

■ Revues générales

Actualités dans la nécrolyse épidermique

RÉSUMÉ : La nécrolyse épidermique est une toxidermie rare et grave caractérisée par un décollement diffus de la peau et des muqueuses. La phase aiguë est longue et grevée d'une mortalité importante, notamment en raison du risque infectieux.

En lien avec les progrès thérapeutiques, de nouveaux médicaments inducteurs apparaissent, notamment les anticancéreux, et particulièrement les inhibiteurs du checkpoint.

De plus, les progrès physiopathologiques ont permis de comprendre que la nécrolyse épidermique est une réaction de cytotoxicité causée par les lymphocytes T CD8+, amplifiée par l'interleukine 15 et l'interleukine 33. Elle est principalement médiée par la granulysine et l'annexine A1, et conduit à une nécroptose kératinocytaire diffuse.

Les soins de support restent la pierre angulaire de la prise en charge. Ils sont multidisciplinaires, complexes, et doivent être réalisés en centre expert. Ils comprennent notamment le retrait immédiat des médicaments suspects, un remplissage vasculaire, une prise en charge de la douleur, et des soins cutanés et ophtalmologiques adaptés.

À l'inverse, aucun traitement pharmacologique n'a prouvé son efficacité dans la nécrolyse épidermique. Des essais cliniques de grande taille devraient être conduits, ciblant notamment la réaction de cytotoxicité, la nécroptose et la cicatrisation. Néanmoins, ils sont rares, et le profil de tolérance des traitements est risqué et incertain en raison de la gravité de la pathologie.



T. BETTUZZI

Service Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, CRÉTEIL.

■ Introduction et histoire naturelle

La nécrolyse épidermique (NE), est une pathologie caractérisée par un décollement diffus et brutal de la peau et des muqueuses. Elle englobe le syndrome de Stevens Johnson, où la surface cutanée décollée est de moins de 10 %, la nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), où la surface décollée est de plus de 30 % et les formes de chevauchement [1]. Il s'agit d'une entité rare, d'une incidence variant entre 1,2 et 6,5 cas par million/an [2, 3]. Elle est induite par les médicaments dans 85 % des cas. Elle est idiopathique ou secondaire à une connectivite dans les autres cas, notamment le lupus. La NE est la toxidermie au pronostic le plus sévère.

Après retrait du médicament inducteur ou traitement étiologique, le décollement cutanéomuqueux se poursuit encore plusieurs jours jusqu'à l'arrêt. La cicatrisation débute ensuite au 10^e jour et se complète sur 1 à 2 semaines. Ainsi, la guérison est spontanée, mais la phase d'état est longue, avec de nombreuses complications et séquelles possibles. La mortalité intra hospitalière est de 15 %, allant de 5 % pour le syndrome de Stevens Johnson à 30 % pour la nécrolyse épidermique toxique [4]. Elle est principalement causée par des infections nosocomiales, en raison de la défaillance cutanée aiguë qui entrave la protection naturelle contre les bactéries. La mortalité n'a que peu diminué ces dernières années. Néanmoins, les soins de support réalisés en centre expert émergent

I Revues générales

comme une pierre angulaire de la prise en charge [4, 5]. De plus, des progrès dans la compréhension des mécanismes étiologiques, physiopathologiques et pronostiques des NE ont été faits récemment, ouvrant la voie à une meilleure prise en charge et à de nouvelles thérapeutiques.

