

À PROPOS DE L'AUTRICE



Jennifer Lipson, M.D.

La D^{re} Lipson est dermatologue médicale à Ottawa et exerce au centre *West Ottawa Specialty Care*. Elle est chargée de cours à l'Université d'Ottawa et médecin associée à l'hôpital d'Ottawa et au centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario (*Children's Hospital of Eastern Ontario - CHEO*). Elle est membre du comité de la réunion semestrielle clinique et scientifique de dermatologie à Ottawa, et du comité de surspécialité en dermatologie du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada. Ses domaines d'intérêt clinique comprennent les maladies inflammatoires à médiation immunitaire, l'acné hormonale et le cancer de la peau.

Affiliations de l'autrice : Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario)
Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Ottawa (Ontario)

Mise à jour du diagnostic et de la prise en charge des réactions indésirables cutanées graves : traitements émergents et présentations évolutives

Jennifer Lipson, M.D.

Introduction

Les réactions indésirables cutanées graves (SCAR) à un médicament représentent certaines des affections les plus critiques et potentiellement mortelles rencontrées en dermatologie. Ces réactions comprennent le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et la nécrolyse épidermique toxique (NET), la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS), également appelée syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DIHS), la pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) et l'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé d'origine médicamenteuse (EPFBG). Toutes ces

réactions sont classées comme des réactions d'hypersensibilité médiées par les lymphocytes T.¹

Le développement des SCAR est influencé par une interaction complexe entre une prédisposition génétique, des variations dans le métabolisme des médicaments et, dans certains cas, des infections concomitantes. Dans cette mise à jour, je passerai en revue les dernières avancées en matière de diagnostic et de prise en charge des SCAR, en mettant l'accent sur les nouveaux schémas de présentation, les diagnostics différentiels et les stratégies thérapeutiques qui ont des répercussions sur la pratique clinique.

Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/ Nécrolyse épidermique toxique (NET)

Le SSJ et la NET sont deux maladies caractérisées par une nécrose épidermique induite par des médicaments. Elles diffèrent principalement par l'étendue de l'atteinte cutanée. Le SSJ et la NET sont des réactions d'hypersensibilité de type IVa médiées essentiellement par les lymphocytes cytotoxiques de type 1 et les cellules tueuses naturelles.² L'incidence mondiale du SSJ et de la NET reste relativement stable, avec environ 1 à 2 cas par million d'individus par an. Malgré leur rareté, ces affections entraînent une morbidité et une mortalité importantes, ce qui justifie de porter une attention particulière à la stratification des risques. Plusieurs facteurs sont associés à un risque accru de SSJ ou de NET. L'immunodépression est un facteur de risque notable, qu'elle soit due à une tumeur maligne, au syndrome d'immunodéficience acquise ou à des traitements immunosuppresseurs. Un âge avancé et le lupus érythémateux disséminé ont également été associés à une incidence plus élevée de ces affections. De plus, certaines populations, en particulier les personnes d'origine africaine et asiatique, semblent présenter une sensibilité accrue possiblement due à des facteurs génétiques et pharmacogénomiques.^{1,3}

Le cotrimoxazole et la lamotrigine restent les médicaments associés aux taux d'incidence les plus élevés de SSJ/NET. Bien que l'apparition de ces affections se produise généralement dans les quatre jours à quatre semaines, elle peut survenir jusqu'à huit semaines après le traitement pour les médicaments ayant une demi-vie plus longue, tels que l'allopurinol, la phénytoïne, la carbamazépine ou la lamotrigine.

