



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



FICHE THÉMATIQUE / *maladies rares*

Avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique)

Advances in understanding of the pathophysiology of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)

S. Lalevée^{a,*}, E. Contassot^d, N. Ortonne^{e,f},
O. Gaudin^{a,c}, B. Ben Said^{c,g,h}, M. Vocanson^h,
N. De Prost^{c,f,i}, P. Wolkenstein^{a,c,f,j}, S. Hue^{b,f,1},
S. Ingen-Housz-Oro^{a,c,f,j,1}

^a Service de dermatologie, hôpital Henri-Mondor, AP–HP, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France

^b Inserm, unité U955, institut Mondor de recherche biomédicale, Créteil, France

^c FIMARAD, centre de référence des dermatoses bulleuses toxiques et toxidermies graves, Créteil, France

^d Immunologie, université de Zurich, Zurich, Suisse

^e Anatomopathologie, hôpital Henri-Mondor, AP–HP, Créteil, France

^f UPEC, université Paris Est, Créteil, France

^g Unité dermatoses bulleuses toxiques, dermatologie, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France

^h Inserm, U1111, CNRS, UMR5308, ENS de Lyon, CIRI, Centre international de recherche en infectiologie, université de Lyon, université Claude Bernard Lyon 1, 69007 Lyon, France

ⁱ Réanimation médicale, hôpital Henri-Mondor, AP–HP, Créteil, France

^j Université Paris Est, Créteil, EpidermE, Créteil, France

Reçu le 12 décembre 2019 ; accepté le 12 février 2020

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : sophie.lalevee@gmail.com (S. Lalevée).

¹ Contribution égale.

Introduction

La nécrolyse épidermique (NE) est un spectre qui comprend les syndromes de Stevens-Johnson (SJS) et de Lyell ou nécrolyse épidermique toxique (NET) qui diffèrent par l'étendue de la surface cutanée décollée-décollable : moins de 10 % de la surface corporelle dans le SJS et 30 % ou plus dans la NET. Les cas atteignant 10 à 29 % sont appelés syndromes de chevauchement [1]. La NE est une maladie rare dont l'incidence a été estimée en Allemagne à 1,53-1,89 cas/million [2] et plus récemment en France à 6 cas/million [3]. Cette incidence est plus élevée chez les patients infectés par le VIH, atteints de lupus ou de cancer [4,5]. Cliniquement, les lésions cutanées sont caractérisées par des macules purpuriques et des pseudo-cocardes évoluant vers des vésiculo-bulles voire des décollements extensifs en linge mouillé avec signe de Nikolsky. L'atteinte muqueuse est caractérisée par des érosions touchant toutes les muqueuses. La mortalité en phase aiguë peut être prédite par le SCORTEN [6] et est fortement corrélée à l'âge et la surface cutanée décollée [7]. Les patients atteints de NE sont à risque de séquelles multiples, cutanées, muqueuses (notamment oculaires) et psychologiques, altérant la qualité de vie et justifiant une prise en charge prolongée multidisciplinaire [8–11].

La majorité des cas chez l'adulte sont déclenchés par des médicaments [1]. Les molécules les plus à risque sont les anticonvulsivants (amines aromatiques, lamotrigine), l'allopurinol, les sulfamides antibactériens (dont la sulfazalazine), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des oxicams et la névirapine [12]. Chez l'enfant, les cas idiopathiques sont plus fréquents. Certains cas non médicamenteux de l'adulte ou de l'enfant sont attribués à des agents infectieux tels que *Mycoplasma pneumoniae*. Un variant du virus coxsackie A6 a été décrit comme pouvant induire chez l'enfant un tableau identique à celui d'une NE [13].

La prise en charge de la NE en phase aiguë est essentiellement symptomatique avec un arrêt le plus précoce possible du ou des médicament(s) suspect(s) et la mise en place de soins de support. Plusieurs traitements immunomodulateurs ont été testés avec des résultats controversés et sans démontrer de manière certaine leur efficacité : ciclosporine, corticoïdes systémiques, immunoglobulines intra-veineuses, anti-TNF ... [14–18].