■ Étiologie

D'un point de vue théorique, presque tous les médicaments sont susceptibles d'induire une NE. Néanmoins, le risque est différent suivant le médicament administré et il existe des médicaments plus à risque que d'autres. Depuis de nombreuses années, les principaux inducteurs de NE restent en fréquence l'allopurinol, les antiépileptiques, notamment la lamotrigine et la carbamazépine et les antibiotiques, notamment les sulfamides [6]. Néanmoins, en lien avec les progrès thérapeutiques actuels, des médicaments récemment commercialisés sont décrits comme nouveaux inducteurs de NE. C'est particulièrement le cas des anticancéreux, avec des inhibiteurs de tyrosine kinase, comme le vemurafenib, ainsi que les immunothérapies anticancéreuses, notamment le mogamulizumab ou les inhibiteurs du checkpoint [7]. Le spectre des NE induites par les inhibiteurs du checkpoint est particulier et mérite une digression. Tout d'abord, l'atteinte muqueuse semble moins importante que dans la NE classique [8]. Ensuite, suivant la clinique, on peut les classer en deux entités distinctes : soit une éruption lichénoïde induite avec décollement cutané, de gravité moindre ; soit une authentique NE, de gravité plus importante [8]. Cette entité constitue un argument fort pour un continuum physiopathologique entre les dermatoses lichénoïdes d'interface et les NE, à l'instar des lupus subaigus, à type de lupus-Lyell [9]. En effet, il s'agit de dermatoses lichénoïdes d'interface tellement diffuses qu'elles aboutissent à une nécrose épidermique. Par ailleurs, à noter qu'il n'est pas rapporté de NE induites par les biomédicaments, qui semblent donc très peu inducteurs.

■ Facteurs de risque

En lien avec la polymédication des patients, la présence de comorbidités et l'âge avancé sont des facteurs de risque cliniques de NE importants [10]. Ainsi, la NE s'observe souvent chez des patients âgés, comorbides, polymédiqués et parfois d'une grande fragilité. À l'inverse, chez l'enfant, la NE est moins fréquente et plus fréquemment de forme idiopathique [11, 12]. Une fois le médicament administré, les polymorphismes du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH ou HLA) de classe I constituent le principal facteur de risque connu de NE. Ainsi l'HLA-B*58:01 est un facteur de risque de NE à l'allopurinol [13] et l'HLA B*15:02 un facteur de risque de NE à la carbamazépine [14]. À noter, la littérature est contradictoire quant à l'association de l'HLA B*31:01 avec la NE induite par la carbamazépine (moins avec le DRESS) [14]. Par ailleurs, bien que cela soit peu prouvé, un déficit en lymphocytes T-CD4+ régulateurs serait également un facteur de risque. Cela expliquerait le risque majoré de nécrolyse épidermique chez les patients VIH au stade SIDA, ou chez certains patients immunodéprimés.

■ Physiopathologie

1. Principales cellules effectrices

La nécrolyse épidermique est une réaction immunitaire adaptative à médiation principalement cellulaire, dirigée contre les kératinocytes. La principale cellule effectrice semble être le lymphocyte T CD8+ qui est la population leucocytaire majoritaire retrouvée dans les liquides de bulles [15, 16]. Il existe une amplification clonale massive de ces lymphocytes dans la peau, avec un TCR semblant reconnaître spécifiquement un médicament présenté par le système HLA de classe I [15]. Ces lymphocytes T CD8+ sont majoritairement de phénotype cytotoxique et expriment la granulysine et le CD38 [15]. De plus, le

ratio des lymphocytes T CD4+/CD8+ est très déséquilibré dans les nécrolyses épidermiques en comparaison aux sujets sains ou aux exanthèmes maculopapuleux. En effet, la population T CD4+ est très faible en proportion à la population TCD8+ [15, 16]. Cela reflèterait un déficit en lymphocytes T régulateurs qui amplifierait la réaction de cytotoxicité. Il existe également une population CD14+ monocyttaire moins importante quantitativement, mais indispensable au déclenchement de la NE [15, 17]. Ainsi, la déplétion en lymphocytes T CD8+ mais aussi en monocytes CD14+ empêchent la constitution d'une NE [17]. Des lymphocytes NK et NKT sont également présents, mais d'importance quantitative et effectrice moindre [15, 16].

