

Centre de Référence
Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL
Filières de Santé Maladies Rares FIMARAD

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Nécrolyse épidermique (syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell) de l'adulte
Mise à jour 2023

Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des Dermatoses Bulleuses Toxiques et toxidermies graves TOXIBUL. Il a servi de base à la mise à jour 2023 du PNDS Nécrolyse épidermique de l'adulte.

I. Préambule

Le PNDS sur la nécrolyse épidermique a été élaboré en 2010, puis actualisé en 2017 selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la mise à jour 2023 du PNDS. Un PNDS sur la nécrolyse épidermique de l'enfant ayant été élaboré en 2022, la présente mise à jour du PNDS est donc consacrée à la nécrolyse épidermique de l'adulte.

La bibliographie a été faite sur la période allant du 01/01/2017 au 01/05/2023. Nous avons sélectionné les articles de langue anglaise, sur PubMed, jugés d'intérêt pour le présent argumentaire. Pour chaque thème, la méthodologie HAS a été suivie : la bibliographie a été séparée entre recommandations de bonne pratique, revues systématiques, études cliniques, en précisant les niveaux de preuve et grades de recommandation. Au vu de la rareté de la maladie, des séries de deux cas ou plus ont été retenues si elles étaient jugées pertinentes par le rédacteur pour l'objectif d'un PNDS.

La bibliographie a porté sur le diagnostic et l'étiologie de la maladie, les manifestations cliniques, biologiques, le pronostic, le traitement, la prise en charge réanimatoire, le traitement oculaire en phase aiguë, les principales séquelles et leur impact sur la qualité de vie des patients.

II. Epidémiologie et diagnostic

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Maverakis, 2017 <i>Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Standard Reporting and Evaluation Guidelines Results of a National Institutes of Health Working Group</i> International	Établir un formulaire de rapport de cas standardisé pour faciliter les comparaisons et maintenir la qualité des données sur la base d'un panel international d'experts en SJS/NET qui ont réalisé un exercice de consensus Delphi.	Oui Les éléments soumis à l'examen du comité ont été adaptés à partir de formulaires de rapport de cas antérieurs et de recherches bibliographiques dans PubMed.	Oui Dermatologues, pharmacologues, et immunologistes de 16 instituts et 7 pays.	Non	21/29 experts invités ont participé au Delphi en ligne À chaque tour, les questionnaires ont été administrés au moyen d'un logiciel en ligne. Pour le 1^{er} (62 propositions) et 2^{ème} cycles Delphi, les résultats ont été analysés à l'aide de la méthode Interpercentile ajusté pour la symétrie → les énoncés qui ont fait l'objet d'un consensus ont été introduits dans un nouveau formulaire de rapport de cas.	<u>Pour le 3^{ème} tour, le formulaire généré a été soumis au vote du comité, qui a convenu qu'il était "approprié et utile" pour documenter les cas de SJS/NET.</u> Quelques déclarations d'intérêt retenues : * Il est hautement improbable que médicaments dont la date d'introduction est plus longue que 8 semaines avant le début des symptômes cutanéomuqueux soient la cause d'un SJS ou NET *Tous les patients, indépendamment de la clinique initiale, devraient être vus par un gynécologue et ophtalmologue et se voir proposer un suivi en externe *Les complications oculaires tardives peuvent se développer indépendamment de l'importance de l'atteinte ophtalmologique initiale * La titration des médicaments à l'introduction ne décroît pas le risque de NET.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature		
Duong, 2017 <i>Severe cutaneous adverse reactions to drugs</i> France	Revue générale sur les toxidermies graves et notamment la nécrolyse épidermique	<u>Revue générale sur la maladie</u> <u>Synthèse des données d'associations aux HLA favorisants</u>
Chu, 2023 <i>Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators</i> Taiwan, Canada	Revue générale sur la physiopathologie et la génétique des réactions d'hypersensibilité médicamenteuse, et notamment sur les toxidermies graves.	<u>Revue générale sur la physiopathologie de la nécrolyse épidermique avec focus sur les données d'ethnogénécité de susceptibilité (antiépileptiques, allopurinol, antibiotiques, antiviraux)</u>
White, 2018 <i>SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation</i> International	Revue générale SJS/TEN Consortium international	<u>Revue générale, focus sur les consortiums par pays/continents et état de la littérature sur la prise en charge</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chaby, 2020 <i>Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-16: a four-source capture-recapture estimate</i> France	To estimate the incidence of and mortality due to epidermal necrolysis in France over a 14-year period.	Grade B Cross-sectional study	Patients from four national databases (PMSI, RegiSCAR France, Pharmacovigilance, CépiDC)	Incidence and mortality of SJS-TEN over the study period (2003-2016)		On capture-recapture analysis, the estimated total number of cases was 5686 → overall estimated incidence of 6.5 (95% confidence interval 4.1-8.9) cases per million inhabitants/year. According age : 4.1 (0.3-7.9) cases per million inhabitants < 20

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						years of age, 3·9 (1·5-6·3) 20-64 years and 13·7 (5·4-22·0) ≥ 65 years of age. The estimated overall annual mortality rate was 0·9 (0·1-1·8) case per million inhabitants.
Rodriguez-Martin, 2019 <i>Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study</i> Espagne	To estimate the specific incidences of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) among new users of drugs frequently reported to be associated with this serious event in Spain	Grade B Case-population study (Madrid region)	Cases of SJS-TEN seen in Madrid attributed to the selected culprit drugs between 2005 and 2015.	Cases of SJS-TEN (numerator) seen in Madrid attributed to the selected culprit drugs between 2005 and 2015. The proportion of new users of drugs (denominator) estimated in the primary healthcare database was stratified by calendar year, sex and age (5-year bands)	N) of cases attributed to each drug of interest	N= 44 SJS/TEN The highest incidence was found for phenytoin : 68.9 per 100,000 new users (95% CI 27.7–141.9), allopurinol (3.29; 1.07–7.67) and cotrimoxazole (3.19; 0.87–8.16). Pantoprazole, levofloxacin and lorazepam showed incidences between 1 per 100,000 and 1 per 1,000,000 new users. Ibuprofen, amoxicillin-clavulanic acid, metamizole, amoxicillin, paracetamol and omeprazole showed incidences around 1 per one million new users.
Wasuwanich, 2023 <i>Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States and factors</i>	To estimate incidence and describe trends of SJS/TEN hospitalizations in the	Grade B	Data source : Hospitalization data 2010 - 2020 National Inpatient Sample.	SJS, SJS-TEN overlap syndrome, and TEN identified by ICD 9 and 10 and analyzed by	Incidence of cases, mortality and risk factors for mortality	N=51,040 hospitalizations involving SJS/TEN : 37,283 (73.0%) SJS, 7818 (15.3%) SJS-TEN overlap, and 7160

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>predictive of outcome</i> Etats-Unis	United States and to describe the clinical, demographic, and geographic characteristics of affected patients and risk factors for mortality.			logistic regression		(14.0%) TEN. Overall, SJS/TEN hospitalization rates declined over time, 2010 to 2020 ($P < .05$). Mortality rates of the SJS, SJS-TEN overlap, and TEN were 5.4%, 14.4%, and 15.3%, respectively. Increasing age, chronic kidney disease, pneumonia, sepsis, and malignant neoplasm were all significantly associated with increased odds of mortality ($P < .05$).
Micheletti; 2018 <i>Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States</i> Etats-Unis	To collect a large, contemporary cohort of SJS/TEN patients with the goal of describing important disease-associated factors, management, and outcomes	Retrospective multicenter study	SJS-TEN adult patients from 18 academic medical centers 2000-2015	Description of characteristics of patients, treatments and outcomes	Mortality rate observed compared to SCORTEN day 1	N=377 Induced by drugs 90%, cotrimoxazole 27%. Most patients managed in an intensive care (27.2%) or burn unit (41.0%). <u>Most received pharmacologic therapy (70.7%)</u> versus supportive care alone (29.3%)—corticosteroids (42.5%), intravenous immunoglobulin (35.3%), or both (20.3%). Based on day 1 SCORTEN predicted mortality, 78 in-hospital deaths were expected

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(21%) ; <u>observed mortality was 14.7%</u> (standardized mortality ratio 0.70). Stratified by therapy received, the SMR was lowest with both steroids and IVIG (0.52).
Wong, 2020 <i>Accuracy and Cost-effectiveness of a Telemedicine Triage Initiative for Patients With Suspected Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis</i> Etats-Unis	Précision et rentabilité d'une démarche de triage de télémédecine chez les patients suspects d'être atteints de SJS/NET	Etude rétrospective Grade C Niveau 4	317 appels de professionnels de santé reçus entre 11/2012-11/2018	Mise en route du système de télémédecine en 11/2015 pour trier les appels téléphoniques rapportant une suspicion de SJS/NET	1^{aire} : Valeur prédictive positive (VPP) du système de triage pour le diagnostic de SJS/NET 2^{aire} : économie dans les coûts de transport associés aux transferts jugés comme inutiles, c'est-à-dire patients sans SJS/NET ou dermatoses bulleuses requérant des compétences de centre de brûlés	Avant la mise en œuvre du système de triage, 67% des patients ont été transférés ; dont 21% diagnostiqués SJS/NET. Après la mise en œuvre du système de triage, 24% des patients ; dont 57% ont eu un diagnostic final de SJS/NET. La VPP pour les SJS/NET était de 56,8 % après la mise en œuvre du système de triage contre 21,1 % avant (P < 0.001) Au cours des trois années qui ont suivi la mise en place du système de triage, les coûts de transport ont été réduits de 24 793 \$ (55 272 \$ avant et 30 478 \$ après). <u>Au total, cette étude suggère que</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<u>la télémedecine améliore le triage pour le SJS/NET et est associée à une réduction du nombre de patients transférés inutilement dans une unité de brûlés.</u>
Giraud Kerleroux, 2022 <i>Store and forward teledermatology for epidermal necrolysis management : experience of a french reference center</i> France	Décrire l'expérience de gestion (diagnostic, transport) d'un centre de référence de nécrolyse épidermique (NE) ayant implémenté un système de télémedecine pour le tri des suspicions de NE.	Etude monocentrique rétrospective française Grade C Niveau 4	Inclusion des demandes de télémedecine dans un centre de référence français pour suspicion de NE (période 01/2016-12/2020) : 81 inclus dans l'analyse	Recueil de la spécialité du médecin demandeur, du nombre d'e-mails échangés nécessaires à l'obtention de l'ensemble des informations nécessaires au diagnostic de NE et à sa sévérité, origine géographique du patient et plan de soins, qualité des photographies	Pourcentage de diagnostic de NE parmi l'ensemble des avis pour suspicion après filtrage par télémedecine	Confirmation du diagnostic de NE dans 64% (diagnostic différentiel dans 36% des cas). Un transfert vers le centre a été décidé 65% des patients NE, <u>ce qui suggère que la télémedecine améliore la qualité des soins en aidant à une confirmation diagnostique rapide et en triant les patients.</u> Le nombre médian d'e-mails échangés pour déterminer le diagnostic final et la prise en charge était de 3 (1-5). Le score médian de qualité des photographies était de 3 (2-5) : <u>marge d'amélioration sur ces points dans le futur.</u>

III. Etiologie

Tableau Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Chaby, 2018 <i>Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use</i> France	To estimate the proportion of severe drug reactions (especially DRESS and epidermal necrolysis) related to inappropriate medication use.	Retrospective study of all validated severe drug reactions collected in a French registry (RegiSCAR France) between 2003 and 2016	Patients with DRESS and SJS-TEN		Proportion of cases related to inappropriate use of the culprit drug, defined as: (i) prescription for an inappropriate indication, (ii) unintentional rechallenge despite a previous allergy to the drug or (iii) self-medication with prescription medicines	N=602 Suspected drugs <u>were inappropriately used for 144 individuals (23.9%, 95% CI 20.5-27.3)</u> : mainly inappropriate indication (65.8%, 95% CI 58.4-73.2) or unintentional rechallenge (20.9%, 95% CI 14.6-27.2). Allopurinol and co-trimoxazole were the drugs most frequently involved in inappropriate indications. Antibiotics were the largest group involved in unintentional rechallenge. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, available on prescription, were most frequently involved in inappropriate self-medication. Main conclusion: need for respecting the appropriate indication for drugs in order to reduce the incidence of DRESS and SJS-TEN.
Monnet, 2021 <i>Towards a better understanding of adult idiopathic epidermal necrolysis: a retrospective study of 19 cases</i> France	Description des NET idiopathiques chez l'adulte et comparaison à des NET induites par des médicaments.	Etude rétrospective multicentrique française (centre de référence TOXIBUL)	19 patients avec NET idiopathique (IEN) et 61 patients avec NET induites par médicaments (DIEN) sur la période 2015-2019 IEN critères d'inclusion: NE ≥ 16 ans avec critères cliniques et histologiques habituels, IFD négative, sans argument pour M. pneumoni	Des données cliniques ont été recueillies. Une large analyse toxicologique des échantillons sanguins a été réalisée. L'histologie des cas d'IEN a été comparée à l'aveugle avec des biopsies cutanées de DIEN. Recherche en métagénomique peau et sang d'agent pathogène	Comparaison des âges, sexe, ethnies, SCORTEN surface cutanée atteinte, nombre de muqueuse atteinte, passages en réanimation, nombre de décès, durée médiane d'hospitalisation, histologie sur biopsie cutanée, analyse toxicologique.	Patients IEN plus jeunes, avec des tendances à un SCORTEN plus faible et a plus de muqueuses atteintes et sans différence vis-à-vis de la surface corporelle (SC) atteinte. Pas de différence histologique entre les 2 groupes mais des différences transcriptomiques (voie de nécroptose TWEAK/TRAIL). Conseil de screening toxicologique systématique. <u>Au total, l'IEN touche des sujets plus jeunes et se présente sous une forme sévère d'EN. Une étude toxicologique systématique est justifiée. Pas d'agent pathogène retrouvé. Profil d'activation d'apoptose différent des DIEN.</u>

Tableau Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			ae (PCR/sérologie), virus respiratoire (PCR), ou étiologie auto-immune.	inattendu et analyse transcriptomique peau et sang.		
Gaudin, 2022 <i>Lupus erythematosus and epidermal necrolysis : a case series of 16 patients</i> France	Description des caractéristiques cliniques et histologiques chez des patients ayant eu un tableau de nécrolyse épidermique avec antécédent de lupus érythémateux (LE) et/ou de Sjögren (SS) et ou de biologique lupique/SS.	Etude rétrospective bicentrique française sur la période 2014-2019 Grade C Niveau 4	Les critères d'inclusion étaient : patients majeurs, EN diagnostiqué entre 01/2014 et 12/2019, antécédents de LE et/ou de Sjögren, et/ou la détection d'auto-anticorps : ANA (titre ≥ 1 : 80), anticorps anti-ADN ou anti-ENA à la phase aiguë de l'EN.	Type et titre d'anticorps, type de manifestations cliniques chez les patients avec biologie positive, distribution des lésions cutanéomuqueuses, histologie, traitement reçu, lésions au cours du suivi.	Description des données citées dans la colonne « intervention » en effectif et pourcentage	16 patients inclus. Age médian = 47 ans. Pour 62.5% un médicament suspect était retrouvé (si ALDEN ≥ 4). Parmi les 11 patients sans antécédent de LE/SS, les anticorps suivant étaient positifs : <u>anti-SSA dans 9 cas</u> , anti-DNA dans 3 cas, anti-RNP dans 2 cas et ANA non spécifiés dans 1 cas. L'histologie a révélé une NE dans tous les cas, associée à de légers infiltrats dermiques périvasculaires et des lésions lichénoïdes pilotropes dans 8 cas. 7 patients présentaient une mucinose dermique <u>Cette étude illustre la difficulté d'interpréter le lien entre lupus et NE, la principale difficulté thérapeutique étant de décider ou non l'introduction des corticostéroïdes.</u>

Tableau Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Marti-Marti, 2021 <i>Stevens-Johnson/toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus erythematosus. A case series with long-term follow-up.</i> Espagne	Décrire les caractéristiques clinico-épidémiologiques et histologiques et le suivi à long terme d'une série de patients ayant un lupus érythémateux cutané mimant un SJS/NET	Série de cas Grade C Niveau 4	9 patients avec un lupus érythémateux cutané mimant un SJS/NET entre 2000 et 2020 dans un centre hospitalier tertiaire en Espagne 9/9 femmes d'âge médian de 28 ans dont 6 avaient préalablement un lupus (cutané ou systémique). 2 patientes avaient 81 et 86 ans au diagnostic avec poussée inaugurale Aucune sérologie mycoplasme ou herpès positive, néoplasie, exposition solaire excessive ou symptôme infectieux 2 patients ont eu un nouveau médicament introduit.	Etude des caractéristiques cliniques évaluation biologique lupique à visée diagnostique et activité, histologie, traitement spécifique, poussées ou non suivant l'évènement initial, séquelles	Clinique: âge, sexe, antécédent connu de lupus ou non, distribution anatomique des lésions, % de surface atteinte, atteinte muqueuse Biologie lupique : complément, anti ADN, anti ENA Histologie Traitement spécifique, Poussées par la suite Séquelles	Tous (n=9) ont eu des lésions photodistribuées : annulaires ou sombres cocardiformes sur le visage, le tronc et les membres et pour n = 5 en zone palmo-plantaire. L'atteinte des muqueuses était absente chez n = 3 ; légère chez n = 4 ; sévère chez n = 2. Aucun patient n'a présenté de nouvelle poussée au cours d'un suivi médian de 11,5 ans. <u>Caractéristiques cliniques en faveur du lupus vs SJS/NET : photodistribution, cocardes, atteinte muqueuse moindre, dermite d'interface histologique, atteinte palmo-plantaire.</u> <u>Recherche de lupus doit être systématique sur un tableau de SJS/NET.</u>

Tableau Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bettuzzi, 2020 <i>Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis from 1997-2020</i> France	Evaluer l'évolution du spectre des médicaments associés à la NET	Etude rétrospective multicentrique Grade C Niveau 4	Etude multicentrique rétrospective via Vigibase (base de pharmacovigilance) sur 2 périodes : 1997-2001 (1) et 2016-2020 (2).	Calcul de « l'information component (IC) » un indicateur de disproportionnalité et de son intervalle de crédibilité à 95%	Lorsque la limite inférieure (appelée IC ₀₂₅) de l'intervalle de crédibilité de l'IC est > 0, le médicament est associé aux NE	Nombre de rapports par période (1) 4092 (2) 13961 Parmi les nouveaux médicaments : <u>24% thérapies anticancéreuses</u> , 16% anti épileptiques, 16% anti infectieux, 15% médicaments à tropisme cardio-vasculaire, 3% AINS ou analgésiques <u>De nouveaux médicaments parmi les antiépileptiques (zonisamide, oxcarbazépine et lévétiracétam) et les thérapies anticancéreuses (mogamulizumab, vemurafenib, cobimetinib) semblent présenter un risque élevé d'association à une NE.</u>
Ingen-Housz-Oro, 2022 <i>Severe blistering eruptions induced by ICI a multicentre international study of 32 cases</i> International	Décrire les caractéristiques cliniques, histologiques, le traitement et le pronostic des éruptions cutanées bulleuses liées aux ICI.	Série de cas rétrospectifs menée sur la période 05/2014-05/2021 par les départements de dermatologie de 4 registres internationaux aux TaskForce « dermatology for cancer patients » de l'EADV, ToxiTEN de ERN-skin, TOXIBUL et FISARD. Grade C Niveau 4	32 patients inclus Les critères d'inclusion étaient un âge ≥18 ans, une éruption cutanée bulleuse avec décollement ≥ 1% et au moins une muqueuse, photos disponibles, et ICI comme médicament suspect.	Chaque équipe médicale participante a donné son diagnostic initial : NE, dermatose lichénoïde (LD) ou dermatose non classée (UD). Après un examen standardisé des photos, les cas ont été reclassés par quatre experts. Les biopsies cutanées ont été examinées en aveugle. Les cas ont été initialement diagnostiqués comme NE dans 21 cas et LD/ UD dans 11 cas.	Pourcentage de diagnostic identiques entre experts et chaque équipe médicale à baseline.	Au final, 10 cas de NE reclassés en LD/UD. Donc 21 cas de LD/UD et 11 vraies NE. Temps médian entre l'intro de l'ICI et l'éruption était de 52 jours (3-420 jours). Les manifestations suivantes étaient plus fréquentes ou plus graves chez les NE : fièvre, macules purpuriques, vésicules, atteinte oculaire et décollement maximal. La plupart des patients ont été traités par des corticostéroïdes topiques, avec ou sans traitement systémique. 8 patients (25 %) sont décédés pendant la phase aiguë. Dans 92 % des cas, l'ICI responsable n'a pas été repris. Chez 3 patients, un autre ICI a été administré avec une bonne tolérance. L'histologie n'a pas révélé de différences significatives entre les <u>Au total, les réactions cutanées graves et bulleuses aux médicaments induites par les ICI sont souvent diagnostiquées à tort comme étant des réactions de NE. Il s'agit souvent plutôt de dermatoses lichénoïdes bulleuses.</u>