Au plan histologique, on observe une nécrose de toute l'épaisseur de l'épiderme [19]. Cette nécrose étendue correspond au syndrome aigu de pan-apoptose épidermique ou « ASAP » en anglais (« acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis ») [20] typique de la NE mais également trouvé dans d'autres processus lésionnels comme les formes graves de réaction aiguë du greffon contre l'hôte, le lupus-Lyell, l'érythème polymorphe majeur à mycoplasme [21] et les dermites de contact graves à l'huile de nigelle [22]. L'aspect histologique et la négativité de l'immunofluorescence directe permettent d'exclure la dermatose à IgA linéaire médicamenteuse [23]. La biopsie à la phase d'état identifie la présence d'amas de kératinocytes apoptotiques confluents, conduisant au décollement de l'épiderme par perte des jonctions avec la membrane basale. Les cellules apoptotiques se reconnaissent par leur aspect arrondi, hyperéosinophile, avec fragmentation voire

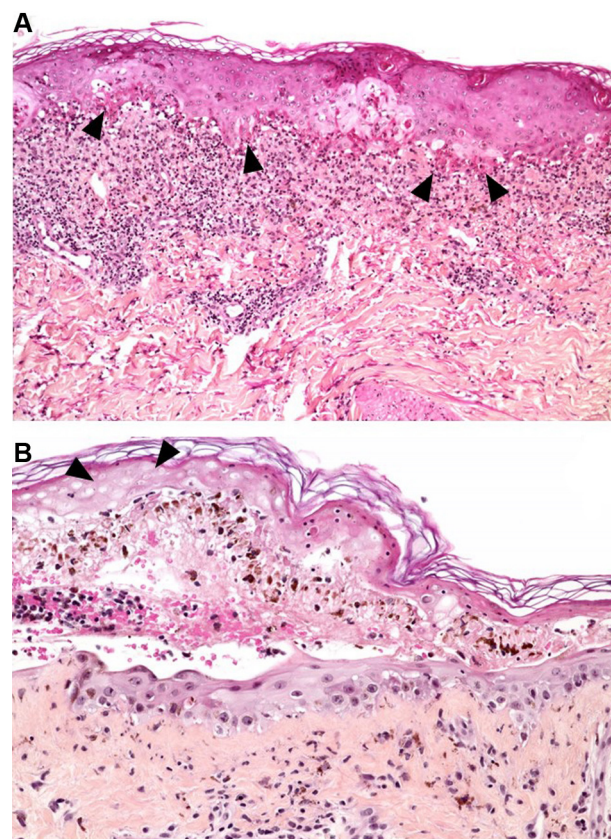


Figure 1. A. Aspect typique d'une biopsie de nécrolyse épidermique : apoptose confluente des kératinocytes des assises profondes de l'épiderme (pointes de flèches), et infiltrat à prédominance lymphocytaire (HES). B. Nécrolyse épidermique au stade de décollement bulleux montrant un épiderme détaché du derme et des amas résiduels de kératinocytes apoptotiques associés à une libération de pigment mélanique ; nécrose de coagulation extensive (pointes de flèches) (HES).

disparition complète de leur noyau (Fig. 1A). Dans les lésions constituées au stade de décollement, s'y ajoute une nécrose de coagulation du reste de l'épiderme, privé de la vascularisation dermique, ce qui conduit in fine à la destruction complète du revêtement épithélial. La nécrose ischémique se manifeste par une pâleur des cellules qui conservent leur morphologie mais perdent progressivement leurs noyaux, prenant un aspect « fantomatique » (Fig. 1B).