2. Principaux médiateurs cytotoxiques et interleukines

L'interleukine 15 est une cytokine dont la concentration est très élevée chez les patients atteints de NE. Son taux sérique est même un marqueur pronostic indépendant dans la NE, et est associé à une sévérité et une mortalité plus importantes [18]. Il s'agit d'une cytokine activatrice des lymphocytes T-CD8+, qui induit chez ces derniers la sécrétion d'un médiateur cytotoxique, la granulysine [18]. Ainsi, ce dernier médiateur cytoxique, la granulysine de 15-kDa, joue un rôle prépondérant dans la réaction de cytotoxicité induisant la mort cellulaire kératinocytaire chez les patients atteints de NE [16]. En effet, la granulysine est très fortement exprimée dans le liquide de bulle, et à un niveau inférieur, dans le sang. Elle corrèle avec la sévérité de la NE et déclenche une mort cellulaire d'une manière dose dépendante, *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin. À l'inverse, la déplétion en granulysine est associée à une moindre mort cellulaire [16]. L'annexine A1, sécrétée par les monocytes CD14+ et par les cellules en état de mort cellulaire, est aussi un médiateur majeur dans la NE. Ainsi, sa déplétion empêche la mort cellulaire, *in vitro* et *in vivo* [17]. Cette

Revue générale

réaction de cytotoxicité est amplifiée par la production de médiateurs solubles locaux. L'interleukine 33, une alarmine de la famille de l'interleukine 1, pourrait être l'un de ces principaux médiateurs. En effet, l'interleukine 33 active les lymphocytes T-CD8+, et amplifie particulièrement leur expansion clonale [19]. Il s'agit d'une cytokine particulièrement élevée dans la nécrolyse épidermique, relarguée par les kératinocytes nécrotiques [20].

3. Mécanisme de mort kératinocytaire

La conséquence de l'activation et l'amplification des cellules effectrices et de la cytotoxicité est une mort kératinocytaire diffuse, sur toute la hauteur de l'épiderme. Deux mécanismes principaux de mort cellulaire programmée existent : l'apoptose et la nécroptose (ou nécrose) [21]. En effet, à l'instar de l'apoptose, la nécroptose cellulaire peut être programmée. Récemment, plusieurs études ont rapporté qu'elle serait le mécanisme principal de mort cellulaire dans la NE [17, 22]. Son activation est dépendante du CMH de classe I et de l'annexine A1. Chez les patients NE, ces médiateurs entraînent l'activation de la voie ubiquitaire de la nécroptose, qui dépend de la dimérisation de deux kinases, RIP1/RIP3. Ces dernières activent MLKL, qui se lie à la membrane cellulaire et cause sa rupture, et donc la nécrose cellulaire. Ce complexe de nécroptose RIP1/RIP3 est indispensable à la mort kératinocytaire dans la NE et son inhibition empêche l'apparition de NE *in vitro* et *in vivo* dans un modèle murin [17, 22].

En résumé, la NE est une réaction de cytotoxicité T CD8+ dirigée contre les kératinocytes, déclenchée par l'interaction entre système HLA de classe I couplé au médicament et le TCR, amplifiée par l'interleukine 15 et l'interleukine 33, puis médiée par la granulysine, sécrétée par les T CD8+, et l'annexine A1 sécrétée par les monocytes CD14+ (et possiblement les kératinocytes). Elle conduit

à une nécroptose kératinocytaire diffuse *via* RIP1/RIP3 et MLKL. Le mécanisme précis du déclenchement de la nécroptose cellulaire par la granulysine, ainsi que le rôle de l'interleukine 33 comme boucle d'amplification de la réaction, notamment dans l'expansion clonale des T CD8+ de patients atteints de NE, sont des sujets de recherche futurs.

