



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

**Prise en charge des nécrolyses épidermiques toxiques,
épidermolyses aiguës staphylococciques et érythèmes
polymorphes majeurs pédiatriques : étude rétrospective descriptive
au sein du CHU de Lille sur 10 ans**

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2021 à 18h00
au Pôle Formation
Par Stéphane KANDEMIR

JURY

Président :

Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Stéphane LETEURTRE

Monsieur le Docteur Benoît CATTEAU

Monsieur le Docteur Sébastien BUCHE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

<i>Table des illustrations</i>	3
<i>Liste des Abréviations</i>	5
<i>Résumé</i>	7
<i>Introduction</i>	8
1) <i>Épidémiologie dermatologique aux urgences pédiatriques</i>	8
2) <i>Dermatoses bulleuses en pédiatrie</i>	10
3) <i>Le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell</i>	12
4) <i>L'érythème polymorphe majeur</i>	22
5) <i>L'émergence d'une nouvelle entité : la MIRM</i>	28
6) <i>L'épidermolyse aiguë staphylococcique</i>	31
7) <i>Rationnel et objectif de l'étude</i>	36
<i>Matériels et méthodes</i>	37
1) <i>Concept de l'étude</i>	37
2) <i>Recueil de données</i>	37
3) <i>Nature des données recueillies</i>	38
4) <i>Analyses statistiques</i>	40
<i>Résultats</i>	41
1) <i>Caractéristiques démographiques</i>	41
2) <i>Caractéristiques cliniques</i>	51
3) <i>Caractéristiques paracliniques</i>	55
4) <i>Traitements</i>	59
5) <i>Évolution</i>	62
6) <i>Étude en sous-groupe visant à comparer les EPM induits ou non par M.Pneumoniae</i>	63
<i>Discussion</i>	66
<i>Conclusion</i>	74
<i>Annexes</i>	75
<i>Annexe 1 : Questionnaire de suivi</i>	75
<i>Références bibliographiques</i>	77

Table des illustrations

Figure 1: Nombre de passages et motifs de recours aux urgences pédiatriques en 2013 (DREES, 2013)	9
Figure 2 : Anatomie de l'épiderme et du derme	11
Figure 3: Syndrome de Stevens Johnson, syndrome de chevauchement et syndrome de Lyell selon l'étendue du décollement épidermique (Harr et al. 2010)	13
Figure 4 : Décollement cutané dans le cadre d'un syndrome de Lyell. CHU de Lille	14
Figure 5 : Atteinte buccale d'un syndrome de Stevens-Johnson. CHU de Lille	15
Figure 6: Score de sévérité de la nécrolyse épidermique toxique (Saskia et al. 2018)	16
Figure 7: Algorithme ALDEN (Sassolas et al. 2010)	17
Figure 8: Facteurs de susceptibilité génétique et syndrome de Stevens Johnson et Lyell (Dodiuk-Gad et al. 2015)	18
Figure 9: Aspect typique d'une histologie de nécrolyse épidermique avec phase d'état en A et phase de décollement en B (Lalevée et al. 2020)	19
Figure 10: Mécanismes immunologiques impliqués dans la nécrolyse épidermique Lalevée et al. 2020	20
Figure 11: Complications chronique potentielles des NE (Ramien et al. 2020)	22
Figure 12: Différence entre les NE adultes et pédiatriques (McPherson et al. 2018)	22
Figure 13 : Lésions en cocarde dans le cadre d'un érythème polymorphe. CHU de Lille	23
Figure 14 : Atteinte buccale d'un enfant atteint d'érythème polymorphe majeur. CHU de Lille	24
Figure 15: Différence entre EP et SSJ (Ingen-Housz-Oro, 2021)	25
Figure 16: Nécrose kératinocytaire extensive en périphérie d'une bulle d'érythème polymorphe majeur (Amode et al. 2018)	27
Figure 17: Critères diagnostiques des cas de MIRM (Canavan et al. 2015)	29
Figure 18: Caractéristiques démographiques et cliniques des EP induits ou non par <i>M.Pneumoniae</i> (Amode et al. 2018)	30
Figure 19: A. Biopsie d'un EP à <i>M.Pneumoniae</i> avec décollement épidermique et nécrose sur toute l'épaisseur avec apoptose kératinocytaire B. Biopsie d'un EP non <i>M.Pneumoniae</i> avec vacuolisation de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et interstitiel (Amode et al. 2018)	30
Figure 20: Caractéristiques des MIRM et des CIRM (Mayor-Ibarguren et al. 2017)	31
Figure 21 : Décollement cutané superficiel d'une épidermolyse aiguë staphylococcique. CHU de Lille	32
Figure 22 : Atteinte péri orificielle avec épargne des muqueuses dans une EAS. CHU de Lille	33
Figure 23: Destruction de la desmogléine 1 à l'origine du clivage épidermique superficiel (lecturio.com)	34
Figure 24: Anatomopathologie d'une EAS : clivage intra-épidermique dans la couche granuleuse avec une légère inflammation du derme (Handler et al. 2014)	35
Figure 25: Principales différences entre les EAS pédiatriques et adultes (Handler et al. 2014)	36
Figure 26: valeurs de référence des leucocytes, neutrophiles, lymphocytes et plaquettes (109/L) chez l'enfant (Swaanenburg et al. 1987)	39
Figure 27 : Diagramme de flux	41
Figure 28 : Répartition des sexes selon la pathologie	44
Figure 29 : Age au diagnostic	45
Figure 30 : Age au diagnostic des EPM	45
Figure 31 : Age au diagnostic des NE	46
Figure 32 : Proportion de NE qui prennent des médicaments	48
Figure 33 : Délai entre symptomatologie et hospitalisation	49