Les lésions de NE en phase d'état comportent un infiltrat inflammatoire dermique mononucléé en partie lymphocytaire T, mais qui apparaît parfois très minime en regard de l'intensité des lésions de mort cellulaire épidermique. Cette discordance entre l'intensité des lésions de nécrose et d'apoptose et la faible abondance des effecteurs in situ est à l'origine du concept d'amplification de la réaction cytotoxique, dont les mécanismes sont partiellement identifiés. L'analyse des cellules des liquides de bulles trouve de nombreux lymphocytes et un ratio lymphocytes/monocytes diminuant au cours de l'évolution [24,25]. En accord avec ces observations, la NE médicamenteuse est considérée comme une réaction d'hypersensibilité de type IVc selon la classification de Gell et Coombs [26], impliquant les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques [27,28], alors que d'autres réactions médicamenteuses cutanées sévères impliquent

plutôt les lymphocytes CD4+ tels que les Th2 (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS, réaction de type IVb) ou Th17 (pustulose exanthématique aiguë généralisée, PEAG, réaction de type IVd) [1].

Plusieurs avancées ont été réalisées ces dernières années dans la compréhension des mécanismes déclenchant cette réaction cytotoxique grave, notamment ceux impliqués dans la susceptibilité individuelle, l'activation lymphocytaire T, les voies de mort des kératinocytes, ainsi que la nature des effecteurs cytotoxiques.

Prédispositions génétiques et génotype HLA

Différents variants du complexe majeur d'histocompatibilité humain (*human leucocyte antigens*, HLA) ont été identifiés dans certaines populations comme prédisposant à la survenue d'une NE lors de l'exposition à un médicament donné [29]. La première association identifiée a été celle entre le HLA-B*57 :01 et la NE à l'abacavir [30,31], puis les liens entre HLA-B*15 :02 et NE à la carbamazépine [32] et HLA-B*58 :01 et NE à l'allopurinol chez les asiatiques d'origine Han [33] ont été décrits. Puis d'autres associations, ayant fait l'objet de différentes revues [34], ont été trouvées dans différentes ethnies. La valeur pronostique de la présence d'un allèle HLA vis-à-vis du risque de développer une réaction d'hypersensibilité au médicament dépend de chaque ethnologie [35], hormis pour l'abacavir [36] pour lequel un mécanisme de reconnaissance allogénique particulier a été identifié, responsable d'un risque ubiquitaire. Ces prédispositions génétiques ont abouti à des politiques de dépistage HLA avant prescription des médicaments concernés, dans les populations confrontées au risque [37]. Par ailleurs un défaut de clairance du médicament est également un facteur de risque de survenue et de sévérité de la maladie pouvant suggérer des anomalies du métabolisme des médicaments [38].

Mécanismes et cellules impliqués dans la réaction au médicament

La mise en évidence in vitro de lymphocytes T clonaux réactifs contre un médicament ainsi que l'identification de lymphocytes T mémoires circulants dirigés contre le médicament ont permis de comprendre que les toxidermies sont médiées par des lymphocytes T spécifiques de la molécule en cause [39].

Trois modèles de reconnaissance du médicament par les lymphocytes T ont été proposés à ce jour [1,40] :

- le modèle « haptène/pro-haptène » selon lequel le médicament s'associe à des résidus protéiques pour former un néo-antigène présenté par le système HLA au lymphocyte T. Dans ce modèle de l'haptène, le médicament est lié de manière covalente à la molécule HLA après internalisation par la cellule présentatrice d'antigène ;
- selon le modèle d'interaction pharmacologique « p-i » [41], l'interaction entre le lymphocyte T et le médicament ou l'interaction entre la molécule HLA de présentation et le médicament pourraient être labiles,

sans liaison covalente. De ce fait, selon le « p-i » concept, il n'y a pas d'internalisation du médicament par une cellule présentatrice d'antigène ;

- enfin un dernier modèle est celui mis en évidence avec l'abacavir, où le médicament se lie de manière non covalente au HLA-B*57 :01, induisant un changement de conformation spatiale de la molécule HLA responsable d'une modification de la liaison de peptides du soi présentés au récepteur T (TCR), ces peptides étant donc reconnus comme étrangers (36). Ce modèle est appelé modèle du « peptide altéré ».