Tableau Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bettuzzi, 2021 <i>Biases associated with epidermal necrolysis reporting in pharmacovigilance: An exploratory analysis using World Health Organization Vigibase</i> France	Évaluer les biais associés à la déclaration des NE.	Etude rétrospective Grade C Niveau 4	Utilisation des données concernant les médicaments associés à la NE sur la période 2016-2020 en utilisant Vigibase.	Une analyse de clustering non supervisée incluant les caractéristiques des rapports, c'est-à-dire la qualité du déclarant, le délai entre la prise du médicament et l'apparition de l'EN, et la présence d'un seul médicament suspecté dans la déclaration a été réalisée.	Comparaison des clusters entre eux Test ANOVA et le test de Kruskal Wallis pour les variables quantitatives. Test du χ^2 ou le test exact de Fisher pour les variables catégorielles.	3 groupes ont été identifiés avec risque de biais (classification et protopathique) pour le cluster 2 et 3. <u>Les biais de protopathie et de classification ont un impact sur la déclaration des NE et doivent être pris en compte en ce qui concerne les associations avec les antibiotiques, les AINS, les analgésiques, les thérapies anticancéreuses et les médicaments cardio-vasculaires.</u>
Ahouach, 2022 <i>Epidermal necrolysis after COVID 19 vaccination - An exploratory analysis using World Health Organisation Vigibase</i> France	Décrire des cas de nécrolyse épidermique (NE) avec des vaccins anti-COVID-19 rapportés comme médicament suspect signalé dans Vigibase®, (base de données mondiale de l'OMS) ainsi que dans la	Etude rétrospective multicentrique Grade C Niveau 4	Ensemble des cas enregistrés sur Vigibase et la BNPV.	Extraction des rapports de sécurité individuels (RSI) jusqu'au 02/03/2022 avec le terme préféré « SJS syndrome », « NET », « chevauchement SJS-NET » ET « au moins un type de vaccin contre COVID 19 ».	Description des caractéristiques cliniques des cas (qualification du rapporteur, score de complétude Vigibase, délai d'apparition, type de vaccin, autre suspect, âge et sexe et diagnostic et devenir des patients).	Concernant Vigibase, 238 cas ont été identifiés dont 76,1 % SJS. Concernant la BNPV, 8 cas ont été identifiés (dont 3 non partagés par Vigibase). Une minorité de cas été rapportés par des médecins, la plupart d'entre eux avaient délai court d'apparition et le nombre de cas de NE sans gravité était élevé comparativement à la gravité habituelle de cette maladie. <u>Au total, les cas de NE induits par la vaccination anti-COVID-19 semblent exceptionnels ; le bénéfice attendu de cette vaccination n'en est pas modifié.</u>

Tableau Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	base de données française de pharmacovigilance (BNPV)					

Tableau. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Tasker, 2019 <i>Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to ionated contrast media</i> Royaume-Uni	Description des réactions d'hypersensibilité retardée aux produits de contraste iodés	Non	Non présentés	11 cas de SJS, NET ou SJS/NET	Diagnostic de SJS, NET ou chevauchement SJS/NET	11 cas de SJS et/ou de NET ont été recensés : 4 SJS, 2 chevauchements SJS/NET et 5 NET. Les PCI monomériques non ioniques étaient les coupables les plus fréquents. L'apparition des symptômes cutanés était située entre 30 minutes et 3 jours, la récurrence des symptômes se manifestant généralement plus tôt. <u>Au total, des cas de SJS et/ou NET aux PCI sont rapportés plutôt avec délai court d'apparition.</u>
Chen, 2018 <i>Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies</i> Taiwan	Description des différents types de réactions d'hypersensibilité retardées causées par les thérapies anticancéreuses ciblées et les immunothérapies.	Oui, recherche bibliographique pour les articles parus entre 1950 et sept 2017 sur Embase, Web Science, Scopus et Ovid en utilisant les termes SJS, NET, DRESS, PEAG, DIHS combiné à des immunothérapies et/ou des médicaments de thérapie ciblée.	Rapports de cas, séries de cas, essais cliniques et de surveillance post-commercialisation inclus et publiés en langue anglaise	54 patients	Evolution clinique, latence, médication concomitante, tolérabilité d'une nouvelle provocation ou d'alternative, réponse tumorale et mortalité associée	<u>L'imatinib (n=12), le vemurafenib (n=7) et le rituximab (n=5) étaient les 3 médicaments les plus souvent à l'origine de SJS/NET, tandis que les inhibiteurs de l'EGFR (n=12) étaient le groupe de médicaments le plus souvent à l'origine de SJS/NET.</u> <u>Mortalité plus élevée pour les NET de cette revue (52,4%) que dans les autres contextes.</u>

Tableau. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Reschke, 2019 <i>Severe bullous skin eruptions on checkpoint inhibitor therapy in most cases severe bullous lichenoid drug eruptions</i> Allemagne	Description des caractères cliniques et histologiques des réactions cutanées bulleuses sévères sous inhibiteurs du checkpoint (ICI)	Oui, à propos d'un cas clinique et revue de l'ensemble des cas de SJS/NET publié sur Pubmed en langue française, anglaise, allemande	Ensemble des cas de SJS/NET publié sur Pubmed en langue française, anglaise, allemande	14 cas	Type de tumeur Traitement Diagnostic Evolution temporelle Co-médication Signes cutanés Atteintes muqueuses % de SC décollée Diagnostic plus probable Devenir des patients	Effets indésirables cutanés jusqu'à 37% chez patients sous IPI mais < 1% de grade 3-4. Diagnostics possibles pour une clinique de bulles sous ICI : éruption lichénoïde bulleuse, pemphigoïde bulleuse, SJS/ NET, réactions de rappel épidermolytiques sur des aires préalablement irradiées <u>En résumé, les auteurs suggèrent que la majorité des cas de SJS/NET publiées étaient sujettes à un biais de classement et correspondaient à des éruptions lichénoïdes, qui sont bien plus fréquentes et peuvent parfois être associées à des lésions érosives et/ou bulleuses, avec une durée d'évolution plus courte des signes cutanés, une atteinte muqueuse plus modérée et un meilleur pronostic.</u>
Maloney, 2020 <i>Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review</i> Etats-Unis	Revue de la littérature sur les cas de SJS/NET associés aux inhibiteurs des checkpoint (ICI, CTLA4, PD1)	Oui, La base de données PubMed/MEDLINE a été interrogée en utilisant la phrase de recherche suivante: ((Stevens Johnson) OU (toxic epidermal necrolysis) ET (nivolumab OU ipilimumab OU pembrolizumab OU	Cas de SJS/NET, rédigés en langue anglaise, après initiation d'un ICI, avec des détails cliniques, y compris le délai d'apparition de la réaction et le type de traitement reçu (n= 16 articles retenus)	18 patients SJS (12) NET (5) chevauchement SJS/NET (1) Les tumeurs malignes les plus fréquemment traitées étaient le cancer du poumon non à petites cellules (33,3%) et le mélanome (22,2%).	Description des caractéristiques des cas : délais de survenue entre l'introduction du traitement et la survenue de l'éruption, éruption prodromale ou non	Le délai moyen d'apparition des SJS (0 décès) était de 8,9 semaines (extrêmes : 1-28 semaines) tandis que les réactions de type NET (3 décès) sont apparues plus tôt, avec un délai moyen de 5,4 semaines (extrêmes : 1-12 semaines). <u>Le délai moyen d'apparition des SJS/NET dus au nivolumab était de 4,9 semaines (étendue : 1-16 semaines), tandis que les SJS/NET dus au pembrolizumab sont survenues plus tard, avec une moyenne de 12,8 semaines (extrêmes : 2-28 semaines). Les cas avec</u>

Tableau. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
		atezolizumab OU avelumab OU durvalumab OU cemiplimab). avant le 1er juillet 2019 (n= 35 articles inclus)				seulement des inhibiteurs de PD-1/PD-L1 sont survenus avec une latence moyenne de 8,4 semaines avant l'éruption cutanée. 3 patients ont eu une combinaison d'inhibiteurs du signal CTLA-4/PD-1 avec une latence moyenne de 4 semaines. <u>Sur les 18 patients SJS, 7 ont décrit une éruption prodromique avant l'apparition d'un syndrome muqueux/conjonctival.</u> 14 cas décrivent l'arrêt du traitement par inhibiteur du checkpoint.
Chahal, 2018 <i>Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: A case and systematic review</i> Etats-Unis	Présenter un cas de NET présumé imputable à un vaccin antiméningococcique B et procéder à une revue systématique de la littérature	Oui, méthode PRISMA avec recherche dans PubMed (termes « Erythème polymorphe après la vaccination », « SJS après la vaccination », « NET après la vaccination », « Erythème polymorphe et vaccin », « Erythème polymorphe après vaccination ») et Google Scholar (termes	Rapports de cas, essais cliniques, surveillance post-commercialisation	29 articles faisant état d'un érythème polymorphe (n=22), d'un SJS (n=6) ou d'une NET (n=4) à la suite d'une vaccination ont été inclus 23 rapports de cas, 3 études de pharmacovigilance de surveillance post-commercialisation, 3 examens d'agences nationales de notification des États-Unis	Description des caractéristiques (vaccin, âge, sexe, atteinte muqueuse, symptômes systémiques, délai de survenue, durée, traitement, facteurs de confusion) des cas d'érythème polymorphe, SJS, NET	Distribution des cas en fonction des vaccins imputables : -5 : hépatite B -4 : ROR ; variole -3 : varicelle -2 : HPV ; DTP -1 : méningocoque B, poliomyélite, grippe, Haemophilus Influenzae B <u>Au total, rareté des vaccins comme étiologie. A retenir potentiellement pour des érythème polymorphes.</u>

Tableau. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Et Su, 2020 <i>Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis reported after vaccination, 1999-2017</i> Etats-Unis						<u>Même message : rareté, surtout érythèmes polymorphes</u>

IV. Biologie

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Wang, 2022 <i>Neutrophil : lymphocyte ratio is associated with disease severity and mortality in patients with SJS/NET</i> Chine	Etude de la corrélation entre le NLR (ratio PNN/lymphocyte), PLR (plaquettes/lymphocytes), CAR (CRP/albumine), AFR (Albumine/fibrinogène) sont des marqueurs prédictifs de la sévérité de la maladie et de l'inflammation systémique.	Etude rétrospective monocentrique chinoise (2015-2020) Grade C Niveau 4	40 patients (27 SJS, 10 NET, 3 SJS-NET) d'âge moyen de 56 ans et 60 sujets contrôlés.	La corrélation entre les marqueurs NLR, PLR, CAR, AFR et la gravité de la maladie pour le SCORTEN, l'ABCD-10, la procalcitonine (PCT), la CRP ont été analysées et comparées.	Des analyses univariées et multivariées ont été utilisées pour évaluer les associations des variables avec la mortalité. Les courbes ROC ont été utilisées pour évaluer la valeur prédictive des variables pour la mortalité chez les patients atteints de SJS/NET.	Le NLR et le CAR sont positivement corrélés au SCORTEN, ABCD-10, CRP, PCT et reflètent partiellement le statut inflammatoire du patient. <u>Au seuil de 5.79, le NLR (ratio PNN/ lymphocyte) a une sensibilité de 85.7% et une spécificité de 63.6% comme facteur pronostic de mortalité avec une AUC à 0.766 (0.599-0.934). Il pourrait être utilisé comme facteur pronostique de mortalité.</u>
Bettuzzi, 2022 <i>Novel inflammatory markers and in-</i>	Etudier la valeur pronostique de certains paramètres :	Etude monocentrique rétrospective	137 patients (SCORTEN 2)		Evaluation de l'association de ces variables avec la mortalité	<u>Le seul paramètre associé en analyse multivariée à la mortalité intra-hospitalière</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>hospital mortality in epidermal necrolysis a monomeric study of 137 patients</i> France	SCORTEN, le rapport entre l'indice de distribution des globules rouges et l'hémoglobine (RDW/Hb) et le rapport neutrophiles/lymphocytes (NLR)	sur la période 2015-2021 à la phase aiguë de la NE Grade C Niveau 4			à 6 semaines dans une analyse univariée puis multivariée ajustée sur le SCORTEN.	<u>(ajustement sur le SCORTEN) était la lymphopénie au seuil de 900/mm³ avec un OR à 5.04 (IC 1.60-18.69 ; p = 0.0089)</u> Le ratio RDW/Hb (au seuil > 1.19) était associé en univarié mais pas en multivarié. Les PNN (au seuil < 4150/mm ³) et le NLR (au seuil < 1.46) n'étaient pas associés en univarié.
Wang, 2022 <i>Prevalence of Leukopenia and Associated Outcomes in Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis</i> Etats-Unis	Evaluer la prévalence de la leucopénie chez les patients SJS/NET ainsi que les caractéristiques cliniques des patients leucopéniques comparativement à ceux non leucopéniques	Etude rétrospective multicentrique (Etats-Unis) Grade C Niveau 4	377 patients inclus (âge moyen [Ecart-type], 50,0 [19,2]; 198 femmes [52,5%], 179 hommes [47,5%])	Statistiques descriptives, régression logistique	Comparaison des caractéristiques de base entre les patients présentant une leucopénie à l'admission (GB < 4000/μL) et ceux n'en présentant pas. La régression logistique a été utilisée pour évaluer les facteurs associés à la leucopénie et le risque de complications hospitalières.	49 (13%) de patients leucopéniques. <u>Dans une analyse de régression logistique multivariée, les facteurs indépendamment associés à la leucopénie dans les SJS/NET étaient : surface corporelle à l'admission (OR, 1.02 ; IC 95%, 1.01-1.03 ; P < .01), néoplasie (OR, 2.79 ; IC 95%, 1.18-6.60 ; P = .02), maladie du tissu conjonctif (OR, 3.44 ; IC 95%, 1.48-7.99 ; P < .01)</u> <u>La leucopénie était associée aux bactériémies (OR 2,48 ; IC 95%, 1,19-5,15) et aux pneumonies (OR, 2,33 ; IC 95%, 1,15-4.74), durée de séjour médiane plus longue (15 vs 9 jours ; P=.03) en univarié.</u> <u>Mais pas de différence statistiquement significative sur la mortalité (OR 1.53 ; IC95% 0.72-3.28)</u>
Ingen-Housz-Oro, 2022	Etudier l'association entre la valeur	Etude de cohorte rétrospective	147 patients	Prévalence de leucopénie, lymphopénie et	Prévalence de la leucopénie	Parmi les 147 patients inclus, 32 (21,8 %) présentaient une

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Outcomes associated with neutropenia and lymphopenia in epidermal necrolysis: a single center retrospective study of 147 patients</i> France	des lymphocytes et des neutrophiles et l'évolution de la maladie chez des patients atteints de SJS/NET.	monocentrique française Grade B Niveau 2		neutropénie et caractéristiques de base.	(GB < 4000/mm ³) Les caractéristiques de base (âge, sexe, antécédents de cancer, SCORTEN, surface corporelle initiale détachée, et issue (surface corporelle décollée finale et diagnostic retenu, bactériémies, admission en unité de soins intensifs (USI) et le décès à 6 semaines) ont été comparés entre les patients présentant une leucopénie et/ou une lymphopénie ceux dont la numération était normale.	leucopénie. Le taux de mortalité à l'hôpital n'était pas significativement différent entre les patients avec (21,9%, n=7/32) ou sans leucopénie (18,8%, n=21/112, p=0.69). La neutropénie était rare (7,5 %, n=11/147), tandis que la lymphopénie était fréquente (54,4 %, n=80/147). Les patients avec lymphopénie avaient un taux de mortalité significativement plus élevé (30,0 % contre 5,6 %, respectivement, p=0,001). Il s'agissait plus souvent d'hommes (p=0,007), plus âgés (p < 0,001) et avec un SCORTEN plus élevé au total (p < 0,001). <u>Au total, la numération des lymphocytes à l'admission semble d'avantage être un marqueur pronostique que la numération des polynucléaires neutrophiles.</u>

V. Pronostic

Tableau. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Noé, 2018 <i>Timing of mucocutaneous</i>	Evaluer le délai précis entre l'initiation des	Etude de cohorte	Etude multicentrique aux	Evaluation du délai entre le début de la prise de médicaments,	Une régression logistique univariée a été utilisée pour	La durée médiane entre le début de la prise de médicaments et l'apparition des

Tableau. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>symptoms and medication discontinuation in patients with SJS syndrome and NET in the United States</i> Etats-Unis	médicaments suspects et la survenue du SJS/NET et l'issue de cet évènement en fonction du délai d'arrêt des médicaments suspects	rétrospective Grade B Niveau 2	Etats Unis (n = 255)	l'apparition des symptômes et l'arrêt de la prise de médicaments par statistiques descriptives.	identifier les facteurs associés à l'arrêt du médicament au moment de l'apparition des symptômes et d'examiner la relation entre l'arrêt du médicament et la mortalité, après ajustement sur l'âge et le sexe.	symptômes était de 12 jours (IQR 5-21). La durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'arrêt des traitements était de 1 jour (IQR 0-3). <u>L'arrêt du médicament avant ou au moment de l'apparition des symptômes n'a pas été associé à une diminution de la mortalité dans cette étude</u> (OR, 0,98 ; IC95 % 0,88-1,10) contrairement à d'autres articles.
Noé, 2019 <i>Development and validation of a risk prediction model for in hospital mortality among patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis ABCD10</i> Etats-Unis	Déterminer un modèle de prédiction du risque de mortalité à l'hôpital chez les patients atteints de SJS/NET et comparer la précision pronostique avec le modèle SCORTEN.	Etude de cohorte multicentrique Grade B Niveau 2	370 patients (âge moyen 49,0 ans ; 52,7% de femmes), inclus sur des bases de données à partir de 18 centres médicaux.	La discrimination du modèle (calculée en tant qu'AUC) et la calibration (calculée en tant que la mortalité prédite par rapport à la mortalité observée, et examinées à l'aide de la statistique de qualité d'ajustement de Hosmer-Lemeshow) ont été évaluées.	Mortalité intra-hospitalière : 15,14% (n=54)	5 covariables, mesurées à l'admission, étaient des facteurs prédictifs indépendants de mortalité à l'hôpital : âge (OR, 1,05 ; IC95%, 1,02-1,07), la SC en % de décollement (OR, 1,02 ; IC95%, 1,01-1,04), taux de bicarbonate sérique < à 20 mmol/L (OR, 2,90 ; IC95%, 1,43-5,88), cancer actif (OR, 4,40 ; IC95%, 1,82-10,61), et dialyse avant l'admission (OR, 15,40 ; 95%CI, 1,82-10,61). <u>Un score de gravité de la maladie a été calculé à partir de ces 5 covariables baptisé ABCD-10 : 1 point attribué à âge > 50 ans, SC décollée > 10%, bicarbonates < 20 mmol/L ; 2 points si néoplasie active ; 3 points si dialyse. Il a montré une bonne discrimination (AUC, 0,816 ; IC95%, 0,759-0,872) et une bonne</u>

Tableau. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<u>calibration (P = 0,03), sans différence statistiquement significative par comparaison au SCORTEN, suggérant son potentiel emploi futur comme outil pronostique.</u>
Bettuzzi, 2022 <i>Epidermal necrolysis : characterisation of different phenotypes using an unsupervised clustering analysis</i> France	Déterminer si, sans hypothèse à priori, les caractéristiques cliniques des patients à l'admission avec NE sont prédictives de leur devenir	Etude rétrospective monocentrique Grade C Niveau 4	Tous les cas de NE soit 113 patients inclus sur la période 2015-2019.	Analyse de cluster en composante principale mixant une analyse en cluster non supervisée et une analyse factorielle de mélange de données (FAMD)	Identification de cluster en fonction de caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques évaluées à baseline	Trois groupes ont été identifiés. Les groupes 1 (n = 40) et 2 (n = 60) étaient composés de jeunes patients (36 et 46 ans respectivement). Le groupe 3 (n=13), était composé de patients plus âgés (77 ans) avec le pronostic le moins bon (54% de mortalité). Par rapport au groupe 2, les patients du groupe 1 présentaient : une plus forte prédominance féminine (87 % vs. 60 %), un âge plus jeune [médiane 36 vs. 46 ans, moins de cancers (3 % vs. 17 %) et plus d'origine asiatique (25 % vs. 12 %), une SC décollée significativement plus faible (3 % vs. 30 %), une atteinte pharyngolaryngée moins fréquente (25 % vs. 63 %), une lymphopénie moindre (800 vs. 1300 cellules/mm ³). Le pronostic des patients du groupe 2 était plus défavorable, avec mortalité plus élevée (22 % vs. 0 %, P = 0,001), une plus grande surface atteinte, plus d'épisodes de bactériémie et un

Tableau. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						besoin plus fréquent de ventilation mécanique. <u>Cette étude a identifié deux profils distincts d'EN chez les patients jeunes.</u>
Kai Koh, 2020 <i>Assessment and Comparison of Performance of ABCD-10 and SCORTEN in Prognostication of Epidermal Necrolysis</i> Singapour	Évaluer le score ABCD-10 parmi les patients d'une cohorte asiatique et comparer sa performance avec le SCORTEN Etudier l'association du temps et des immunomodulateurs avec la performance de l'ABCD-10 et du SCORTEN. <i>(Le score ABCD-10 est un nouveau score pronostique pour la mortalité dans la NE, validé aux Etats-Unis. Cette étude de cohorte est la 1^{ère} à en évaluer la validité externe)</i>	Etude de cohorte rétrospective Grade B Niveau 2	196 patients atteints de nécrolyse épidermique, recrutés à l'hôpital général de Singapour sur la période 01/2003-03/2019	La discrimination (capacité à différencier les patients présentant un risque plus élevé d'événement et ceux présentant un risque plus faible) et l'étalonnage (précision des estimations du risque et la concordance entre le nombre d'événements prédits et observés) de chaque score de risque ont été évalués et comparés à l'aide de l'aire sous la courbe de la courbe caractéristique d'exploitation (ROC) et de la courbe d'étalonnage, respectivement.	Mortalité hospitalière.	Tous les facteurs de risque de l'ABCD-10 étaient significativement associés à la mortalité hospitalière. Cependant, la dialyse avant l'admission, le facteur le plus pondéré de l'ABCD-10, s'est avéré plus faible dans cette cohorte (OR, 3,7 ; 95%CI, 1.0-13.2, P = .04). Bien que la discrimination d'ABCD-10 et du SCORTEN ne diffèrent pas, la calibration d'ABCD-10 était moins bonne que celle de SCORTEN. L'ABCD-10 a montré une sous-estimation de la mortalité des scores inférieurs et une surestimation des scores supérieurs. Le SCORTEN était généralement bien calibré, bien que la mortalité puisse être surestimée dans les fourchettes de scores les plus élevées. <u>Au total, la performance du SCORTEN était supérieure à celle de l'ABCD-10 pour le pronostic de mortalité dans la NE. Néanmoins, l'évaluation des courbes d'étalonnage a montré que SCORTEN surestimait la mortalité au cours de la dernière</u>

Tableau. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<u>période ou en cas de traitement immunomodulateur, par rapport aux soins de support seuls. Les études futures pourraient envisager de réviser le SCORTEN existant, compte tenu de sa bonne discrimination.</u>
Kai Koh, 2021 <i>Improvement of Mortality Prognostication in Patients With Epidermal Necrolysis. The Role of Novel Inflammatory Markers and Proposed Revision of SCORTEN (Re-SCORTEN)</i> Singapour	Analyser l'association de nouveaux marqueurs inflammatoires et la mortalité intra-hospitalière chez les patients atteints de NE afin d'évaluer la valeur pronostique supplémentaire de ces marqueurs en combinaison avec le SCORTEN	Etude de cohorte rétrospective Grade B Niveau 2	Etude de cohorte rétrospective menée sur la période 2003-2019 (17 ans) à l'hôpital général de Singapour (n=196).	192 patients	Taux de mortalité intra-hospitalière. La discrimination et l'étalonnage des scores de risque ont été évalués à l'aide de l'aire sous la courbe (AUC). L'évaluation de la valeur pronostique supplémentaire de ces marqueurs a été réalisée en comparant l'AUC entre l'ancien et le nouveau score de risque.	<u>Parmi les nouveaux marqueurs inflammatoires, seul le rapport entre la largeur de distribution des globules rouges et l'hémoglobine (IDR (ou RDW)/Hb) était significatif pour prédire la mortalité intra-hospitalière ([OR] 3,55 ; 95%CI, 1,76-7,16 ; P < .001) après ajustement pour SCORTEN.</u> <u>Le rapport RDW/Hb a montré une discrimination similaire à celle de SCORTEN (AUC [95%CI] : RDW/Hb dans 4 groupes, 0,76 [0,69-0,84], vs SCORTEN, 0,78 [0,70-0,85], P = .89). Lorsque le RDW/Hb a été ajouté à SCORTEN, le score composite Re-SCORTEN a montré une meilleure discrimination que SCORTEN seul (AUC [95%CI] : Re-SCORTEN, 0,83 [0,77-0,89], vs SCORTEN, 0,78 [0,70-0,85], P = 0,02). Le Re-SCORTEN a montré une bonne calibration basée sur la base du diagramme d'étalonnage.</u>

VI. Prise en charge réanimatoire (hydratation, atteintes graves d'organes, prise en charge respiratoire, atteintes rénales graves, prévention et traitement des infections, atteintes digestives...)