<i>Figure 34 : Lieu de prise en charge des patients</i>	50
<i>Figure 35 : Durée médiane d'hospitalisation</i>	51
<i>Figure 36 : Présentation clinique</i>	52
<i>Figure 37 : Nombre médian de muqueuses atteintes</i>	53
<i>Figure 38 : Détail des muqueuses atteintes</i>	54
<i>Figure 39 : Porte d'entrée des EAS</i>	55
<i>Figure 40 : Perturbation du bilan biologique</i>	56
<i>Figure 41 : Statut viral au cours des érythèmes polymorphes majeurs</i>	57
<i>Figure 42 : Statut viral au cours des nécrolyses épidermiques</i>	58
<i>Figure 43 : Radiographie de thorax parmi les érythèmes polymorphes majeurs</i>	58
<i>Figure 44 : Prise en charge des érythèmes polymorphes majeurs</i>	60
<i>Figure 45 : Prise en charge des nécrolyses épidermiques</i>	61
<i>Figure 46 : Prise en charge des épidermolyses aiguës staphylococciques</i>	62

Liste des Abréviations

ADN	Acide Désorybonucléique
AINS	Anti Inflammatoires non stéroïdiens
ALAT	Alanine Aminotransférases
ALDEN	ALgorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis
ASAP	Acute Syndrome of Apoptotic Pan-epidermolysis
ASAT	Aspartate Aminotransférases
<i>C.pneumoniae</i>	<i>Chlamydia Pneumoniae</i>
CHU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CIRM	<i>Chlamydia Pneumoniae</i> induced rash and mucositis
CMV	Cyto Megalo Virus
CRP	C Reactive Protein
DIM	Département d'Information Médicale
DREES	Direction de la Recherche des Études de l'Évaluation et des Statistiques
EAS	Épidermolyse aiguë staphylococcique
EBV	Epstein Barr Virus
EP	Érythème Polymorphe
EPM	Érythème Polymorphe Majeur
EIQ	Espace Inter Quartile
ETA	Exfoliatine A
ETB	Exfoliatine B
FasL	Fas ligand
HHV	Human Herpes Virus
HLA	Human Leukocyte Antigen
HSV	Herpes Simplex Virus
IC	Intervalle de Confiance
IDR	Intra Dermo Reaction
IGIV	Immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse
IS	Traitement immunosuppresseur
IV	Voie intraveineuse
<i>M.Pneumoniae</i>	<i>Mycoplasme Pneumoniae</i>
MIRM	<i>Mycoplasma Pneumoniae</i> induced rash and mucositis
NE	Nécrolyse Épidermique
NET	Nécrolyse Épidermique Toxique
NK	Natural Killer
NPDC	Nord-Pas-De-Calais
PCR	Polymerase Chain Reaction
RIPK 3	Receptor Interacting Kinase 3
RIIRM	Respiratory Infection induced rash and mucositis
<i>S.Aureus</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>
SA	Semaines d'Aménorrhées
SCORTEN	Severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis
SSJ	Syndrome de Stevens Johnson
SL	Syndrome de Lyell
SSSS	Scalded Staphylococcal Skin Syndrome
TPO	Test de Provocation Oral