Jusqu'à récemment, les études s'intéressaient essentiellement aux variants HLA prédisposant aux réactions d'hypersensibilité. Cependant, le TCR semble également un élément déterminant. Celui-ci est formé d'une chaîne α et d'une chaîne β . La spécificité et la diversité des TCR dépendent essentiellement des régions hypervariables CDR3 (complementarity determining region 3) qui sont les régions de contact avec l'antigène présenté sur la molécule HLA. Ces séquences CDR3 sont souvent utilisées pour identifier les cellules T clonales, en particulier les séquences situées sur la chaîne β . Plusieurs études ont montré l'utilisation préférentielle d'un TCR-V β sur les lymphocytes T CD8+ spécifiques d'un médicament [42,43]. Ces TCR partageant la même séquence V β sont dit clonotypiques. Chung et al. ont montré que les lymphocytes T produisant la granulysine chez les patients atteints de NE à l'allopurinol étaient clonotypiques [42]. Le partage des mêmes variables d'un individu à un autre suggère l'existence d'un répertoire TCR public (séquences partagées par de nombreux individus). Pan et al. ont identifié un TCR public particulier chez les patients à la phase aiguë d'une NE à la carbamazépine et ont montré dans un modèle murin que ce TCR était nécessaire au développement de la réaction immunitaire à la carbamazépine [43].

Certains auteurs se sont intéressés au rôle des cellules présentatrices d'antigènes, notamment des cellules dendritiques, qui fournissent un signal de co-stimulation au lymphocyte T pour induire son activation complète lors de la présentation d'un antigène. Ainsi certains médicaments entraîneraient une modification de l'état d'activation des cellules dendritiques [44,45]. Selon d'autres auteurs, la réaction immunitaire dirigée contre le médicament serait liée une exposition antérieure à un pathogène ayant généré des lymphocytes T mémoires réactifs contre le médicament par un mécanisme de réactivité croisée [46,47].

Un autre mécanisme impliqué dans l'activation du système immunitaire pourrait être un défaut des mécanismes régulateurs médiés par les lymphocytes T CD4+ régulateurs (Treg). C'est en effet le cas chez les patients infectés par le virus du VIH qui présentent un risque plus élevé de développer des toxidermies très vraisemblablement à cause d'une déficience quantitative ou qualitative des Treg [4,48,49].

Mécanismes de mort des kératinocytes

Dans la NE, le décollement épidermique ou épithélial est la conséquence de la mort cellulaire massive des kératinocytes. Plusieurs mécanismes de mort cellulaire ont été mis