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Lee, 2022 <i>Managing respiratory complications in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis</i> Singapour	Managing respiratory complications in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis	No	No	No	Nasoendoscopy, Bronchoscopy, Intubation, Ventilation and Tracheostomy strategy	AE: - Risk factors associated with mechanical ventilation (SCORTEN ≥ 3) - The benefits of elective intubation to facilitate sedation and pain management, or in anticipation of progressive respiratory failure, must be carefully weighed against its dangers as a potentially difficult high-risk procedure in this patient population - The evidence supporting early tracheostomy remains limited, but it may be considered in patients requiring ventilatory support beyond 2 weeks. - Routine bronchoscopy is not necessary, but it may be useful to perform bronchoalveolar lavage to obtain microbiological samples if pneumonia is suspected.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Phan, 2022 <i>Ventilatory support</i>	To examine the prevalence of mechanical ventilation in patients with	- PRISMA guidelines - Electronic searches were performed using Ovid Medline,	Eligible cohort studies for the present systematic review and	Stevens-Johnson syndrome and Toxic	- Prevalence of MV - Risk factors associated	Six articles were included, with pooled total of 18648 cases.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
<i>in Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis</i> Australia	Stevens-Johnson syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis and to identify the risk factors associated with this requirement	PubMed, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), ACP Journal Club and Database of Abstracts of Review of Effectiveness (DARE) - To September 2019 - The terms: "toxic epidermolysis syndrome", "Steven Johnsons syndrome", "mechanical ventilation", "ventilation", "intubation"	meta-analysis included those in which patient cohorts with SJS/TEN with reported proportion of cases managed with mechanical ventilation (MV) versus no MV. Studies that were non-comparative in nature were excluded	Epidermal Necrolysis Mechanical ventilation	with the need for MV	The weighted prevalence of MV is 27.5% (95%CI 17.8-39.9%). The need for MV was more closely associated with TEN, compared to SJS (OR 4.40, 95%CI 2.73-7.10, I2=48%, p<0.001) Risk factors associated with the need for MV included bacteraemia (OR 5.02, 95%CI 2.87-8.79, I2=0%, p<0.001), shock/organ failure on admission (OR 261.99, 95%CI 21.88-3137, I2=71, p<0.001), total body surface area (TBSA) >30% (OR 4.47, 95%CI 1.41-14.20, I2=71, P=0.01.)
Oto, 2018 <i>Prone Positioning of the Burn Patient With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of the Evidence and Practical Considerations</i> Etats-Unis	To describe practical consideration of prone positioning of burn patients	No	No	Burn patients Prone positioning	NA	- Longer sessions have shown the best benefit, ⁸ and in the burn population, we believe limiting movement is safest. If the patient is clinically improving, he or she can be left prone for 2 to 3 days, with the goal of overcoming the worst shunt pathology after a single rotation cycle. Multiple turns may be necessary if the benefit is transient, but all movement portends some additional risk, particularly in

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						less experienced centers. - Skin care to posterior surfaces can proceed as normal, while anterior dressing changes can be delayed until the patient is supine. - Twice a day, the patient can be turned 90degrees onto his or her side to allow linens to be changed and basic nursing interventions to be performed - Either horizontal positioning or a modified reverse Trendelenburg position (e.g., 15–25degrees) is reasonable.
Norman, 2017 <i>Antiseptics for burns</i> Royaume Uni	To assess the effects and safety of antiseptics for the treatment of burns in any care setting.	- The Cochrane Wounds Specialised Register, the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), OvidMEDLINE, OvidMEDLINE (In-Process & Other Non-Indexed Citations), Ovid Embase, and EBSCO CINAHL. - There were no restrictions based on language, date of publication or study setting. - To September 2016	Randomised controlled trials	- People with any burn wound - The use of a topical treatment with antiseptic properties	Time healing to	- 56 RCTs with 5807 randomised participants. - There may be some reduction in mean time to healing for wounds treated with povidone iodine compared with chlorhexidine (MD - 2.21 days, 95% CI 0.34 to 4.08). It was often uncertain whether antiseptics were associated with any difference in healing, infections, or other outcomes. Where there is moderate or high certainty evidence, decision makers

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						need to consider the applicability of the evidence from the comparison to their patients. Reporting was poor, to the extent that we are not confident that most trials are free from risk of bias.
Jha, 2019 <i>Spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens - Johnson syndrome</i> Inde	To describe the spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens - Johnson syndrome	No	No	SJS or TEN with GI complications	NA	- GI complications are not uncommon (10%) in SJS or TEN and are usually mild. - Severe GI involvement of SJS or TEN is rare but potentially life-threatening (44% mortality). - GI manifestations usually reveal within two weeks of cutaneous lesions, but these symptoms may be delayed. - These patients may be treated conservatively or may require surgery.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Sepsis						
Sunaga, 2022 <i>Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in</i>	To identify risk factors of sepsis in SJS/TEN patients ; to assess the impact of previous steroids exposure	Niveau 2	SJS and TEN patients admitted or not in the ICU in Japanese hospitals between 2016 and 2018	None	Mortality ; sepsis	N=315 patients included TEN, diabetes and ICU admission are associated with sepsis; previous steroid exposure is associated with mortality in univariable analysis.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients.</i> Japan						
Lipový, 2018 <i>Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part I: Epidemiology and general microbiological characteristics</i> République Tchèque	To investigate infectious complications and the microbiological epidemiology in a national cohort of SJS/TEN patients	Niveau 4	Nationwide retrospective study (2000-2015) in Czech Republic and Slovakia	None	Prevalence of infectious complications	N = 39 33/39 patients developed an infectious complication, including 14 who developed a blood stream infections
Lipový, 2018 <i>Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part II: Specific systemic and local risk factors for the development of infectious complications</i> République Tchèque	To investigate risk factors for the development of infectious complications	Niveau 4	Nationwide retrospective study (2000-2015) in Czech Republic and Slovakia	None	Risk factors for the development of infectious complications	38/39 patients received steroids (97%); and 78% IVIGs ; No significant difference in infectious episodes prevalence between patients receiving immunosuppressive treatments and others.
Lecadet, 2019 <i>Incidence of bloodstream infections and predictive value</i>	To describe the epidemiology of bloodstream infections (BSIs) in EN involving a BSA $\geq 10\%$ and the diagnostic	Niveau 4	Retrospective single-center observational study conducted between	None	Sensitivity, specificity, and predictive values of skin cultures and impact of the bacterial	N=98 ; 46 (46.9%) had ≥ 1 BSI episode during the hospital stay (Staphylococcus aureus 36.9%,

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective observational cohort study of 98 cases</i> France	performances of skin cultures for predicting the pathogen(s) isolated from BSIs.		2009 and 2017.		inoculum were investigated.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 36.9%). The positive and negative predictive values were 57.7% and 89.4% for <i>S aureus</i> and 50.0% and 80.9% for <i>P aeruginosa</i> , respectively.
Tocco-Tussardi, 2017 <i>Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Center</i> Suède	To investigate the rates and types of infection-microbials and antibiotics involved in SJS/TEN patients.	Niveau 4	SJS/TEN patients admitted to a Swedish Burn Center from January 2010 through January 2016.	None	Colonization Sepsis Empiric antibiotic therapy	N=24 ; 303 bacterial cultures taken whose 113 (37.3%) positive. Fifteen (62.5%) patients had a confirmed episode of sepsis with skin being the most common source of colonization (77.8%). Patients who grew a higher number of different species were significantly less likely to have received early empiric antimicrobial therapy (P < .001).
Koh, 2019 <i>Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 176 patients</i>	To identify admission risk factors predictive of bacteremia and the accompanying clinical or biochemical markers associated with positive blood cultures.	Niveau 4	A retrospective, monocentric, cohort study over a 14-year period (2003-2016) of SJS or TEN in Singapore	None	Mortality, Bacteremia	N=176; bacteremia developed in 52 patients (29.5%), who experienced poorer outcomes, including higher intensive care unit admission (P < .0005), longer length of stay (P < .0005), and higher mortality (P < .0005).

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Singapour						On multivariate analysis, clinical factors present at admission that were predictive of bacteremia included hemoglobin ≤ 10 g/dL (odds ratio [OR] 2.4, confidence interval [CI] 2.2-2.6), existing cardiovascular disease (OR 2.10, CI 2.0-2.3), and body surface area involvement $\geq 10\%$ (OR 14.3, CI 13.4-15.2). Hypothermia (P = .03) and procalcitonin ≥ 1 $\mu\text{g/L}$ (P = .02) concurrent with blood culture sampling were predictive of blood culture positivity.
Renal						
Lee, 2018 <i>The influence of acute kidney injury on the outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The prognostic value of KDIGO Staging</i> Taïwan	To investigate the impact of KDIGO staging on the outcome SJS/TEN patients	Niveau 4	Monocentre retrospective (2011 – 2014) study in Taiwan	None	Mortality of patients categorized KDIGO 2-3 vs KDIGO 1	N=75 ; 23 (30.7%) developed AKI of whom 13 (56.5%) died) ; KDIGO stages 2-3 associated with higher 1-year mortality than KDIGO 1.
Papo, 2017 <i>Renal replacement therapy during</i>	To describe the impact of acute renal failure (ARF) requiring renal replacement	Niveau 4	Retrospective single-center observational study conducted	None	Mortality, Need for RRT during hospital stay	N=245 ; Patients requiring RRT (n=22; 9.2% [5.5-12.9]) during their hospital stay were

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational study of 238 patients</i> France	therapy (RRT) on outcomes		between November 1997 to October 2014 in France of SJS or TEN			more likely to have pre-existing chronic renal failure, require direct ICU admission or invasive mechanical ventilation, and to present upon hospital admission with shock, a detached BSA $\geq 30\%$ and higher SCORTEN value. Patients requiring RRT had a significantly higher inhospital mortality than others (81.8% vs 8.8%, $p < 0.001$). In multivariate analysis, allopurinol is associated with requiring of RRT (OR=6.70 [1.78-25.18], $p=0.005$).
Respiratory						
Bhullar, 2020 <i>Upper airway involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis</i> Australia	- To describe the incidence of airway involvement and the key indicators for intubation in our SJS or TEN patient cohort. - To determine the association between flexible nasoendoscopy findings and early intubation.	Niveau 4	Retrospective review of 45 patients with biopsy proven SJS or TEN admitted to an Australian tertiary burns centre from 2010 to 2017.	None	Intubation	N=45; 20 (44.4%) patients were intubated; all TEN (100.0%, $p < 0.05$). The main indications for intubation were to facilitate operative and dressing management (47.4%) followed by airway involvement (26.3%). FNE was performed on 32 patients (71.1%), however flexible nasoendoscopy findings did not significantly influence intubation rates.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lalevée, 2020 <i>Acute lung injury in mechanically ventilated patients with epidermal necrolysis: an exposed-unexposed retrospective cohort study</i> France	To explore the clinical and biological characteristics of acute lung injury during the acute phase of EN in mechanically ventilated patients	Niveau 3	Retrospective monocentric cohort study including patients with epidermal necrolysis (EN) admitted in the intensive care unit (ICU) of the French National Reference Center for EN 2011-2015	None	Cytokines (tumor necrosis factor (TNF)- α , interferon (IFN)- γ , interferon- γ -induced protein 10 (IP-10), interleukin (IL)-8, IL-10, IL-6, IL-13, IL-15, granulocyte-macrophage colonystimulating factor (GM-CSF)) and receptor for advanced glycation end products (RAGE) levels were quantified in bronchoalveolar fluid (BAL)	Fifteen EN matched with 15 ARDS patients. Patients with ARDS displayed significantly higher BAL fluid levels of cytokines involved in innate immunity than EN patients, including IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , GM-CSF. BAL fluid levels of IL-13, a Th2 cytokine, were significantly higher in EN than in ARDS.
Digestive/Nutritional						
Gendreau, 2019 <i>Gastrointestinal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective case series</i> France	To report endoscopic findings among a cohort of patients hospitalized in the medical intensive care unit (ICU) of the French reference centre for SJS/TEN.	Niveau 4	Retrospective single-center observational study conducted between January 2010 and April 2018 of SJS or TEN who underwent at least one endoscopic procedure during hospital stay.	None	Mortality, GI involvement	N=20/145; 18 (90%) showed abnormal findings. Enteral feeding discontinuation was required for six of 11 patients with definite SJS/TEN-related lesions. Three patients (15%) died from intestinal ischaemia. There was no complication related to the endoscopic procedures performed.
Karakus, 2023 <i>Nutritional and metabolic characteristics of critically ill patients</i>	To observe the application of nutritional recommendations extrapolated from major burns	Niveau 4	A retrospective cohort study between 2006 and 2020 in a tertiary Switzerland university	None	Mortality, Severity scores, body surface area (BSA) involvement, nutritional and metabolic variables, trace element status	N=35 ; The first 2 weeks' energy and protein intakes were below recommendations ($p < 0.0001$), lowest with oral feeding. Indirect calorimetry showed high energy

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
admitted for severe toxidermia Suisse			hospital of SJS or TEN			expenditure in 11 patients (30.4 [23.9; 35.5] kcal/kg) resulting in negative energy balances (mean -245 kcal/day). Copper and zinc levels were below reference range during the first week, the low copper values being a novel finding.
Other						
Chen, 2021 Disseminated intravascular coagulation in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis Taïwan	To investigate the prevalence and outcomes of disseminated intravascular coagulation (DICV) in SJS/TEN patients	Niveau 4	Monocentre retrospective (2010 – 2019) study in Taiwan	None	Prevalence of DICV and impact on mortality	N=150 patients included ; 32 had a DICV (21.3%), associated with multiple organ failure and sepsis and higher hospital mortality than in patients with no DICV (78.1% vs 7%).

VII. Traitement

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Traikia, 2019 Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel	Déterminer quelles variables hospitalières sont associées à la mortalité en phase aigüe dans le SJS/NET	Etude épidémiologique d'envergure Grade B Niveau 2	Etude rétrospective de 991 patients pris en charge pour SJS/NET entre 2012 et 2016, identifiés par codages CIM-10.	Analyse de la mortalité suivant le profil du patient, le type de structure d'accueil et la notion de transfert ou non dans un centre spécialisé (habitué à la	Mortalité selon les paramètres étudiés, liés au patient ou liés à la structure.	991 patients (âge moyen 53 ans). Admis dans 300 hôpitaux différents (la moitié en CHU. SJS 60%, 17% overlap, 23% NET. 109 (11%) patients sont décédés: 9 (2%) SJS, 26 (15%) overlap et 74

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
study, France, 2012-2016 France				prise en charge de ces patients).		(33%) NET. Mortalité inférieure dans les centres avec expérience de prise en charge de la maladie, même après ajustement avec facteurs liés au patient. Pas d'impact du transfert sur la mortalité. <u>Conclusion : importance du transfert en service spécialisé pour augmenter la survie.</u>
Clark, 2021 <i>Delayed admission to a specialist referral center for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is associated with increased mortality: A retrospective cohort study</i> Singapour	Etudier impact d'une admission précoce sur le pronostic des patients SJS/NET	Etude rétrospective Grade C Niveau 3	123 patients vus entre 2005 et 2018	Comparer le devenir à court terme des patients SJS/NET admis précocement (<4 jours) ou tardivement (>4 jours après début des bulles) en centre spécialisé (mortalité, bactériémies, passage en réanimation, durée d'hospitalisation).	Taux de mortalité, bactériémies, passage en réanimation, durée d'hospitalisation selon délai d'admission après début du décollement cutané	123 patients inclus, 93 admis précocement, et 30 tardivement. <u>Un retard à l'admission en milieu spécialisé augmente significativement la mortalité, les bactériémie, l'admission en réanimation et la durée d'hospitalisation.</u>
Noe, 2019 <i>Timing of mucocutaneous symptoms and medication discontinuation in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States</i> Etats-Unis	Etudier l'impact sur la mortalité du délai d'arrêt du traitement suspect	Etude rétrospective Grade C	377 SJS-TEN de l'adulte (série rétrospective de Micheletti et al.)		Mortalité selon délai d'arrêt du médicament causal	Pas de différence de mortalité selon que le médicament suspect a été arrêté au moment du début de l'éruption (voire avant) ou plus de 3 jours après le début des signes (OR 0.98).

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Nizamoglu, 2017 <i>Improving mortality outcomes of SJS/TEN : a regional burns centre experience</i> Royaume-Uni	Présentation d'un modèle de traitement pour d'autres centres de brûlés traitant des patients atteints de SJS/NET.	Série de cas Grade C Niveau 4	Etude de cas rétrospective réalisée pour tous les patients avec diagnostic de NET (n=32) ou chevauchement SJS/NET (n=10) admis dans un centre de brûlés pédiatriques et adultes (06/2004-12/2016) N total = 42	Le traitement des plaies a consisté en : - Élimination de l'épiderme infecté nécrotique/libre et nettoyage des plaies à l'aide d'un agent antimicrobien topique (par ex. bétadine ou chlorhexidine) sous anesthésie générale. - ou chlorhexidine) sous anesthésie générale. - Débridement avec Versajet TM (Smith & Nephew) si présentation tardive (2-5 j après l'apparition de la maladie). - Fermeture physiologique de la plaie à l'aide de Biobrane (Smith & Nephew)/allogreffe/xénogreffe de peau chez des patients atteints de SJS/NET ayant des zones non infectées et de grandes zones confluentes. - Pansements à base d'argent/non adhérents utilisés pour les patients présentant des zones infectées ou non confluentes.	Ratio de mortalité standardisé (SMR)	4 décès dans la série contre 16 prévus par SCORTEN, ce qui donne un SMR de 24%. <u>Un protocole agressif de traitement des plaies avec débridement de l'épiderme bulleux et la fermeture de la plaie avec des pansements synthétiques et biologiques semble diminuer la mortalité prédite par le SCORTEN.</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				Changement de pansement toutes les 48 heures (ou plus tôt si pansements imbibés).		
Han, 2021 <i>Medical management of Stevens Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis among North American dermatologists</i> Etats-Unis	Evaluer les variations dans la prise en charge médicale du SJS/NET chez les dermatologues hospitaliers aux Etats-Unis.	Questionnaire Grade C Niveau 4	Membres de la « Society of Dermatology Hospitalists » aux E-U ayant participé au précédent DELPHI sur les soins de supports des SJS/NET (75% de réponse, n = 24)	Analyse transversale (cross-sectional survey) avec questionnaire Qualtrics XM envoyé entre les 10 et 30 juin 2020	Evaluation du plan thérapeutique privilégié en fonction de différents scénarios cliniques (5% SC atteinte +/- atteinte oculaire ; +/- insuffisance rénale chronique ; 30% SC atteinte +/- bactériémie)	Les médecins ont déclaré pour : 83% l'emploi de soins de supports seuls ; 83% l'administration d'IgIV ; 79% l'utilisation de ciclosporine. <u>L'hétérogénéité des décisions prises reflète les limites de la littérature actuelle avec des échantillons de petite taille.</u>
Ingen-Housz-Oro, 2021 <i>Carrying out local care for epidermal necrolysis : survey of practices</i> France	Réaliser un audit des pratiques de prise en charge locale des patients atteints de NE en France.	Audit de pratique Grade C Niveau 4	Audit de pratique pour soins locaux des patients avec EN en France 13 services Période 2018-2019	Données recueillies dans des services de dermatologie, réanimation, unités de brûlés : service, nombre de patients par chambre, température ambiante, filtration de l'eau, équipement de protection du personnel soignant lors des nursings et pansements, emploi d'antiseptique	Données exprimées en occurrences et en pourcentage	Sur 13 services : -chambre seul (13/13) - température augmentée entre 24 et 32°C (11/13) - eau filtrée (11/13) - pansements plutôt en stérile <u>Données hétérogènes : souligne le manque de consensus dans les modalités de soin dans cette pathologie</u>
Paradisi, 2020 <i>A new case series on etanercept treatment for</i>	Décrire une série de cas de patients atteints de NET traités avec une dose	Série de cas Grade C Niveau 4	Série de cas de 17 patients consécutifs hospitalisés	Traitement par 1 seule injection sous-cutanée de 50mg d'etanercept	Mortalité attendue versus observée ; délai moyen de guérison	Mortalité observée dans la série 2/17 cas pour une mortalité attendue de 10/17