TNF-TRAIL	Tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand
UP	Urgences Pédiatriques
VHB	Virus de l'Hépatite B
VHC	Virus de l'Hépatite C
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine
VZV	Varicelle Zona Virus

Résumé

Introduction : Les nécrolyses épidermiques (NE) comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL), l'érythème polymorphe majeur (EPM) et l'épidermolyse aiguë staphylococcique (EAS) sont les 3 principales dermatoses bulleuses aiguës pédiatriques. Elles comportent des similarités mais leur prise en charge et leur pronostic diffèrent significativement. La problématique réside dans leur identification la plus précoce possible. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques d'une série dans le Nord Pas-De-Calais.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, menée de 2010 à 2020, sur une population pédiatrique, présentant un diagnostic clinique d'EPM, de NE ou d'EAS, afin de recueillir les caractéristiques démographiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et d'évolution.

Résultats : On identifiait 40 patients, dont 48% (n=19/40) d'EPM, 22% (n=9/40) de NE et 30% (n=12/40) d'EAS pour lesquels un avis dermatologique a systématiquement été demandé. L'âge médian d'apparition était de 4,5 ans, plus précoce pour les EAS plus tardif pour les EPM. Dans 22% (n=2/9) des NE, l'étiologie n'était pas médicamenteuse. Le délai médian entre l'apparition de la symptomatologie et l'hospitalisation était de 5 jours. Presqu'un enfant sur deux avait sollicité l'avis d'un médecin libéral ; un seul avait orienté l'enfant aux urgences pédiatriques. Près de la moitié des enfants (45%, n=18/40) avaient été hospitalisés en réanimation. La durée médiane totale d'hospitalisation était de 7 jours, plus courte dans les EAS. La biopsie cutanée permettait la confirmation diagnostique systématiquement (n=12/12 dont 8 NE et 4 EAS). Le profil sérologique n'était pas réalisé de manière systématique dans les EPM et les NE mais était en faveur d'une infection récente par *Mycoplasma Pneumoniae* et *Herpès Simplex Virus (HSV)* dans respectivement 61% (n=11/19) et 18% (n=3/19) des EPM sans permettre pour autant une adaptation thérapeutique. La majorité des NE (n=6/7, 86%) ont présenté des séquelles notamment cutanées et oculaires ce qui justifie d'un suivi pluridisciplinaire pour cette pathologie. On dénombrait 2 décès dans les NE. Une nouvelle entité a émergé ces dernières années : la *Mycoplasma Pneumoniae* Induced Rash and Mucositis (MIRM) qu'il va être important de différencier des EPM car présentant des séquelles plus fréquemment.

Conclusion : Nous rapportons une série descriptive d'EPM, de NE et d'EAS pédiatriques. La biopsie était dans cette série un élément important dans la démarche diagnostique mais avec un délai de résultat incompatible avec une prise de décision rapide. L'intérêt de l'expertise dermatologique apparaît comme nécessaire devant tout décollement cutané pédiatrique.

Introduction

1) Épidémiologie dermatologique aux urgences pédiatriques

Au 1^{er} janvier 2020, l'INSEE rapportait une population de 12 208 955 enfants de moins de 15 ans en France soit 18,8% de la population générale, un chiffre qui ne cesse d'augmenter (11 479 457 soit 17,7% au 1^{er} janvier 2019).

Le nombre de passage aux urgences pédiatriques (UP) a augmenté chaque année jusqu'en 2020 avec une augmentation moyenne des admissions de 3 à 5% par an (1,2). Les enfants de moins de 15 ans représentent 27% de l'ensemble des passages aux urgences d'après la dernière enquête nationale sur les structures d'urgences hospitalières de la Direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (DREES) en 2013 (3).

Cependant, d'après la société française de médecine d'urgence, le nombre de structures d'UP a chuté de plus de 26% entre 2010 et 2019 passant de 115 à 85 (4). L'Île-de-France et les Hauts-de-France représentent les deux régions qui concentrent le plus d'établissements avec un grand nombre de passages, avec respectivement 55 et 42% de structures enregistrant plus de 40.000 passages en 2019 (4).

Dans l'étude de la DREES, les recours motivés les plus fréquents pour les enfants de moins de 15 ans aux UP sont la traumatologie avec 46% des motifs, puis la gastro entérologie avec 12%, les motifs généraux et divers qui recouvrent principalement la fièvre représentent 10% des recours, puis les motifs dermatologies et respiratoires correspondant respectivement à 6% et enfin les motifs cardiologiques ou neurologiques qui représentent 4% des recours aux UP (3).