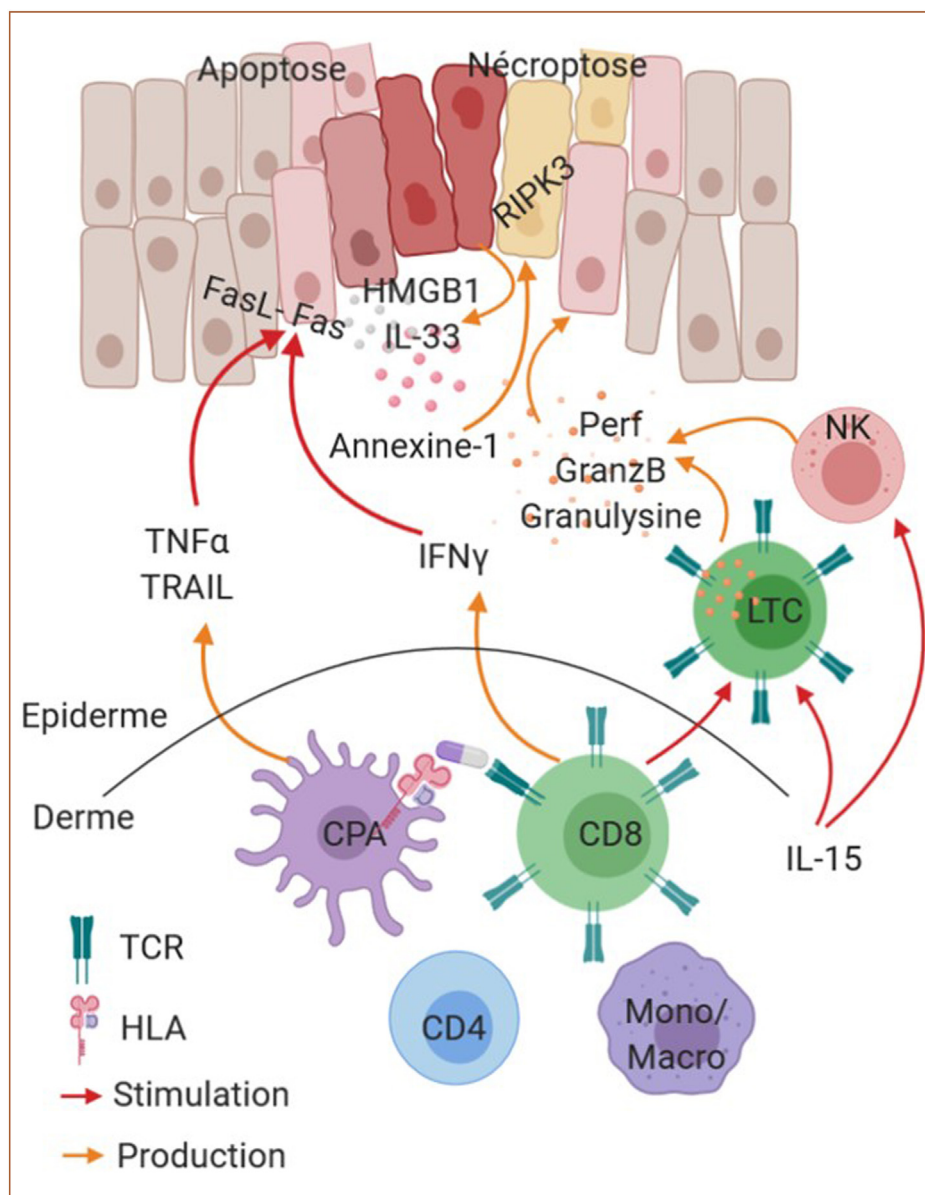


Figure 2. Mécanismes immunologiques impliqués dans la nécrolyse épidermique : activation immunitaire suite à la reconnaissance du médicament, activation des cellules cytotoxiques (lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et cellules NK), production de nombreux médiateurs et cytokines, puis mort kératinocytaire par apoptose et nécroptose entraînant la libération d’alarmines. CPA : Cellule présentatrice d’antigène ; CD4 : lymphocyte T CD4+ ; CD8 : lymphocyte T CD8+ ; LTC : lymphocyte T CD8+ activé cytotoxique ; NK : cellule Natural Killer ; Mono/Macro : monocyte/macrophage ; Perf : perforine ; GranzB : Granzyme B.

en évidence dans les NE, les deux principaux décrits étant l’apoptose et la nécroptose, conséquences de signaux de différente nature (Fig. 2).

L’apoptose kératinocytaire est induite par plusieurs protéines cytolytiques telles que la perforine, le granzyme B ou la granulysine, retrouvées en grande quantité dans le liquide de bulle [50]. Deux types de cellules sont capables de produire ces médiateurs : les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques et les cellules NK (*Natural Killer*). De nombreuses études ont identifié des lymphocytes T CD8+ cytotoxiques dans les lésions cutanées de NE. Plusieurs études ont également identifié la présence de marqueurs NK dans les lésions [24,51]. Ces deux types cellulaires se différencient et acquièrent des fonctions effectrices notamment sous

l’influence de l’IL-15 dont les taux sériques sont élevés chez les patients atteints de NE et qui en est un marqueur de sévérité [52].