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>toxic epidermal necrolysis</i> Italie	unique d'etanercept		pour NET à l'institut IDI-IRCCS de Rome (étude faisant suite à la première publication de 10 patients en 2014)			cas compte-tenu du SCORTEN (p=0.012). Délai médian de guérison de 8,5 jours. <u>Le traitement par etanercept pourrait apporter un bénéfice en terme de survie chez les patients SJS/NET.</u>
Wang, 2018 <i>Randomized, controlled trial of TNF α antagonist in CTL-mediated cutaneous adverse reactions</i> Taiwan	Evaluer l'efficacité, la sécurité et le mécanisme d'action de l'etanercept chez les patients SJS/NET.	Essai comparatif randomisé de forte puissance (n=96) Grade A Niveau 1	96 patients SJS/NET recrutés entre 2009 et 2015	Essai comparatif randomisé 1 : 1 en ouvert monocentrique taïwanais recevant soit etanercept 25 mg (ou 50mg si poids > 65 kg) 2 fois par semaine (groupe traitement) ou prednisolone 1-1.15 mg/kg/j IV (groupe contrôle) jusqu'à guérison des lésions cutanées	<u>Critère de jugement principal :</u> temps nécessaire à la cicatrisation complète de la peau et de la muqueuse buccale; délai avant réépithélialisation de la zone dépourvue d'épiderme <u>Critères de jugement secondaires :</u> Mortalité, incidence d'événements indésirables (EI) et événements indésirables graves (EIG)	Le temps médian de cicatrisation chez les patients présentant un décollement > 10 % SC était significativement plus court (P = 0,010, Kaplan-Meier) pour le groupe sous etanercept (14 jours) vs au groupe sous prednisolone (19 jours). Le taux de mortalité avec traitement par etanercept (8,3%) était plus faible comparativement au groupe prednisolone (16,3%), mais non significatif (p = 0,266). <i>N.B La mortalité prédite par le SCORTEN était respectivement de 17,7 et 20,3% ; 0 décès dans les 2 groupes pour une surface corporelle décollée < 10% ; le taux de mortalité dans le groupe des soins de soutien sur l'ensemble des SJS/NET du service sur la période 2001-2008 était de 26,3. Ainsi, l'odds ratio (OR) de décès pour le traitement par l'etanercept par</i>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						rapport aux soins de support historiques était de 0,25 (IC 95 %, 0,07-0,89). 6 EIG rapportés dans le groupe etanercept versus 12 dans le groupe prednisolone A noter majorité de SJS dans cette étude et patients décédés exclus de l'analyse principale qui portait sur le délai de cicatrisation.
Ao, 2022 <i>Inhibition of tumor necrosis factor improves conventional steroid therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a cohort of patients</i> Chine	Étudier l'efficacité de l'inhibition du TNF-α combinée à un corticostéroïde pour traiter le SJS/NET et identifier les biomarqueurs potentiels.	Essai comparatif non randomisé Grade B Niveau 2	25 patients adultes atteints de SJS/NET inclus entre 01/2017 et 09/2021 en monocentrique (Chine) Age moyen : 40 ans SJS n=17 NET n =7 Chevauchement SJS/NET n=1	Methylprednisolone IV (1 à 1,5 mg/kg/j) pour n= 10 Methylprednisolone IV (1 à 1,5 mg/kg/j) + Etanercept (25 mg 2x/s jusqu'à initiation de la décroissance des corticoïdes) pour les patients sous bithérapie cortico + etanercept, n=15.	Durée du traitement stéroïdien initial, durée de la phase aiguë, durée d'hospitalisation et de réépithélialisation	Par rapport à la monothérapie (methylprednisolone), la bithérapie (methylprednisolone + etanercept) a significativement raccourci le la durée du traitement stéroïdien initial (p=0,036), la durée de la phase aiguë (p=0,0009), de l'hospitalisation (p=0,00243) et de la réépithélialisation (p=0,0105). A noter, aucun décès dans les 2 groupes. <u>En conclusion l'ajout d'un anti TNF-α au traitement corticostéroïde semble apporter un bénéfice aux patients SJS/NET.</u>
Tian, 2022 <i>Etanercept treatment of Stevens-Johnson syndrome and</i>	Evaluer l'efficacité et la sécurité de la bithérapie (IgIV et corticostéroïdes systémiques)	Etude rétrospective comparative Grade C	25 patients SJS/NET analysés sur les 41 inclus sur la période 2015 à 2021	14 patients traités par IgIV + corticostéroïdes et 11 patients traités par IgIV +	Les paramètres analysés ont été les caractéristiques cliniques, la durée d'hospitalisation, la durée d'exposition aux stéroïdes à	<u>L'etanercept pourrait apporter un bénéfice supplémentaire en combinaison à la bithérapie sur le délai de guérison et la consommation de</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>toxic epidermal necrolysis</i> Chine	comparaison à la trithérapie (IgIV et corticostéroïdes et etanercept) chez des patients SJS/NET	Niveau 4	en monocentrique	corticostéroïdes + etanercept La dose initiale de méthylprednisolone était de 1 à 2 mg/kg/j de prednisolone dans les deux groupes. L'etanercept était administré en 1 injection sous cutanée de 25 mg (ou 50 mg si poids > 65 kg) +/- 2^{ème} dose à H48 si les lésions cutanées n'étaient pas améliorées dans les 2 jours suivant la première dose.	forte dose et la quantité totale de stéroïdes systémiques reçue.	<u>corticostéroïdes</u> : réduction de la durée d'hospitalisation (13,5 vs 19,0 jours ; P = .01), de la durée d'exposition aux stéroïdes à forte dose (7,1 vs 14,9 jours ; P = .01) et de la quantité globale de stéroïdes systémiques (925 mg vs 1412,5 mg ; P = .03) chez les patients atteints de SJS/NET.
Lee, 2017 <i>Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center</i> Singapour	Evaluer l'impact de la cyclosporine sur la mortalité intra-hospitalière chez les patients atteints de SJS/NET.	Etude comparative Grade B Niveau 2	44 patients analysés (ciclo n=24, supportive care n=20), recrutés sur la période 2011-2014. Les critères d'inclusion pour le groupe cyclosporine étaient: majeurs, admission max 7 jours après l'apparition des bulles, progression de la maladie. Exclusion : insuffisance rénale (sauf si dialysés), hypertensio	ciclosporine 3 mg/kg/j pendant 10 jours, puis 2 mg/kg/j pendant 10 jours, et enfin 1 mg/kg/j pendant 10 jours.	Evaluation du risque de mortalité intra hospitalière et calcul du SMR avec mortalité prédite par le SCORTEN comme comparateur.	Dans le groupe cyclosporine, la mortalité prédite par le SCORTEN était de 7,2 décès versus 3 observés. Dans le groupe soins de support, le SCORTEN a prédit 5,9 décès et 6 ont été observés. Le SMR du groupe traité par cyclosporine était de 0,42 (IC 95 % : 0,09-1,22). A noter que, les patients ayant reçu de la cyclosporine étaient plus jeunes (50 vs 66 ans, P = 0.009) et avaient moins de comorbidités cardiaques (4% vs 30%, P = .035) <u>Au total, la cyclosporine semble</u>

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
			n non contrôlée, infection sévère, tumeur maligne active, VIH, grossesse → 24 patients inclus bras ciclo			<u>apporter un bénéfice sur la mortalité comparativement au soins de supports isolés dans cette étude.</u>
Gonzalez-Herrada, 2017 <i>Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches</i> Espagne	Evaluer l'impact de la cyclosporine sur la mortalité associée aux SJS/NET par 3 approches différentes.	Trois designs dans le même article Etude comparative Série de cas Méta-analyse Grade C Niveau 4	Madrid dispose de 2 unités pour les brûlés (affectation géographique) prenant en charge tous les patients atteints de NE: l'une utilise la cyclosporine (n = 26 patients), et l'autre principalement des IgIV; n = 16). + autres régions <u>Au total 49 patients traités par ciclo</u> <u>Revue de la littérature</u> : Identification de 5 autres séries de cas de patients traités à la CsA.	Ciclosporine 3 mg/kg/jour (jusqu'à réépithélialisation complète) puis réduction de 10 mg/jour toutes les 48 heures dans l'étude comparative.	Calcul du ratio de risque de mortalité (RRM) dans l'étude comparative, de l'O/E RRM dans la série de cas, de l'O/E RRM réuni dans la méta-analyse	Le ratio de risque de mortalité (RRM) du groupe cyclosporine par rapport au groupe contrôlé était de 0,09 (IC 95% 0,00-0,49). L'analyse O/E a également montré une réduction du risque de mortalité (O/E RRM 0,42 ; IC 95 % 0,14-0,99). Le O/E RRM de l'ensemble des études retenues réunies était de 0,41 (IC95 % 0,21-0,80). <u>Au total, les 3 approches montrent que la cyclosporine réduit la mortalité chez les patients atteints de NE.</u>
Kridin, 2021 <i>Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in</i>	Analyser en Europe chez les patients SJS/NET les approches thérapeutiques	Etude de cohorte rétrospective	Etude multicentrique (n=13 centres) européenne appartenant	Les covariables incluses dans le modèle de régression comprenaient, entre autres,	Comparaison de la mortalité observée et des complications sévères entre les	<u>Les approches thérapeutiques étaient hétérogènes</u> avec par ordre de fréquence décroissant : soins de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Insights From a Pan-European Multicenter Study</i> Europe	et les résultats associés à l'évolution de la maladie, ainsi que les facteurs de risque d'occurrence et les médicaments responsables.	Grade B Niveau 2	au sous-groupe ToxiTEN ERN-skin. 212 patients inclus sur la période 01/2015-12/2019 avec suivi pendant 6 semaines	l'âge, (seuil fixé à 40 ans), et un SCORTEN de 2 (valeur médiane de ce score de sévérité dans le modèle de régression). Dans l'analyse des critères d'évaluation des traitements fréquents (corticostéroïdes, IgIV et ciclosporine), les patients recevant un traitement de support ont servi de groupe de référence. Seuls les patients traités avec un seul agent ont été inclus et les résultats ont été ajustés sur l'âge et le SCORTEN.	différents groupes de traitement	supports seuls (38,2%) corticoïdes systémiques (35,4%), IgIV (23,6 %), ciclosporine (10,4 %) et anti TNF α (3,3 %) → souligne l'intérêt des essais prospectifs dans le futur. 63,7 % des patients ont présenté des complications sévères (pneumonie, septicémie, insuffisance rénale aiguë, détresse respiratoire nécessitant une ventilation mécanique) en phase aiguë. Les corticoïdes systémiques étaient associés à une diminution du risque d'infections (OR ajusté 0.40; 95%CI, 0.18-0.88; $P = 0.02$) La ciclosporine était associée à un risque accru d'infections (OR ajusté, 7,16 ; 95% IC, 1,52-33,74 ; $P = .03$) ainsi qu'à une augmentation $\geq 20\%$ de la surface corporelle décollée en phase aiguë (OR ajusté 0.60 IC95% (0.24-1.52) $p = 0.28$). <u>Le taux de mortalité à 6 semaines était de 20,8 %. Aucune différence significative de mortalité à 6 semaines n'a été montrée entre les groupes de traitement par rapport aux soins de support seuls.</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Woolridge, 2018 <i>Tumor Necrosis Factor α in the treatment of toxic epidermal necrolysis</i> Etats-Unis	Présenter une revue systématique de la littérature portant sur les cas de NET traités par anti TNF α	Oui	Recherche sur PubMed de tous les articles indexés pour MEDLINE en utilisant les termes « nécrolyse épidermique toxique » et "TNF-alpha » et « pentoxifylline » ou « thalidomide » ou « infliximab » ou « étanercept » ou « adalimumab ».	16 articles extraits entre 1994 et 2014 ont été analysés : 14 cas et séries de cas avec utilisation d'anti-TNF- α en monothérapie, en seconde intention ou en association avec d'autres médicaments (n=28) et 2 essais thérapeutiques prospectifs (1 infliximab, 1 thalidomide)	Caractéristiques des patients (âge, sexe, surface corporelle moyenne atteinte, pays de résidence) ; évolution de la maladie sous traitement ; description du schéma thérapeutique ; issue	Anti TNF α <i>En monothérapie (n = 14) :</i> -Cas isolés (n =2, infliximab 5 mg/kg en 1 dose, survie) - Série de cas = 2 (infliximab ou etanercept) * Zarrate-Correa <i>et al</i> → 2 patients avec 100% de surface corporelle atteinte traités avec succès par 1 dose de 300 mg d'infliximab * Paradisi <i>et al</i> 2014 → 10 patients <u>consécutivement</u> traités par etanercept 50 mg SC dans les 72h suivant le début des symptômes et dans les 6h suivant l'admission à l'hôpital avec mortalité attendue = 46.9% mortalité observée = 0% <i>Anti TNF α suivant l'échec d'autres agents systémiques (corticoïdes et/ou IgIV) avec n= 9:</i> Cas isolés : n = 7 Série : 1 avec n = 2 Infliximab : n = 7 Etanercept : n =2 Survie : 8/9 Décès : 1/9 <i>Combinaison d'anti TNF α avec autres agents systémiques selon [Methylprednisolone 500 mg -> infliximab 5 mg/kg -> IgIV 2</i>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						g/kg pdt 5j] avec n = 4 : -Gaitanis <i>et al</i>, mortalité attendue 50.8% mortalité observée 33.3% (1 décès/3 patients) - Patmanidis <i>et al</i>, survie 1/1 <u>Conclusion : besoin d'études complémentaires. risque infectieux potentiel à peser.</u>
Zhang, 2019 <i>Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: a systemic review</i> Chine	Evaluer l'efficacité et la sécurité des anti TNF-α dans le traitement des SJS/NET.	Oui	Recherches dans PubMed, EMBASE, Web of Science et ClinicalTrial.gov	27 articles répondant aux critères d'inclusion : 21 cas isolés, 4 séries de cas et 2 essais contrôlés randomisés (91 patients)	Mortalité, temps médian de cicatrisation, effets indésirables	79 patients avec bonne efficacité (86.8%).. <u>Anti TNFα comme monothérapie (n=64):</u> *Paradisi <i>et al</i>, 2014 – > série de cas de 10 patients italiens consécutivement traités par etanercept 50 mg SC Mortalité observée dans la série de 0% avec IC 95% [0;30,8] pour une mortalité de 46,9% prédite par le SCORTEN. Délai médian de guérison de 8,5 jours. * Wang <i>et al</i>, 2018 → cf plus haut * Zarrate-Correa <i>et al</i>, 2013 → série de 2 cas 2 patients avec 100% de surface corporelle atteinte traités avec succès par 1 dose de 300 mg d'infliximab * 4 cas isolés <u>Anti TNFα comme 2ème ligne de traitement (n=16) :</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						1 série de 2 cas → Zarrate-Correa (cf supra) et 14 cas isolés ; tous ont reçu un traitement initial par corticothérapie générale et/ou IgIV. 14 ont survécu et 2 décès <u>Anti TNFα en combinaison avec autre molécule (n=10):</u> 2 cas, 1 série de cas et un essai randomisé contrôlé soit 10 patients au total Pour n=4 (série de n=3 Gaitanis <i>et al</i>, 1 cas n=1 Patmanidis <i>et al</i>) protocole Infliximab 5 mg/kg + 500 mg de méthylprednisolone IV en bolus + IgIV 2 g/kg sur 5 j → 3 survie ; 1 décès (bactériémie sur cathéter) <u>Au total: signaux d'efficacité et de sécurité, mais besoin d'études plus larges pour mieux évaluer l'intérêt des anti-TNF dans le SJS/NET.</u>
Tsai, 2021 <i>Treating toxic epidermal necrolysis with systemic immunomodulating therapies : a systematic review and network meta analysis</i>	Revue systématique et méta-analyse en réseau évaluant les effets des thérapies immunomodulatrices systémiques sur la mortalité en cas de chevauchement du SJS/NET et de NET	Oui, bases de données en ligne (PubMed, Embase, Web of Science) bibliothèque Cochrane de la création au 31 octobre 2019	Critères d'éligibilité : (1) les patients présentant un chevauchement SJS/NET ou une NET. (2) informations suffisantes sur le traitement (3) études comportant	67 études incluses (n=2079 patients) dont 3 essais thérapeutiques randomisés contrôlés, 6 essais comparatifs prospectifs. Le restant = des études ou essais comparatifs	Taux de mortalité brute Ratio standardisé de mortalité (SMR) sur le SCORTEN	<u>Une méta-analyse en réseau portant sur 10 traitements a montré qu'aucun n'était supérieur aux soins de support pour ce qui est de la réduction du taux de mortalité.</u> <u>Pour le SMR, une méta-analyse en 11 groupes de traitement a montré que l'association de</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Taiïwan			au moins 2 bras de traitement fournissant des informations sur la mortalité ou au moins 1 bras de traitement avec SCORTEN précisé (4) au moins 5 patients dans 1 bras de traitement.	rétrospectifs et des séries de cas.		<u>corticostéroïdes et IgIV était le seul traitement présentant des avantages significatifs en termes de survie (SMR, 0,53 ; IC à 95 %, 0,31-0,93).</u>
Noé, 2018 <i>Selective use of cyclosporine for Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis may exclude patients with poor prognostic factors</i> Etats-Unis	Revue de la littérature sur le traitement des cohortes de patients SJS/NET par ciclosporine et notamment les critères d'exclusion de ces études	Non	Etudes de cohortes de SJS/NET	Valleyrie-Allenore et al, 2010 → étude monocentrique ouverte phase II SJS/NET (n=29) → critères d'exclusion : insuffisance rénale chronique (IRC < 60 mL/min/1,73 m ²), PAD > 110 mmHg, diabète non contrôlé, CD4 < 200 Singh et al, 2013 → série de 11 cas → exclusion : médicaments immunosuppresseurs, VIH, défaillance multiviscérale Firoz et al, 2012 → série de cas (n=8) traités par	Mortalité observée versus attendue, critères d'exclusion	<u>L'exclusion des patients avec insuffisance rénale chronique engendre un risque de biais de surestimation des bénéfices apportés par la ciclosporine car l'IRC est un facteur de risque indépendant de mortalité du SJS/NET. L'IRC est associé à un âge des patients plus élevé, autre facteur de risque indépendant de mortalité des SJS/NET.</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
				ciclosporine et ayant tous survécu → inclusion : faible surface corporelle atteinte, SCORTEN 0 ou 1, pas de contre-indication à la ciclosporine Lee et al 2017 → (n=24) ciclosporine → exclusion : insuffisance rénale, hypertension, infection, néoplasie et VIH		
Zimmermann, 2017 <i>Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis A Systematic Review and Meta-analysis</i> Allemagne	Fournir une vue d'ensemble des traitements immunomodulateurs possibles pour le SJS/NET et estimer leurs effets sur la mortalité par rapport aux soins de supports seuls.	Oui Une recherche a été effectuée en 12/2012 pour les articles publiés dans MEDLINE, MEDLINE Daily, MEDLINE Inprocess, Web of Science, EMBASE, Scopus et la Cochrane Library (Central) depuis l'origine, et mis à jour en décembre 2015, en langues anglaise, française,	Critères d'inclusion suivants : (1) type d'étude clairement décrit (2) précision diagnostique du SJS/NET (3) description suffisante du traitement (4) informations sur la mortalité (5) au moins 5 participants par étude. Un instrument adapté du groupe Cochrane a été appliqué à toutes les	<u>Ont été retenus :</u> 96 études soit 3248 patients incluent dans la vue d'ensemble <u>Concernant la méta-analyse :</u> 27 études et 1209 patients incluent Méta-analyses sur les données agrégées des études (modèle à effets aléatoires) et sur les données individuelles des patients (régression logistique ajustée aux	Les effets de la thérapie sur la mortalité ont été exprimés en termes d'odds ratios (OR) avec des IC à 95 %. Les thérapies évaluées étaient : soins de support, thérapies immunomodulatrices systémiques avec corticostéroïdes, IgIV, ciclosporine, plasmaphérèse, thalidomide, cyclophosphamide, hémoperfusion, anti TNF α et les facteurs de croissance de granulocytes.	Les corticostéroïdes ont été associés à un bénéfice de survie pour les patients dans les 3 analyses mais n'étaient statistiquement significatifs que dans une seule analyse. <u>Malgré le faible nombre de patients, la ciclosporine a été associée à un résultat prometteur et significatif avec OR, 0,1 ; IC95%, 0,0-0,4. Aucun résultat bénéfique n'a été observé pour les autres thérapies, y compris les IgIV.</u>

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
		espagnole et française, à la recherche d'un traitement pour SJS/NET.	publications restantes, qui ont attribué un score de qualité à chaque étude.	facteurs de confusion) ont été réalisées pour évaluer l'efficacité thérapeutique.		
Jacobsen, 2022 <i>Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome</i> International	Évaluer les effets des thérapies systémiques dans le traitement du SJS, de la NET et du syndrome de chevauchement SJS/NET.	Consultation des bases de données Cochrane Skin Specialised Register, CENTRAL, MEDLINE et Embase. jusqu'en 03/21. + Consultation de 5 registres d'essais cliniques, les listes de référence de toutes les études incluses et des principaux articles de synthèse, ainsi qu'un certain nombre de sites web de fabricants de médicaments.	<u>Seuls les essais contrôlés randomisés et les études comparatives observationnelles prospectives</u> portant sur des patients de tout âge avec diagnostic de SJS, de NET ou de syndrome de chevauchement SJS/NET.	Inclusion de 9 études avec 308 participants (131 hommes et 155 femmes) : 3 essais contrôlés randomisés et 6 études observationnelles contrôlées prospectives. Deux études ont été incluses dans la méta-analyse. Procédures méthodologiques standard spécifiées par Cochrane. Evaluation de la certitude des résultats de chaque étude à l'aide du système GRADE.	Principal : mortalité spécifique au SJS/NET et les effets indésirables entraînant l'arrêt du traitement. Secondaires : temps de ré-épithélialisation complète, durée du séjour en USI, durée totale du séjour à l'hôpital, séquelles de la maladie et autres effets indésirables attribués au traitement systémique.	<u>Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité spécifique liée à la maladie entre les patients avec ou sans traitement par méthylprednisolone</u> (RR 2,55 ; IC 95 de 0,72 à 9,03 ; 2 études ; 56 participants ; preuves de très faible certitude) <u>Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur la mortalité spécifique liée à la maladie entre les patients avec ou sans traitement par IgIV</u> (RR 0,33 ; IC 95 de 0,04 à 2,91 ; 1 étude ; 36 participants ; preuves de très faible certitude) ni sur la durée du séjour à l'hôpital (différence moyenne -2,00 jours, IC 95 % -5,81 à 1,81). <u>L'étanercept peut réduire la mortalité spécifique à la maladie par rapport aux corticostéroïdes</u> (RR 0,51, IC à 95 % 0,16 à