En raison des difficultés d'ordre éthique liées à la réalisation d'essais cliniques randomisés, en double aveugle et contrôlés, et de l'absence de mesures standardisées des résultats, il n'existe pas de lignes directrices cohérentes pour le traitement du SSJ et de la NET. Par conséquent, les recommandations consensuelles en matière de traitement se concentrent principalement sur les soins de soutien.⁴ Au fil des ans, des corticostéroïdes, des immunoglobulines

administrées par voie intraveineuse (IgIV) et la cyclosporine ont été utilisés pour traiter le SSJ et la NET, mais les résultats cliniques restent controversés. En 2017, une méta-analyse des traitements immunomodulateurs pour la prise en charge du SSJ et de la NET a suggéré qu'une utilisation prudente des corticostéroïdes (administrés précocement, selon un schéma pulsé et/ou chez certaines populations particulières) ou de la cyclosporine semblait la plus prometteuse, avec un avantage potentiel en termes de mortalité. Cependant, les IgIV n'ont pas montré d'effet bénéfique sur la mortalité.⁵ En 2018, Chung et coll. ont mené un essai randomisé contrôlé percutant auprès de 96 patients atteints de SSJ/NET et traités par étanercept ou par des corticostéroïdes traditionnels.⁶ Cette étude a révélé que l'étanercept raccourcissait le temps de guérison cutanée chez les patients atteints de formes modérées à graves de ces maladies par rapport aux corticostéroïdes et entraînait moins d'effets indésirables gastro-intestinaux. Une méta-analyse en réseau plus récente, réalisée en 2021, a montré qu'une association d'IgIV et de corticostéroïdes réduisait la mortalité dans les cas de SSJ/NET et de NET. D'autres traitements, seuls ou en association, peuvent également être efficaces, mais des preuves supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats.⁷ Plusieurs études ont montré que les inhibiteurs du TNF-alpha, seuls ou en association avec d'autres traitements, peuvent améliorer l'évolution des maladies. En 2022, une petite étude de cohorte portant sur 25 patients a montré que l'étanercept associé à la méthylprednisolone (15 patients) réduisait la durée de la phase aiguë des maladies et accélérait la cicatrisation cutanée par rapport aux stéroïdes systémiques seuls (10 patients).⁸ De plus, une revue Cochrane publiée en 2022 a conclu que le traitement du SSJ et de la NET par étanercept plutôt que par stéroïdes systémiques pouvait réduire la mortalité. Cependant, les données probantes sont actuellement insuffisantes en ce qui concerne la cyclosporine, les stéroïdes systémiques et les IgIV.⁹ En novembre 2024, une étude publiée dans le journal *Nature* a fait état d'une avancée thérapeutique prometteuse dans le traitement de la NET. L'étude a montré une régulation positive de la voie JAK/STAT

(Janus kinase/transducteur de signal et activateur de la transcription) dans les cas de NET, puis a montré l'efficacité d'un traitement par inhibiteurs de JAK non sélectifs (tofacitinib) et de JAK1 (abrocitinib, upatacitnib) dans des modèles murins de la NET. Les auteurs ont ensuite traité avec succès et de manière sûre sept patients atteints de SSJ/NET ou de NET par des inhibiteurs de JAK. Les patients ont présenté une réépithélialisation cutanée et une guérison rapides.⁴ Bien que des études supplémentaires soient nécessaires, il s'agit d'une future application potentielle très prometteuse des inhibiteurs de JAK.

Populations particulières

Des mises à jour ont été apportées pour trois situations particulières : la prise en charge de la nécrolyse épidermique chez les enfants, le diagnostic et la prise en charge de la nécrolyse épidermique chez les patients sous inhibiteurs de points de contrôle immunitaires et la prise en charge de la nécrolyse épidermique pendant la grossesse.

Dans la population pédiatrique, les taux d'incidence du SSJ et de la NET sont légèrement plus élevés que chez les adultes. Cependant, ce phénomène peut être dû à l'inclusion erronée de cas d'érythème polymorphe majeur et d'éruption muqueuse infectieuse réactive (RIME), diagnostiqués à tort comme un SSJ ou une NET.² Ramien et coll. ont décrit des caractéristiques utiles permettant de distinguer la RIME du SSJ ou de la NET, soulignant que les muqueuses sont plus gravement touchées que la peau dans la RIME, avec 47 % des cas présentant des lésions cutanées peu nombreuses et 34 % n'en présentant aucune.¹⁰ De plus, chez les enfants présentant des éruptions muqueuses, des symptômes respiratoires prodromiques et une absence d'exposition significative à des médicaments, le diagnostic le plus probable est celui de RIME. Le SSJ et la NET ont généralement un meilleur pronostic chez les enfants que chez les adultes.¹⁰ Les inhibiteurs du TNF-alpha, tels que l'éтанercept et l'infliximab, se sont révélés efficaces dans le traitement des enfants atteints de SSJ ou de NET. Ces traitements ont donné de bons résultats en monothérapie et en association avec des IgIV, des IgIV et des corticostéroïdes systémiques, ou de la

