

Pustulose Exanthématique Aigue généralisée (PEAG)

TA. Duong, S. Oro, P. Wolkenstein, O. Chosidow
Centre de référence Dermatoses toxiques,
Hôpital Henri Mondor AP-HP, Créteil

Toxidermies sévères

- **Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)**
 - **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, syndrome d' hypersensibilité médicamenteuse (DRESS)**
 - **Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) / Nécrolyse épidermique Toxique (NET)**
- ⇒ **Variabilité Phénotypique, mise en jeu du pronostic vital**
- ⇒ **Enjeu : arrêt précoce du médicament, améliore la prise en charge**

Critères de gravité cliniques

- **Bulles, Nikolski positif, pustules**
- **Infiltration cutanée, érythrodermie,**
- **Atteinte muqueuse**
- **Fièvre, AEG, déshydratation**
- **Polyadénopathies, atteinte viscérale**

Critères de gravité biologiques

- **Hyperéosinophilie $>1500/\text{mm}^3$ ou $> 10\%$**
- **Cytolyse Hépatique $> 2N$, cholestase avec $\text{PAL}>1.5N$**
- **Insuffisance rénale organique Na^+/K^+ urinaire > 1**
- **Altération des gaz du sang, élévation de la troponine, Sd interstitiel radio poumons**