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						1,63 ; 1 étude ; 91 participants ; preuves à faible degré de certitude) Il n'est pas certain qu'il y ait une différence entre la ciclosporine et les IgIV en ce qui concerne le risque de mortalité spécifique (RR 0,13, IC à 95 % 0,02 à 0,98, 1 étude ; 22 participants ; preuves à très faible degré de certitude). <u>Au total, comparé aux corticostéroïdes, l'éta nercept peut entraîner une réduction de la mortalité. Pour les comparaisons suivantes (corticostéroïdes oui/non, IgIV oui/non et ciclosporine contre IgIV) la certitude des preuves concernant la mortalité spécifique est très faible.</u>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Brüggen, 2021 <i>Supportive care in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary Delphi-based consensus</i> International	L'objectif de cet exercice Delphi multicentrique international était d'établir un consensus multidisciplinaire d'experts afin d'harmoniser les recommandations concernant les soins de support à la phase aiguë du SJS/NET.	Oui	Oui, 45 participants de 13 pays y ont participé. 55 des experts étaient des en dermatologie, 4 soins intensifs et des brûlures, 1 stomatologie, 1 ORL, 1 ophtalmologie, 1 psychiatrie, 2 infirmières spécialisées	Non	Les participants ont reçu une enquête via l'outil en ligne SurveyMonkey. 103 énoncés répartis en 11 thèmes	Après le 1 ^{er} tour, un consensus a été obtenu pour 82,5 % des 103 propositions. Après le 2 ^{ème} tour, un consensus final a été obtenu pour 102 propositions. <u>Cet exercice basé sur la méthode DELPHI a permis de parvenir à un consensus international sur les meilleures pratiques en matière de soins de support à la phase aiguë pour les patients atteints de SJS/NET.</u>
Seminario-Vidal, 2020 <i>Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults</i> Etats-Unis	Même objectif : établir un consensus par méthode Delphi pour établir des recommandations de soins de support en phase aiguë.	Oui	Experts américains		135 propositions Méthode Delphi	<u>Recommandations consensuelles de soins de support</u> , globalement similaires à celles proposées par le réseau européen.
Krajewski, 2021 <i>Impact of multiple</i>	Evaluer l'impact des différents traitements sur le taux de mortalité chez les patients	Oui, méta-analyse à partir d'analyses de Pubmed,	700 articles identifiés puis 82 potentiellement éligibles et enfin 42 études ont été	Non	Pour les issues continues, les valeurs moyennes	N=1942 patients. Le taux de mortalité global regroupé était de 0,191 (IC 95 %, 0,132-0,269). Le

<i>medical interventions on mortality, length and hospital stay and reepithelialization time in TEN, SJS and TEN/SJS overlap – Metanalysis and metaregression of observational studies</i> Pologne	atteints de SJS/NET. Les objectifs secondaires comprenaient le temps de ré-épithélialisation et la durée du séjour à l'hôpital.	EMBASE, Cinahl, Web of Science, Clinical Trials réalisées conformément aux directives PRISMA	incluses dans la synthèse groupée (1 seul RCT)	poolées des critères de jugements principaux ont été analysées à partir de données de cas observés. Les résultats catégoriels ont été analysés en calculant les taux d'événements regroupés. Des analyses de méta-régression de sous-groupes des effets aléatoires du maximum de vraisemblance concernant SCORTEN pour tous les résultats ont été réalisées.	taux de mortalité le plus faible a été associé à l'étanercept et le plus élevé à l'échange plasmatique total (EPT) et aux IgIV. Le risque de biais des études évaluées a été estimé élevé (pour les études d'observation, le score STROBE moyen était de 12,44). <u>Dans cette méta-analyse, le traitement le plus efficace était l'étanercept. Il a été associé à la mortalité la plus faible. Les résultats les plus négatifs ont été observés dans les études portant sur l'EPT et les IgIV. Niveau de biais élevé. Des essais randomisés de haute qualité sont nécessaires.</u>
---	--	---	---	--	---

VIII. Traitement oculaire en phase aiguë

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Thorel, 2020 <i>Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: french national audit of practices, literature review, and consensus agreement</i> France	Audit de pratiques centre de référence et avis d'expert prise en charge au stade aigu	oui	Oui ophtalmologistes et dermatologues centre de référence TOXIBUL	Non		Grade : C La littérature sur les pratiques de prise en charge oculaire dans les cas de SJS et de TEN pendant la phase aiguë est relativement pauvre. Le rôle de traitements spécifiques tels que la corticothérapie locale ou systémique n'est pas consensuel. L'utilisation de conservateurs, souvent présents dans les collyres et déléteurs pour la surface oculaire, doit être limitée. La GMA semble prometteuse.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chen, 2021 <i>Update on the application of amniotic membrane in immune-related ocular surface diseases</i> Taiwan	Utilité GMA Stade aigu ou chronique	Oui Pas systématique	keywords: amniotic membrane, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, ocular graft-versus-host disease, Sjogren's syndrome, Mooren's ulcer, and peripheral ulcerative keratitis.		Cette revue résume la littérature sur la façon dont la GMA est utilisée dans les maladies de la surface oculaire inflammatoires	La GMA combinée à un traitement médical au début de l'évolution du SJS/TEN joue un rôle important pour l'obtention de meilleurs résultats cliniques, y compris une amélioration de l'acuité visuelle et la limitation des séquelles cicatricielles oculaires pour les patients grade 2 de la classification de Sotozono (défaut de l'épithélium de la surface oculaire ou de la surface oculaire ou formation de pseudomembranes). La GMA peut être effectuée par un ophtalmologiste ou un

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
						non-ophtalmologiste à l'aide de dispositif "prêt à poser".

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Matsumoto, 2023 <i>Topical Betamethasone Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Involvement in the Acute Phase</i> Japon	Préciser l'importance de l'instillation de corticoïdes en collyre lors de la phase aiguë en plus de la corticothérapie systémique	Retrospective case series (4)	13 cases Suivi pour 10 patients	Bolus de méthylprednisolone et corticothérapie locale initiée dans les 4 jours du début de la maladie.	Examen clinique ophtalmologique (acute ocular severity score, Ocular Surface Grading) utilisation de collyres corticoïdes et systémiques Le niveau de cytokines dans les échantillons de liquide lacrymal et de sérum a également été analysé.	L'inflammation de la surface oculaire reste forte même après l'amélioration de corticoïdes systémiques, ce qui suggère que la corticothérapie doit être à la fois systémique et locale. Pas de complications locales
Ceylan, 2023 <i>Sutureless Amniotic Membrane Transplantation Using Pediatric Nasogastric Tube for Patients With Acute Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis.</i> Turquie	Évaluation de la GMA sans suture à l'aide d'une sonde nasogastrique pédiatrique (anneau de symblépharon) pour le traitement du SJS/TEN avec atteinte oculaire au chevet du patient	Retrospective case series (4)	13 patients	Une membrane amniotique a été implantée sur la surface oculaire et les fornix conjonctivaux à l'aide d'un anneau de symblépharon sur-mesure, créé avec une sonde nasogastrique, couvrant également le bord libre et les glandes de Meibomius	Présence d'un ulcère épithélial cornéen et d'une vascularisation, grade de dysfonctionnement des glandes de Meibomius, fibrose conjonctivale, kératinisation	Une GMA pour 8 patients avec une reprise pour 5 patients. L'anneau de symblépharon modifié a été retiré au bout de 28 jours Lors du premier examen, 20 yeux (76,9 %) présentaient un ulcère cornéen et 6 (23,1 %) un début de

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				Suivi pendant au moins 6 mois.	n du bord de la paupière, symblepharon et trichiasis ont été enregistrés.	symblépharon précoce. Au cours des 6 mois postopératoires, bien que 7 yeux (26,9 %) présentait une fibrose conjonctivale et 5(19,2 %) une kératinisation du bord de la paupière, tous les patients n'avaient pas d'ulcères cornéens, de vascularisation cornéenne ou de symblepharon. Seuls 11 yeux (42,3 %) présentait un DGM et 1 œil (3,8 %) <u>La GMA sans suture à l'aide d'un anneau de symblépharon sur mesure pourrait être une option thérapeutique potentiellement rapide et peu coûteuse pour le traitement du SJS/TEN avec atteinte oculaire au chevet du patient sans nécessiter d'anesthésie générale.</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Mieno, 2021 <i>Corticosteroid Pulse Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Patients With Acute Ocular Involvement.</i> Japon	Étudier les effets à long terme des bolus de méthylprednisolone pour le traitement du syndrome de Stevens-Johnson aigu avec une atteinte oculaire sévère.	Retrospective case series comparative (3/4)	85 patients présentant des troubles oculaires graves au stade aigu et qui ont été suivis pendant plus d'un an après le SJS/TEN (score 2 ou 3 Sozono, 2015)	Bolus de corticoïdes avant ou après 4 jours du début des symptômes	Evaluation des séquelles oculaires graves, c'est-à-dire une aggravation de la BCVA et des lésions cornéennes et conjonctivales. Complications (score d'évaluation de la surface oculaire)	36 ont reçu des bolus de solumedrol dans les 4 jours suivant l'apparition de la maladie (groupe A) et 49 patients non (groupe B). Le % d'yeux ayant une BCVA dans le pire œil $\geq 1,0$ était de 52,8 % dans le groupe A et de 14,3 % dans le groupe B. Complications : Cornéenne 14 (38,9 %) vs 36 (73,5 %) $p=0,002$ Conjonctivite 20 (55,6 %) vs 39 (79,6 %) $p=0,031$ Paupière 28 (77,8%) 48 (98,0%) $p=0,004$ Sécheresse oculaire 34 (94,4 %) vs 49 (100 %) $p=0,176$ Les bolus de méthylprednisolone initiés dans les 4 jours suivant l'apparition de la maladie peuvent contribuer à réduire les séquelles oculaires graves.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kittipibul, 2020 <i>Comparison of the ocular microbiome between chronic Stevens-Johnson syndrome patients and healthy subjects</i> Thaïlande	Collyres Antibiotiques / antiseptiques	Étude prospective comparative (3/4)	40 patients		Intérêt du traitement systématique par collyres antibiotiques /antiseptiques	Une proportion significativement plus élevée de divers micro-organismes pathogènes (principalement <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus</i> et <i>Acinetobacter</i>) a été trouvée dans les NE (60 %, contre 10 % dans les contrôles, p =0,001). L'utilisation d'antibiotiques locaux doit être appropriée et discutée au cas par cas.
Shanbhag, 2019 <i>Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis</i> Etats-Unis	Intérêt de la GMA	Etude rétrospective contrôlée (3/4)	48 patients		Indication de GMA à la phase aiguë	Réduction des complications oculaires (syblépharon, inflammation palpébrale,...) et amélioration de l'acuité visuelle finale chez les patients bénéficiant d'une greffe de membrane amniotique précoce (dans les 10 jours après hospitalisation).
Hall, 2021 <i>The effects of systemic cyclosporine in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic</i>	Évaluer l'effet de la cyclosporine systémique sur la maladie oculaire des	Etude de cohorte rétrospective et comparative monocentrique (3/4)	14 patients 7 ayant reçu de la cyclosporine systémique et 7 n'en	Au moins 3 mois de suivi	La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) et le score de complications chroniques	L'âge médian et la période de suivi des patients étaient respectivement de 29 ans (de 1,5 à 71 ans) et de 16,8 mois (de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>epidermal necrolysis on ocular disease.</i> Etats-Unis	patients SSJ/TEN		n'ayant pas reçu.		de la surface oculaire (COCS) lors du suivi final ont été comparés entre les deux groupes.	3,67 à 91,58 mois). La BCVA, la COCS, le dysfonctionnement des glandes de Meibomius, le déficit en cellules souches limbiques et la nécessité d'une greffe de muqueuse et de lentilles sclérales n'étaient pas significativement différents entre les patients ayant reçu de la CsA par voie systémique et les patients n'ayant pas reçu de CsA par voie systémique.
Shanbhag, 2019 <i>Sutureless amniotic membrane transplantation with cyanoacrylate glue for acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis</i> Etats-Unis	Décrire une technique de chevet qui utilise de la colle cyanoacrylate pour fixer la GMA aux paupières.	Retrospective chart review (4)	4 patients SJS/TEN.	Membrane amniotique maintenue par anneau sur mesure et colle de fibrine.	Faisabilité	La combinaison d'un anneau de symblépharon sur-mesure pour fixer la GMA sur l'ensemble de la surface oculaire et d'une colle cyanoacrylate pour fixer la GMA sur les bords de la paupière est rapide, indolore, ne nécessite pas d'anesthésie locale ou générale et pourrait s'avérer utile dans d'autres conditions pour lesquelles il a déjà été démontré que la

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						GMA était bénéfique.
Shanbhag, 2022 <i>Visual function and quality of life in patients with Stevens-Johnson syndrome who received acute protocol-based ocular care.</i> Etats-Unis	Fonction visuelle et qualité de vie chez les patients SSJ/TEN ayant bénéficié d'un protocole standardisé de soins oculaires en phase aiguë.	Etude de cohorte (4)	SSJ/Lyell entre janvier 2011 et juillet 2017. 15 patients	Prise en charge standardisée en fonction score de gravité de 0 à 4. A partir de 1 corticothérapie locale 6/jour A partir de 2 GMA ou Prokera possible. Maintien corticothérapie locale.	Score de qualité de vie. AV NEI-VFQ-25 OSDI	4,47 ± 2,22 ans après un SJS/TEN. 11 patients ont reçu une AMT en phase aiguë. La médiane de la meilleure acuité visuelle corrigée = 20/20. Le score composite moyen NEI-VFQ-25 était de 86,48 ± 12. Les patients qui ont reçu un traitement basé sur un protocole pendant la phase aiguë du SJS/TEN avaient des scores NEI-VFQ-25 comparables à ceux des sujets sains pour toutes les sous-échelles à l'exception de la douleur oculaire (p = 0,027) et de la santé mentale (p = 0,014). OSDI moyen = 18.75 (intervalle interquartile interquartile : 10.41-45.83). Une stratégie de prise en charge basée sur un protocole composé d'une évaluation ophtalmologique

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						e précoce, d'un classement en fonction de la gravité, de l'utilisation de corticostéroïdes l'utilisation de corticostéroïdes topiques et de GMA dans la phase aiguë du SJS/TEN chez les patients présentant des complications oculaires a permis de préserver la fonction visuelle et la qualité de vie.
Shanbhag, 2019 <i>Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis</i> Etats-Unis	Résultats à long terme dans ce groupe de patients traités dans le cadre d'un protocole, comparés à un groupe de patients atteints de SJS/TEN non traités par ce protocole	A retrospective chart review (4)	48 patients	Corticothérapie locale dès l'existence d'une atteinte oph GMA à partir de l'ulcère cornéen, conjonctival, palpébral et/ou des pseudomembranes	Les principaux critères d'évaluation étaient la meilleure acuité visuelle corrigée au moment du suivi final et les complications au cours de la phase chronique.	Le % d'yeux avec complications menaçant la vision dans la phase chronique était significativement plus élevé dans le groupe I (67 %, 12/18) que dans le groupe II (17 %, 13/78, p = 0,002), La proportion d'yeux ayant une BCVA ≥ 20/40 à 4 ans était significativement plus élevée dans le groupe II (p = 0,008) et celle des yeux ayant une BCVA < 20/200 était significativement plus élevée dans le groupe I (p = 0,026). De plus, aucun des 22 yeux du

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						groupe II avec > 4 ans de suivi n'a nécessité d'intervention chirurgicale cornéenne telle que kératoplastie pénétrante tectonique ou implantation de kératoprothèse alors que 4 yeux du groupe I ont nécessité au moins l'une de ces interventions. Chaque patient devrait être examiné par un ophtalmologiste expérimenté au cours de la première semaine. L'examen doit être effectué quotidiennement au cours de la première semaine, puis géré au cas par cas. Une prise en charge médicale sous forme de lubrifiants topiques, d'antibiotiques et de corticostéroïdes locaux doit être mise en place dès l'apparition d'un signe d'inflammation oculaire et une GMA doit être réalisée en cas de maladie modérée à sévère.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Shanbhag, 2020 <i>Long-term outcomes of amniotic membrane treatment in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis</i> Etats-Unis	Rapporter les résultats à long terme de l'utilisation de la membrane amniotique (MA) sous forme de GMA chirurgicale ou de membrane amniotique auto-qtable (dispositif ProKera®, PD) dans la phase aiguë	Rétrospective (4)	55 yeux de 29 patients ont été analysés. Seuls les patients dont le suivi était ≥ 3 mois après la sortie de l'hôpital ont été inclus.	Les 55 yeux ont reçu leur première membrane Amniotique dans un délai médian de 5 jours (intervalle interquartile (IQR) : 3-7 jours) après l'apparition de l'éruption cutanée. Cinquante-six pour cent des yeux (31/55) ont reçu une GMA, tandis que 44 % (24/55) ont reçu une PD.	Les principaux critères d'évaluation étaient la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) lors de l'examen de suivi final et les complications oculaires au cours de la phase chronique.	Le suivi médian après GMA initiale était de 2,5 ans (IQR : 1,2-3,6 ans). Lors du dernier suivi, la meilleure acuité visuelle corrigée était ≥ 20/40 dans 87 % des yeux (48/55). Les complications les plus fréquentes dans la phase chronique étaient la maladie des glandes de Meibomius et la sécheresse oculaire, observées respectivement dans 78 % des yeux (43/55) et 58 % des yeux (32/55). Les résultats à long terme montrent que l'utilisation précoce de l'AM dans la phase aiguë du SJS/TEN peut être efficace pour atténuer la perte de vision sévère. Cependant, les complications liées aux paupières et la sécheresse oculaire restent un problème courant, même avec l'utilisation de l'AM.

IX. Séquelles cutanées, psychologiques et Qualité de vie

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Lee, 2017 <i>Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up</i> Royaume-Uni	Revue générale sur les séquelles de la nécrolyse épidermique (NE)	Oui Recherche Medline 1980 - 2015	Lecture des abstracts, littérature pertinente.	Patients avec séquelles de NE	Description des séquelles par organe.	<u>Description détaillée des différents types de séquelles de la NE.</u> Focus sur les séquelles cutanées : troubles de pigmentation, cicatrisation anormale, naevus éruptifs, atteintes des ongles, hyperhidrose, photosensibilité, ossification hétérotopique... Photoprotection émollients, discuter gel de silicone pour les cicatrices hypertrophiques.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Lian, 2021 <i>Spectrum of Nail Sequelae in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis</i> Singapour	Décrire les séquelles unguéales et leur incidence au cours du SJS /TEN	Etude prospective 2014-2018	Tous les SJS/TEN vus sur la période. Revue des photos des ongles.		% de chaque type d'atteinte unguéale dans la population totale et selon le sous-type (SJS, overlap, TEN).	N=39 patients suivis. 69% ont des atteintes unguéales au cours du suivi, corrélée au type de nécrolyse épidermique : 5 (35%) des SJS, 12 (80%) des overlap, et 10 (100%) des TEN. Le plus fréquent = lignes de Beau

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(n = 14, 35%), onychomadèse (n = 11, 28%), et dyschromie distale (n = 7, 18%). Possible impact sur la qualité de vie, besoin d'interventions spécifiques.
Cabañas Weisz, 2020 <i>Toxic epidermal necrolysis (TEN): Acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up</i> Espagne	To identify acute complications and long-term sequelae of TEN	Niveau 4	Monocentric retrospective study (1998-2016), Spain	None	Follow-up multidisciplinary assessment involving dermatological, ocular, ENT, urological, gynecological, and psychological examination	6 patients interviewed; dermatological (100%), oropharyngeal (50%), and ophthalmologic sequelae (50%)
Ingen-Housz-Oro, 2020 <i>Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients</i> France	To investigate the long-term HRQoL for survivors of EN using validated instruments	Niveau 3	Monocentric prospective study (2010-2017), France	None	Physical component summary (PCS) score of the SF-36	N=57 ; The median PCS score was 0_44 SDs below that of the age- and sex-matched reference population and was significantly lower for survivors of EN who were admitted to the ICU vs. those who were not.
Hoffman, 2021 <i>Long-term Physical and Psychological</i>	Conséquences physiques et psychologiques du SJS-Lyell	Questionnaires patients Grade C	121 patients de 11 centres académiques américains	Plusieurs questionnaires de qualité de vie et psychologiques	Prévalence des séquelles rapportées par les patients	Séquelles cutanées [84.3%], oculaires [59.5%], muqueuse

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis</i> Etats-Unis Coromilas, 2023 <i>Physical and mental health impact of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and post-hospital discharge care: Identifying practice gaps</i> Etats-Unis			<u>Questionnaire sur 54 patients, méthode et résultats très similaires à l'étude de Hoffman et al.</u>			orale [50.8%]. 53.3% ont une dépression, 43.3% des signes d'anxiété, et 19.5% un PTSD. Plusieurs autres scores montrant l'impact sur la qualité de vie. 28.2% ne peuvent pas travailler, 68.1% ont peur de prendre des médicaments.
Hefez, 2019 <i>Post-traumatic stress disorder in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients</i> France	Déterminer la prévalence et les facteurs de risque du syndrome de stress post-traumatique après un SJS-Lyell	Etude prospective ; Grade B	Patients avec SJS-NET pris en charge entre 2009 et 2013.	Questionnaires psychologiques en phase aiguë puis au cours du suivi (6 mois) PTSD Checklist pour évaluer à 6 mois la prévalence et sévérité du PTSD (seuil 44).	Survenue de PTSD à 6 mois	32 patients inclus sur les 80 vus sur la période. 77% ont reçu de l'hydroxyzine en préventif. Prévalence PTSD = 23% Principal facteur de risque : fragilité psychologique en phase aiguë

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						(pas la gravité de la toxidermie). Nécessité d'un suivi prolongé car possibilité de survenue tardive du PTSD.
Perwitasari, 2021 <i>Quality of Life of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and/or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Patients</i> Indonésie	To determine the quality of life of patients suffering from DRESS, SJS, SJS/TEN	Niveau 3	Monocentric prospective study, Indonesia (January-December 2019)	None	Utility index and VAS score differences of EQ-5D-5L	N=58; The mean value of utility index was 0.61, 0.08 and 0.03 for DRESS, SJS and SJS/TEN patients, respectively (p value <0.01). Furthermore, the mean of VAS score was 73.36, 57.93 and 50.00 for DRESS, SJS and SJS/TEN patients, respectively (p value <0.01)