Pronostic

Le SCORTEN est le principal score pour prédire la mortalité intra hospitalière dans la NE [23]. Publié il y a plus de 20 ans, il est toujours d'actualité, avec d'excellentes performances pour prédire la mortalité intra hospitalière [24, 25]. Il comporte des variables cliniques et biologiques de sévérité de la NE. D'autres scores ont été publiés récemment, mais les performances pronostiques semblent moins fiables. C'est notamment le cas du score ABCD-10 [25]. Plus récemment, une étude rétrospective monocentrique singapourienne a rapporté que le ratio de distribution des globules rouges/hémoglobine (RDW/Hb) pourrait avoir un intérêt pronostique dans les NE, notamment quand il est couplé au SCORTEN (ReSCORTEN). Les performances prédictives étaient légèrement meilleures avec une aire sous la courbe ROC de 0,83 (IC95 % : 0,77-0,89) pour le ReSCORTEN contre 0,78 (IC95 % : 0,70-0,85) pour le SCORTEN, $p = 0,02$. Néanmoins, une étude française monocentrique n'a pas confirmé son intérêt comme facteur pronostique indépendant [26]. Ces résultats discordants pourraient être dus aux différences entre NE asiatiques et européennes. Ainsi, il faudrait conduire des larges études multicentriques pour conclure. De même, la lymphopénie, reflétant donc indirectement la lymphopénie T CD4+ (cf. supra), pourrait être un facteur pronostic indépendant, associé à une mortalité intra hospitalière plus importante [26]. Néanmoins, cela n'a pas encore été confirmé sur des études prospectives et multicentriques.

Prise en charge thérapeutique et perspectives

1. Soins de support et cicatrisation

Si les traitements pharmacologiques de la NE ne font pas consensus, les soins de support le font. Ainsi, un consensus européen a été publié récemment [27]. Parmi les nombreux points évalués, on note que la prise en charge est multidisciplinaire, faisant notamment appel à des dermatologues, des réanimateurs, des ophtalmologues, des ORLs, etc. Par ailleurs, le remplissage vasculaire doit être précoce et adapté au cas par cas. La prise en charge de la douleur doit être optimisée, de même que celle de l'état de stress aigu psychologique. Les soins cutanés et muqueux doivent être adaptés et comportent notamment des antiseptiques, un perçage des bulles en laissant l'épiderme et des émoullients. La réanimation doit également être précoce pour améliorer la cicatrisation. De plus, les médicaments suspects doivent être immédiatement arrêtés [27]. La réalisation de l'ensemble de ces soins de support est complexe, et les patients doivent être transférés dans un centre expert, où le pronostic semble meilleur [27, 28].

2. Traitements systémiques actuels

Il n'y a aucun traitement systémique pharmacologique validé dans la nécrolyse épidermique et aucun n'est recommandé en France. Néanmoins, certains peuvent être administrés selon l'avis du médecin prenant en charge le patient. Ainsi, une étude européenne multicentrique récente, conduite par Kridin *et al.* a rapporté les principaux traitements pharmacologiques utilisés [29]. Sur 212 patients, 38 % étaient traités par soins de support seuls, 35 % par glucocorticoïdes, 24 % par immunoglobulines intraveineuses, 10 % par ciclosporine et 3 % par anti-TNFalpha. Il n'y avait pas de différence de mortalité entre les groupes mais les effectifs étaient faibles et il ne s'agissait pas d'un essai randomisé, rendant toute conclusion dif-

Revue générale

POINTS FORTS

- La nécrolyse épidermique est une toxidermie rare et grave, caractérisée par un décollement diffus de la peau et des muqueuses. La mortalité est élevée notamment en raison du risque infectieux.
- Peu de progrès thérapeutiques ont été accomplis ces dernières années. Néanmoins, une amélioration dans la compréhension des mécanismes étiologiques, physiopathologiques et pronostiques a été réalisée, conduisant à un futur essor thérapeutique.
- Les soins de support restent la pierre angulaire de la prise en charge. Ils sont complexes, et doivent être réalisés en centre expert. Ils comprennent notamment le retrait immédiat des médicaments suspects, un remplissage vasculaire, des soins cutanés et ophtalmologiques adaptés et une prévention des infections.
- Guidées par la physiopathologie, de nouvelles voies thérapeutiques ciblant la réaction de cytotoxicité, son amplification, la nécroptose et la cicatrisation devraient être développées.

ficile. De même, une revue systématique publiée dans la Cochrane a rappelé que le niveau de preuve de ces traitements est faible, avec très peu d'études comparant ces molécules [30].