Toxidermies

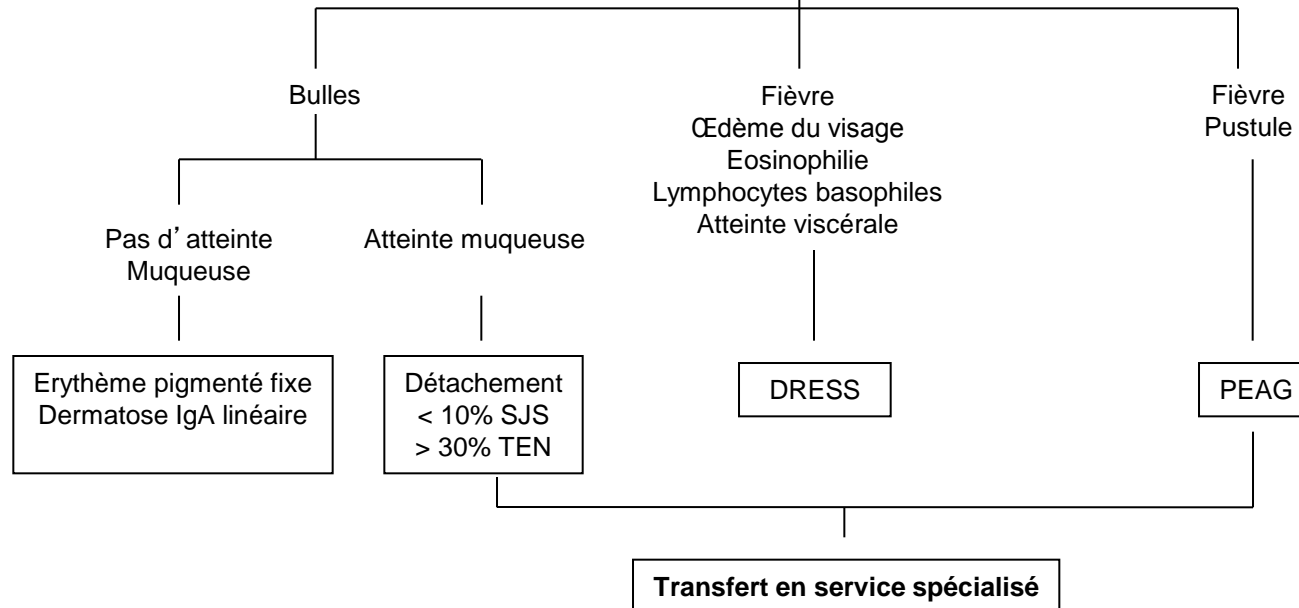
Eruption cutanée

Délai 4-28 jours

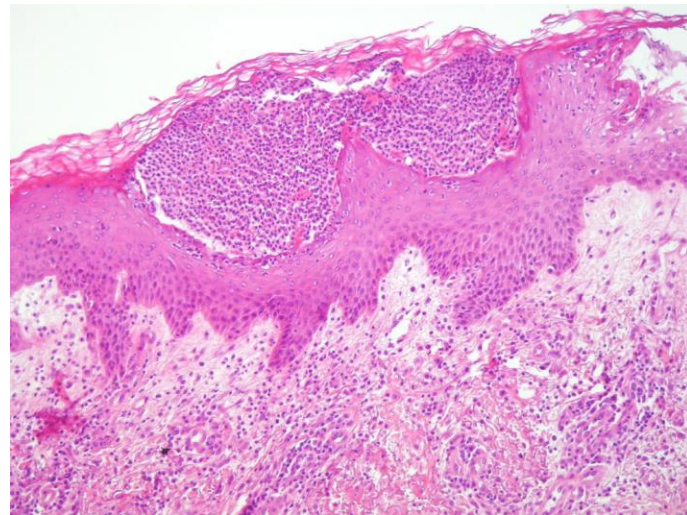
Arrêt du médicament

Critères de gravité

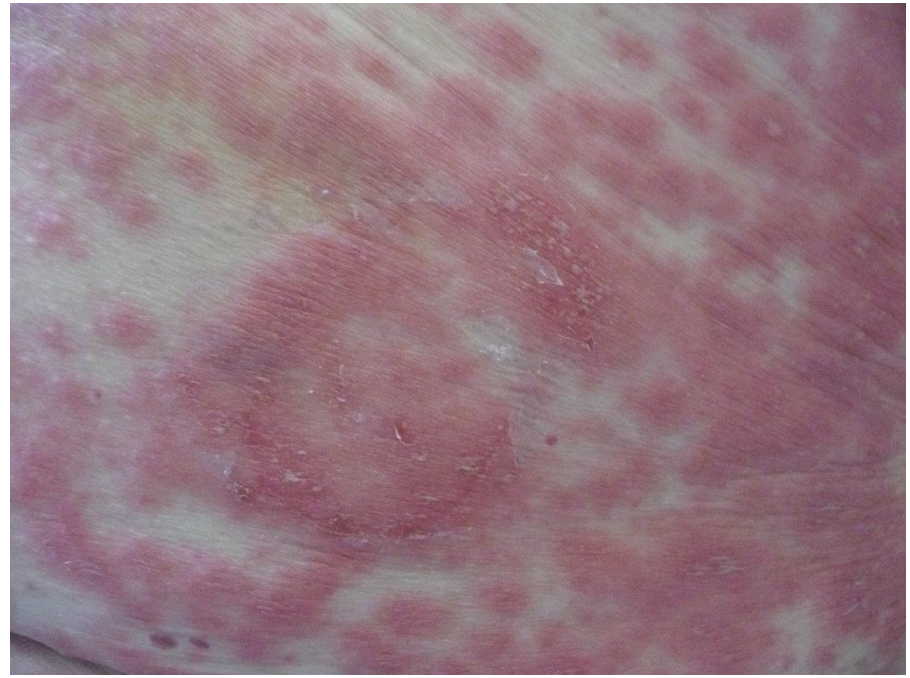
Fièvre, atteinte muqueuse
 Bulles de grande taille
 Nécrose cutanée
 Œdème du visage
 Pustules
 Atteintes viscérales