X. Séquelles oculaires

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Ingen-Housz-Oro, 2023 <i>Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis : n international, multi disciplinary DELPHI based consensus</i> International	L'objectif de cet exercice DELPHI multicentrique international était d'établir un consensus multidisciplinaire d'experts afin d'harmoniser les recommandations concernant la gestion après la phase aiguë ainsi que des séquelles des patients SJS/NET.	Oui, déclarations été établies par le comité de pilotage de l'étude et 1 interne en dermatologie. Elles étaient basées sur une recherche Pubmed de la littérature sur les soins post-exposition aux SJS/NET (période : 2006-2021), articles en anglais ; mots-clés: « nécrolyse épidermique toxique », « Syndrome de Stevens-Johnson » et « séquelles », « qualité de vie », « suivi ».	Oui, 77 experts identifiés dont 52 ont accepté de participer (67,5%).	Non	Les participants ont reçu un questionnaire via "Survey Monkey" avec 54 propositions réparties (professionnels impliqués, peau, muqueuse buccale et dents, yeux, zone génitale, santé mentale et bilan allergologique). Les participants ont évalué le degré de pertinence de chaque affirmation sur une échelle de 1 à 9. Les résultats ont été analysés selon la méthode RAND/UCLA	Après le 1er tour, un consensus a été obtenu pour 100 % des 54 énoncés initialement proposés. Parmi eux, 50 énoncés ont été jugés "appropriés" ; 4 énoncés ont été considérés comme "incertains" et ont finalement été écartés. <u>Cet exercice DELPHI aboutit pour la 1^{ère} fois à une proposition d'harmonisation des modalités de suivi multidisciplinaire à long terme y compris des séquelles des patients atteints de SJS/NET.</u>

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Thorel, 2023 <i>Ocular sequelae of epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review and proposed management.</i> France	Audit de pratiques et recommandations	oui	Oui Ophtalmologistes/dermatologistes	Non	9/11 Centres Centre de référence français TOXIBUL	Sur la base de cet audit des pratiques et de de la littérature, <u>nous proposons un formulaire d'évaluation pour faciliter la collecte de données ophtalmologiques dans la phase chronique et nous proposons également un algorithme pour la prise en charge ophtalmologique des séquelles oculaires.</u> Grade C ou AE
Ingen-Housz-Oro, 2023 <i>Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary DELPHI-based consensus</i> International	Etude internationale multicentrique DELPHI visant à établir un consensus multidisciplinaire d'experts pour standardiser les recommandations concernant la prise en charge des séquelles du SJS/TEN.	Oui	Oui Delphi	Non	52 professionnels de la santé Toutes spécialités confondues	<u>Au plan spécifiquement ophtalmo :</u> <u>Certain:</u> Les patients DEVRAIENT subir un examen ophtalmologique complet aussi souvent que nécessaire. Un OPHTHALMOLOGUE DEVRAIT guider le traitement médical des symptômes oculaires. Une combinaison de larmes artificielles sans conservateurs et de vitamine A topique DEVRAIT être utilisée chez les patients souffrant de xérophtalmie. L'utilisation de la cyclosporine topique ou d'un autre agent immunosuppresseur PEUT être proposée chez les patients atteints de xérophtalmie sévère. L'utilisation de lentilles sclérales DEVRAIT être envisagée chez les

						patients atteints de xérophtalmie sévère et/ou de cicatrices. La reconstruction chirurgicale de la surface oculaire DEVRAIT être envisagée en dernier recours chez les patients présentant des cicatrices étendues. <u>Incertain:</u> La kératoplastie NE DOIT PAS être recommandée en raison du risque d'exacerbation clinique.
--	--	--	--	--	--	---

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Shanbhag, 2021 <i>A beginner's guide to mucous membrane grafting for lid margin keratinization: Review of indications, surgical technique and clinical outcomes</i> Inde	Greffe de muqueuse palpébrale	oui	non		Les études les plus importantes ont été incluses.	Etude descriptive de la technique chirurgicale
Yang, 2021 <i>Amniotic membrane transplantation for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: the Toronto experience</i>	Greffe de membrane amniotique	oui	Meta-analyse	41 patients	Indication de la greffe de membrane amniotique au stade séquellaire	Utilisation de la membrane amniotique après l'ablation des symblépharons. Au stade séquellaire de la nécrolyse épidermique, l'effet de la greffe de membrane amniotique est limité aux ulcères cornéens. Son efficacité est surtout reconnue dans la phase aiguë.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Canada						
Osaki, 2018 <i>Management of Severe Cicatricial Entropion With Labial Mucous Membrane Graft in Cicatricial Ocular Surface Disorders</i>	Grefte de muqueuse buccale (GMB)	oui	Meta-analyse	44 patients 63 paupières (NE=40)	Intérêt de la GMB dans le traitement des malpositions palpébrales	L'utilisation de la muqueuse buccale comme greffe de lamelle postérieure a donné de bons résultats fonctionnels et esthétique, une stabilité à long terme et un faible taux de récurrence dans le traitement de l'entropion cicatriciel sévère de la paupière supérieure. Examen rétrospectif des dossiers de patients ayant subi une tarsotomie combinée à une greffe de muqueuse buccale pour traiter un entropion cicatriciel sévère de la paupière supérieure. Le principal diagnostic sous-jacent était le SSJ (63 %). Une résolution complète (restauration du bord libre de la paupière supérieure dans une position anatomique normale avec un aspect esthétique satisfaisant) a été obtenue pour 52 paupières (83 %). Une récurrence s'est produite dans 7 paupières (11 %).
Brésil						
Chen, 2021 <i>Update on the application of amniotic membrane in immune-related ocular surface diseases.</i>	Utilité GMA Stade aigu ou chronique	Oui Pas systématique			Cette revue résume la littérature sur la façon dont la GMA est utilisée dans les maladies de la surface de la surface oculaire liées inflammatoires	La GMA peut reconstruire avec succès la conjonctive et les fornix, bien que dans certains cas graves, il y ait un échec possible de la construction et une récurrence du symblépharon.
Chine						

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Yoshikawa, 2023 <i>Long-Term Benefits of Tear Exchangeable Limbal-Rigid Contact Lens Wear Therapy in Stevens-Johnson Syndrome Cases</i> Japon	L'objectif de cette étude était d'évaluer les avantages thérapeutiques à long terme du port de lentilles rigides à appui limbique pour les patients souffrant de séquelles oculaires associées au SSJ	Retrospective study (4)	50 yeux de 41 SSJ patients	Plus de 2 ans après l'appareillage. Lentille sclérale de plus petit diamètre (facilité manipulation, intérêt en cas de symblépharons)	Séquelles oculaires (c.-à-d. hyperémie conjonctivale, néovascularisation cornéenne et cicatrisation du tarse supérieur) avant l'appareillage et après 3 ans de traitement, 3 mois, 6 mois, 12 mois et une fois par an après le début du traitement contactologique ont été évalués puis classés selon un score de gravité (fourchette : 0-3, score maximal: 3).	Par rapport à avant l'appareillage, le score moyen d'hyperémie conjonctivale s'est amélioré de 1,14 à 0,86 après 3 mois de traitement par port de CL (P,0,01) et a été maintenu à 0,86 après 3 mois d (P,0,01) et s'est maintenu par la suite. Le score moyen de néovascularisation cornéenne s'est amélioré de 2,10 à 1,98 après 3 mois sans détérioration du score à l'examen final, et l'AV moyenne (logMAR) s'est améliorée de 1,60 à 1,04 immédiatement (P= 0,01). <u>Cette étude est nouvelle en ce sens que la lentille de contact rigide au niveau du limbe peut être portée par des patients atteints de SJS/TEN à long terme sans aggraver leur état oculaire.</u>
Singh, 2023 <i>5-Fluorouracil as a targeted lacrimal gland therapy for chronic Stevens-Johnson syndrome: A pilot study</i> Inde	Effets sur la morphologie et la fonction de la glande lacrymale principale des patients souffrant de sécheresse oculaire sévère due au SSJ/LYELL	Etude rétrospective (4)	10 patients Age moyen 32.5 Schirmer < 5 mm	Le 5-FU, en tant qu'agent antifibrotique potentiel, est administré à raison de 0,1 ml (50 mg/ml) par voie sous-conjonctivale dans la zone fibrosée périglandulaire du lobe palpébral de la glande lacrymale principale. L'injection est réalisée à l'aide d'une aiguille 30G dans le plan sous-conjonctival et non dans la		Les huit lobes ont montré une réduction visible de la congestion conjonctivale et de la cicatrisation. Le score OSDI moyen est passé de 65,3 à 51,1. Trois patients dont les valeurs moyennes de Schirmer I avant injection étaient de 4 mm ont montré un changement moyen de 1 mm quatre semaines après une seule injection. Le débit de larmes par lobe pour les trois patients susmentionnés s'est amélioré, passant de 0,22, 0,12 et 0,16 µl/min à 0,31, 0,12 et 0,21 µl/min, respectivement. Un autre patient avec un Schirmer de 4 mm avant l'injection n'a montré aucun changement dans le flux lacrymal. Trois yeux avec des valeurs de

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				glande elle même		Schirmer de base nulles (pas d'ouverture sécrétoire visible) n'ont présenté <u>aucune amélioration du larmoiement ou de la coloration de la surface oculaire.</u>
Gupta, 2023 <i>Managing chronic inflammation in ocular sequelae of Stevens Johnson Syndrome to restore vision</i> Inde	Efficacité d'un traitement proactif sur l'av et l'inflammation locale	Etude rétrospective (4)	130 eyes of 65 patients,	Inflammation chez les patients atteints de SJS chronique en traitant les pathologies sous-jacentes responsables de l'aggravation du SJS, comme l'entropion, le trichiasis, la kératinisation du bord de la paupière et la sécheresse oculaire. Lentille sclérale seulement chez 30%	AV Inflammation locale À 1 an	Une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée a été constatée dans 19 yeux (14,62 %), tandis que 99 yeux (76,15 %) ont conservé leur vision. Douze yeux (9,23 %) ont connu une détérioration de l'AV depuis la présentation, il s'agit de ceux qui ont subi une application de colle pour une perforation cornéenne. Le score d'inflammation de la surface oculaire s'est amélioré dans 64 yeux (49,23 %) et est resté stable dans 60 autres yeux (46,15 %). Notre étude souligne le fait que briser le cercle vicieux de l'inflammation de surface, de la sécheresse oculaire et de la cicatrisation chez les patients atteints de SJS chronique contribuerait à réduire la morbidité oculaire et à restaurer la vision chez la majorité des patients.
Susiyanti, 2022 <i>Treatment of Severe Dry Eye in Stevens-Johnson Syndrome with Umbilical Cord Serum Eye Drops</i> Indonésie	Efficacité du collyre sérum sang de cordon	Etude rétrospective (4)	5 patients	Instillation 6/jour	Évaluation des symptômes oculaires avec les questionnaires OSDI (ocular surface disease index), NIBUT (non-invasive tear break-up time), Schirmer I, et les scores d'épithéliopathie.	Trois patients ont subi une chirurgie oculaire avant l'étude. Après quatre semaines de traitement, le score des symptômes, les scores de Schirmer I et de kératoépithéliopathie se sont améliorés de manière significative, tandis que les scores NIBUT se sont améliorés de manière non significative. Aucun effet secondaire n'a été noté pendant le traitement. Le

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					avant, à 2 semaines et 4 semaines.	collyre au sérum de sang de cordon s'est avéré efficace pour améliorer les symptômes et les signes de sécheresse oculaire chez les patients atteints de SJS chronique.
Mimouni, 2023 <i>Outcomes of keratolimbal allograft from ABO compatible donors for severe bilateral limbal stem cell deficiency</i> Canada	Rapporter les résultats d'une allogreffe de kératolimbal (KLAL) compatible à la fois avec les leucocytes humains (HLA) et/ou le groupe sanguin en utilisant la prednisonne, le mycophénolate et le tacrolimus par voie orale, avec le basiliximab.	Retrospective study (4)	Stevens-Johnson Syndrome (n = 4/8)	Allogreffe limbique	AV Survie greffon complications	37,3 ± 22,7 mois En cas de survie du greffon (patients n° 4, 5 et 8) avaient tous des bords de paupières kératinisés et nécessitaient le port chronique d'une lentille de contact à large diamètre pour protéger la surface oculaire. (3/4 kératite fongique-> dt un kératoprothèse)
Booranapong, 2022 <i>Transplantation of autologous cultivated oral mucosal epithelial sheets for limbal stem cell deficiency at Siriraj Hospital: a case series</i>	Transplantation d'expansion de cellules épithéliales de muqueuse buccale cultivées de manière autologue en cas de déficit en cellules	Essai prospectif (3/4) Série de cas	3/6 <i>Stevens-Johnson Syndrome</i>	Le tissu de la muqueuse buccale a été disséqué chez chaque patient, ensemencé sur des cellules nourricières de fibroblastes J2 irradiés pendant 14 jours, et analysé pour en vérifier la qualité avant d'être transplanté suivi	Les sujets ont fait l'objet d'un suivi clinique de l'acuité visuelle et des effets indésirables à 2, 4 et 6 semaines, 3 et 6 mois, et 1 an après la transplantation.	L'acuité visuelle des patients s'est améliorée deux semaines après l'opération. Cependant, deux patients atteints de SJS ont présenté un ulcère cornéen deux semaines après l'opération. La transplantation de feuilles de cellules épithéliales cultivées de la muqueuse buccale a été couronnée de succès dans le traitement des yeux présentant des lésions

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Thaïlande	souches limbiques			d'un traitement antibio-corticoïde local.		chimiques un mois après l'opération.
Saini, 2022 <i>Restoration of Vision in Severe, Cicatricial, Ocular Surface Disease With the Boston Keratoprosthesis Type II</i> Etats-Unis	Évaluer les résultats cliniques des patients souffrant d'une maladie cicatricielle sévère de la surface oculaire (OSD) implantés avec le modèle actuellement commercialisé de la kératoprotèse de Boston de type II (BK2).	Retrospective cohort study (3)	53 patients SJS/TEN (49.1%)	Implantation de BK2 (trans palpébrale) Suivi de 45,8 mois	Le critère principal était l'acuité visuelle lors du dernier suivi documenté après l'implantation du BK2. Les critères secondaires comprenaient les complications postopératoires, le remplacement de la kératoprothèse et les interventions chirurgicales supplémentaires.	50 patients avaient une acuité visuelle de $\geq 20/200$ à un moment ou à un autre après l'opération. Parmi les yeux suivis pendant plus de 5 ans, 50,0 % ont conservé une acuité visuelle $\geq 20/200$ lors du suivi final (9/18). L'analyse de Kaplan-Meier a montré qu'environ 50 % des yeux à 6 ans de suivi avaient conservé une BCVA supérieure à la BCVA préopératoire. Les complications les plus fréquentes sur l'ensemble de la période postopératoire (moyenne ~4 ans) étaient le glaucome de novo ou l'aggravation du glaucome (41,1 %), les décollements choroïdiens (30,3 %), le décollement de la rétine (25,0 %) et le glaucome en phase terminale (25,0 %). Il est important de considérer que ces patients étaient des aveugles bilatéraux pendant des années avant l'implantation du BK2. Le fait de retrouver une bonne vision, même si elle n'est pas permanente, peut non seulement avoir un impact profond sur la qualité de vie de ces patients, mais aussi contribuer à améliorer leur statut socio-économique en leur permettant de retourner au travail.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Iannetti, 2022 <i>Osteo-odonto-keratoprosthesis According to Strampelli Original Technique: A Retrospective Study With Up to 30 Years of Follow-up</i> Italie	Décrire les résultats cliniques, anatomiques et visuels obtenus dans le cadre d'un suivi à long terme de 59 patients ayant bénéficié d'une ostéo-odonto-kératoprotèse (OOKP) selon la technique originale de Strampelli.	Retrospective clinical cohort study (3/4)	7 SSJ/82 yeux	Critères d'inclusion : (1) Cécité cornéenne bilatérale non éligible pour une kératoplastie pénétrante (PK) ou ayant échoué à une PK antérieure ; (2) meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) égale ou inférieure à 1,70 logMAR avant la chirurgie ; (3) temps de suivi après la chirurgie ≥24 mois ; et (4) bonne santé dentaire. OOKP	Les caractéristiques cliniques des patients avant l'opération ainsi que les complications et les interventions chirurgicales ultérieures jusqu'à la fin du suivi ont été enregistrées. La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) a été analysée avant l'opération et à 1 mois, 1 an et tous les 5 ans jusqu'à la 30ème année de suivi.	Le suivi moyen après l'OOKP était de 27,4 ± 11,2 ans (intervalle, 2,4-52). La meilleure acuité visuelle corrigée moyenne s'est améliorée de 2,60 ± 0,32 à la présentation à 0,40 ± 0,65 à 1 an et à 1,21 ± 1,19 logMAR à 30 ans. Dans l'ensemble, 51 % des yeux inclus ont atteint une BCVA supérieure à 0,05 logMAR, et une stabilisation de la BCVA a été observée au cours des 10 premières années de suivi après l'OOKP. De meilleurs résultats en termes d'AV ont été observés dans le groupe atteint du syndrome de Stevens-Johnson ou de la nécrolyse épidermique toxique (SJS/TEN), alors que le glaucome n'a pas eu d'effet significatif sur l'acuité visuelle La perte de l'intégrité de l'OOKP a été enregistrée dans 5 cas (6 %). En particulier, 2 yeux ont dû être énucléés pour une phtyose secondaire à un décollement de la rétine et à un décollement de la choroïde à 5,1 ans (61 mois) et 28,7 ans (345 mois). La prévalence du glaucome acquis à 2 ans était de 7% et à 10 ans de 36%. <u>L'OOKP original représente toujours un choix chirurgical valable, durable dans le temps, pour restaurer la vision chez les patients atteints de cécité cornéenne au stade terminal qui ne sont pas</u>

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						<u>éligibles pour une greffe de cornée.</u>
Shree, 2023 <i>Single-Stage Surgical Correction of Eyelid Sequelae Along With Lid Margin Mucous Membrane Grafting in Stevens-Johnson Syndrome and Other Cicatricial Ocular Surface Diseases</i> Inde	L'objectif de cette étude était d'étudier les résultats de la chirurgie de l'entropion en une seule étape et de la greffe de la muqueuse du bord de la paupière en cas de maladie cicatricielle de la surface oculaire.	Retrospective review of medical records (4)	Stevens-Johnson syndrome (SJS) (83.33%), n = 20/26	Correction chirurgicale de l'entropion cicatriciel avec greffe de la muqueuse du bord de la paupière pour la kératinisation du bord de la paupière	AV Prise de colorant de la surface oculaire	Une amélioration postopératoire de la prise de colorant de la surface cornéenne a été constatée chez 70 % des patients (n = 13), aucun changement chez 20 % des patients (n = 4) et une aggravation de la coloration de la surface cornéenne chez 10 % des patients (n = 2). L'acuité visuelle postopératoire a été améliorée dans 50 % des yeux (n = 13), aucune amélioration dans 39 % des yeux (n = 10) et la vision s'est détériorée dans 12 % des yeux (n = 3). Un taux de récurrence de l'entropion de 25 % (n = 6) a été observé au cours d'un suivi moyen de 10 mois, tandis que 75 % (n = 20) n'ont signalé aucune récurrence. <u>La correction en une seule étape de l'entropion cicatriciel des paupières à l'aide d'une greffe de muqueuse du bord de la paupière (MMG) donne des résultats prometteurs dans les maladies de la surface oculaire.</u> Elle peut réduire la nécessité d'interventions chirurgicales multiples et apporter un soulagement symptomatique aux patients souffrant de modifications chroniques de la surface cicatricielle.
Sant'Anna, 2021 <i>A new option for treatment of severe</i>	Transplantation de la muqueuse labiale et des glandes	Retrospective study (4)	11 patients	Transplantation de la muqueuse labiale et de glandes	?	Tous les patients ont montré une amélioration du positionnement des paupières et des signes et symptômes de sécheresse oculaire après l'opération.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>cicatricial entropion in patients with Stevens-Johnson syndrome</i> Brésil	salivaires accessoires pour traiter l'entropion sévère dans le SSJ			salivaires accessoires		Le suivi allait de 3 mois à 9 ans, avec une moyenne de 5 ans.
Venugopal, 2021 <i>Outcomes of Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Eyes With Chronic Stevens-Johnson Syndrome Sequelae</i> Inde	Grefe de cellules souches limbiques	oui	Etude Prospective	41 patients	Indication de la greffe de cellules souches limbiques	Évaluation de la transplantation d'épithélium de muqueuse buccale cultivé (COMET) chez 41 patients présentant des séquelles de NE chronique. L'évolution de l'acuité visuelle corrigée, les scores de sévérité de divers paramètres de la surface oculaire et la survenue de complications ont été documentés pendant une période de suivi de 2 ans. 82% des yeux (37/45) ont vu leur acuité visuelle s'améliorer, 13% (6/45) n'ont pas eu de changement, tandis que 2 yeux (4%) ont vu leur acuité visuelle se dégrader. Deux yeux ont développé des défauts épithéliaux persistants, avec une progression vers une fonte cornéenne nécessitant une kératoplastie transfixiante.
Wang, 2021 <i>Long-term outcomes of the MICO keratoprosthesis surgery</i> Chine	Évaluer les résultats anatomiques et fonctionnels à long terme de la kératoprothèse MICO pour traiter la cécité	Retrospective review of consecutive clinical case series (4)	9 patients SJS/lyell soit 10%	Implantation d'une kératoprothèse MICO. Tous les patients avaient une acuité visuelle préopératoire de l'ordre des mouvements de la main ou pire.	La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA), la rétention de la kératoprothèse et des complications postopératoires significatives ont été rapportées.	L'acuité visuelle postopératoire s'est améliorée à 20/200 ou mieux dans 41 yeux (45,1 % des 91 yeux) et à 20/100 ou mieux dans 32 yeux (35,2 % des 91 yeux) lors de la dernière visite de suivi. 84,6 % (77 sur 91) des yeux ont conservé leur kératoprothèse initiale lors du dernier suivi.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	cornéenne au stade terminal. (kératoprothèse russe)					La durée moyenne du suivi était de 8,38 ± 3,22 ans (intervalle : 5-17,25 ans, médiane : 7,67 ans). Une kératoprothèse MICO est une approche fiable pour restaurer la vision chez les patients atteints de cécité cornéenne au stade terminal et présente une meilleure rétention qu'une kératoprothèse Boston Kpro Type II.
Maqsood, 2021 <i>Management of Persistent Corneal Epithelial Defects with Human Amniotic Membrane-derived Dry Matrix</i> Royaume-Uni	Rapporter les résultats de l'utilisation de la matrice déshydratée de la membrane amniotique humaine (AMDDM) dans la gestion des lésions cornéennes de différentes étiologies	A cohort study (3)	Stevens-Johnson syndrome= 10	Greffe de matrice sèche de membrane amniotique humaine pour un ulcère épithélial persistant Omnigen® de taille 10 mm a été placé sur OmniLenz®, qui a ensuite été appliqué sur l'ulcère après instillation de gouttes d'anesthésique local. Membrane amniotique sans suture.	Cicatrisation cornéenne The main outcome measures were healing response of PED and time to heal after application of AMDDM.	Cicatrisation complète (2 ;20%) Cicatrisation partielle (5 ;50%) Pas de cicatrisation (3 ;30%) <u>Facilement utilisable dans le cadre clinique et a démontré son efficacité en tant que nouvel outil pour traiter les ulcères épithéliaux persistants.</u>
Mimouni, 2021 <i>Sutureless dehydrated amniotic membrane for persistent epithelial defects</i> Canada et Israël	Rapporter les résultats d'une membrane amniotique déshydratée sans suture pour les ulcères cornéens	retrospective study (4)	2 SJS	membrane amniotique déshydratée sans suture BioDOPTIX (Labtician Ophthalmics, Oakville, Ontario, Canada) Après 2 à 5 minutes, mise en place d'une	Cicatrisation?	L'amnios a été absorbé dans les 2 semaines dans 100% des cas. Après l'insertion de l'amnios, la résolution de l'ulcère a été obtenue dans 8/9 yeux (89 %) sans nécessiter d'interventions supplémentaires dans un délai de 17,8 +/- 9,6 jours (2/2 SJS)