Modalités d'arrivée, prises en charge, modalités de sortie et durée de passage aux urgences par tranche d'âge								
	15-74 ans	6 mois à 14 ans	Moins de 6 mois	Plus de 6 mois à moins de 2 ans	2 à 4 ans	5 à 9 ans	10 à 14 ans	Moins de 15 ans
Nombre de passages dans l'enquête	31 009	12 774	886	1 990	2 869	3 469	4 446	13 661
En % du nombre de passages le 11 juin 2013	61	25	2	4	6	7	9	27
Enregistrement								
8 à 17 heures	55	50	51	44	45	50	56	50
17 à 21 heures	23	32	23	30	33	33	32	32
21 à 24 heures	12	12	16	15	14	12	9	12
0 à 8 heures	10	6	10	11	9	5	3	6
Moyens de transport								
Propres moyens	52	80	85	85	85	81	74	81
Véhicule d'un tiers	22	11	7	9	9	11	14	11
Pompiers ou SMUR	15	6	4	4	4	6	9	6
Taxi ambulance	10	2	3	2	2	2	3	2
Motifs de recours								
Traumatologie	35	49	9	23	36	54	65	46
Gastroentérologie	11	12	16	13	13	12	10	12
Général et divers ¹	5	10	14	23	15	8	4	11
dont fièvre	1	8	11	21	13	5	1	8
Respiratoire	3	6	15	13	8	4	2	6
Dermatologie	6	6	9	10	8	6	3	6
ORL	3	4	5	5	8	5	2	4
Pédiatrie	0	1	26	5	1	0	0	3
Cardio-vasculaire neurologie	16	4	4	2	4	4	6	4
Autres	21	7	5	8	10	9	9	7
Démarche entreprise²	35	35	47	40	34	31	28	33
dont auprès d'un médecin ³	26	26	38	32	27	25	21	26
Délai entre l'enregistrement et :								
l'évaluation, supérieur ou égal à 30 min	11	11	8	9	10	11	11	11
la prise en charge, supérieur ou égal à 60 min	28	27	20	25	27	28	27	27
Contenu de la prise en charge								
Imagerie conventionnelle	36	37	12	15	22	37	56	35
Analyses biologiques	37	14	24	16	15	12	13	14
Autre acte diagnostique, type ECG...	29	7	10	6	8	7	8	7
Aucun des 3 examens complémentaires	34	49	63	69	62	49	31	50
Actes de soins	41	40	20	27	36	43	46	39
AVIS spécialisé	21	13	17	13	13	13	14	14
UHCD	8	3	6	3	3	2	2	3
Modalités de sortie								
Retour à domicile	79	89	74	85	88	90	91	88
Hospitalisation	17	9	25	13	10	8	8	10
dont en médecine	8							
dont en chirurgie	5							
dont en autre service ⁴	4	1	2	0	0	1	1	1
Autre mode de sortie ⁵	4	2	2	2	2	2	1	2
Délai entre l'enregistrement et :								
la décision d'hospitalisation, inférieur à 1 heure	16	30	42	33	29	30	29	32
Durée de passage de 3 heures ou plus								
Si retour domicile	34	17	17	16	16	17	17	17
Si hospitalisation	72	42	35	40	43	42	44	41

SMUR : service médical d'urgence et de réanimation ; ORL : otorhinolaryngologie ; ECG : électrocardiogramme ; UHCD : unité d'hospitalisation de courte durée.

1. La rubrique « général et divers » comprend les motifs suivants : fièvre, problème d'altération de l'état général, fatigue, sutures, pansements, etc.

2. Concernant la santé, dans les 24 heures précédant le recours aux urgences.

3. Médecin traitant ou autre médecin (médecin de garde, SOS médecin).

4. En soins intensifs ou réanimation, bloc opératoire, psychiatrie, retour en soins de suite et de réadaptation (SSR) et en soins de longue durée (SLD), obstétrique.

5. Retour en institution, décès, sorti contre avis médical, maison médicale de garde, parti sans attendre.

Lecture • Le 11 juin 2013, l'enregistrement administratif a été réalisé entre 17 heures et 21 heures pour 23 % des patients âgés de 15 à 74 ans et 32 % des enfants âgés de moins de 15 ans.

Champ • Patients âgés de moins de 75 ans.