Cette apoptose kératinocytaire est amplifiée dans la NE, à la différence d’autres réactions cytotoxiques ciblant l’épiderme, par la production de médiateurs solubles, localement ou à l’étage systémique, comme l’IFN- α , le TNF-TRAIL (*tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand*) ou la forme soluble de Fas ligand. Les kératinocytes eux-mêmes pourraient se transmettre un signal de mort via l’interaction Fas-FasL (Fas ligand) [53]. L’environnement inflammatoire majeur induirait l’augmentation de l’expression de FasL à la surface des kératinocytes [54,55].

Ainsi, l'apoptose kératinocytaire peut résulter de la cytotoxicité directe induite par les lymphocytes T CD8+ activés et de cellules NK, par l'effet de médiateurs solubles ainsi que de l'interaction Fas-FasL entre les kératinocytes dans ce contexte d'inflammation locale majeure [29].

Plus récemment, des mécanismes de nécroptose ont été mis en évidence dans la NE. La nécroptose correspond à une mort cellulaire inflammatoire et implique la voie RIPK3 (receptor interacting kinase 3). Elle peut être induite par l'annexine 1. L'annexine 1 a été identifiée comme molécule clef induisant la nécroptose des kératinocytes dans les NE [56]. Panayotova et al. ont mis en évidence une augmentation significative des taux de RIPK3 dans les lésions de NE [57]. Hasegawa et al. ont montré que RIPK3 est un marqueur diagnostique et pronostique [58]. Cette nécroptose semble liée, au moins en partie, à une cytotoxicité liée aux monocytes témoignant du rôle probable de l'immunité innée dans la NE [56]. Les kératinocytes en nécroptose libèrent des alarmines, molécules d'alerte du système immunitaire [59]. HMGB1 (high-mobility group box 1) et IL-33 sont des alarmines dont les taux sont augmentés dans les lésions de NE [60,61]. Elles pourraient entretenir la réaction immunitaire dans la peau, d'autant plus que la régulation de la voie de l'IL-33 semble défectueuse dans les NE avec des taux moins élevés du récepteur soluble antagoniste de l'IL-33, sST2, dans le sérum de ces patients par rapport aux autres toxidermies comme la PEAG notamment [62].

Conclusion

À ce jour, les facteurs de risque génétiques de développer une NE liés à la présence d'un variant HLA particulier sont bien décrits et expliquent clairement la susceptibilité individuelle des NE, et la prévalence plus particulière de certains médicaments inducteurs. Cependant, la présence de ces variants n'est pas une condition suffisante au développement de la maladie. L'utilisation préférentielle de certains TCR semble jouer un rôle prépondérant dans la reconnaissance du médicament [42,43]. D'autres cellules immunitaires (cellules dendritiques, monocytes, lymphocytes Treg notamment [49]), sont probablement impliquées.

La mort massive des kératinocytes résultant de l'activation du système immunitaire est induite par différents signaux combinant une production de protéines cytolytiques par les cellules cytotoxiques et l'activation des voies d'apoptose ou de nécroptose dans les kératinocytes par différents médiateurs solubles.

Ainsi de nombreux mécanismes moléculaires et cellulaires sont mis en jeu dans ces réactions d'hypersensibilité retardée. Une meilleure connaissance des mécanismes conduisant à la mort massive des kératinocytes pourrait permettre d'envisager de nouveaux traitements ciblant efficacement les effecteurs clefs impliqués dans les NE.