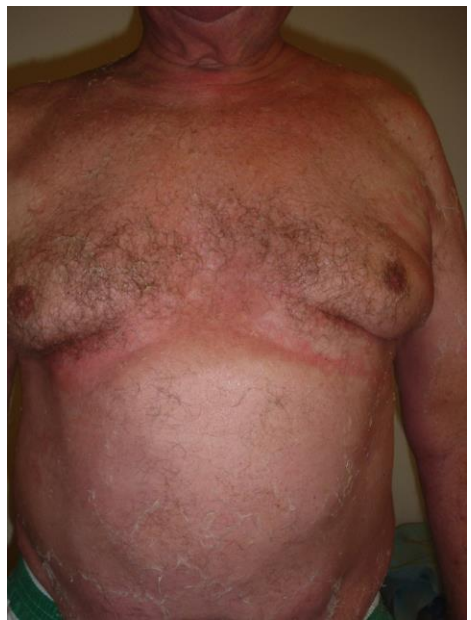
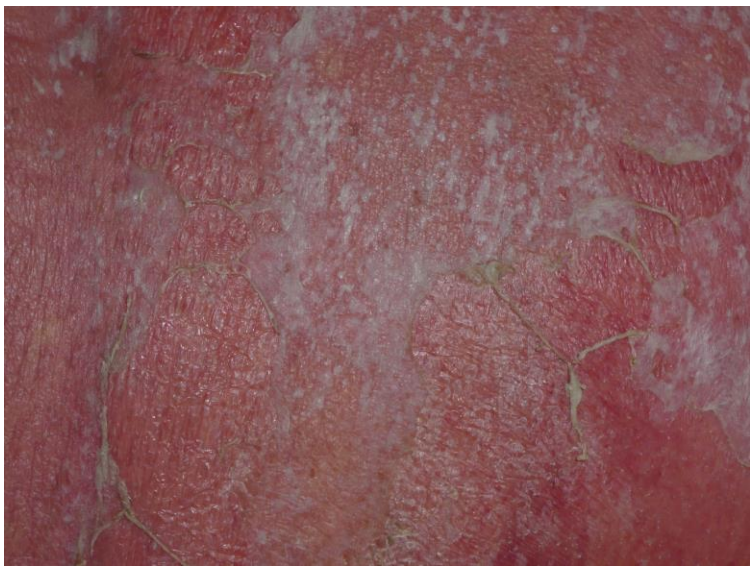


Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée



- Fièvre
- Délai médian 2 à 11 j après introduction du médicament
- Nappes érythémateuses prédominantes au niveau des plis
- Atteinte buccale rare (<20%)
- Pustules aseptiques < 5mm, non folliculaires
- Pseudo Nikolsky par confluence de pustules
- Hyperleucocytose PNN
- Atteinte viscérale rare : rein, foie, poumon







PEAG Critères diagnostiques

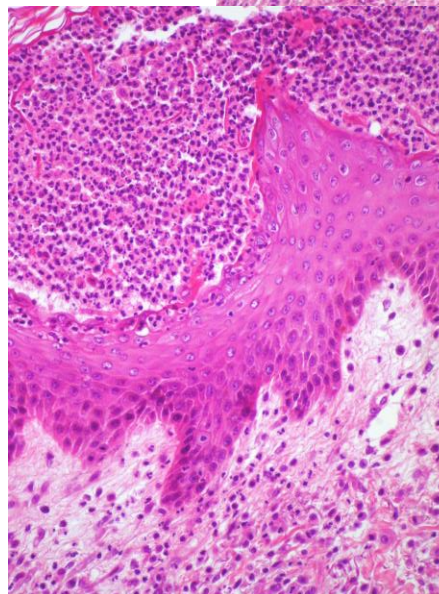
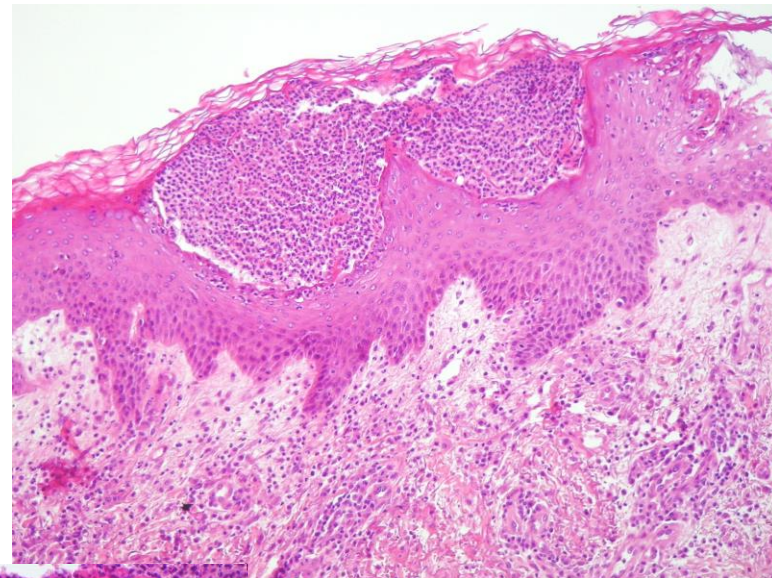
Pustules typiques	+2
Pustules compatibles	+1
Erythème typique	+2
Erythème compatible	+1
Distribution typique	+2
Distribution compatible	+1
Desquamation post pustuleuse	+1
Atteinte muqueuse	-2
Progression > 10 jours	-2
Pas de régression en < 15 jours	-4
Fièvre > 38,5	+1
Polynucléaires neutrophiles >7000/mm ³	+1
Histologie autre pathologie	-10
Exocytose en polynucléaires neutrophiles	+1
Pustule non spongiforme sous cornée et/ou intra épidermique et/ou œdème papillaire	+2
Pustule spongiforme sous cornée et/ou intra épidermique et/ou œdème papillaire	+3

