de la pathologie sous-jacente.

La liste des médicaments impliqués est très longue, mais moins de 10 molécules ou classes médicamenteuses sont à l'origine de la plupart des cas de DRESS survenant en Europe.
Ces médicaments les plus à risque sont (**Annexe 1**):

- Les anti-épileptiques de la famille chimique des aromatiques : carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine, phénobarbital, phénytoïne ; lamotrigine ;
- L'allopurinol ;
- Les sulfamides antibactériens (cotrimoxazole, dapsone, sulfasalazine);
- L'abacavir ;
- Les bêta-lactamines (pénicillines notamment) ;
- La minocycline
- La vancomycine

Cependant, tous les médicaments peuvent être impliqués, et l'enquête médicamenteuse doit donc être minutieuse, complète, n'excluant aucun potentiel médicament responsable même si le délai de survenue est court (exemple : produits de contraste iodés).
Le risque de DRESS est particulièrement élevé avec certains médicaments dans certaines populations, justifiant une politique de dépistage pré-thérapeutique dans les populations concernées : on citera notamment la population asiatique porteuse de l'HLA B15 :02 (DRESS à la carbamazépine) ou de l'HLA B58 :01 (DRESS à l'allopurinol, voir **Annexe 2**, tests HLA de dépistage, faisables en ville mais non remboursés).
L'arrêt de traitements indispensables au patient et non suspects (car introduits il y a plus de 12 semaines) est à éviter (la guérison malgré leur poursuite permettra d'éviter toute réticence à leur usage ultérieur).
Par ailleurs, on peut utiliser ou poursuivre un médicament réputé « à haut risque » d'induire un DRESS s'il est indispensable et non suspecté dans le cas du malade traité, avec l'aide si besoin du centre de pharmacovigilance.

3.4 Mesures générales

La chambre doit être chauffée entre 25 et 28°C si le patient est érythrodermique.
Les soins cutanés symptomatiques incluent des bains d'amidon ou des douches au savon doux et des émollients pluriquotidiens.
Une hydratation par voie orale est souvent suffisante en l'absence d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle. Une perfusion est posée si le patient ne peut pas boire, est très fébrile et/ou a une insuffisance rénale aiguë ou une atteinte d'organe sévère. L'abord vasculaire fait appel en priorité à un cathéter veineux périphérique à changer régulièrement ; la zone de pose est en priorité en peau saine. L'hydratation se fait essentiellement par soluté cristalloïde (sérum salé isotonique ou Ringer Lactate).
En cas de fièvre mal tolérée, du paracétamol peut être prescrit, sauf en cas de cytolyse importante où il est alors contre-indiqué.
Au cours du DRESS, il convient de limiter les prescriptions de nouveaux médicaments à l'essentiel, en raison du risque de polysensibilisation particulier à cette toxidermie.

3.5 Corticothérapie

La prise en charge thérapeutique du DRESS, qu'il y ait ou non une réactivation virale, repose en première intention sur la corticothérapie locale (par voie cutanée) ou orale en fonction du degré de sévérité du DRESS (critères en **Annexe 4**).

► **Pour les DRESS mineurs**, une corticothérapie locale par dermocorticoïdes très forts (classe IV), i.e. le clobétasol (environ 30 g par jour) est suffisante. Elle est appliquée sur tout le corps sauf le visage jusque disparition complète de l'érythème. Un corticoïde fort (classe III), i.e. la bétaméthasone, peut être appliquée sur le visage. L'intervention d'une infirmière est souvent nécessaire pour une observance optimale du traitement. Ensuite, la décroissance doit être très progressive sur 6 semaines à 3 mois afin d'éviter les rechutes.

► **Pour les DRESS modérés**, il est possible d'utiliser une corticothérapie locale par clobétasol selon les mêmes modalités mais avec une surveillance clinique et biologique accrue et, en cas d'aggravation des symptômes cliniques et/ou biologiques, passage à une corticothérapie par voie orale. Il est également possible de proposer d'emblée une corticothérapie par voie orale à la posologie de 0,5 mg/kg/jour pour une durée moyenne de 1 mois avec une diminution progressive sur 3 mois.

► **Pour les DRESS sévères**, une corticothérapie par voie orale ou intraveineuse à 1 mg/kg/j d'équivalent prednisone est indiquée, pour une durée moyenne de 1 mois avec une diminution très progressive sur 3 à 6 mois.
Il n'est pas recommandé de prescrire la corticothérapie en bolus. Ceux-ci semblent associés à une réactivation virale plus fréquente, à une persistance des symptômes et une mortalité plus élevée.
Les précautions d'usage de suivi d'une corticothérapie locale ou générale prolongée doivent être appliquées.
Il peut arriver que le terrain du patient (exemple : patient ayant un sepsis grave en réanimation) puisse inciter à moduler la voie et la dose de la corticothérapie (discussion multidisciplinaire).
En cas de survenue du DRESS en cours de grossesse, les recommandations concernant la corticothérapie sont les mêmes, avec la surveillance gynéco-obstétricale adéquate.

3.6 Autres traitements

3.6.1 Antiviraux

La place des antiviraux reste à ce jour débattue dans la stratégie thérapeutique du DRESS. Il n'y a pas d'essai thérapeutique permettant de prouver leur efficacité.
La discussion des antiviraux, en association à la corticothérapie, se fait au cas par cas en réunion multidisciplinaire en centre expert, chez des patients avec DRESS grave, avec atteinte d'organe ne s'améliorant pas sous corticothérapie générale forte dose, et charge virale élevée (pas de seuil consensuel, voir plus haut). Les virus concernés sont le CMV (autorisation de mise sur le marché -AMM- dans cette indication) et l'HHV6 (hors AMM). Il est donc important de rechercher de façon répétée ces réactivations pour pouvoir proposer les traitements antiviraux dans les cas graves sus-cités.
Les molécules utilisées sont le ganciclovir (voie intraveineuse), le valganciclovir (voie orale) ou le foscarnet (voie intraveineuse), sous surveillance de leur tolérance (notamment hématologique), jusqu'à négativation de la charge virale.

3.6.2 Immunoglobulines intraveineuses

Les IgIV ne peuvent pas être utilisées seules dans le DRESS (inefficaces et mal tolérées).

En revanche, dans les DRESS réfractaires à la corticothérapie ou dans les DRESS associés à une forte réplication virale, l'ajout d'IgIV à la corticothérapie systémique peut être discuté. La dose usuelle est de 1 à 2 grammes/kg, à administrer en 2 à 5 jours (débit à adapter en fonction de la tolérance du patient). La tolérance doit être surveillée (risque de thrombose, d'insuffisance rénale aiguë, de méningite lymphocytaire, ou encore d'éruption eczématiforme…).

3.6.3 Anti-IL5/IL5R

Les anticorps anti-IL5 (mepolizumab en dose unique ou en doses répétées de 300 mg toutes les 4 semaines pendant 3 mois) ou anti-IL5R (benralizumab en dose unique ou répétée de 30 mg) sont une voie d'avenir pour le traitement du DRESS. Ils ont été jusqu'à présent utilisés uniquement en adjuvant de la corticothérapie générale dans les DRESS graves corticorésistants ou dépendants. Néanmoins, l'implication de la voie de l'IL5 dans la physiopathologie du DRESS pourrait faire discuter à l'avenir leur place en première ligne à visée d'épargne cortisonique. Dans les cas rapportés dans la littérature, les anti-IL5/IL5R ont montré une efficacité rapide sur l'éosinophilie circulante et le contrôle des atteintes cutanées et viscérales (myocardite notamment). Il n'y a pour l'instant pas de données qui pourraient laisser suggérer leur indication en monothérapie sans corticothérapie.
En pratique de routine, à ce jour, le mepolizumab ou le benralizumab peuvent être discutés dans des DRESS graves corticorésistants ou dépendants chez lesquels un traitement adjuvant de la corticothérapie est indiqué. Le profil de tolérance est favorable. Un essai thérapeutique français sera bientôt conduit pour évaluer l'intérêt du benralizumab en première ligne du DRESS en association à la corticothérapie locale ou générale.

3.6.4 Autres traitements

De manière exceptionnelle, des immunosuppresseurs comme la ciclosporine ou les inhibiteurs de JAK peuvent être discutés dans des DRESS graves corticorésistants.
La ciclosporine en cure courte, en adjuvant à la corticothérapie, pourrait accélérer le contrôle du DRESS et raccourcir la durée de séjour. Des observations anecdotiques rapportent l'utilisation d'inhibiteurs de JAK, de cyclophosphamide, ou de mycophénolate mofétil.
Le méthotrexate et l'omalizumab (anti-IgE) pourraient être intéressants à visée d'épargne cortisonique chez des patients avec DRESS cutané chronique corticodépendant.

3.6.5 Support psychologique

Le DRESS est une affection d'une certaine violence pour les patients, liée à la soudaineté de l'atteinte du corps et de son image, l'intensité des symptômes généraux et l'inquiétude générée par la potentielle gravité de la maladie. Cela justifie qu'un accompagnement psychologique soit proposé de façon systématique et précoce aux patients ainsi qu'à leur famille, dès la phase aiguë.