Remerciements

Au fond de dotation de la Société française de dermatologie pour l'attribution de 2 bourses de recherche à Sophie Lalevée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017;390:1996–2011.
- [2] Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:1–17.
- [3] Chaby G, Maldini C, Haddad C, Lebrun-Vignes B, Hemery F, Ingen-Housz-Oro S, et al. Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-2016: a four-source capture-recapture estimate. *Br J Dermatol* 2020;182:618–24, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18424>.
- [4] Yang C, Mosam A, Mankahla A, Dlova N, Saavedra A. HIV infection predisposes skin to toxic epidermal necrolysis via depletion of skin-directed CD4+ T cells. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1096–102.
- [5] Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol* 2017;137:1240–7.
- [6] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149–53.
- [7] Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:1197–204.
- [8] Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013;69 [187.e1-16].
- [9] Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Layese R, Canoui-Poitrine F, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in epidermal necrolysis survivors: an observational study of 57 patients. *Br J Dermatol* 2019, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.18387> [Epub ahead of print].
- [10] Hajj C, Ezzedine K, Thorel D, Delcampe A, Royer G, Hua C, et al. Disabling ocular sequelae of epidermal necrolysis: risk factors during the acute phase and associated sequelae. *Br J Dermatol* 2019;181:421–2.
- [11] Hefez L, Zaghbib K, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Allain M, Duong TA, et al. Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol* 2019;180:1206–13.
- [12] Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35–44.
- [13] Chung W-H, Shih S-R, Chang C-F, Lin T-Y, Huang Y-C, Chang S-C, et al. Clinicopathologic analysis of coxsackievirus a6 new variant induced widespread mucocutaneous bullous reactions mimicking severe cutaneous adverse reactions. *J Infect Dis* 2013;208:1968–78.
- [14] Ingen-Housz-Oro S, Duong T-A, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, 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.
- [15] Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong T-A, Hua C, Hotz C, 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;138:1293–300.
- [16] 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;153:514–22.
- [17] Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2016;69:e119–53.
- [18] White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SJS/TEN 2017: Building multidisciplinary networks to drive science and translation. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:38–69.
- [19] Ortonne N. Histopathologie des réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Pathol* 2018;38:7–19.
- [20] Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus* 2004;13:941–50.
- [21] Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bounfour T, Peyre S, Schlemmer F, et al. Clinical and histologic features of *Mycoplasma pneumoniae*-related erythema multiforme: a single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol* 2018;79:110–7.
- [22] Gaudin O, Toukal F, Hua C, Ortonne N, Assier H, Jannic A, et al. Association between severe acute contact dermatitis due to *Nigella sativa* oil and epidermal apoptosis. *JAMA Dermatol* 2018;154:1062–5.
- [23] Garel B, Ingen-Housz-Oro S, Afriat D, Prost-Squarcioni C, Tétart F, Bensaid B, et al. Drug-induced linear immunoglobulin A bullous dermatosis: a French retrospective pharmacovigilance study of 69 cases. *Br J Clin Pharmacol* 2019;85:570–9.
- [24] Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, et al. Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000;119:225–30.
- [25] Phillips EJ. New strategies to predict and prevent serious immunologically mediated adverse drug reactions. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2018;129:74–87.
- [26] Bellón T. Mechanisms of severe cutaneous adverse reactions: recent advances. *Drug Saf* 2019;42:973–92.
- [27] Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:305–10.
- [28] Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1209–15.
- [29] Peter JG, Lehloenyra R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:547–63.
- [30] Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, et al. Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002;359:727–32.
- [31] Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, et al. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet* 2002;359:1121–2.
- [32] Chung W-H, Hung S-I, Hong H-S, Hsieh M-S, Yang L-C, Ho H-C, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
- [33] Hung S-I, Chung W-H, Liou L-B, Chu C-C, Lin M, Huang H-P, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4134–9.
- [34] Chen C-B, Abe R, Pan R-Y, Wang C-W, Hung S-I, Tsai Y-G, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J Immunol Res* 2018;2018:6431694.
- [35] Alfirevic A, Pirmohamed M, Marinovic B, Harcourt-Smith L, Jorgensen AL, Cooper TE. Genetic testing for prevention of severe drug-induced skin rash. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7:CD010891.
- [36] Sousa-Pinto B, Pinto-Ramos J, Correia C, Gonçalves-Costa G, Gomes L, Gil-Mata S, et al. Pharmacogenetics of abacavir hypersensitivity: A systematic review and meta-analysis of the association with HLA-B*57:01. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1092–4.
- [37] Lochareonkul C, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. *J Clin Neurosci* 2011;18:1289–94.
- [38] Chung W-H, Chang W-C, Stocker SL, Joo C-G, Graham GG, Lee M-HH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis* 2015;74:2157–64.
- [39] Beeler A, Engler O, Gerber BO, Pichler WJ. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:455–62.
- [40] Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, Phillips EJ. HLAs: key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA* 2018;91:3–16.
- [41] Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:1457–71.
- [42] Chung W-H, Pan R-Y, Chu M-T, Chin S-W, Huang Y-L, Wang W-C, et al. Oxypurinol-specific T cells possess preferential TCR clonotypes and express granulysin in allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions. *J Invest Dermatol* 2015;135:2237–48.
- [43] Pan R-Y, Chu M-T, Wang C-W, Lee Y-S, Lemonnier F, Michels AW, et al. Identification of drug-specific public TCR driving severe cutaneous adverse reactions. *Nat Commun* 2019;10:3569.
- [44] Rodriguez-Pena R, Lopez S, Mayorga C, Antunez C, Fernandez TD, Torres MJ, et al. Potential involvement of dendritic cells in delayed-type hypersensitivity reactions to beta-lactams. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:949–56.
- [45] Gonçalo M, Martins J, Silva A, Neves B, Figueiredo A, Cruz T, et al. Systemic drugs inducing non-immediate cutaneous adverse reactions and contact sensitizers evoke similar responses in THP-1 cells. *J Appl Toxicol* 2015;35:398–406.
- [46] Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, rash and systemic symptoms: understanding the role of virus and HLA in severe cutaneous drug allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:21–33.
- [47] Lucas A, Lucas M, Strhyn A, Keane NM, McKinnon E, Pavlos R, et al. Abacavir-reactive memory T cells are present in drug naïve individuals. *PLoS One* 2015;10:e0117160.
- [48] Cardone M, Garcia K, Tilahun ME, Boyd LF, Gebreyohannes S, Yano M, et al. A transgenic mouse model for HLA-B*57:01-linked abacavir drug tolerance and reactivity. *J Clin Invest* 2018;128:2819–32.
- [49] Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective regulatory T cells in patients with severe drug eruptions: timing of the dysfunction is associated with the pathological phenotype and outcome. *J Immunol* 2009;182:8071–9.
- [50] Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte