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
				<i>lentille de contact asséchée</i>		
Pushker, 2021 <i>Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study</i> Inde	Comparer la colle de fibrine (avec trois sutures cardinales) et la suture pour la greffe de muqueuse (MMG) chez les patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson	Prospective study Grade B	20 patients SJS et anomalies du rebord palpébral		Apposition du greffon et récurrence de la kératinisation du bord de la paupière (LMK) et des cils métaplasiques (ML)	La récurrence de la kératinisation du bord de la paupière s'est produite dans 7,5 % des paupières (3/40) dans les deux groupes d'étude. La récurrence des cils métaplasiques a été observée dans 2,5 % (1/40) dans le groupe colle et dans 5 % (2/40) dans le groupe suture. Comme l'apposition du greffon avec une suture implique un temps peropératoire significativement plus long, si le coût n'est pas un facteur limitant, la colle de fibrine est une solution viable. la colle de fibrine est une option possible pour la MMG dans les pathologies du bord de la paupière.
Shimazaki, 2020 <i>Long-term outcomes of cultivated cell sheet transplantation for treating total limbal stem cell deficiency.</i> Japon	Intérêt greffe d'expansion cellulaire limbique en cas de déficit limbique tital	Rétrospectif (4)	62 yeux de 139 patients SJS/TEN; n = 35,	Autologue Allogreffe Apparentés Buccale	Taux de réussite de la reconstruction de la surface oculaire, cornées claires et acuité visuelle corrigée égale ou supérieure à 20/200.	Avec une période d'observation moyenne de 357 semaines, la reconstruction de la surface oculaire et la cornée est restée claire chez 65,1 % des patients à la dernière visite. Une acuité visuelle corrigée égale ou supérieure à 20/200 a été atteinte chez 19,0 % des patients. Les yeux atteints de SJS/TEN ont eu de moins bons résultats que ceux du groupe brûlure. Taux d'yeux avec une BCVA $\geq 20/200$, les groupes SJS/TEN et OCP ont obtenu de moins bons résultats que les autres groupes ; seulement 9 % à 16 % des patients de ces groupes ont obtenu une BCVA $\geq 20/200$.

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Singh, 2021 <i>Labial mucosa grafting for lid margin, anterior lamellar, and posterior lamellar correction in recurrent cicatricial entropion</i> Inde	Rapporter une nouvelle technique modifiée pour la correction de l'entropion cicatriciel récurrent sévère basée sur le recul lamellaire antérieur et la greffe de muqueuse	Rétrospective (4)	Stevens-Johnson syndrome (3),	La technique modifiée comprenait l'utilisation de la membrane muqueuse en bloc pour la reconstruction de la lamelle antérieure, du bord de la paupière et de la lamelle postérieure en utilisant une technique de suture différente technique de suture différente.		L'entropion s'est résolu chez tous les patients avec une restauration du bord de la paupière et une réduction de la gêne oculaire. Le trichiasis était présent dans les six paupières (100 %) en préopératoire et s'est complètement résorbé dans tous les cas sauf un (taux de réussite de 83 %) avec trois cils trichiasiques focaux résiduels dans la zone temporale, qui ont été traités avec succès par ablation par radiofréquence. Il n'y a pas eu de récurrence de cils trichiasiques ou distichiasiques lors d'un suivi médian de 16 mois (de 12 à 18 mois).
Szigiato, 2020 <i>Long-term visual outcomes of the Boston type I keratoprosthesis in Canada</i> Canada	Comparer les résultats à long terme à long terme de l'implantation primaire par rapport à l'implantation secondaire (échec post-greffe) de la kératoprotèse de Boston de type 1 (KPro).	retrospective comparative cohort study (4)	82 yeux séparés en 2 groupes 2 patients SJS	KPro implantation après ou sans échec préalable d'une greffe de cornée	BCVA, les complications et la rétention du dispositif ont été évaluées entre les groupes.	Les deux patients atteints du syndrome de Stevens-Johnson de Stevens-Johnson (SJS) dans le groupe primaire ont conservé une vision postopératoire moins bonne. Retrait pour un des 2 patients
Wang, 2019	Rapporter les résultats du	Retrospective, interventional case series (4)	49 patients	Pose de lentilles sclérales	La meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) aux étapes du	La durée moyenne du suivi était de 5,45 ans. La BCVA médiane lors de la présentation initiale était

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
<i>Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Treatment for Ocular Surface Disease in Pediatric Patients With Stevens-Johnson Syndrome</i> Etats-Unis	traitement PROSE (Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem) chez les enfants souffrant d'une maladie chronique de la surface oculaire associée au SSJ/LYELL				traitement et les échecs du traitement	de 0,6 logMAR (20/80 Snellen), et a été significativement améliorée à 0,18 logMAR (20/30 Snellen) au moment où un dispositif PROSE a été distribué ($p < 0,0001$). La BCVA médiane à la dernière visite enregistrée s'est améliorée de manière significative à 0,18 logMAR (20/30 Snellen, $p = 0,0004$). 15 patients ont échoué au traitement PROSE (30,6 %).
Yin, 2019 <i>Long-term outcome of using Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) as a drug delivery system for bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization</i> Etats-Unis	Rapporter les résultats à long terme du remplacement prothétique de l'écosystème de la surface oculaire (PROSE) pour l'administration de bevacizumab dans le traitement de la néovascularisation cornéenne.	Retrospective, non-comparative, interventional case series (4)	7/13 patients SJS/Lyell	Les patients ont appliqué une goutte de bevacizumab à 1 % sans conservateur dans le réservoir du dispositif PROSE deux fois par jour. Les patients ont continué à porter le dispositif quotidiennement pendant et après le traitement.	Douze cas (92 %) ont connu une régression des néovaisseaux cornéens et 10 cas (77 %) ont connu une amélioration de la meilleure acuité visuelle corrigée (BCVA) avec le traitement. La BCVA médiane s'est améliorée de -1,1 (LogMAR) au départ, à -0,66 à la fin du traitement par bevacizumab, et est restée à -0,63 lors du dernier suivi ($P=0,047$)	<u>Le bevacizumab topique utilisé dans PROSE est efficace pour traiter des néovaisseaux et améliorer la vision.</u> Le suivi à long terme révèle une réponse durable et l'absence de complications.
Iyer, 2019 <i>Boston Type 2 keratoprosthesis- mid term outcomes from a tertiary eye</i>	Analyser les résultats anatomiques et fonctionnels	Retrospective chart review (4)	8/10 patients SJS/Lyell	Type 2 kpro Suivi minimal 6 mois	Les mesures de résultats analysées comprenaient le résultat visuel, la rétention du	L'acuité visuelle postopératoire s'est améliorée pour devenir supérieure à 20/200 dans 7 yeux et supérieure à 20/30 dans 6 yeux, avec une

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie , niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
care centre in India Inde	Is de la kératoprot hèse de Boston de type II dans un centre de soins ophtalmologiques tertiaires en Inde du Sud. tertiaire de l'Inde du Sud.				dispositif et les complications postopératoires. et les complications postopératoires.	survie du dispositif dans 9 yeux au dernier suivi. Un glaucome préexistant a été noté dans 1 œil. Une membrane derrière l'optique a été notée dans 1 œil, un décollement de la rétine dans 1 œil, endophtalmie dans 1 oeil et une fonte stérile nécessitant le remplacement du kpro dans 1 oeil. <u>La kératoprothèse de Boston de type 2 est une option viable pour restaurer la vision chez les patients en phase terminale de maladie oculaire.</u> Bien que la procédure puisse être associée à des complications, à la fois précoces et tardives, nos résultats à moyen terme semblent encourageants.
Yoon, 2019 <i>Effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin combined with intrastromal bevacizumab for corneal neovascularization in Stevens-Johnson syndrome</i> Corée du sud	Étudier l'efficacité de la thérapie photodynamique combinée à l'injection intrastromale de bevacizumab pour le traitement de la néovascularisation cornéenne chez les patients SSJ/TEN	interventional case series (4)	Huit yeux de huit patients atteints de SJS présentant une néovascularisation cornéenne réfractaire à l'instillation de 1% de prednisolone	Thérapie photodynamique et thérapie photodynamique à la vertéporfine (6 mg/m ²) combinée à une injection intrastromale de bévacizumab (2,5 mg/0,1 ml), une dose	La longueur cumulée des vaisseaux sanguins cornéens et la zone de néovascularisation cornéenne ont été mesurées par des photographies du segment antérieures avant et après le traitement.	3 et 6 mois après le traitement, tous les yeux ont montré une régression de la néovascularisation cornéenne. Une régression complète a été obtenue dans cinq yeux (62,5 %) et une régression partielle dans trois yeux (37,5 %).

XI. Tests allergologiques

Tableau 2 : Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiés	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Novack, 2023 <i>Drug patch testing in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis A systematic review</i> États-Unis	Décrire la méthode , rentabilité et les effets secondaires des patch tests (PT) dans les SJS/TEN	Oui	Oui	SJS/TEN qui ont eu des patch tests	Méthodes utilisées pour les PT (délai après le SJS/TEN), véhicule, molécules testées concentration, délai de lecture) , résultats et effets secondaires	58 articles ont été inclus dans la revue 154 molécules différentes ont été testées pour un total de 475 PT. PT réalisés en médiane 3 mois après l'épisode, le plus souvent (68.3%) dans la vaseline diluée à 10 ou 30 % (52.9%), Lecture finale majoritairement à 72-96h00 49 molécules ont donné 104 PT positifs chez 82 patients Taux de sensibilité globale 21.9% (104/475). 83.7% des tests positifs appartiennent à 3 classes thérapeutiques : antiépileptiques 48.1% antibiotiques, 28.8%; et AINS analgésiques, 6.7%. Aucun test positif à l'allopurinol. Les plus fréquents sont : carbamazépine, lamotrigine, oxcarbazépine, phénytoïne, and tétrazépan Tolérance : 3 patients ont eu

						des réactions généralisées durant les tests , dont 1 avec atteinte muqueuse et un décollement cutané , aucun n'a été hospitalisé.
Philipps, 2019 <i>Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions</i> Etats-Unis	Décrire les différentes façon de tester les toxidermies (dont SJS/TEN) dans le monde	Non	Non	Techniques utilisées ; PT, IDR-Prick , tests de provocation (TP)	Divergences et convergences selon les pays pour les différentes techniques utilisées Intérêt : harmoniser les pratiques pour détecter au mieux molécules responsables et allergies croisées, sans risque	Pas de guidelines aux USA pour les tests. IDR-prick : Dilutions et critères de positivité à utiliser non consensuels (surtout établis pour allergie immédiate). Ils sont « considérés » contre-indiqués dans les SJS/TEN PT : peu sensibles TP : contre-indiqués , et cependant bénéfice-risque à discuter au cas par cas dans des situations complexes.

Tableau 3: Etudes et cas cliniques

Auteur, année, pays, Référence	Objectif(s)	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention(s)	Critère de jugement, Intérêt	Résultats et signification
Roux, 2022 <i>Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis:</i>	Décrire les explorations allergologiques (PT, tests intradermiques et provocation) dans les SJS/TEN	Série rétrospective de cas Grade C Niveau 4	113 Patients avec SJS/TEN explorés dans les centres de dermato-	Description des méthodes allergologies dans le différents centres	Valeurs des tests, effets secondaires, harmonisation des techniques, aide à la prise en charge	113 patients issus de 8 centres Techniques ; tests faits à 7.9 mois , tous patients ont eu PT /17 prick tests -IDR / 32 provocations.

<i>A French Experience</i> France			allergologie français			Aucun effet secondaire des tests 22 patients (19.5%) + en PTs, corrélés à (ALDEN) et type de médicaments (les plus fréquemment positifs sont tetrazepam, lamotrigine, cotrimoxazole, ceftriaxone). 2 PT sont + seulement en peau anciennement lésée avec cotrimoxazole 1 IDR douteuse avec médicament cytotoxique 1 réaction peu sévère après provocation (manifestations plutôt de type immédiat, cela est rapporté dans les cas anciens de TPO) Grace à exploration , parmi les 217 molécules suspectes 22 sont prouvées et 53 ont pu être innocentées et reprises.
Van Tendeloo, 2021 <i>Positive patch testing with omeprazole in Stevens-Johnson syndrome: a case report</i> Allemagne	1 er cas rapporté de PT positif à Oméprazole dans un SJS et discuter la littérature	1 cas Grade C Niveau 4	1 patient	Description du cas et de la méthode des PT	PT positif, rareté du rôle des IPP	Oméprazole seul médicament « nouveau », avec délai long (49 jours mais sous corticothérapie et PT positif (+) à 3 concentration : 0.5, 1 et 10 %. Les PT + aux IPP sont rares (1 er cas de SJS attribué à Oméprazole avec PT +)

						Les IPP sont très prescrits et cependant rarement prouvés en cause dans les SJS/TEN (0.60 to 1.27 cas pour 100 000 prescription) → il faut les incriminer si délai compatible et faire des tests.
Gil-Soon, 2021. <i>A case of bortezomib (Velcade)-induced Stevens-Johnson syndrome confirmed by patch test</i> Corée du Sud	1 er cas rapporté de PT positif à bortezomib dans un SJS	1 cas Grade C Niveau 4	1 patient	Description du cas et de la méthode du PT	PT à positif à Bortezomib (B) permettant reprise des autres/proposer une concentration de de PT à B	SJS à 14 jours de traitement multiple sont des pourvoyeurs connus de SJS/TEN bortezomib, melphalan, prednisone, Acyclovir, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, fluconazole, allopurinol. Tous sont testés. B est le seul positif (à 1mg/ml) cependant la photo montre une réaction très faiblement positive et pas de cas de PT à B dans littérature), il semble que tous les autres médicaments sont repris sans rechute (phrase ambiguë).
Perelló, 2022 <i>Severe cutaneous adverse drug reactions: diagnostic approach and genetic</i>	Décrire phenotypes, molécules suspectes et HLA des toxidermies graves	Série rétrospective de cas Grade C Niveau 4	74 patients dont 36 SJS/TEN	Etude rétrospective en population Brésilienne : description des cas, études HLA et des PT	Description de la population , intérêt des PT et du dépistage HLA	Parmi les 36 SJS/TEN qui ont eu PT aucun positif (technique habituelle) malgré des molécules réputées « sensibles » : carbamazépine et phénobarbital. Sensibilité faible

<i>study in a Brazilian case series</i>						des PT dans SJS/TEN, mais ici encore plus que habituellement. Allopurinol toujours négatif.
Brésil						
Thawait, 2023 <i>Saline Vehicle Increases the Ability of Drug Patch Test in Cutaneous Adverse Drug reactions</i>	Améliorer la sensibilité des PT en utilisant différents véhicules	Série rétrospective de cas Grade C Niveau 4	100 toxidermies dont 6 SJS/TEN Il y a des témoins (pas de nombre)	PT avec Vaseline (habituel) et eau (plus rarement fait) et particularité de cette étude l'utilisation du sérum physiologique).	Evaluation globale de la sensibilité et corrélation avec type de toxidermie et molécules	3/ 6 SJS/TEN positifs. 1 test allopurinol positif qu'avec sérum physiologique. Aucun des 3 n'est positif avec vaseline Sérum physiologique et eau sont donc à ajouter et à évaluer comme véhicule pour les PT sans SJS/TEN
Thaïlande						

Bibliographie (par ordre alphabétique) :

Ahouach B, Diaz E, Bertin B, Ben Said B, Combret S, Grandvuillemin A, et al. Epidermal necrolysis after COVID –19 vaccination: An exploratory analysis using World Health Organization VIGIBASE. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023;37(4) : 456-459.

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. Journal of the American Academy of Dermatology. 2022;86(6):1236-45.

Bettuzzi T, Hua C, Diaz E, Colin A, Wolkenstein P, De Prost N, et al. Epidermal necrolysis: characterization of different phenotypes using an unsupervised clustering analysis. Br J Dermatol. 2022;186(6):1037-9.

Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Maison P, Prost N, Wolkenstein P, Lebrun-Vignes B, et al. Biases associated with epidermal necrolysis reporting in pharmacovigilance: An exploratory analysis using World Health Organization Vigibase. Pharmacoepidemiology and Drug. 2022;31(4):434-41.

Bettuzzi T, Ingen-Housz-Oro S, Purtillo CC, Le Cleach L, Maison P, De Prost N, et al. Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: A World Health Organization pharmacovigilance database analysis from 1997-2020. Journal of the American Academy of Dermatology. 2021;85(6):1581-4.

Bettuzzi T, Lalevée S, Badaoui B, Hua C, Wolkenstein P, De Prost N, et al. Novel inflammatory markers and in-hospital mortality in epidermal necrolysis—A monocentric study of 137 patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2023 ;37(3).

Bhullar HK, Aung AK, Graudins L, Ihle J, Gin D, Cleland H, Mei Teh B. Upper airway involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Burns. 2020;46(3):682-686.

Booranapong W, Kosrirukvongs P, Duangsa-Ard S, Kasetsinsombat K, Sa-Ngiamsumtorn K, Wongkajornsilp A. Transplantation of autologous cultivated oral mucosal epithelial sheets for limbal stem cell deficiency at Siriraj Hospital: a case series. *J Med Case Rep*. 2022 4;16(1):298.

Brüggen M -C., Le ST, Walsh S, Toussi A, Prost N, Ranki A, 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(3):616-26.

Cabañas Weisz LM, Miguel Escuredo I, Ayestarán Soto JB, García Gutiérrez JJ. Toxic epidermal necrolysis (TEN): Acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020;73(2):319-327.

Ceylan A, Mergen B, Aydin FO, Avci E, Yildirim Y. Sutureless Amniotic Membrane Transplantation Using Pediatric Nasogastric Tube for Patients With Acute Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Eye Contact Lens*. 2023;49(5):199-203.

Chaby G, Maldini C, Haddad C, Lebrun-Vignes B, Hemery F, Ingen-Housz-Oro S, Gonzalez-Chiappe S, Wolkenstein P, Chosidow O, Mahr A, Fardet L. 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 Mar;182(3):618-624.

Chaby G, Valeyrie-Allanore L, Duong TA, Lebrun-Vignes B, Milpied B, Sassolas B, Tetart F, Wolkenstein P, Chosidow O, Fardet L. Severe cutaneous adverse reactions due to inappropriate medication use. *Br J Dermatol*. 2018;179(2):329-336.

Chahal D, Aleshin M, Turegano M, Chiu M, Worswick S. Vaccine-induced toxic epidermal necrolysis: A case and systematic review. *DOJ*. 2018 ; 24(1).

Chen CB, Hsu TH, Chung-Yee Hui R, Lu CW, Chen WT, Chiang PH, Wang CW, Chuang SS, Yang JY, Yang SY, Chang SY, Hsiao YC, Kao KC, Hu HC, Wu TS, Hsu CW, Hui-Kang Ma D, Chen SY, Tian YC, Cheng CY, Chen CH, Chi MH, Wu MY, Liu RF, Wang CH, Chang YC, Lin JY, Ho HC, Yu-Wei Lin Y, Chang CJ, Lin YJ, Ku CL, Hung SI, Chung WH; Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium. Disseminated intravascular coagulation in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84(6):1782-1791.

Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu J, Kao PH, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies. *CMAR*. 2018; 10:1259-73.

Chen Z, Lao HY, Liang L. Update on the application of amniotic membrane in immune-related ocular surface diseases. *Taiwan J Ophthalmol*. 2021;11(2):132-140.

Chu MT, Chang WC, Pao SC, Hung SI. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions: Molecular Recognition, Genetic Susceptibility, and Immune Mediators. *Biomedicines*. 2023 Jan 10;11(1):177.

Clark AE, Fook-Chong S, Choo K, Oh CC, Yeo YW, Pang SM, et al. Delayed admission to a specialist referral center for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is associated with increased mortality: A retrospective cohort study. *JAAD International*. 2021;4:10-2.

Coromilas AJ, Divito SJ, Phillips EJ, Micheletti RG. Physical and mental health impact of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis and post- hospital discharge care: Identifying practice gaps. *JAAD Int*. 2023 Jan 30;11:88-89.

Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1996-2011.

Gaudin O, Milpied B, Papouin B, Hüe S, Ortonne N, Régnier E, et al. Lupus erythematosus and epidermal necrolysis: a case series of 16 patients. *Br J Dermatol*. 2022;186(2):372-4.

Gendreau S, Amiot A, Le Baleur Y, Charpy C, Wolkenstein P, Chosidow O, Mekontso Dessap A, Ingen-Housz-Oro S, de Prost N. Gastrointestinal involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective case series. *Br J Dermatol*. 2019;180(5):1234-1235.