cyclosporine et des corticostéroïdes systémiques. Une revue systématique réalisée par Sachdeva et coll. a examiné dix études qui incluaient 12 patients pédiatriques âgés en moyenne de 9,5 ans et présentant une atteinte moyenne de 52,2 % de la surface corporelle, tous traités par des inhibiteurs du TNF-alpha pour un SSJ ou une NET.⁹ Les taux de rémission complète avec l'infliximab et l'éтанercept étaient respectivement de 80 % et 85,7 %. Un seul patient (traité par infliximab et corticostéroïdes systémiques) est décédé en raison de la gravité de la maladie. Ce taux de mortalité est inférieur aux taux précédemment rapportés.⁹

Le SSJ ou la NET surviennent rarement durant la grossesse. Bien que les effets de la grossesse sur le SSJ et la NET ne soient pas bien compris, ces maladies ont été signalées sous des formes plus bénignes. La plus grande étude de cohorte à ce jour sur le SSJ et la NET pendant la grossesse a identifié rétrospectivement 650 hospitalisations pour SSJ/NET et les a comparées à celles de patientes enceintes admises pour des raisons autres qu'un SSJ ou une NET. Les résultats étaient rassurants et ont montré une gravité moindre du SSJ et de la NET, avec un taux de survie plus élevé que dans la population générale atteinte de SSJ/NET. De plus, mis à part un taux plus élevé d'accouchements prématurés, aucune incidence n'a été observée pour le fœtus, notamment en ce qui concerne les naissances vivantes ou les mortinaissances. Les facteurs de risque d'apparition d'un SSJ ou d'une NET pendant la grossesse comprenaient les infections génito-urinaires, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'herpès simplex (VHS), l'infection à mycoplasmes, les tumeurs malignes et les maladies auto-immunes cutanées. La plupart des épisodes sont survenus au cours du troisième trimestre.¹¹

Les inhibiteurs de points de contrôle immunitaires (ICI), une nouvelle classe de médicaments utilisés dans le traitement du cancer, se sont révélés associés à de nombreux effets indésirables cutanés potentiels, notamment le SSJ ou la NET (< 1 % des réactions).¹² Il est important que les médecins sachent que le SSJ et la NET induits par les ICI peuvent se manifester de manière atypique ou atténuée. La période de latence

entre le début du traitement et l'apparition de l'éruption peut s'étendre sur plusieurs mois, et une desquamation soudaine peut être précédée d'une éruption lichénoïde ou morbilliforme à progression lente.¹² Une étude de cohorte rétrospective réalisée en 2023 a examiné les différences entre le SSJ et la NET induits d'une part par les inhibiteurs de PD-1/PD-L1, d'autre part par des médicaments contre la goutte et les convulsions. L'étude a mis en lumière une apparition plus lente (15 semaines en médiane pour les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 contre 4 à 7 semaines pour les autres médicaments). De plus, l'incidence était plus élevée pour les inhibiteurs de PD-1/PD-L1 (6,1 nouveaux cas pour 10 000 traitements sur un an contre 1,9 à 2,8 nouveaux cas pour 10 000 traitements pour les autres médicaments). Comme dans les études portant sur d'autres médicaments, les patients non blancs ont été plus fréquemment touchés. Aucune différence significative n'a été observée quant à la gravité de la maladie.¹³