3.7 Soins continus de spécialité/Réanimation

Les patients atteints de DRESS sont admis en soins intensifs/réanimation dans environ 15% des cas, et ce du fait de diverses défaillances d'organes (myocardite, néphrite,

hépatite, choc). Un état de choc avec défaillance multi viscérale peut survenir indépendamment de toute atteinte cardiaque et menacer le pronostic vital.
La mortalité associée à ces complications est variable selon les séries mais globalement élevée, notamment en cas de choc ou d'atteinte cardiaque (20-47%).

La prise en charge des patients atteints de DRESS en réanimation nécessite une approche multidisciplinaire et une stratégie thérapeutique agressive pour stabiliser les dysfonctions d'organe. La prise en charge associe des soins de support non spécifiques (catécholamine, ventilation non/invasive, épuration extra-rénale) et un traitement étiologique reposant sur de fortes doses de corticoïdes et d'éventuels adjuvants (IgIV, anti-L5/IL5R, antiviraux…).

Touchant deux fois plus les femmes que les hommes, et principalement à l'entrée dans la maladie, la myocardite associée au DRESS est potentiellement grave et peut se compliquer d'un tableau de choc cardiogénique. De pronostic particulièrement sombre, et ce d'autant plus que l'âge du patient est avancé et que l'intervalle entre l'exposition médicamenteuse et le début du DRESS serait court (inférieur à 15 jours), cette atteinte justifie une admission précoce en soins intensifs pour surveillance et prise en charge spécifique.
La myocardite est suspectée devant une troponine élevée et des anomalies évocatrices à l'ECG. L'avis cardiologique urgent permet de confirmer la suspicion (échographie cardiaque voire IRM cardiaque) et d'éliminer un diagnostic différentiel (ex : cardiopathie ischémique, notamment chez les patients avec facteurs de risque cardiovasculaires). Le patient est alors admis en soins intensifs cardiologiques ou en réanimation pour débuter une corticothérapie à forte dose, les traitements standards de l'insuffisance cardiaque ainsi que des mesures symptomatiques. La mise en place d'une assistance circulatoire extracorporelle de type ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*)-veino-artérielle peut être indiquée dans les formes les plus sévères de choc cardiogénique réfractaire. L'assistance ventriculaire de longue durée ou la transplantation cardiaque peuvent être nécessaire en l'absence de récupération sous ECMO-VA. Il est important de se rapprocher d'une équipe de transplantation cardiaque/d'assistance dès la pose de l'ECMO. A noter, certains patients peuvent présenter une insuffisance circulatoire aiguë sans dysfonction cardiaque.

L'atteinte respiratoire, bien que rare, est polymorphe. Allant de la simple dyspnée au tableau de SDRA, sa simple présence est associée à une évolution clinique plus sévère et à un risque accru de mortalité. Une oxygénothérapie est nécessaire chez les patients ayant une atteinte parenchymateuse sévère et, chez les plus sévères, le recours à l'intubation orotrachéale et à la ventilation mécanique invasive peut être nécessaire. L'âge inférieur à 60 ans et un délai d'induction du DRESS inférieur à 30 jours seraient associés à la survenue plus fréquente d'un SDRA.

Le DRESS peut également entraîner une insuffisance rénale aiguë (sur néphrite immuno-allergique) nécessitant dans 30% des cas un recours à l'épuration extra-rénale. Les critères d'initiation de l'épuration extra-rénale sont alors les mêmes que ceux classiquement utilisés dans l'insuffisance rénale aiguë chez les patients de réanimation.

Enfin, des atteintes hépatiques sévères peuvent survenir. Dans les formes fulminantes, l'administration de N-acétylcystéine est discutée, l'arrêt de tout traitement hépatotoxique

est indispensable (paracétamol) et la transplantation hépatique d'urgence doit être envisagée.

3.8 Particularités chez l'enfant

L'incidence du DRESS chez l'enfant n'est pas bien connue. Elle est probablement sous-estimée du fait de sa méconnaissance.
Dans les séries pédiatriques publiées, les médicaments inducteurs sont dans la moitié des cas les antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne mais aussi la lamotrigine), dans environ un tiers des cas, les antibiotiques (sulfamides, béta-lactamines et vancomycine), suivis par la sulfasalazine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Le délai moyen entre l'introduction de la molécule suspecte et les premiers symptômes du DRESS varie de 9 à 28 jours selon les séries. Les symptômes semblent survenir dans des délais plus courts (<15 jours) lorsque la molécule impliquée est un antibiotique.
L'âge médian de survenue du DRESS chez l'enfant varie de 8 à 11,5 ans selon les séries et de rares cas ont été rapportés chez des nourrissons à 5 semaines de vie.
Comme chez l'adulte, le tableau clinique débute classiquement par une fièvre élevée avec asthénie importante, suivies ou accompagnées d'emblée par une éruption cutanée le plus souvent morbilliforme. Il existe une évolution vers une érythrodermie dans 5 à 44% des cas. Un œdème du visage est retrouvé dans 30 à 65% des cas et une atteinte des muqueuses est décrite dans 50% des cas, principalement buccale à type de chéilite. Des adénopathies sont retrouvées dans 30 à 65% des cas.
Une atteinte d'organes est retrouvée dans 91% des cas. L'organe le plus touché est le foie (84%), suivi par les poumons (pneumopathie interstitielle 8-21%), le rein (néphropathie interstitielle 15%), et le cœur (myocardite 3%). Les atteintes neurologiques et digestives sont possibles mais beaucoup plus rares. Le SAM est plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte.
L'évolution est lente avec une résolution des symptômes qui est le plus souvent supérieure à 2 semaines. Des rechutes sont fréquentes à distance, même en l'absence de reprise du médicament imputable. Le risque de décès est de 4 à 5 % selon les séries.

Les diagnostics différentiels du DRESS chez l'enfant sont les suivants :

- Infections virales (primo-infections), plus fréquentes que chez l'adulte, qu'il conviendra donc de toujours rechercher avec un bilan exhaustif :
  - Sérologies EBV (IgM anti-VCA, IgG anti-VCA, IgG anti EBNA), CMV (IgM et IgG), Parvovirus B19 (IgM et IgG)
  - PCR EBV, CMV, Parvovirus B19, HHV6, adénovirus et entérovirus
- Infection bactérienne toxinique, scarlatine
- Maladie de Kawasaki devant l'association fièvre, éruption cutanée, altération de l'état général, atteinte muqueuse avec conjonctivite et chéilite et adénopathies
- Syndrome inflammatoire multi-systémique pédiatrique lié à SARS-CoV-2
- Maladie inflammatoire : arthrite juvénile, maladie de Still
- Hémopathie, surtout si présence d'un SAM.

Le traitement du DRESS pédiatrique est le même que chez l'adulte. Dans les séries, le recours à la corticothérapie par voie systémique est fréquent (85% des cas), à 0,5 à 1 mg/kg/jour, corticothérapie qui devra être poursuivie plusieurs mois avec une décroissance lente pour éviter un effet rebond à l'arrêt. Les dermocorticoïdes de classe III

(forte) ou IV (très forte) ont été utilisés dans les DRESS peu graves avec une bonne efficacité, appliqués au départ quotidiennement sur tout le corps avec ensuite un espacement progressif des applications. Dans certains cas des bolus de corticoïdes, des antiviraux, des IgIV ou la ciclosporine ont été proposés mais sans étude robuste permettant de préciser la place de ces molécules dans l'arsenal thérapeutique.

Les complications immédiates dépendent des organes atteints avec majoritairement des hépatites mais les cas graves et les décès sont surtout secondaires aux atteintes cardiaques (myocardites), neurologiques ou les SAM.
A moyen terme ont été rapportées des complications induites par la corticothérapie surtout lorsqu'elle était prolongée : hypertension artérielle, diabète cortico-induit, insuffisance surrénalienne, retard de croissance …
Les séquelles dermatologiques sont dominées par les hyperpigmentations, en particulier chez les enfants de phototype foncé.

Chez l'enfant, les complications auto immunes semblent plus fréquentes que chez l'adulte avec des cas rapportés de thyroïdites auto-immunes, principalement des thyroïdites d'Hashimoto, mais également des maladies de Basedow. Celles-ci peuvent survenir dans les 3 années suivant le DRESS. Des cas de diabète de type 1 sont également rapportés, principalement dans les 2 mois suivant les DRESS. La littérature rapporte également des cas anecdotiques de poly-endocrinopathies auto-immunes de type 3 (thyroïdite, diabète de type 1 et Vogt-Koyanagi-Harada [association vitiligo, uvéite, surdité, pelade]), d'anémie hémolytique, de lupus ou d'arthrites. Il est donc nécessaire d'informer les parents et le médecin traitant de cette possibilité de développement de complications auto immunes. On conseille une surveillance clinique (lupus, vitiligo, pelade, apparition d'un syndrome polyuro-polydipsique, amaigrissement…) et un suivi biologique de la glycémie, de la TSH et éventuellement des anticorps antinucléaires pendant les premières années suivant le DRESS.
Les évolutions prolongées et rechutes sont également plus fréquentes chez l'enfant.