Les glucocorticoïdes fonctionnent mal dans la NE. Une raison possible est qu'ils stimulent la sécrétion d'annexine A1, ce qui pourrait aggraver la réaction [31]. Néanmoins, la corticothérapie générale a une place importante dans les nécrolyses épidermiques induites par les inhibiteurs du checkpoint et les lupus-Lyell car la réaction immunitaire ne régresse pas spontanément après retrait du médicament, et la physiopathologie pourrait être différente.

Concernant les anti-TNF, la principale étude est un essai monocentrique randomisé taïwanais de 91 patients où 48 étaient traités par étanercept et 43 par corticothérapie générale [32]. L'étanercept n'avait pas d'effet sur la mortalité, il n'améliorait pas la rapidité de cicatrisation dans la population totale de l'essai. Un effet était uniquement observé chez les patients les plus sévères (> 10 % de

surface cutanée, 14 jours contre 19 jours). À noter que les patients décédés étaient exclus de ce critère de jugement, ce qui peut biaiser les résultats. De même, la corticothérapie générale pouvant prolonger la cicatrisation, ce n'est pas forcément le meilleur comparateur.

Par ailleurs, la ciclosporine (3 mg/kg/j) a fait l'objet d'une cohorte monocentrique rétrospective française ne montrant pas de différence entre les groupes traités et non traités [33].

Ainsi, une harmonisation et une meilleure évaluation des traitements systémiques utilisés semblent indispensables. À noter qu'un essai canadien devrait bientôt débiter, évaluant ciclosporine 5 mg/kg contre étanercept 50 mg JOJ3 (NCT02987257). Néanmoins, aucun de ces traitements n'a prouvé une efficacité contre placebo.

3. Perspectives thérapeutiques

Trois axes principaux de perspectives thérapeutiques se dégagent. Le premier est l'inhibition de la réaction de cytotoxi-

cité, le second l'inhibition de la nécroptose kératinocytaire et le troisième la stimulation de la cicatrisation et les soins de support.

>>> Thérapies ciblées immunologiques

En raison de leur rapidité d'action, les anti JAK pourraient constituer un espoir. En effet, le récepteur de l'interleukine 15 passe par la voie JAK-STAT [34]. De plus, le parallèle est tentant avec la réaction aiguë du greffon contre l'hôte corticorésistante, cliniquement proche de la NE, où le ruxotinib a montré une excellente efficacité [35]. Cela d'autant plus que la granulysine et l'interleukine 15 y sont également impliquées [34, 36]. Les inhibiteurs de l'interleukine 33, récemment développés dans l'asthme pourraient également avoir un intérêt [37], en stoppant brutalement la boucle d'amplification. Des études pilotes restent à conduire pour ces deux voies.

>>> Nécroptose

La mort kératinocytaire pourrait aussi être ciblée. Le principal inhibiteur de la nécroptose connu est la necrostatin-1, souvent utilisée *in vitro*. En revanche, il n'a jamais été utilisé *in vivo* en raison de problème de métabolisme ultra rapide. À l'inverse, le dabrafenib est un inhibiteur puissant de la nécroptose *via* RIP3. Sa tolérance est connue, et son efficacité est prouvée *in vitro* [22]. Ainsi, il pourrait être essayé dans une étude pilote.