Score Pustulose Exanthématique Aigue Généralisée

- ≤ 0 Pas de PEAG
- 1-4 possible
- 5-7 probable
- 8-12 certain

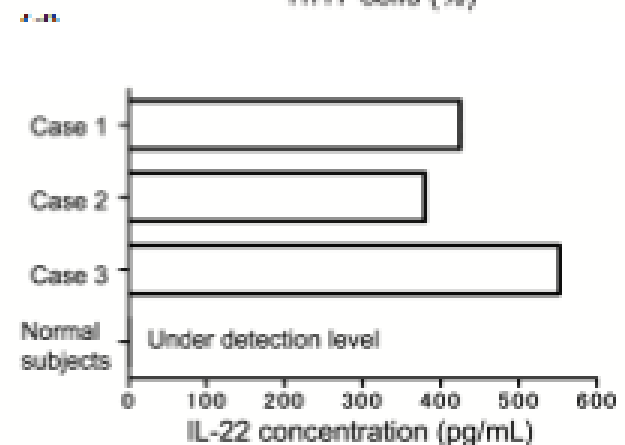
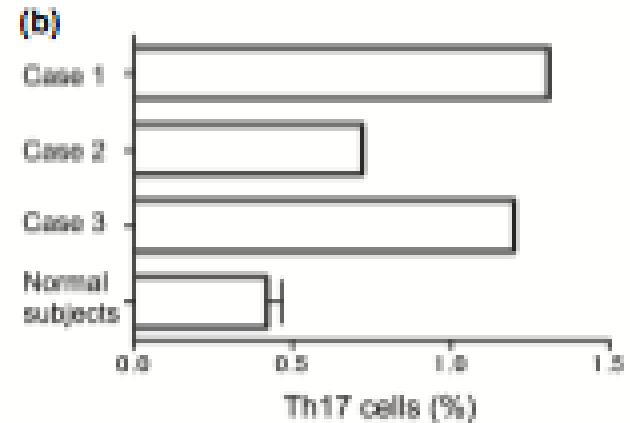
Histologiquement

- **Pustule sous cornée ou intra épidermique +/- spongiforme**
- **Nécroses kératinocytaires focales**
- **Infiltrat neutrophilique**
- **Infiltrat T CD8+ minime**
- **Quelques éosinophiles**
- **Vascularite minime**



Physiopathologie

- Lymphocytes T CD8+ cytotoxiques spécifiques du médicament
- Recrutement PNN via IL 8, GMCSF
- Etude serum 3 patients PEAG/ comparaison à population contrôle (n=5)
 - Détection IL 22, TH 17
 - IL 22 stimulation sécrétion IL8 par les kératinocytes
- Mise en évidence d'un facteur génétique avec mutation IL36 RN chez quelques patients ayant PEAG