Dans la population pédiatrique il convient d'être vigilant au retentissement psychologique du DRESS : chez l'enfant mais également chez ses parents et parfois la fratrie. Un suivi spécifique doit être proposé.

Le bilan allergologique comprendra comme chez l'adulte des patch-tests suivis éventuellement d'intradermo-réactions à lecture retardée selon les molécules initialement suspectes (voir chapitre 4.6). Des tests de réintroduction prudents ne seront proposés que pour des molécules indispensables à la prise en charge de l'enfant et dans des centres hautement spécialisés.

3.9 Information du patient et du médecin traitant à la sortie d'hospitalisation

A la sortie d'hospitalisation, une information personnalisée du patient et de son médecin traitant est indispensable sur la cause suspectée ou prouvée, le risque de séquelles, la nécessité d'un suivi et les possibilités d'utilisation ultérieure des médicaments.
Un document écrit mentionnant le(s) médicament(s) contre-indiqué(s) et autorisé(s) sera remis au patient (carte d'allergie et liste la plus exhaustive possible des médicaments

interdits, **Annexe 8**). La carte d'allergie temporaire remise à la sortie d'hospitalisation pourra être modifiée à l'issue des tests allergologiques.

Le patient et son médecin traitant doivent également être informés que le traitement du DRESS est de plusieurs mois et que la corticothérapie ne doit pas être arrêtée trop tôt ni de manière intempestive. La prescription du centre expert doit être scrupuleusement respectée.
Une « éducation thérapeutique » doit être mise en place pour soutenir le patient et lui expliquer de manière optimale les modalités de suivi de la corticothérapie et la prévention de ses effets secondaires, son arrêt nécessairement très progressif, la carte d'allergie et l'approche des différents médicaments au cours de la vie future, les possibles symptômes résiduels à distance.
Une photoprotection (écran solaire, vêtements couvrants) est requise jusqu'à disparition complète des signes cutanés, plus prolongée en cas de trouble pigmentaire séquellaire.
Le patient et son médecin traitant doivent être sensibilisés à la possibilité de séquelles auto-immunes à dépister dans l'année qui suit la phase aigüe (voir plus loin).
Enfin, il est important de conseiller au patient de consulter en urgence en cas de douleur thoracique et dyspnée même à distance de la phase aiguë du DRESS, pour ne pas méconnaitre une myocardite.

4. Suivi, prise en charge des séquelles et tests allergologiques

Le suivi débute dès la fin de la phase aiguë. Il est organisé par le dermatologue du centre expert en collaboration avec le médecin traitant. Sa durée minimale est de un an, dépendant ensuite des besoins de chaque patient.

4.1 Objectifs

Les objectifs du suivi sont :
► La décroissance progressive de la corticothérapie (locale ou générale) sur quelques mois (dépendant de la sévérité du DRESS, voir plus haut) ;
► Le dépistage des complications de la corticothérapie (prise de poids, diabète, hypertension, ostéoporose, insuffisance surrénalienne…) ;
► Le dépistage d'un éventuel rebond ou d'une rechute du DRESS ;
► La tolérance des éventuels traitements adjuvants de la corticothérapie ;
► Le dépistage et la prise en charge des séquelles et complications tardives notamment auto-immunes avec avis d'expert si besoin ;
► La prise en charge allergologique : réalisation des tests allergologiques cutanés en centre expert des toxidermies, visant à identifier le médicament responsable du DRESS si plusieurs médicaments ont été initialement soupçonnés et à proposer des alternatives voire des réintroductions qui seraient indispensables au patient.

4.2 Professionnels impliqués

Les acteurs clés pour le suivi du traitement du DRESS et le dépistage des séquelles sont le dermatologue ou le dermatologue-pédiatre du centre expert en lien avec médecin traitant ou le pédiatre.

En fonction des complications du DRESS et des atteintes viscérales en phase aigüe, un suivi multidisciplinaire peut s'imposer avec les spécialistes d'organe.
Un soutien psychologique (psychologue, voire psychiatre) peut être nécessaire tout au long de la prise en charge.
Les acteurs pour les tests allergologiques sont le dermato-allergologue ou l'allergologue du centre expert, habitué aux tests allergologiques des toxidermies graves, et le pharmacien (pour la préparation des tests).

4.3 Modalités du suivi

Le suivi est clinique et biologique, à un rythme guidé par la sévérité du DRESS. Le patient devra être revu en consultation à 1 mois de la sortie d'hospitalisation, puis tous les 3 mois jusqu'à arrêt de la corticothérapie et guérison du DRESS. La surveillance devra se poursuivre pendant une durée d'au moins un an après le début du DRESS pour dépistage des séquelles auto-immunes.

- Surveillance clinique : poids, courbe de croissance chez l'enfant, tension artérielle, atteinte cutanée, manifestations viscérales du DRESS, signes de maladie auto-immune ;
- Surveillance biologique du DRESS: NFS-plaquettes, fonction rénale, bilan hépatique complet, hebdomadaire puis plus espacée, jusqu'à normalisation de toutes les atteintes biologiques du DRESS ; surveillance des réplications virales si besoin ;
- Typage HLA spécifique si médicament responsable associé à une population à risque ;
- Prise en charge de la corticothérapie prolongée : surveillance spécifique, respect du régime pauvre en sel et en sucres rapides, glycémie à jeun et surtout avant ou 2 heures après le déjeuner, ostéodensitométrie, bilan dentaire… (non détaillé dans ce PNDS) ;
- Dépistage de maladies auto-immunes au moins une fois dans l'année suivant le DRESS et en cas de symptomatologie évocatrice (voir chapitre 4.5): bilan thyroïdien (TSH, anticorps anti-thyréopéroxydase et thyroglobuline), glycémie à jeun, anticorps antinucléaires.
    - En dehors des thyroïdites, du diabète ou d'un lupus, d'autres pathologies auto-immunes sont décrites : vitiligo, pelade, maladie d'Addison…Ces maladies auto-immunes sont le plus souvent observées chez les patients jeunes et/ou en cas de forte réactivation virale HHV6. Leur dépistage est clinique.
    - Les patients atteints de maladies auto-immunes préexistantes peuvent voir leurs symptômes exacerbés et leur surveillance habituelle doit être rapprochée ;
- Les patients avec une maladie rénale préexistante peuvent nécessiter une hémodialyse à vie après un DRESS.

4.4 Prise en charge des rechutes

Il est difficile de définir une durée médiane « classique » du DRESS, quelle que soit sa sévérité, car il n'existe pas de critère validé pour définir l'évolutivité d'un DRESS. En outre,

l'évolution du DRESS est émaillée de poussées, d'intensité et de fréquence variables, possibles en dehors de toute réintroduction du médicament causal, et qui peuvent survenir plusieurs mois après les premiers symptômes. Toutefois, ici encore, il n'existe pas de définition validée d'une poussée ou d'une récidive du DRESS. On parle souvent de poussée ou de récidive en cas d'aggravation d'une atteinte clinique (peau ou organe profond) et/ou biologique, ou en cas de réapparition de cette atteinte après une période de contrôle ou encore en cas d'apparition d'une nouvelle atteinte d'organe.
Les facteurs favorisant les DRESS « longs » ou « chroniques » et les rechutes doivent être identifiés :

- Médicamenteux : il convient de faire attention 1/ aux réintroductions parfois cachées du médicament suspect ou d'un médicament ayant une structure chimique proche ; 2/ aux co-sensibilisations à un médicament différent introduit pendant la phase aiguë ;
- Thérapeutiques : décroissance trop rapide de la corticothérapie orale ou systémique ;
- Viraux (réplication HHV6, EBV, CMV) ;
- Immunologiques : terrain dysimmunitaire sous-jacent.

En cas de DRESS « long » ou « chronique » ou avec des poussées itératives, le recours à des immunosuppresseurs à visée d'épargne cortisonique peut être discuté au cas par cas en centre expert ou en réunion de concertation multidisciplinaire: ciclosporine, méthotrexate (DRESS cutané chronique, en l'absence d'atteinte hépatique), mycophénolate mofétil, cyclophosphamide et rituximab.
Chez certains patients très comorbides, l'utilisation de ces immunosuppresseurs conventionnels les exposent cependant à un risque de complications infectieuses sévères. Le recours à des traitements immunomodulateurs ciblés peut alors être discuté en réunion de concertation multidisciplinaire de centre expert, notamment les biothérapies ciblant l'IL5 (mepolizumab) ou son récepteur (benralizumab), l'interleukine 4/13 (dupilumab), ou les IgE (omalizumab).

4.5 Prise en charge des séquelles auto-immunes

Les complications auto-immunes surviennent le plus souvent à distance de la phase aiguë du DRESS, potentiellement après une accalmie prolongée, et elles peuvent persister dans le temps voire être irréversibles. Elles ne sont pas rares (3 à 5% des DRESS dans la littérature) et pas toujours corrélées à la sévérité du DRESS.
Les facteurs prédisposants au risque de séquelles immunes sont mal connus. Sont évoqués :

- Le jeune âge ;
- Le terrain dysimmunitaire préexistant ;
- La réplication virale (notamment HHV6, EBV) ;
- La corticothérapie prolongée et les IgIV.