>>> Cellules souches mésenchymateuses

Les cellules souches mésenchymateuses ont montré un intérêt dans la cicatrisation, notamment *in vitro* et sur des études pré-cliniques [38]. Ainsi, elles pourraient constituer un espoir dans la NE et grandement optimiser la cicatrisation, ce qui diminuerait la durée et les complications de la phase d'état. Un essai clinique devrait démarrer en France bientôt (NCT04711200).

>>> Soins de support

Les voies de recherche en réanimation pour la prise en charge des syndromes de détresse respiratoire aiguë et des chocs septiques pourraient profondément bénéficier aux patients les plus graves, notamment ceux présentant une défaillance multiviscérale.

■ Conclusion

Ainsi, plusieurs progrès récents ont été réalisés dans la compréhension et la prise en charge de la NE. Même si de grandes zones d'ombre subsistent, les voies de recherche en physiopathologie ont vu une amélioration de la compréhension des mécanismes de la NE et ouvrent la voie aux essais cliniques. Pourtant, les essais manquent, notamment les essais randomisés. Plusieurs causes peuvent être avancées. Une première est la rareté de la pathologie, rendant le recrutement difficile. Une seconde est sa gravité, rendant la tolérance des traitements systémiques potentiellement bien plus mauvaise, avec un devoir de prudence envers des nouveaux essais. Par ailleurs, la prise en charge multidisciplinaire, différente selon les centres, entre dermatologues, réanimateurs, centres de brûlés et parfois même plasticiens, rend la coordination parfois complexe.

Néanmoins, les pistes thérapeutiques sont nombreuses et la recherche dynamique, et il est vraisemblable que des traitements pharmacologiques efficaces apparaissent d'ici quelques années.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUONG TA, VALEYRIE-ALLANORE L, WOLKENSTEIN P *et al.* Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*, 2017;390:1996-2011.
2. ROUJEAU JC. Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell Syndrome): incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol*, 1990;126:37.
3. CHABY G, MALDINI C, HADDAD C *et al.* Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-16: a four-source capture-recapture estimate. *Br J Dermatol*, 2020;182:618-624.
4. BETTUZZI T, PENSO L, PROST N *et al.* Trends in mortality rates for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : experience of a single centre in France between 1997 and 2017. *Br J Dermatol*, 2020;182:247-248.
5. INGEN-HOUSZ-ORO S, DUONG TA, BENSALD B *et al.* Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis*, 2018;13:56.
6. ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L *et al.* Medication Use and the Risk of Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *N Engl J Med*, 1995;333:1600-1608.
7. BETTUZZI T, INGEN-HOUSZ ORO S, CHINCHILLA PURTILLO C *et al.* Changing spectrum of suspected drugs of Epidermal Necrolysis: an WHO pharmacovigilance database analysis from 1997 to 2020. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:1581-1584.
8. INGEN-HOUSZ-ORO S, MILPIED B, BADRIGNANS M *et al.* Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Res*, 2022;32:205-210.
9. GAUDIN O, MILPIED B, PAPOUIN B *et al.* Lupus erythematosus and epidermal necrolysis: a case series of 16 patients. *Br J Dermatol*, 2022;186:372-374.
10. HSU DY, BRIEVA J, SILVERBERG NB *et al.* Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults. *J Invest Dermatol*, 2016;136:1387-1397.
11. FINKELSTEIN Y, SOON GS, ACUNA P *et al.* Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*, 2011;128:723-728.
12. HSU DY, BRIEVA J, SILVERBERG NB *et al.* Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol*, 2017;76:811-817.e4.
13. HUNG SI, CHUNG WH, LIU LB *et al.* HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci*, 2005;102:4134-4139.
14. GENIN E, CHEN DP, HUNG SI *et al.* HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*, 2014;14:281-288.
15. VILLANI AP, ROZIERES A, BENSALD B *et al.* Massive clonal expansion of polycytotoxic skin and blood CD8+ T cells in patients with toxic epidermal necrolysis. *Sci Adv*, 2021;7:eabe0013.
16. CHUNG WH, HUNG SI, YANG JY *et al.* Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*, 2008;14: 1343-1350.
17. SAITO N, QIAO H, YANAGI T *et al.* An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med*, 2014;6:245ra95.
18. SU SC, MOCKENHAUPT M, WOLKENSTEIN P *et al.* Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2017;137: 1065-1073.
19. BONILLA WV, FRÖHLICH A, SENN K *et al.* The Alarmin Interleukin-33 Drives Protective Antiviral CD8+ T Cell Responses. *Science*, 2012;335:984-989.
20. ADACHI A, KOMINE M, TSUDA H *et al.* Differential expression of alarmins: IL-33 as a candidate marker for early diagnosis of toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*, 2019; 7:325-327.
21. DHURIYA YK, SHARMA D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *J Neuroinflammation*, 2018; 15:199.
22. KIM SK, KIM WJ, YOON JH *et al.* Upregulated RIP3 Expression Potentiates MLKL Phosphorylation-Mediated Programmed Necrosis in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2015;135:2021-2030.
23. FOUCHARD N, BERTOCCHI M, ROUJEAU JC *et al.* SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*, 2000;115:149-153.
24. KOH HK, FOOK-CHONG SMC, LEE HY. Improvement of mortality prognostication in patients with epidermal necrolysis: the role of novel inflammatory markers and proposed revision of SCORTEN (Re-SCORTEN). *JAMA Dermatol*, 2022;158:160.
25. KOH HK, FOOK-CHONG S, LEE HY. Assessment and comparison of performance of ABCD-10 and SCORTEN in prognostication of epidermal necrolysis. *JAMA Dermatol*, 2020;156:1294.