Molina et coll. ont proposé de reclasser ces réactions sous le nom d'« éruption cutanée et muqueuse progressive liée à l'immunothérapie » (PIRME pour *Progressive Immunotherapy Related Mucocutaneous Eruption*), tandis que d'autres auteurs ont qualifié ces réactions de « pseudo-NET ». ^{14,15} Le concept de PIRME introduit une « hypothèse en deux temps » fondée sur l'observation que tous les patients de leur série de cas ont commencé par un traitement par ICI, puis ont reçu un deuxième médicament. Ils suggèrent que les ICI réduisent la tolérance immunitaire au deuxième médicament, ce qui entraîne une sensibilité accrue et le développement d'une éruption plus grave que celle qui se produirait normalement avec le médicament qui aurait autrement provoqué une éruption plus bénigne. Compte tenu de l'« hypothèse en deux temps », le groupe a également proposé que, dans certaines situations, la reprise du traitement par ICI puisse être envisagée.¹⁴ Il existe des rapports faisant état de patients ayant repris un traitement par ICI sans récurrence de l'éruption; toutefois, cette approche doit être adoptée avec prudence du fait de la nature potentiellement mortelle du SSJ et de la NET et du manque de données

probantes. Les traitements systémiques signalés pour les réactions de SSJ/NET induites par les ICI comprennent les corticostéroïdes, la cyclosporine et les inhibiteurs du TNF-alpha.

La réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS)

La DRESS se caractérise par de la fièvre, une éruption cutanée (accompagnée d'un œdème facial typique), une atteinte des organes internes et un risque d'apparition ultérieure d'une maladie auto-immune. Il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité de type IVb potentiellement mortelle, impliquant principalement l'activation des lymphocytes T auxiliaires de type 2 (Th2) et une réactivation virale.^{2,16}

Tout comme pour le SSJ et la NET, il n'existe pas d'études thérapeutiques de haute qualité sur la DRESS. La première étape de la prise en charge consiste à arrêter le médicament. Si un traitement systémique s'avère nécessaire, les corticostéroïdes restent le traitement de première intention.¹⁷ Les agents d'épargne des stéroïdes qui ont donné de bons résultats comprennent la cyclosporine, les IgIV et les agents anti-IL5. De plus, si une réaction virale est suspectée, les traitements antiviraux peuvent jouer un rôle dans le traitement en fonction de la physiopathologie de la maladie.

Au cours des premiers stades de la DRESS, l'expansion des lymphocytes T régulateurs induit une immunosuppression, ce qui augmente le risque de réactivation virale. De plus, certains médicaments, tels que l'acide valproïque et l'amoxicilline, peuvent stimuler la réplication virale. Les virus dont la réactivation a été signalée dans le cadre de la DRESS comprennent le virus de l'herpès humain 6 (HHV-6), le virus de l'herpès humain 7 (HHV-7), le virus d'Epstein-Barr et le cytomégalovirus.¹⁷ La réactivation virale a été associée à une évolution plus grave et à une durée prolongée de la maladie, à une atteinte grave des organes internes, ainsi qu'à des séquelles auto-immunes telles que la myocardite, l'hépatite et la pancréatite, entre autres, bien que les

mécanismes exacts ne soient pas élucidés. Les virus peuvent moduler la réponse immunitaire aux médicaments ou infecter et endommager directement les cellules immunitaires. En cas de suspicion de réactivation virale, des antiviraux, tels que le ganciclovir ou le valganciclovir par voie intraveineuse, peuvent être ajoutés aux traitements systémiques plus conventionnels de la DRESS, qui comprennent des stéroïdes systémiques, la cyclosporine ou une combinaison de stéroïdes systémiques et d'IgIV.¹⁷

Plus récemment, l'activation de la voie JAK/STAT a été identifiée chez des patients atteints de DRESS et des cas de traitement efficace par tofacitinib chez des patients présentant une DRESS réfractaire ont été rapportés.^{17,18}