-

Le dépistage des séquelles auto-immunes les plus fréquentes (thyroïdites et diabète de type 1) doit être systématique et prolongé sur une période d'au moins un an (cf chapitre 4.3).
Leur prise en charge nécessite une collaboration multidisciplinaire, principalement avec:

- L'endocrinologue pour :

- Les thyroïdites, qu'elles soient symptomatiques ou non (maladies de Hashimoto, de Basedow) ;
- Le diabète de type 1 : diabète de type 1 fulminant non auto-immun (par destruction des cellules β) ou plus rarement auto-immun. La distinction entre les deux formes repose sur la clinique et la recherche des anticorps anti-GAD (glutamic acid décarboxylase), anti-IA2, anti-ZnT8 ou anti-insuline (IAA, chez l'enfant). Attention au risque d'acidocétose au cours de ces diabètes insulinopéniques ;
- Les polyendocrinopathies auto-immunes, décrites principalement chez l'enfant.

❖ Le dermatologue pour les cas de vitiligo, pelade, urticaire chronique, pemphigoïde bulleuse
❖ L'hépato-gastro-entérologue pour les rares cas d'hépatite et d'entéropathie auto-immunes.

4.6 Tests allergologiques

Les tests allergologiques, pratiqués par un dermato-allergologue ou un allergologue habitué à la prise en charge des toxidermies graves, en centre expert, sont très utiles dans le DRESS, notamment lorsqu'il existe plusieurs médicaments suspects. En France, seuls les tests cutanés *in vivo* sont pratiqués (**Annexe 9**). Les tests *in vitro* type tests de transformation lymphocytaire ou ELISpot ne sont pas réalisés en routine.

Les patch-tests sont la première étape des tests. Ils ont dans cette toxidermie une bonne sensibilité (environ 60%) mais l'interprétation doit être prudente en raison d'une fréquente polysensibilisation particulière à cette toxidermie et d'un manque de sensibilité pour certaines molécules même lorsque leur responsabilité est prouvée (ex : allopurinol, rifampicine, cotrimoxazole). Ils sont pratiqués selon les recommandations usuelles (i.e. principe actif dilué à 10% ou produit fini dilué à 30% dans la vaseline, préparés de façon extemporanée par l'équipe qui teste ou par les pharmacies hospitalières ou commercialisés par Chemotechnique Diagnostics (Vellinge, Suède)), en consultation, et lus à 2 ou 3 jours, 4 jours, et si besoin, selon les molécules, à 7 jours.

Si les patch-tests sont négatifs, un complément de tests par des tests intradermiques est pratiqué (intradermoréaction si forme injectable disponible pour le médicament testé aux dilutions recommandées dans la littérature, sinon prick-test avec le même médicament que celui utilisé pour les patch tests), avec lecture tardive entre 24 heures et 3 jours voire jusqu'à 7 jours.

Si tous les tests sont négatifs, et seulement en cas d'intérêt thérapeutique majeur pour le patient, des réintroductions ou des tests de substitutions sont discutés en réunion de concertation multidisciplinaire. Ces tests doivent être très prudents, à doses très progressivement croissantes (à partir de 10^{-4} ou 10^{-2} selon les équipes, jusqu'à pleine dose, avec un délai de 7 jours entre les doses ou de 3 jours pour les anti-tuberculeux) sous surveillance clinique et biologique rapprochée, en milieu hospitalier. Les médicaments qui peuvent faire l'objet d'une telle stratégie sont :

- Des alternatives au médicament suspect (médicament de substitution), qui appartiennent à la même famille, après qu'elles aient été testées avec des résultats de

tests négatifs (ex : pénicilline suspecte et introduction de céphalosporine de 3e génération). Par contre, s'il s'agit d'introduire une molécule appartenant à la même classe thérapeutique mais de structure/famille différente ne donnant donc pas de réaction croisée (par exemple : rifampicine suspecte et introduction de moxifloxacine, parfois pour rassurer le patient et l'équipe soignante), l'administration se fait d'emblée aux doses thérapeutiques habituelles.

- Un des médicaments chronologiquement suspects (test de réintroduction) uniquement s'il n'y a aucune autre alternative, si les tests sont négatifs pour cette molécule et s'il existe au moins un autre médicament suspect qui ne sera pas réintroduit. Ceci est facilité en cas de présence d'une autre molécule suspecte à test positif ou à forte notoriété. La prudence reste de mise en raison des multisensibilisations fréquentes dans le DRESS, justifiant les doses très progressives.

Annexe 1 :
Médicaments pourvoyeurs de DRESS (liste non exhaustive)

Classe médicamenteuse	Sous classe	Médicaments
Anti-convulsivants		Carbamazépine, oxcarbazépine, eslicarbazépine , phénobarbital, phénytoïne, lamotrigine, gabapentine
Antibiotiques	Antituberculeux	Ethambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine, streptomycine
	Antibactériens	Amoxicilline, ampicilline, pipéracilline/tazobactam, azithromycine, lévofloxacine, minocycline*, vancomycine
	Sulfamides	Triméthoprime/sulfaméthoxazole (cotrimoxazole), sulfadiazine dapsone
Inhibiteurs de la xanthine oxydase		Allopurinol, fébuxostat
Antiviraux et antirétroviraux		Abacavir, névirapine,
Antinéoplasiques		Vismodégib, vémurafenib, Imatinib, sorafénib
Divers		Mexilétine, Inhibiteurs de la pompe à protons, Produits de contraste iodés** Herbes chinoises …

*indications restreintes en raison du risque de DRESS
**non cités dans la référence Cho et al, mais des DRESS aux produits de contraste iodés sont décrits, il faut y penser lors de l'établissement de la frise chronologique

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 Jun 9;18(6):1243.

Annexe 2 :
Principaux HLA associés au DRESS et populations concernées

Médicament	HLA	Population fortement associée	Recommandation de dépistage en France
Carbamazépine	*B*15:02*	Chinois Han Thaïlandais Asie du Sud-Est Indiens	Dépistage HLA B*15 :02 recommandé pour les populations à risque
	*B*15:11*	Japonais, Coréens	
	*B*59:01*	Japonais	
	*A*31:01*	Européens du Nord Japonais	
	*B*15:11*	Japonais	
Oxcarbazépine	*B*15:02*	Chinois Han Thaïlandais Asie du Sud-Est	Dépistage HLA B*15 :02 recommandé pour les populations à risque
	*A*31:01*	Européens du Nord Japonais	
Phénytoïne	*B*15:02*	Chinois Han, Thaïlandais	
	*B*13:01*	Chinois Han	
	*Cw*08:01*	Chinois Han	
	*DRB1*16:02*	Chinois Han	
	*B*15:02*	Thaïlandais	
Lamotrigine	*B*15:02*	Chinois Han	
	*B*38*	Chinois Han	
	*B*58:01*	Européens	
	*A*68:01*	Européens	
	*Cw*07:18*	Européens	
	*DQB1*06:09*	Européens	
	*DRB1*13:01*	Européens	
Allopurinol	*B*58:01*	Chinois Han Thaïlandais Coréens	Dépistage HLA B*58 :01 recommandé pour les populations à risque
Sulfamides antibactériens	*Cw*4* *B*38*	Chinois Han Européens	
Névirapine	*C*04:01*	Malawi	
Dapsone	*B*13:01*	Chinois Han	
Oxicams	*B*73*	Européens	
	*A*2*	Européens	
	*B*12*	Européens	
Vancomycine	*A32 :01*	Caucasiens	
Raltégravir	*B*53 :01*	Africains	

Annexe 3 :
Scores diagnostiques rétrospectifs du DRESS : score RegiSCAR et score J-SCAR

1/ Score RegiSCAR (le plus utilisé en France)

	-1	0	1	2
Fièvre ≥38,5°C	Non/NR*	Oui		
Adénopathies > 1cm		Non/NR*	Oui	
Hyperéosinophilie - Eosinophiles - Eosinophiles, si leucocytes<4000/mm³			700-1499/µL 10-19,9%	≥1500/µL ≥20%
Lymphocytes atypiques (désignant les lymphocytes hyperbasophiles polymorphes)		Non/NR*	Oui	
Etendue du rash (% de la surface corporelle) Eruption évocatrice de DRESS	 Non	Non/NR* NR*	>50% Oui	
Histologie évocatrice de DRESS	Non	Oui/NR		
Atteinte viscérale : - Foie - Rein - Poumon - Muscle/cœur - Pancréas - Autre atteinte		 Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR* Non/NR*	 Oui Oui Oui Oui Oui Oui	
Résolution en ≥15 jours	Non/NR*	Oui		
Exclusion d'autres causes : -Sérologies Hépatites A, B et C, Mycoplasme, Chlamydia -Facteurs anti-nucléaires -Hémocultures Si aucun positif et ≥ 3 négatifs			 Oui	

*NR : non renseigné

Interprétation :

- **Score <2 : DRESS exclu**
- **Score 2-3 : DRESS possible**
- **Score 4-5 : DRESS probable**
- **Score >5 : DRESS certain**

Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? Br J Dermatol 2007; 156(3):609-11.