Médicaments/PEAG

- Etude cas-témoins (EuroScar)
- 97 cas PEAG/1009 témoins
- Objectif établir médicaments responsables PEAG

Table 3 Drugs highly associated with AGEP

Drug or coalition	AGEP (n = 97) n (%)	Controls (n = 1009) n (%)	OR ^a	95% CI		% of cases with recent use of other 'highly suspected' drugs ^b
Pristinamycin	10 (10)	0	∞	2.6	∞	10
Aminopenicillins	18 (19)	17 (2)	23	10	5.4	17
Quinolones	9 (9)	5 (0.5)	33	8.5	1.27	33
(Hydroxy)chloroquine	7 (7)	2 (0.2)	39	8.0	1.91	0
Sulphonamides	4 (4)	0	∞	7.1	∞	0
Terbinafine	4 (4)	0	∞	7.1	∞	25
Diltiazem	7 (7)	10 (1)	15	5.0	4.8	0

^aMultivariate OR if at least three cases and three controls exposed, otherwise univariate; ^brecent use of other 'highly suspected' drugs (i.e. any other drug listed in the table).

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Prise en charge

- Arrêt immédiat du médicament
- Hospitalisation en fonction de l' état général
- Bilan infectieux : prélèvement pustule/ hémoculture
- Traitement symptomatique :
 - Hydratation
 - Antipyrétiques (une fois diagnostic fait)
 - +/- dermocorticoïdes forts ou très forts
- Carte d'allergie – éviction médicaments potentiellement imputables – tests allergologiques à distance
- Déclaration à la PV

Evolution/ Diagnostic différentiel

- **Evolution favorable après arrêt du médicament**
- **Atteinte viscérale possible (foie, rein, poumon), 17,2% (10/58)**
- **Pas de séquelles**
- **Diagnostics différentiels:**
 - **Psoriasis pustuleux**
 - **Dermatoses neutrophiliques**
 - **Pustuloses septiques**
 - **Iodides/bromides**

Médicaments/PEAG

- Etude cas-témoins (EuroScar)
- 97 cas PEAG/1009 témoins
- Objectif établir médicaments responsables PEAG

Table 3 Drugs highly associated with AGEP

Drug or coalition	AGEP (n = 97) n (%)	Controls (n = 1009) n (%)	OR ^a	95% CI		% of cases with recent use of other 'highly suspected' drugs ^b
Pristinamycin	10 (10)	0	∞	2.6	∞	10
Aminopenicillins	18 (19)	17 (2)	23	10	5.4	17
Quinolones	9 (9)	5 (0.5)	33	8.5	1.27	33
(Hydroxy)chloroquine	7 (7)	2 (0.2)	39	8.0	1.91	0
Sulphonamides	4 (4)	0	∞	7.1	∞	0
Terbinafine	4 (4)	0	∞	7.1	∞	25
Diltiazem	7 (7)	10 (1)	15	5.0	4.8	0

^aMultivariate OR if at least three cases and three controls exposed, otherwise univariate; ^brecent use of other 'highly suspected' drugs (i.e. any other drug listed in the table).

AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Severe cutaneous adverse reactions to drugs

Tu Anh Duong, Laurence Valeyrie-Allanore, Pierre Wolkenstein, Olivier Chosidow

During the past decade, major advances have been made in the accurate diagnosis of severe cutaneous adverse reactions (SCARs) to drugs, management of their manifestations, and identification of their pathogenetic mechanisms and at-risk populations. Early recognition and diagnosis of SCARs are key in the identification of culprit drugs. SCARs are potentially life threatening, and associated with various clinical patterns and morbidity during the acute stage of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms, and acute generalised exanthematous pustulosis. Early drug withdrawal is mandatory in all SCARs. Physicians' knowledge is essential to the improvement of diagnosis and management, and in the limitation and prevention of long-term sequelae. This Seminar provides the tools to help physicians in their clinical approach and investigations of SCARs.



[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)

THE LANCET