Les polymorphismes génétiques sont associés à un risque accru de DRESS avec certains médicaments chez certaines populations. Depuis de nombreuses années, les patients font l'objet d'un dépistage de l'allèle *HLA-B*57:01* avant de commencer un traitement par abacavir. D'autres organismes recommandent un dépistage des allèles *HLA-31:03* avant de commencer un traitement par carbamazépine, *HLA-13:01* avant de commencer un traitement par dapsonne et *HLA-58:01* avant de commencer un traitement par allopurinol. De plus, le test *HLA-B*58:01* est systématiquement effectué dans certains pays asiatiques.¹⁷

Un article intéressant publié dans le *Journal of the American Academy of Dermatology* (JAAD) en 2024 a souligné les différences dans la présentation de la DRESS en fonction du médicament responsable. Les bêta-lactamines étaient associées à la latence médiane la plus courte, inférieure aux 21 jours classiquement rapportés, tandis que l'allopurinol était associé à la latence la plus longue, de 36 jours. La DRESS induite par les sulfamides était presque toujours associée à de la fièvre (87 %), mais seulement 40 % des patients présentaient une éosinophilie. La DRESS induite par les céphalosporines a entraîné des séjours hospitaliers plus longs, la plupart des patients devant être admis en soins intensifs, tandis que la DRESS induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a entraîné les séjours hospitaliers les plus courts.

Les céphalosporines et la vancomycine ont été associées aux taux de mortalité les plus élevés. Bien que la DRESS induite par la vancomycine soit généralement connue pour son implication rénale, cette étude a révélé qu'elle est le plus souvent associée à une atteinte hépatique.¹⁹

La pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

La PEAG touche environ 1 à 5 personnes sur un million chaque année et se caractérise par l'apparition soudaine de nombreuses pustules stériles accompagnées d'érythème, généralement après une courte période de latence suivant la prise d'antibiotiques. Après les antibiotiques, l'hydroxychloroquine est la deuxième cause la plus fréquente de la maladie, certains cas présentant une apparition tardive.²⁰ La PEAG est considérée comme une maladie médiée par les lymphocytes T, dans laquelle les lymphocytes CD8⁺ produisent de grandes quantités d'IL-8. Plus récemment, l'IL-36 a été impliquée dans sa pathogenèse.²¹ La PEAG a généralement un bon pronostic et disparaît spontanément en quelques semaines, sauf chez les personnes âgées ou les patients atteints d'une maladie chronique. Elle est plus fréquente chez les femmes et les patients ayant un indice de masse corporelle élevé.²⁰ Une variante localisée de la PEAG, connue sous le nom de pustulose exanthématique aiguë localisée (PEAL), a été signalée. Dans le cas de la PEAL, l'éruption est localisée à un ou deux endroits, le plus souvent sur le visage. Cette variante suit une évolution similaire et est déclenchée par les mêmes médicaments (le plus souvent des antibiotiques), mais elle est moins susceptible d'entraîner une atteinte généralisée.²⁰

Si un traitement systémique est nécessaire, des corticostéroïdes oraux sont généralement utilisés en premier lieu; toutefois, la cyclosporine a démontré une efficacité similaire. Dans les cas réfractaires, le secukinumab et l'infliximab ont été rapportés comme des options thérapeutiques efficaces. Depuis 2024, deux rapports ont fait état de cas de PEAG traités avec succès par spésolimab, un anticorps monoclonal anti-récepteur de l'IL36.^{21,22}

L'érythème pigmenté fixe bulleux généralisé d'origine médicamenteuse (EPFBG)

L'EPFBG est couramment associé à l'utilisation d'AINS. Bien qu'il puisse ressembler au SSJ et à la NET, les indices diagnostiques comprennent la présence d'îlots de peau saine, une exposition préalable au médicament avec des réactions bénignes, des périodes de latence plus courtes, une atteinte muqueuse plus légère et, généralement, une absence d'atteinte oculaire.^{2,23}