2/ Score J-SCAR (peu utilisé en France, donné à titre indicatif)

1. Exanthème maculo-papuleux débutant plus de 3 semaines après prise d'un médicament à risque
2. Manifestations cliniques persistant plus de 2 semaines après l'arrêt du médicament
3. Fièvre (>38°C)
4. Elévation des transaminases (ALAT > 100 U/l) ou autre atteinte d'organe notamment rénale
5. Une des anomalies suivantes du nombre des leucocytes Hyperleucocytose (> 11 × 10^9/L) Lymphocytes atypiques (hyperbasophiles) (>5%) Hyperéosinophilie (> 1,5 × 10^9/L)
6. Polyadénopathie
7. Réactivation HHV-6

Interprétation :

- **5 critères présents : DRESS atypique**
- **7 critères présents : DRESS typique**

Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol. 2007 May;156(5):1083-4.

Annexe 4 :
Classification de la sévérité du DRESS

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

[a] Kidney Disease Improving Global Outcomes Classification ;
IRA: insuffisance rénale aiguë, PAL: phosphatases alcalines

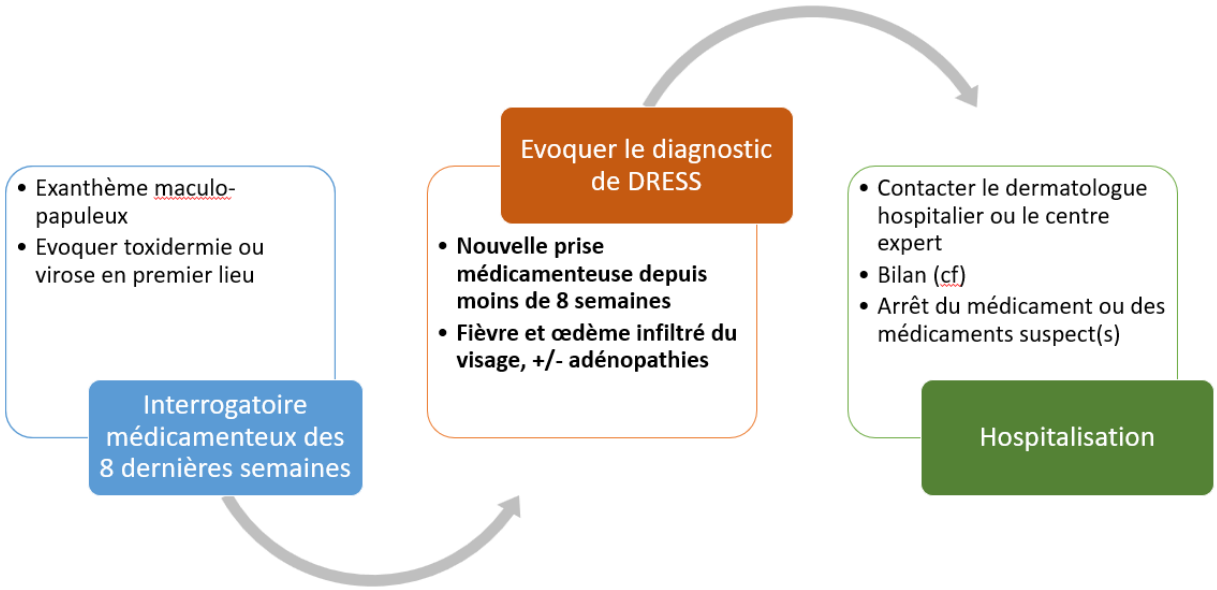
- **DRESS mineur :** Tous les critères pour le sang, le rein et le foie peuvent être remplis
- **DRESS modéré :** Au moins un critère est rempli
- **DRESS sévère :** Au moins un critère est rempli

Brüggen MC, Walsh S, M Ameri M, Anasiewicz N, Maverakis E, French LE, Ingen-Housz-Oro S. Management of Adult Patients With Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: A Delphi-Based International Consensus. JAMA Dermatol. 2024 Jan 1;160(1):37-44.

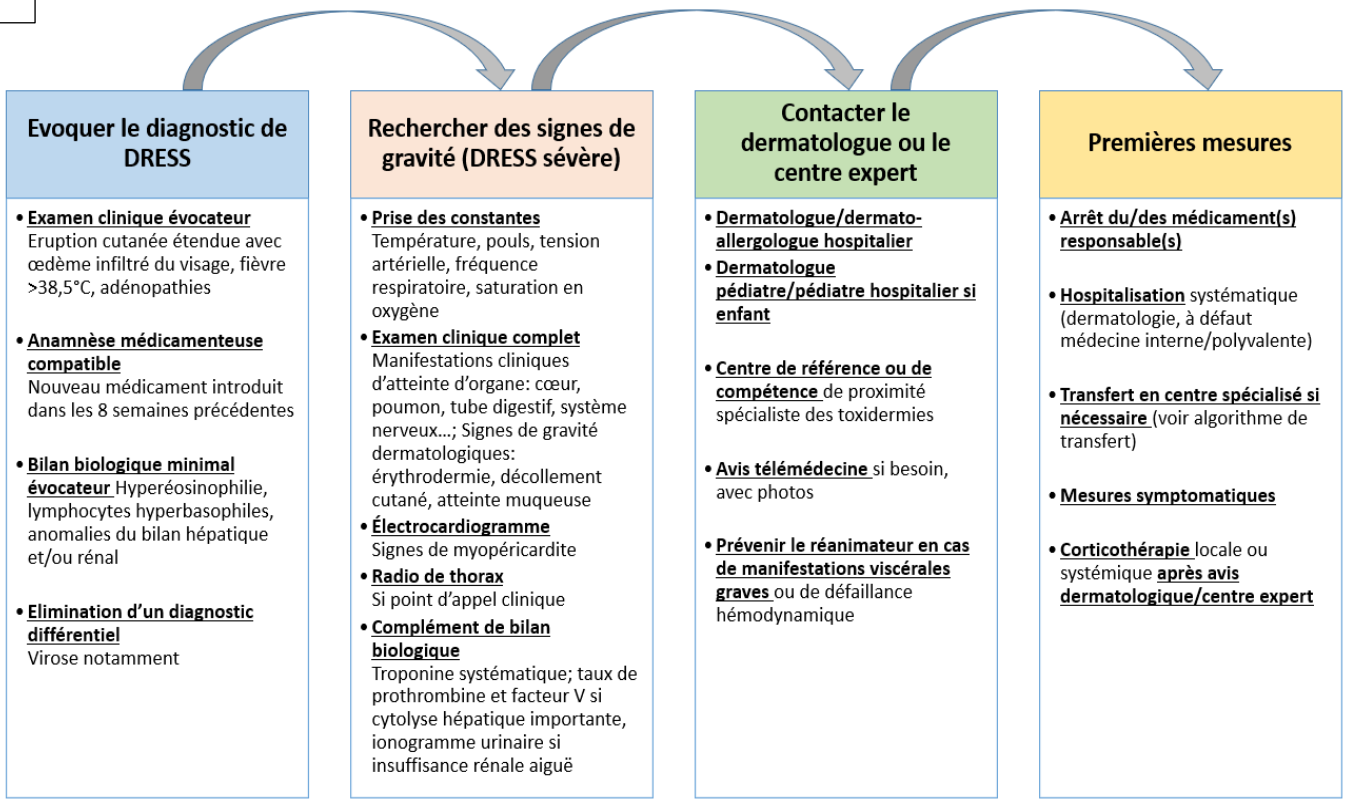
Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.