- Gil-Soon C, Ho Sup L, Hee-Kyoo K. A case of bortezomib (Velcade)- induced Stevens-Johnson syndrome confirmed by patch test. *Asia Pac Allergy*. 2021 Apr;11(2):e17
- Giraud-Kerleroux L, Ingen-Housz-Oro S, De Prost N, Zeghib N, Fiani C, Mongereau M, et al. Store and forward Teledermatology for epidermal necrolysis management: Experience of a French reference centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 ; 00:1-3.
- González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137(10):2092-100.
- Gupta N, Singh G, Bashir H, Sangwan V, Mathur U. Managing chronic inflammation in ocular sequelae of Stevens Johnson Syndrome to restore vision. *Ocul Surf*. 2023;28:40-41.
- Hall LN, Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. The effects of systemic cyclosporine in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis on ocular disease. *Ocul Surf*. 2021;19:128-132.
- Han JJ, Creadore A, Seminario-Vidal L, Micheletti R, Noe MH, Mostaghimi A. Medical management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among North American dermatologists. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(2):429-31.
- Hefez L, Zaghib K, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Allain M, Duong TA, Colin A, Bellivier F, Romano H, de Prost N, Chazelas K, Chosidow O, Wolkenstein P, Ingen-Housz-Oro S. 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(5):1206-1213.
- Hoffman M, Chansky PB, Bashyam AR, Boettler MA, Challa N, Dominguez A, Estupinan B, Gupta R, Hennessy K, Huckell SN, Hylwa-Deufel S, Karikari NA, Keller JJ, Kroshinsky D, Kullberg SA, Lake E, Lee KJ, Martinez E, Michels K, Mostaghimi A, Murphy W, Nutan F, Osler M, Pahalyants V, Patel T, Seminario-Vidal L, Strowd LC, Trinidad J, Vaudreuil A, Voller LM, Micheletti RG. Long-term Physical and Psychological Outcomes of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2021 Jun 1;157(6):712-715.
- Iannetti L, Liberali M, Armentano M, Alisi L, Visioli G, Mastromarino D, Brauner E, Iannetti G. Osteo-odonto-keratoprosthesis According to Strampelli Original Technique: A Retrospective Study With Up to 30 Years of Follow-up. *Am J Ophthalmol*. 2022;242:56-68.
- Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Layese R, Canoui-Poitaine F, Chosidow O, Mekontso-Dessap A, Wolkenstein P, de Prost N. Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis: an observational study of 57 patients. *Br J Dermatol*. 2020;182(4):916-926.
- Ingen-Housz-Oro S, Bettuzzi T, Badaoui B, De Prost N. Outcomes associated with neutropenia and lymphopenia in epidermal necrolysis : a single center retrospective study of 147 patients. *JAMA Dermatol*. 2023 ; 159(3) : 338-340.
- Ingen-Housz-Oro S, Le Floch R, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Welfringer A, et al. Carrying out local care for epidermal necrolysis: survey of practices. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(2).
- Ingen-Housz-Oro S, Milpied B, Badrignans M, Carrera C, Elshot YS, Bensaid B, et al. Severe blistering eruptions induced by immune checkpoint inhibitors: a multicentre international study of 32 cases. *Melanoma Research*. 2022;32(3):205-10.
- Ingen-Housz-Oro S, Schmidt V, Ameri MM, Abe R, Brassard A, Mostaghimi A, et al. Post-acute phase and sequelae management of epidermal necrolysis: an international, multidisciplinary DELPHI-based consensus. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):33.
- Iyer G, Srinivasan B, Agarwal S, Ravindran R, Rishi E, Rishi P, Krishnamoorthy S. Boston Type 2 keratoprosthesis- mid term outcomes from a tertiary eye care centre in India. *Ocul Surf*. 2019;17(1):50-54.
- 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 Skin Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 ; 2022(3).

- Jha AK, Suchismita A, Jha RK, Raj VK. Spectrum of gastrointestinal involvement in Stevens - Johnson syndrome. *World J Gastrointest Endosc.* 2019;11(2):115-123.
- Karakus M, Pantet O, Charrière M, Favre D, Gaide O, Berger MM. Nutritional and metabolic characteristics of critically ill patients admitted for severe toxidermia. *Clin Nutr.* 2023;42(6):859-868.
- Kittipibul T, Puangsrucharern V, Chatsuwan T. Comparison of the ocular microbiome between chronic Stevens-Johnson syndrome patients and healthy subjects. *Sci Rep.* 2020;10(1):4353.
- Koh HK, Chai ZT, Tay HW, Fook-Chong S, Choo KJL, Oh CC, Yeo YW, Koh HY, Pang SM, Lee HY. Risk factors and diagnostic markers of bacteremia in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A cohort study of 176 patients. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(3):686-693.
- 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(12):1294.
- 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.* 1 févr 2021;158(2):160.
- Krajewski A, Maciejewska-Markiewicz D, Jakubczyk K, Markowska M, Strużyna J, Mądry R, et al. Impact of multiple medical interventions on mortality, length of hospital stay and reepithelialization time in Toxic Epidermal Necrolysis, Steven-Johnsons Syndrome, and TEN/SJS Overlap – Metanalysis and metaregression of observational studies. *Burns.* 2022;48(2):263-80.
- Kridin K, Brügggen MC, Chua SL, Bygum A, Walsh S, Nägeli MC, 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(10):1182.
- Lalevée S, Catano J, Ingen-Housz-Oro S, Surenaud M, Tran Van Nhieu J, Schlemmer F, Bendib I, Mekontso-Dessap A, Hue S, de Prost N. Acute lung injury in mechanically ventilated patients with epidermal necrolysis: an exposed- unexposed retrospective cohort study. *Burns Trauma.* 2020 Dec 8;8:tkaa041.
- Lecadet A, Woerther PL, Hua C, Colin A, Gomart C, Decousser JW, Mekontso Dessap A, Wolkenstein P, Chosidow O, de Prost N, Ingen-Housz-Oro S. Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: A retrospective observational cohort study of 98 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(2):342-347.
- Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2017;76(1):106-13.
- Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol.* 2017 Oct;177(4):924-935.
- Lee KCH, Ko JP, Oh CC, Sewa DW. Managing respiratory complications in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Dermatol.* 2022;61:660-666.
- Lian SB, Oh CC, Yeo YW, Lee HY. Spectrum of Nail Sequelae in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol.* 2021;157(1):117-119.
- Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; CELESTE Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part I: Epidemiology and general microbiological characteristics. *Burns.* 2018 Sep;44(6):1551-1560.
- Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; CELESTE Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part II: Specific systemic and local risk factors for the development of infectious complications. *Burns.* 2018 Sep;44(6):1561-1572.
- Maloney NJ, Ravi V, Cheng K, Bach DQ, Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like reactions to checkpoint inhibitors: a systematic review. *Int J Dermatol.* 2020 ;59(6).

Maqsood S, Elsayah K, Dhillon N, Soliman S, Laginaf M, Lodhia V, Lake D, Hamada S, Elalfy M. Management of Persistent Corneal Epithelial Defects with Human Amniotic Membrane-derived Dry Matrix. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:2231-2238.

Marti-Marti I, Morgado-Carrasco D, Carrera C, Alamon-Reig F, Serra-García L, Mascaró JM. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis-like cutaneous lupus erythematosus. A case series with long-term follow-up. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;36(2) : 1-4.

Matsumoto K, Ueta M, Inatomi T, Fukuoka H, Mieno H, Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Kinoshita S, Sotozono C. Topical Betamethasone Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis with Ocular Involvement in the Acute Phase. *Am J Ophthalmol*. 2023 Sep;253:142-151.

Maverakis E, Wang EA, Shinkai K, Mahasirimongkol S, Margolis DJ, Avigan M, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Standard Reporting and Evaluation Guidelines: Results of a National Institutes of Health Working Group. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):587-592.

Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, Stephen S, Aleshin M, Agarwal A, Boggs J, Cardones AR, Chen JK, Cotliar J, Davis MDP, Dominguez A, Fox LP, Gordon S, Hamrick R, Ho B, Hughey LC, Jones LM, Kaffenberger BH, Kindley K, Kroshinsky D, Kwong BY, Miller DD, Mostaghimi A, Musiek A, Ortega-Loayza AG, Patel R, Posligua A, Rani M, Saluja S, Sharon VR, Shinkai K, John JS, Strickland N, Summers EM, Sun N, Wanat KA, Wetter DA, Worswick S, Yang C, Margolis DJ, Gelfand JM, Rosenbach M. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J Invest Dermatol*. 2018 Nov;138(11):2315-2321.

Mimouni M, Cole E, Kim SJ, Schiff J, Cardella C, Tinckam KJ, Slomovic AR, Chan CC. Outcomes of keratolimbal allograft from ABO compatible donors for severe bilateral limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf*. 2023;27:48-53.

Mimouni M, Trinh T, Sorkin N, Cohen E, Santaella G, Rootman DS, Slomovic AR, Chan CC. Sutureless dehydrated amniotic membrane for persistent epithelial defects. *Eur J Ophthalmol*. 2021 Apr 22;11206721211011354.

Monnet P, Rodriguez C, Gaudin O, Cirotteau P, Papouin B, Dereure O, et al. Towards a better understanding of adult idiopathic epidermal necrolysis: a retrospective study of 19 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021 ; 35 : 1569-1576

Nizamoglu M, Ward JA, Frew Q, Gerrish H, Martin N, Shaw A, et al. Improving mortality outcomes of Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: A regional burns centre experience. *Burns*. 2018;44(3):603-11.

Noe MH, Micheletti RG, Mostaghimi A. Timing of mucocutaneous symptoms and medication discontinuation in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *JAAD*. 2019;81(6):1410-2.

Noe MH, Mostaghimi A, Rosenbach M, Shinkai K, Micheletti RG. Selective Use of Cyclosporine for Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis May Exclude Patients with Poor Prognostic Factors. *Journal of Investigative Dermatology*. 2018;138(9):2068-72.

Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):448.

Norman G, Christie J, Liu Z, Westby MJ, Jefferies JM, Hudson T, Edwards J, Mohapatra DP, Hassan IA, Dumville JC. Antiseptics for burns. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Jul 12;7(7):CD011821.

Novack DE, Braskett M, Scott D Worswick SD, Adler BL . Drug patch testing in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023; 130(5): 628-36

Osaki TH, Sant'Anna AE, Osaki MH, Kikkawa DO, Yabumoto C, Yang P, Korn BS. Management of Severe Cicatricial Entropion With Labial Mucous Membrane Graft in Cicatricial Ocular Surface Disorders. *J Craniofac Surg*. 2018;29(6):1531-1534.

Oto B, Orosco RI, Panter E, Velamuri R, Kar AR, Caffrey J. Prone Positioning of the Burn Patient With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Review of the Evidence and Practical Considerations. *J Burn Care Res*. 2018;39(3):471-475.

- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(2):278-83.
- Perelló MI, de Maria Castro A, Nogueira Arraes AC, Conte S, Lacerda Pedrazzi D, Andrade Coelho Dias G, Morette Hanhoerster L, Porto LC, Chigres Kuschnir F, Costa E. Severe cutaneous adverse drug reactions: diagnostic approach and genetic study in a Brazilian case series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2022 Sep;54(5):207-217.
- Perwitasari DA, Febriana SA, Tristiana RS. Quality of Life of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom (DRESS) and Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and/or Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) Patients. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:329-335.
- Phan K, Oh LJ, Issler-Fisher A, Rao A, Wong EH, Maitz P. Ventilatory support in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat*. 2022;33(1):525-530.
- Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, Lehloenya R, Mockenhaupt M, Peter J, Pirmohamed M, Roujeau JC, Shear NH, Tanno LK, Trubiano J, Valluzzi R, Barbaud A. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019 Jan;143(1):66-73.
- Pushker N, Gorimanipalli B, Sharma N, Kashyap S, Bajaj MS. Mucous membrane grafting (fibrin glue vs. suture) for lid margin pathologies in Stevens-Johnson syndrome: randomized comparative study. *Eye (Lond)*. 2021;35(7):1985-1992.
- Reschke R, Mockenhaupt M, Simon J, Ziemer M. Severe bullous skin eruptions on checkpoint inhibitor therapy – in most cases severe bullous lichenoid drug eruptions. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2019;17(9):942-8.
- Rodríguez-Martín S, Martín-Merino E, Lerma V, Rodríguez-Miguel A, González O, González-Herrada C, Ramírez E, Bellón T, de Abajo FJ. Incidence of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis among new users of different individual drugs in a European population: a case-population study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):237-246.
- Roux C, Ben Sai B, Milpied B, Bernier C, MDC,d,f, Staumont-Sallé D, , Dezoteux F, Soria A, Barbaud A, Valeyrie-Allanore L, Tétart F, Bellon N. Lebrun-Vignes B, Gwendeline Gener G, MDa, Paul M, Ingen-Housz-Or So, Assier H. Skin Testing and Drug Provocation Tests in Epidermal Necrolysis: A French Experience. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2022 Dec;10(12):3252-61
- Saini C, Chen TC, Young LH, Vavvas DG, Vangel M, Papaliodis GN, Mukai S, Turalba AV, Rhee DJ, Wu DM, Elliott D, Miller JB, Song BJ, Shen LQ, Pasquale LR, Chodosh J. Restoration of Vision in Severe, Cicatricial, Ocular Surface Disease With the Boston Keratoprosthesis Type II. *Am J Ophthalmol*. 2022;243:42-54.
- Sant'Anna AEBPP, Sant'Anna ÉBPP, Osaki TH, Pereira Gomes JÁ. A new option for treatment of severe cicatricial entropion in patients with Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf*. 2021;22:80-82.
- Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(6):1553-67.
- Shanbhag SS, Chodosh J, Saeed HN. Sutureless amniotic membrane transplantation with cyanoacrylate glue for acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf*. 2019;17(3):560-564.
- Shanbhag SS, Hall L, Chodosh J, Saeed HN. Long-term outcomes of amniotic membrane treatment in acute Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Ocul Surf*. 2020;18(3):517-522.
- Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:331-341.
- Shanbhag SS, Rashad R, Chodosh J, Saeed HN. Long-Term Effect of a Treatment Protocol for Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:331-341.

- Shanbhag SS, Singh S, Koshy PG, Donthineni PR, Basu S. A beginner's guide to mucous membrane grafting for lid margin keratinization: Review of indications, surgical technique and clinical outcomes. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(4):794-805.
- Shanbhag SS, Tahboub MA, Chodosh J, Saeed HN. Visual function and quality of life in patients with Stevens-Johnson syndrome who received acute protocol-based ocular care. *Front Toxicol.* 2022;4:992696.
- Shimazaki J, Satake Y, Higa K, Yamaguchi T, Noma H, Tsubota K. Long-term outcomes of cultivated cell sheet transplantation for treating total limbal stem cell deficiency. *Ocul Surf.* 2020;18(4):663-671.
- Shree N, Das S, Arya D, Srivastava A, Singh A, Sangwan V. Single-Stage Surgical Correction of Eyelid Sequelae Along With Lid Margin Mucous Membrane Grafting in Stevens-Johnson Syndrome and Other Cicatricial Ocular Surface Diseases. *Cornea.* 2023;42(4):404-411.
- Singh S, Basu S. 5-Fluorouracil as a targeted lacrimal gland therapy for chronic Stevens-Johnson syndrome: A pilot study. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1626-1629.
- Singh S, Narang P, Mittal V. Labial mucosa grafting for lid margin, anterior lamellar, and posterior lamellar correction in recurrent cicatricial entropion. *Orbit.* 2021 Aug;40(4):301-305.
- Sunaga Y, Hama N, Ochiai H, Kokaze A, Lee ES, Watanabe H, Kurosawa M, Azukizawa H, Asada H, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Aihara M, Mizukawa Y, Ohyama M, Abe R, Hashizume H, Nakajima S, Nomura T, Kabashima K, Tohyama M, Takahashi H, Mieno H, Ueta M, Sotozono C, Niihara H, Morita E, Sueki H. Risk factors for sepsis and effects of pretreatment with systemic steroid therapy for underlying condition in SJS/TEN patients: Results of a nationwide cross-sectional survey in 489 Japanese patients. *J Dermatol Sci.* 2022;107(2):75-81.
- Susiyanti M, Kurnia DA, Fasha I, Irawati Y, Rachmadi L, Liem IK, Artini W. Treatment of Severe Dry Eye in Stevens-Johnson Syndrome with Umbilical Cord Serum Eye Drops. *Clin Ophthalmol.* 2022;16:4089-4095.
- Szigiato AA, Bostan C, Nayman T, Harissi-Dagher M. Long-term visual outcomes of the Boston type I keratoprosthesis in Canada. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(11):1601-1607.
- Tasker F, Fleming H, McNeill G, Creamer D, Walsh S. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: Delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin Exp Dermatol.* 2019; 44(8) : 844-60.
- Thaiwat S, Prompongsa S. Saline Vehicle Increases the Ability of Drug Patch Test in Cutaneous Adverse Drug reactions. *Dermatology.* 2023;239(2):241-247.
- Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Benaïm D, Daien V, Gabison E, Saunier V, Béal L, Touboul D, Brémond-Gignac D, Robert M, Vasseur R, Royer G, Dereure O, Milpied B, Bernier C, Welfringer-Morin A, Bodemer C, Cordel N, Tauber M, Burillon C, Servant M, Couret C, Vabres B, Tétart F, Cassagne M, Kuoch MA, Muraine M, Delcampe A, Gueudry J. Ocular sequelae of epidermal necrolysis: French national audit of practices, literature review and proposed management. *Orphanet J Rare Dis.* 2023;18(1):51.
- Thorel D, Ingen-Housz-Oro S, Royer G, Delcampe A, Bellon N, Bodemer C, Welfringer-Morin A, Brémond-Gignac D, Robert MP, Tauber M, Malecaze F, Dereure O, Daien V, Colin A, Bernier C, Couret C, Vabres B, Tétart F, Milpied B, Cornut T, Ben Said B, Burillon C, Cordel N, Béal L, de Prost N, Wolkenstein P, Muraine M, Gueudry J. Management of ocular involvement in the acute phase of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: french national audit of practices, literature review, and consensus agreement. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15(1):259.
- Tian CC, Ai XC, Ma JC, Hu FQ, Liu XT, Luo YJ, et al. Etanercept treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2022;129(3):360-365.e1.
- Tocco-Tussardi I, Huss F, Presman B. Microbiological findings and antibacterial therapy in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis patients from a Swedish Burn Center. *J Cutan Pathol.* 2017;44(5):420-432.
- Traikia C, Hua C, Le Cleach L, Prost N, Hemery F, Bettuzzi T, et al. Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel study, France, 2012–2016. *Br J Dermatol.* 2020;182(4):900-6.

- 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. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(2):390-7.
- Van Tendeloo E, Gutermuth J, Grosber M. Positive patch testing with omeprazole in Stevens-Johnson syndrome: a case report. *JEADV* 2021, 35, e1–e9
- Venugopal R, Nagpal R, Mohanty S, Sen S, Kashyap S, Agarwal T, Maharana PK, Vajpayee RB, Sharma N. Outcomes of Cultivated Oral Mucosal Epithelial Transplantation in Eyes With Chronic Stevens-Johnson Syndrome Sequelae. *Am J Ophthalmol*. 2021;222:82-91.
- 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. *Journal of Clinical Investigation*. 2018;128(3):985-96.
- Wang L, He X, Wang Q, Wu T, Liu A, Huang Y. Long-term outcomes of the MICO keratoprosthesis surgery. *Ocul Surf*. 2021;21:178-185.
- Wang LL, Noe MH, Micheletti RG. Prevalence of Leukopenia and Associated Outcomes in Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158(10):1212-3.
- Wang Q, Lan Y, Qi B, Yin L, Zhang L, Liu W. Neutrophil : lymphocyte ratio is associated with disease severity and mortality in patients with Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2021; 48(9):1394-400.
- Wang Y, Rao R, Jacobs DS, Saeed HN. Prosthetic Replacement of the Ocular Surface Ecosystem Treatment for Ocular Surface Disease in Pediatric Patients With Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Ophthalmol*. 2019;201:1-8.
- Wasuwanich P, So JM, Chakralla TS, Chen J, Motaparathi K. Epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States and factors predictive of outcome. *JAAD Int*. 2023;13:17-25.
- White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, Chodosh J, Cibotti R, Davis R, Denny JC, Dodiuk-Gad RP, Ergen EN, Goldman JL, Holmes JH 4th, Hung SI, Lacouture ME, Lehloenyia RJ, Mallal S, Manolio TA, Micheletti RG, Mitchell CM, Mockenhaupt M, Ostrov DA, Pavlos R, Pirmohamed M, Pope E, Redwood A, Rosenbach M, Rosenblum MD, Roujeau JC, Saavedra AP, Saeed HN, Struwing JP, Sueki H, Sukasem C, Sung C, Trubiano JA, Weintraub J, Wheatley LM, Williams KB, Worley B, Chung WH, Shear NH, Phillips EJ. SJS/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):38-69.
- Wong CY, Colven RM, Gibran NS, Stewart BT, Pham TN, Arbabi S, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a Telemedicine Triage Initiative for Patients With Suspected Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol*. 2021;157(1):114-115.
- Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor Necrosis Factor α Inhibitors in the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis. *Cutis*. 2018. 101(1): 15-21.
- Yang Y, Fung SSM, Chew H, Mireskandari K, Ali A. Amniotic membrane transplantation for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: the Toronto experience. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(9):1238-1243.
- Yin J, Jacobs DS. Long-term outcome of using Prosthetic Replacement of Ocular Surface Ecosystem (PROSE) as a drug delivery system for bevacizumab in the treatment of corneal neovascularization. *Ocul Surf*. 2019;17(1):134-141.
- Yoon HJ, Kim MK, Seo KY, Ueta M, Yoon KC. Effectiveness of photodynamic therapy with verteporfin combined with intrastromal bevacizumab for corneal neovascularization in Stevens-Johnson syndrome. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):55-62.
- Yoshikawa Y, Ueta M, Kinoshita S, Kida T, Sotozono C. Long-Term Benefits of Tear Exchangeable Limbal-Rigid Contact Lens Wear Therapy in Stevens-Johnson Syndrome Cases. *Eye Contact Lens*. 2023;49(6):247-253.

Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020;31(1):66-73.

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.