Conclusion

Les réactions indésirables cutanées graves (SCAR) restent parmi les affections les plus critiques et les plus difficiles à traiter pour les dermatologues. Avec le développement rapide de nouveaux traitements, notamment des immunothérapies, les schémas cliniques de ces réactions évoluent. Les dermatologues doivent se tenir informés de ces changements afin de garantir des soins sûrs, efficaces et complets à leurs patients. La présentation des réactions médicamenteuses peut varier considérablement en fonction de l'agent responsable et de certains facteurs spécifiques au patient. Malgré l'amélioration de notre compréhension de ces syndromes, il n'existe toujours pas de consensus sur les meilleurs traitements systémiques de première intention. Il convient de noter que les inhibiteurs de JAK sont apparus comme des candidats thérapeutiques prometteurs pour les réactions médicamenteuses graves telles que le SSJ, la NET et la DRESS, bien que des études cliniques supplémentaires soient nécessaires pour valider leur innocuité et leur efficacité.

Les points saillants

SSJ/NET

- Le traitement de base reste l'**arrêt précoce du médicament, associé à des mesures de soutien**.
- **L'étanercept** affiche une efficacité prometteuse (guérison plus rapide, moins d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport aux corticostéroïdes).
- **Les inhibiteurs de JAK** apparaissent comme une nouvelle option thérapeutique dont l'efficacité est étayée par des données mécanistiques relatives à l'activation de JAK/STAT.

DRESS

- **Les virus HHV-6, HHV-7, VEB et CMV** sont souvent réactivés; un traitement antiviral doit être envisagé.
- Marqueurs génétiques : *HLA-B57:01* (abacavir), *HLA-B58:01* (allopurinol) et autres selon la population.
- Les inhibiteurs de JAK sont également à l'étude pour le traitement des **cas réfractaires de DRESS**.

PEAG

- L'**IL-36** apparaît comme une cytokine centrale. Le **spésolimab** (antagoniste du récepteur de l'IL-36) a montré des résultats encourageants dans des études de cas menées en 2024.
- Les cas induits par l'**hydroxychloroquine** peuvent présenter une latence plus longue.
- Variante localisée : **PEAL** (par exemple, atteinte faciale sans maladie généralisée).

EPFBG

- Peut ressembler au SJS ou à la NET.
- Indices clés : îlots de peau épargnée, atteinte muqueuse/oculaire plus légère, antécédents d'épisodes bénins avec le même médicament.

Réactions induites par des ICI/PIRME

- Peuvent se manifester sous forme de **symptômes de SJS/NET atténués**, avec apparition tardive, précédés d'éruptions lichénoïdes.
- « Hypothèse en deux temps » : une inhibition des points de contrôle immunitaires suivie d'une SCAR déclenchée par un deuxième médicament.
- Réintroduction potentielle des ICI dans des cas très spécifiques.

Coordonnées

Jennifer Lipson, M.D.