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

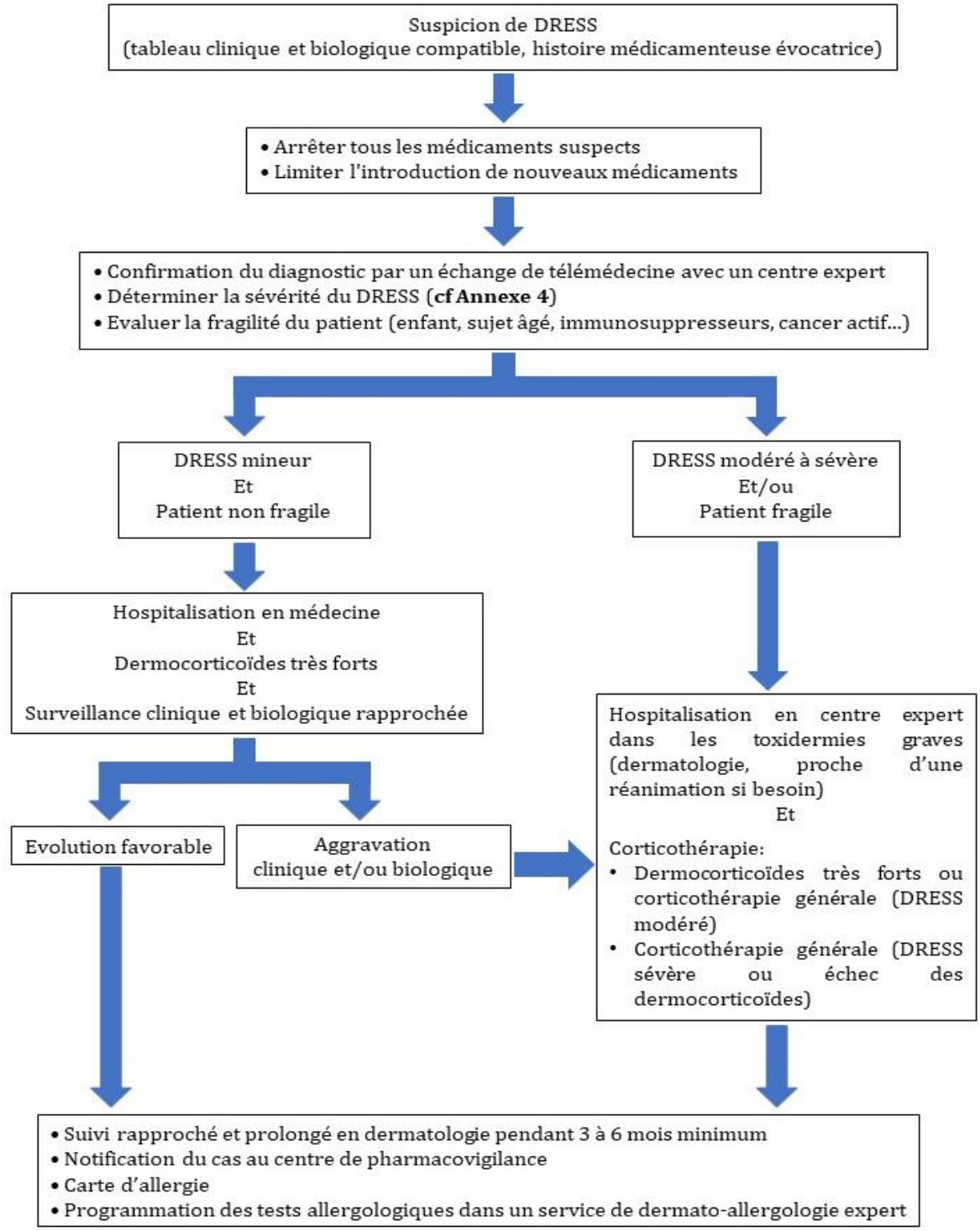
1



2



Annexe 6 :
Algorithme de transfert en milieu spécialisé d'un patient atteint de DRESS



Annexe 7:
Méthode française d'imputabilité

Chronologie

Administration du médicament / Evolution de l'effet	Délai d'apparition de l'effet – Suggestif – Ré-administration (R) du médicament R(+)	R(0)	R(-)	Compatible (ni suggestif, ni incompatible) R(+)	R(0)	R(-)	Incompatible
« Suggestive » : 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.	**C3**	**C3**	**C1**	**C3**	**C2**	**C1**	
« Non Concluante » - 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 unique	**C3**	**C2**	**C1**	**C3**	**C1**	**C1**	**C0**
« Non Suggestive » : - absence de régression de manifestations de type réversible malgré l'arrêt avec un recul suffisant - régression complète malgré la poursuite du médicament	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	**C1**	

Sémiologie

Sémiologie clinique ou paraclinique	Evocatrice* du rôle de ce médicament ET facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Evocatrice* du rôle de ce médicament OU facteur favorisant bien validé du couple effet indésirable/ médicament	Ni sémiologie évocatrice* du rôle de ce médicament ni facteur favorisant bien validé

* ***évocatrice en raison :*** *des propriétés pharmacologiques du médicament, de signes évocateurs d'un syndrome de sevrage, de la localisation des effets observés*

Autre(s) cause(s) non médicamenteuse(S)	Examen complémentaire spécifique fiable (L) du couple effet indésirable/médicament ou réponse à un antidote spécifique L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Absente après bilan approprié	**S3**	**S3**	**S2**	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**
Non recherchée (ou bilan incomplet)	**S3**	**S3**	**S1**	**S3**	**S2**	**S1**	**S3**	**S1**	**S1**
Présente	**S2**	**S2**	**S1**	**S2**	**S1**	**S1**	**S1**	**S1**	**S0**

Informativité

Informations disponibles	a) le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la période d'exposition au médicament ; b) la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie.

NI 2 : a et b sont renseignés.
NI 1 : a ou b est renseigné.
NI 0 : ni a et ni b ne sont renseignés

Bibliographie

B4 : effet dont la nature, la gravité, l'intensité et l'évolution correspondent aux informations décrites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit

B3 : effet référencé ou largement publié avec ce médicament dans des ouvrages de référence (*Martindale, Meyler's*) et/ou des bases de données (*Embase, Excerpta Medica, Medline, …)*

B2 : effet publié une ou deux fois dans un journal scientifique ou dans une base de données (avec une sémiologie relativement différente ou publié avec un autre médicament de la même classe pharmacologique et/ou chimique ou données purement expérimentales)

B1 : effet non publié conformément aux définitions de B3 ou B2.

Score d'imputabilité intrinsèque (score numérique)

Score chronologique	Score sémiologique			
	S0	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0	I0
C1	I0	I1	I2	I4
C2	I0	I2	I3	I5
C3	I0	I4	I5	I6

Cercle de Réflexion sur l'Imputabilité (CRI); Arimone Y, Bidault I, Dutertre JP et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. Therapie. 2011 Nov-Dec;66(6):517-25.

Gourier G, Ingen-Housz-Oro S, Sanchez-Pena P, Lebrun-Vignes B. Évaluation de l'imputabilité médicamenteuse devant une suspicion de toxidermie. Ann Dermatol Venereol FMC 2023 ; 3 : 399-410.

Annexe 8 :
Modèle de carte d'allergie

Pages 1 et 4

PERSONNE A PREVENIR EN PRIORITE

Mme/M. Tél

Médecin Traitant Tél

Suivi(e) par le Centre de Référence/Compétence
Dermatoses Bulleuses Toxiques et Toxidermies graves

Adresse : Service de Dermatologie
Hôpital :
Adresse :
Tél :

orphanet fimarad

maladies rares

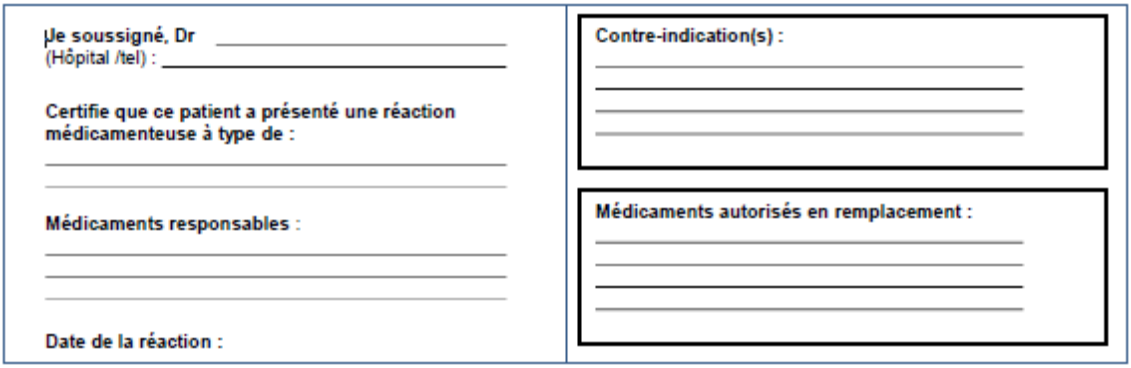
Photo

CARTE D'URGENCE
Emergency card

CARTE D'ALLERGIE CUTANEE

NOM : .....
Prénom : .....

Pages 2 et 3



Je soussigné, Dr _____
(Hôpital /tel) : _____

Certifie que ce patient a présenté une réaction médicamenteuse à type de :

_____
_____

Médicaments responsables :

_____
_____
_____

Date de la réaction :