Source • DREES, enquête nationale sur les structures des urgences hospitalières, juin 2013.

Figure 1: Nombre de passages et motifs de recours aux urgences pédiatriques en 2013 (DREES, 2013)

Les motifs de recours dermatologiques aux UP représentent 4 à 40% des venues selon les études (5–7). Les chiffres les plus élevés seraient liés à l'inclusion des pathologies traumatiques (brûlures, plaies suturables) ; lorsque ces dernières sont exclues, le taux varie de 4 à 20% (7).

Une première étude prospective réalisée au CHU d'Amiens sur l'année 2013 par Lombart et al. a retrouvé 5% de motif dermatologique aux UP (8). Plus du tiers (36%) des patients avaient moins de 2 ans et plus de la moitié (58%) moins de 4 ans (8). Les dermatoses d'origine infectieuse représentaient 57% de l'ensemble des consultations dont la moitié étaient virales, suivies par l'urticaire, la varicelle, la gale et la dermatite atopique (8). Le diagnostic principal du dermatologue différait de celui du pédiatre dans 55% des cas (8).

Une seconde étude descriptive rétrospective menée à l'hôpital Saint Vincent de Paul à Lille en 2018 par Chambre et al. a retrouvé 3,1% de motif dermatologique aux UP (9). L'âge médian de 3,6 ans était similaire à l'étude précédente ; les dermatoses infectieuses représentaient 66,9% des cas et les dermatologues étaient sollicités dans seulement 5,5% des cas (9).

Enfin selon l'étude suisse de Landolt et al. les pédiatres aux UP ont besoin de l'avis d'un dermatologue dans 25% des cas notamment pour une confirmation diagnostique et dans 16% cas leurs avis est essentiel à la prise en charge (10).

2) Dermatoses bulleuses en pédiatrie

Une bulle consiste en l'accumulation d'un liquide (sérosité ou exsudat lymphatique) au sein des structures cutanées. On parle de bulle jonctionnelle, ou de bulle sous-épidermique lorsque le mécanisme de formation de la bulle implique un défaut primaire ou secondaire des systèmes de cohésion entre l'épiderme et le derme (11).

L'adhérence entre l'épiderme et le derme est sous la dépendance de la membrane basale épidermique, structure complexe composée de différents collagènes, de protéoglycanes, de glycoprotéines et de protéines. Les différents composants de la membrane basale sont principalement produits par les kératinocytes. En microscopie électronique, on sépare schématiquement la membrane basale épidermique en *lamina lucida* (partie superficielle, claire) et *lamina densa* (partie profonde, électron-dense) (11).

On peut distinguer au moins trois groupes de dermatoses bulleuses selon le niveau précis de clivage au sein de cette zone de jonction dermo-épidermique (11) :

- Les bulles intrabasales : clivage par atteinte des constituants des kératinocytes basaux (le pôle inférieur des kératinocytes peut rester attaché au plancher de la bulle)
- Les bulles jonctionnelles vraies : clivage dans la *lamina lucida*
- Les bulles dystrophiques, ou sous-épidermiques vraies : clivage sous la *lamina densa*.