Revue générale

26. BETTUZZI T, LALEVEE S, BADAQUI B *et al.* Novel inflammatory markers and in-hospital mortality in epidermal necrolysis—A monocentric study of 137 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2022;jd.v.18578.
27. BRÜGGEN MC, LE ST, WALSH S *et al.* Supportive care in the acute phase of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus. *Br J Dermatol*, 2021;185:616-626.
28. TRAIKIA C, HUA C, LE CLEACH L *et al.* Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multi-level study, France, 2012–2016. *Br J Dermatol*, 2020;182:900-906.
29. KRIDIN K, BRÜGGEN MC, CHUA SL *et al.* Assessment of treatment approaches and outcomes in Stevens–Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: insights from a pan-european multicenter study. *JAMA Dermatol*, 2021; 157:1182.
30. JACOBSEN A, OLABI B, LANGLEY A *et al.* Systemic interventions for treatment of Stevens–Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. Cochrane Skin Group, ed. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022;3:CD013130.
31. PERRETTI M, D'ACQUISTO F. Annexin A1 and glucocorticoids as effectors of the resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2009;9:62-70.
32. WANG CW, YANG LY, CHEN CB *et al.* Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*, 2018;128:985-996.
33. POIZEAU F, GAUDIN O, LE CLEACH L *et al.* Cyclosporine for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients—exposed/unexposed and propensity score-matched analyses. *J Invest Dermatol*, 2018;138:1293-1300.
34. PATIDAR M, YADAV N, DALAI SK. Interleukin 15: A key cytokine for immunotherapy. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2016;31:49-59.
35. ZEISER R, VON BUBNOFF N, BUTLER J *et al.* Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med*, 2020;382: 1800-1810.
36. NAGASAWA M, ISODA T, ITOH S *et al.* Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: Its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am J Hematol*, 2006;81:340-348.
37. WECHSLER ME, RUDDY MK, PAVORD ID *et al.* Efficacy and Safety of Itepekimab in Patients with Moderate-to-Severe Asthma. *N Engl J Med*, 2021;385: 1656-1668.
38. BIAN D, WU Y, SONG G *et al.* The application of mesenchymal stromal cells (MSCs) and their derivative exosome in skin wound healing: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther*, 2022;13:24.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.