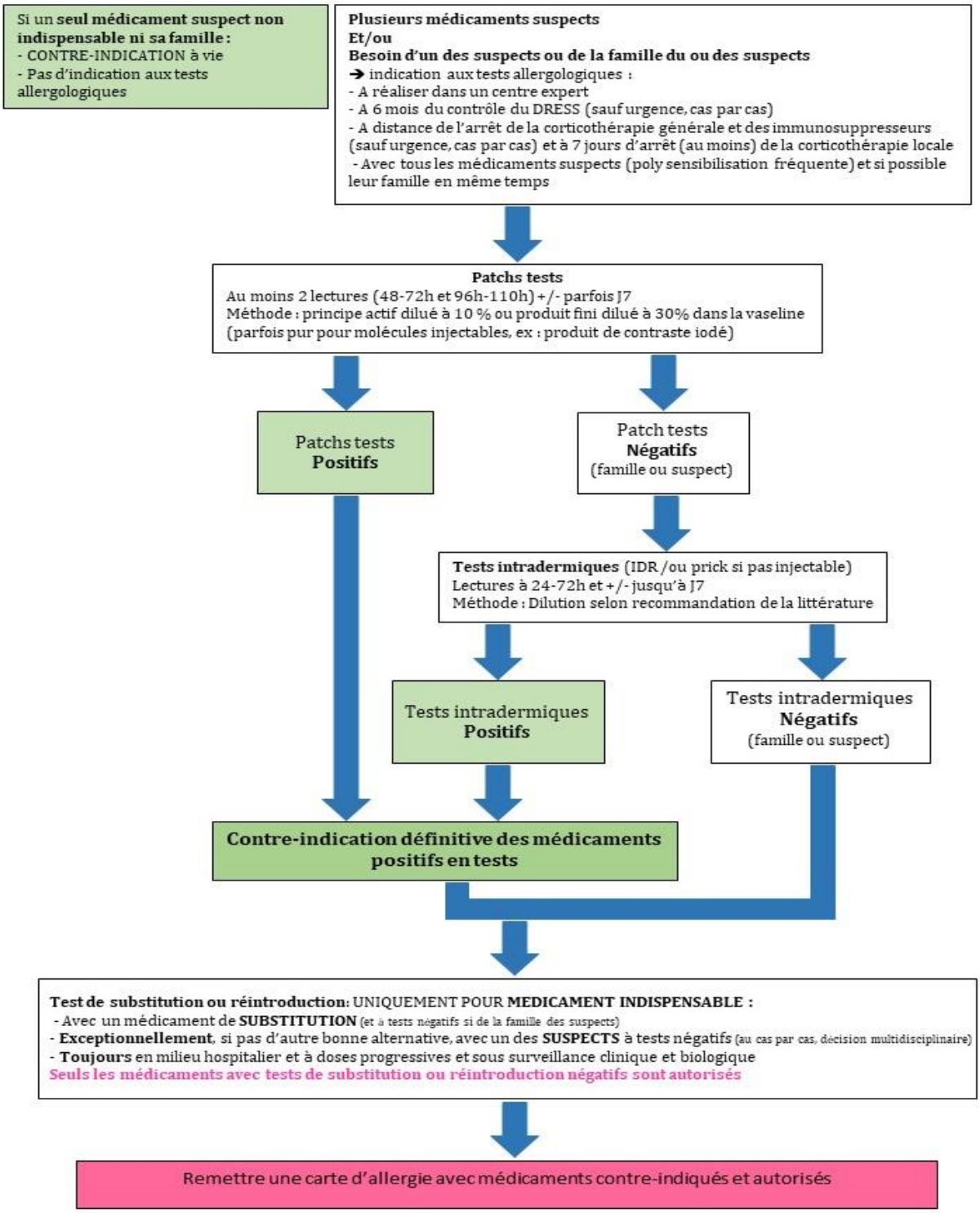
Contre-indication(s) :

_____
_____
_____
_____

Médicaments autorisés en remplacement :

_____
_____
_____
_____

Annexe 9:
Algorithme d'explorations allergologiques dans le DRESS



Annexe 10 :
Coordonnées du centre de référence et des centres de compétence TOXIBUL et des centres du FISARD

Centre de référence TOXIBUL

Site internet : **toxibul.fr**

Composition du centre suite à la labellisation 2023

Centre de Référence :

Site Coordonnateur :

- Hôpital Henri Mondor, Service de dermatologie, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex,

Pr Saskia Oro, coordinatrice
E-mail : saskia.oro@aphp.fr
Pr Pierre Wolkenstein, chef de service et membre de la gouvernance
Secrétariat-Téléphone : 01 49 81 25 12 - Télécopie : 01 49 81 25 08
URGENCES : 01 49 81 21 11, DECT 36053

- Hôpital Henri Mondor, Service de Réanimation médicale

Pr Nicolas de Prost, membre de la gouvernance, référent réanimation
Téléphone : 01 49 81 23 89
E-mail : nicolas.de-prost@aphp.fr

- Hôpital Tenon, Service de Dermato-Allergologie, 4 rue de la Chine 75020 Paris

Pr Annick Barbaud, membre de la gouvernance, référente allergologie
Téléphone : 01 56 01 72 25
E-mail : annick.barbaud@aphp.fr

- Hôpital de la Pitié Salpêtrière, centre régional de pharmacovigilance

Dr Bénédicte Lebrun-Vignes, membre de la gouvernance, référente pharmacovigilance
Téléphone : 01 42 16 16 79
E-mail : benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr

Sites Constitutifs :

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

Pr Denis Jullien
Dr Benoit Bensaid
Téléphone : 06 60 67 94 37
E-mail : bensaidprof@gmail.com
Médecin associé : Dr Marie Tauber CHU Lyon Sud

E-mail : marie.tauber@chu-lyon.fr

- Hôpital Necker, Service de dermatologie, hôpital Necker, 149, rue de Sèvres 75015 Paris (site pédiatrique du centre de référence)
Dr Anne Welfringer
Pr Christine Bodemer, membre de la gouvernance, référente pédiatrie
Téléphone: 01 44 49 46 68
E-mail : anne.welfringer@aphp.fr
E-mail : christine.bodemer@aphp.fr

Centres de Compétences :

- Rouen, Service de dermatologie et Service d'ophtalmologie, Hôpital Charles Nicolle, 1, rue de Germont 76031 Rouen Cedex
Pr Florence Tétart (dermatologie)
Téléphone : 02 32 88 56 77
Email: florence.tetart@chu-rouen.fr
Pr Julie Gueudry (ophtalmologie)
Téléphone : 02 32 88 80 57
E-mail : julie.gueudry@chu-rouen.fr

- Montpellier : Service de dermatologie, Hôpital St-Eloi, 80 avenue Augustin Fliche, 34195 Montpellier cedex 5
Pr Olivier Dereure
Tél : 04 67 33 69 06
E-mail : o-dereure@chu-montpellier.fr

- Nancy : Département de dermatologie et allergologie, Bâtiment Philippe Canton Hôpital Brabois, Allée de Morvan 54500 Vandoeuvre Les Nancy
Pr Anne-Claire Bursztejn
Téléphone : 03 83 15 71 46
E-mail : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

- Bordeaux : Hôpital Saint-André, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux
Dr Clémentine Toussaint
Téléphone : 05 56 79 49 62
E-mail : sec-dermatologie.sa@chu-bordeaux.fr; clementine.toussaint@chu-bordeaux.fr

- Brest : CHRU Brest, Site Hôpital Morvan, 5 avenue Foch, 29200 Brest
Pr Laurent Misery
Téléphone : 02 98 22 33 15
E-mail : laurent.misery@chu-brest.fr

- Nantes : Service de Dermatologie, CHU Hôtel Dieu, 1 place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1
Dr Claire Bernier

Tél : 02 40 08 31 41
E-mail : claire.bernier@chu-nantes.fr

- Bichat : Service de Dermatologie, Hôpital Bichat, 46 rue Henri Huchard, 75018 Paris
Pr Vincent Descamps
Téléphone : 01 40 25 82 40
Email : vincent.descamps@aphp.fr

- Tours : Service de Dermatologie, CHU TOURS Hôpital Trousseau, avenue de la République 37170 Chambray les Tours
Dr Emmanuelle Le Bidre
Téléphone : 0247479024
Email : e.lebidre@chu-tours.fr

- Lille : Service de Dermatologie, CHU de Lille, Hôpital Claude Huriez, rue Michel Polonovski, 59000 Lille
Pr Delphine Staumont-Sallé
Dr Frédéric Dezoteux
Téléphone : 0320444193
Email : delphine.salle@chu-lille.fr; frederic.dezoteux@chu-lille.fr