Courriel : jen1lipson@gmail.com

Divulgence de renseignements financiers

J. L. : Aucun déclaré.

Références

- Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, Krantz MS, Mukherjee E, Mockenhaupt M, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):289-300.e284. doi:10.1016/j.jaci.2022.12.005
- Hung SI, Mockenhaupt M, Blumenthal KG, Abe R, Ueta M, Ingen-Housz-Oro S, et al. Severe cutaneous adverse reactions. *Nat Rev Dis Primers*. 2024;10(1):30. doi:10.1038/s41572-024-00514-0
- Ubukata N, Nakatani E, Hashizume H, Sasaki H, Miyachi Y. Risk factors and drugs that trigger the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a population-based cohort study using the Shizuoka Kokuho database. *JAAD Int*. 2023;11:24-32. doi:10.1016/j.jdin.2022.12.002
- Nordmann TM, Anderton H, Hasegawa A, Schweizer L, Zhang P, Stadler PC, et al. Spatial proteomics identifies JAK1 as treatment for a lethal skin disease. *Nature*. 2024;635(8040):1001-1009. doi:10.1038/s41586-024-08061-0
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):514-522. doi:10.1001/jamadermatol.2016.5668
- Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*. 2018;128(3):985-996. doi:10.1172/jci93349
- Tsai TY, Huang IH, Chao YC, Li H, Hsieh TS, Wang HH, et al. Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies: a systematic review and network meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(2):390-397. doi:10.1016/j.jaad.2020.08.122
- Ao S, Gao X, Zhan J, Ai L, Li M, Su H, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86(6):1236-1245. doi:10.1016/j.jaad.2022.01.039
- Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, Mutter E, Shelley A, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;3(3):Cd013130. doi:10.1002/14651858.CD013130.pub2
- Tonkin R, Ladha M, Johnson N, Astle WF, Britton A, Shear NH, et al. Reactive infectious mucocutaneous eruption - repeat etanercept after intravenous immunoglobulin: a case report. *SAGE Open Med Case Rep*. 2022;10:2050313x221117887. doi:10.1177/2050313x221117887
- Wasuwanich P, Egerman RS, Wen TS, Motaparthy K. A nationwide study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in hospitalized pregnant women in the United States, 2009-2020. *JAAD Int*. 2024;16:175-182. doi:10.1016/j.jdin.2024.04.002
- Quach HT, Johnson DB, LeBoeuf NR, Zwerner JP, Dewan AK. Cutaneous adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(4):956-966. doi:10.1016/j.jaad.2020.09.054
- Chen A, Kolodney JA, Kolodney MS. Retrospective cohort study characterizing PD-1/PD-L1 checkpoint inhibition associated Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2024;91(5):948-949. doi:10.1016/j.jaad.2024.06.066
- Molina GE, Yu Z, Foreman RK, Reynolds KL, Chen ST. Generalized bullous mucocutaneous eruption mimicking Stevens-Johnson syndrome in the setting of immune checkpoint inhibition: a multicenter case series. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1475-1477. doi:10.1016/j.jaad.2020.03.029
- Driscoll W, Yale K, Smith J. A case of pembrolizumab-induced toxic epidermal necrolysis with a delayed developmental timeline. *JAAD Case Rep*. 2024;53:27-29. doi:10.1016/j.jdc.2024.08.011
- Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): clinical features and pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1155-1167.e1155. doi:10.1016/j.jaip.2022.02.004

17. Wei BM, Fox LP, Kaffenberger BH, Korman AM, Micheletti RG, Mostaghimi A, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. Part I. Epidemiology, pathogenesis, clinicopathological features, and prognosis. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(5):885-908. doi:10.1016/j.jaad.2023.02.072
18. Kim D, Kobayashi T, Voisin B, Jo JH, Sakamoto K, Jin SP, et al. Targeted therapy guided by single-cell transcriptomic analysis in drug-induced hypersensitivity syndrome: a case report. *Nat Med.* 2020;26(2):236-243. doi:10.1038/s41591-019-0733-7
19. Blumenthal KG, Alvarez-Arango S, Kroshinsky D, Lo YC, Samarakoon U, Salem AR, et al. Drug reaction eosinophilia and systemic symptoms: clinical phenotypic patterns according to causative drug. *J Am Acad Dermatol.* 2024;90(6):1240-1242. doi:10.1016/j.jaad.2023.05.067
20. Parisi R, Shah H, Navarini AA, Muehleisen B, Ziv M, Shear NH, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical features, differential diagnosis, and management. *Am J Clin Dermatol.* 2023;24(4):557-575. doi:10.1007/s40257-023-00779-3
21. Russo G, Dumont S, Menzinger S, Pastor D, Toutous Trellu L, Kaya G, et al. Severe acute generalized exanthematous pustulosis successfully treated by spesolimab. *Acta Derm Venereol.* 2024;104:adv41311. doi:10.2340/actadv.v104.41311
22. Xuan Y, Jin S, Zhang C, Wang S. Rapid improvement in refractory acute generalized exanthematous pustulosis with spesolimab. *JAMA Dermatol.* 2024;160(9):1009-1012. doi:10.1001/jamadermatol.2024.2311
23. Paulmann M, Reinkemeier F, Lehnhardt M, Mockenhaupt M. Case report: generalized bullous fixed drug eruption mimicking epidermal necrolysis. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1125754. doi:10.3389/fmed.2023.1125754