- death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008;14:1343–50.
- [51] Morel E, Escamochero S, Cabañas R, Díaz R, Fiandor A, Bellón T. CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:703–10 [710.e1-710.e8].
- [52] Su S-C, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen C-B, et al. Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017;137:1065–73.
- [53] Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004;123:850–5.
- [54] Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, et al. TNF- α and IFN- γ are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2013;133:489–98.
- [55] de Araujo E, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, et al. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 2011;20:107–12.
- [56] Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med* 2014;6:245–95.
- [57] Panayotova-Dimitrova D, Feoktistova M, Leverkus M. RIPPING the Skin Apart: Necroptosis Signaling in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2015;135:1940–3.
- [58] Hasegawa A, Shinkuma S, Hayashi R, Hama N, Watanabe H, Kinoshita M, et al. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.006>.
- [59] Galluzzi L, Vitale I, Aaronson SA, Abrams JM, Adam D, Agostinis P, et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death Differ* 2018;25:486–541.
- [60] Carr DF, Wang C-W, Bellón T, Ressel L, Nwikue G, Shrivastava V, et al. Serum and blister-fluid elevation and decreased epidermal content of high-mobility group box 1 protein in drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2019;181:166–74.
- [61] Adachi A, Komine M, Tsuda H, Nakajima S, Kabashima K, Ohtsuki M. Differential expression of alarmins: IL-33 as a candidate marker for early diagnosis of toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7:325–7.
- [62] Lalevée S, Audureau E, Riou A, Colin A, Anquetin M, Barau C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis and epidermal necrolysis differ in innate cytokine patterns. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1258–61.