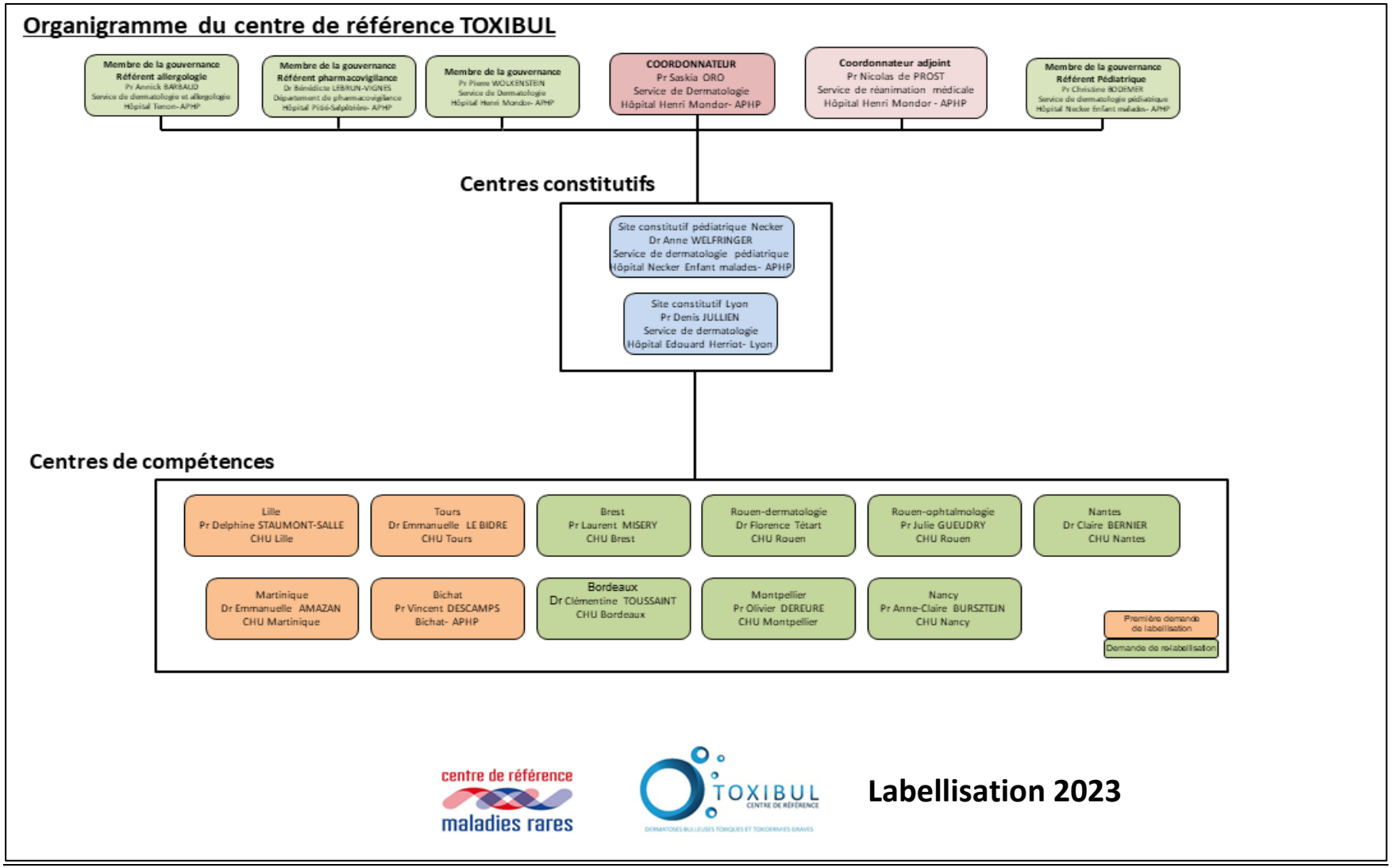
- Martinique : CHU de Martinique - Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf - Quartier La Meynard - CS 90632 - 97261 FORT DE FRANCE Cedex
Dr Emmanuelle Amazan
Téléphone : 05 96 55 20 00
Email : emmanuelle.amazan@chu-martinique.fr

Liste des sites partenaires :

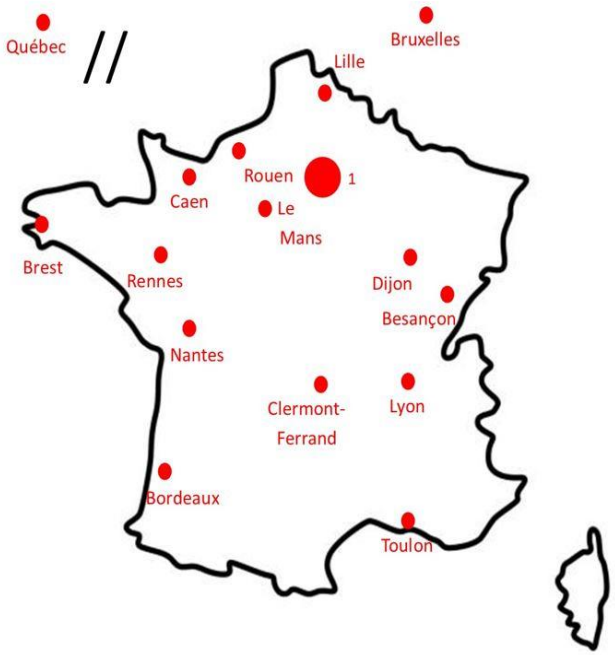
- Centre de Traitement des Brûlés, Hôpital National d'Instruction des Armées Percy, Clamart.

- FIMARAD, ERN-skin, Plateforme d'expertise maladies rares ESMARA, Orphanet, EpiDermE.

➔ Voir site internet https://toxibul.fr/


Organigramme du centre de référence TOXIBUL
Membre de la gouvernance
Référent allergologie
Pr Annick BARBAUD
Service de dermatologie et allergologie
Hôpital Tenon- APHP
Membre de la gouvernance
Référent pharmacovigilance
Dr Bénédicte LEBRUN-VIGNES
Département de pharmacovigilance
Hôpital Pitié-Salpêtrière- APHP
Membre de la gouvernance
Pr Pierre WOLKENSTEIN
Service de Dermatologie
Hôpital Henri Mondor- APHP
COORDONNATEUR
Pr Saskia ORO
Service de Dermatologie
Hôpital Henri Mondor- APHP
Coordonnateur adjoint
Pr Nicolas de PROST
Service de réanimation médicale
Hôpital Henri Mondor - APHP
Membre de la gouvernance
Référent Pédiatrique
Pr Christine BODEMER
Service de dermatologie pédiatrique
Hôpital Necker Enfant malades- APHP
Centres constitutifs
Site constitutif pédiatrique Necker
Dr Anne WELFRINGER
Service de dermatologie pédiatrique
Hôpital Necker Enfant malades- APHP
Site constitutif Lyon
Pr Denis JULLIEN
Service de dermatologie
Hôpital Edouard Herriot- Lyon
Centres de compétences
Lille
Pr Delphine STAUMONT-SALLE
CHU Lille
Tours
Dr Emmanuelle LE BIDRE
CHU Tours
Brest
Pr Laurent MISERY
CHU Brest
Rouen-dermatologie
Dr Florence Tétart
CHU Rouen
Rouen-ophtalmologie
Pr Julie GUEUDRY
CHU Rouen
Nantes
Dr Claire BERNIER
CHU Nantes
Martinique
Dr Emmanuelle AMAZAN
CHU Martinique
Bichat
Pr Vincent DESCAMPS
Bichat- APHP
Bordeaux
Dr Clémentine TOUSSAINT
CHU Bordeaux
Montpellier
Pr Olivier DEREURE
CHU Montpellier
Nancy
Pr Anne-Claire BURSZTEJN
CHU Nancy
Première demande de labellisation
Demande de relabellisation
centre de référence
maladies rares
TOXIBUL
CENTRE DE RÉFÉRENCE
Labellisation 2023

FISARD (groupe Toxidermies de la Société Française de dermatologie)



(1) Île-de-France (Créteil, Paris, Saint-Mandé)

Ville	Médecins référents	Emails
Besançon	PELLETIER Fabien, CASTELAIN LAKKIS Florence, CASTAGNA Julie	fabien.pelletier@univ-fcomte.fr, fcastelain@chu-besancon.fr, jcastagna@chu-besancon.fr
Bordeaux	MILPIED Brigitte, TOUSSAINT Clémentine	brigitte.milpied@chu-bordeaux.fr, clementine.toussaint@chu-bordeaux.fr
Brest	SASSOLAS Bruno, ROGUEDAS-CONTIOS Anne-Marie, GOURIER Greta	bruno.sassolas@chu-brest.fr, anne-marie.roguedas-contios@chu-brest.fr, greta.gourier@chu-brest.fr
Bruxelles	DUPIRE Gwendy	gwendy.dupire@gmail.com
Caen	MORICE Cécile	morice-c@chu-caen.fr
Clermont-Ferrand	PASTEUR Justine	jpasteur@chu-clermontferrand.fr
Dijon	COLLET Evelyne, LELEU Camille	ecollet@chu-dijon.fr, camille.leleu@chu-dijon.fr
Lille	STAUMONT Delphine, DEZOTEUX Frédéric	delphine.salle@chru-lille.fr, Frederic.DEZOTEUX@chu-lille.fr
Le Mans	Corina BARA	corina.bara@chu-lemans.fr
Lyon	BENSAID Benoît, TAUBER Marie	benoit.ben-said@chu-lyon.fr, marie.tauber@chu-lyon.fr
Nantes	BERNIER Claire	claire.bernier@chu-nantes.fr
Paris (Hôpital Bichat)	DESCAMPS Vincent	vincent.descamps@aphp.fr
Paris, Créteil (Hôpital Henri Mondor)	ASSIER Haudrey, ORO Saskia	haudrey.assier@aphp.fr, saskia.oro@aphp.fr
Paris (Hôpital Necker)	WELFRINGER Anne	anne.welfringer@aphp.fr
Paris (Hôpital Pitié-Salpêtrière)	LEBRUN-VIGNES Bénédicte	benedicte.lebrun-vignes@aphp.fr
Paris (Hôpital Tenon)	BARBAUD Annick, SORIA Angèle, AMSLER Emmanuelle	annick.barbaud@aphp.fr, angele.soria@aphp.fr, emmanuelle.amsler@aphp.fr
Québec	BEAULIEU Valérie	-
Rennes	DROUCOURT Catherine, CARIOU Claire	catherine.droucourt@chu-rennes.fr, claire.cariou@chu-rennes.fr
Rouen	TETART Florence	Florence.Tetart@chu-rouen.fr
Saint-Mandé	ALLANORE-VALEYRIE Laurence	-
Toulon	VALOIS Aude	audevalois4@yahoo.fr

Membres associés (hors SFD) :
ORTONNE Nicolas : Service d'Anatomopathologie, Hôpital Henri Mondor, Créteil
SANCHEZ PENA Paola : Centre Régional de Pharmacovigilance de Bordeaux

Annexe 11 :
Liste des participants à l'élaboration du PNDS

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