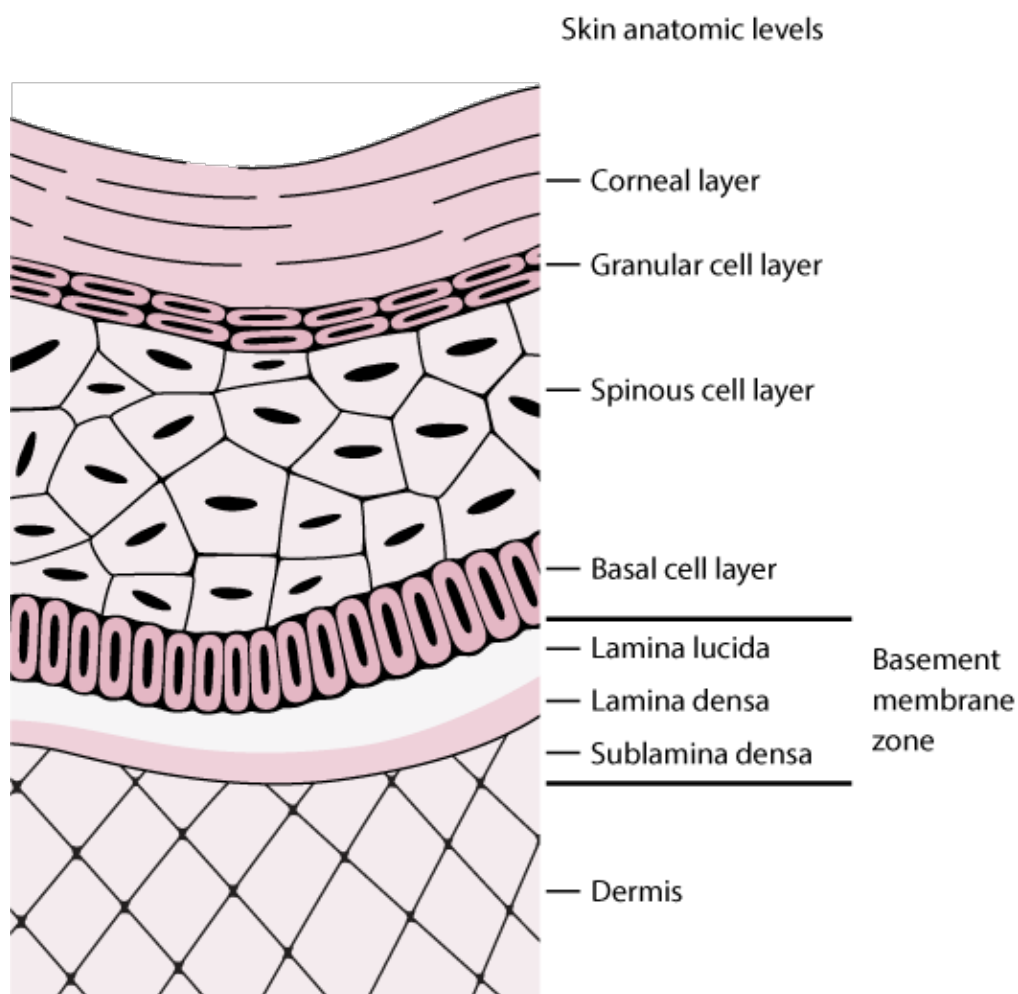


Figure 2 : Anatomie de l'épiderme et du derme

Les maladies bulleuses ne sont pas fréquentes chez l'enfant, cependant leurs présentations cliniques et les possibilités thérapeutiques sont essentiels car ces affections ont une morbidité importante et peuvent altérer la qualité de vie à long terme.

Parce qu'elles sont rares, l'état actuel des connaissances provient principalement de série de cas avec une pauvreté en termes de recommandation (12).

Voici une liste non exhaustive des pathologies bulleuses rencontrées en pédiatrie (11–13) :

- Le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell ;
- L'érythème polymorphe majeur ;
- L'épidermolyse aiguë staphylococcique ;
- La dermatose bulleuse à IgA linéaire ;
- La maladie du greffon contre l'hôte bulleuse ;
- Le lupus érythémateux bulleux ;
- La pemphigoïde bulleuse ;
- L'épidermolyse bulleuse acquise ;
- La maladie de Behçet ;
- L'érythème pigmenté fixe bulleux ;
- Le pemphigus vulgaire ;
- Le pemphigus paranéoplasique ;
- La porphyrie cutanée tardive.

De manière générale, le pronostic est meilleur chez l'enfant (excepté pour le pemphigus paranéoplasique) et la prise en charge est similaire à celle de l'adulte (12). Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à 4 dermatoses bulleuses aiguës qui peuvent être rencontrées aux UP avec une sémiologie comportant des points communs mais un pronostic hétérogène dépendant de la prise en charge et donc de l'identification précoce de celles-ci ; elles comprennent le syndrome de Stevens Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (SL), l'érythème polymorphe majeur (EPM) et l'épidermolyse aiguë staphylococcique (EAS) également connu sous le nom de Scalded Staphylococcal Skin Syndrome (SSSS).

Les deux premières pathologies citées forment le spectre des nécrolyses épidermiques (NE). L'EPM est selon la plupart des auteurs une entité distincte des NE. Enfin l'EAS représente le principal diagnostic différentiel des NE. Le point commun de ces 4 affections est la nécrose de l'épiderme (14–16).

3) Le syndrome de Stevens Johnson et le syndrome de Lyell

La NE est un spectre qui comprend le SSJ décrit pour la première fois en 1922 par Stevens et Johnson et le SL ou nécrolyse épidermique toxique (NET) décrite par Lyell en 1956 qui diffèrent par l'étendue de la surface cutanée décollée-décollable : moins de 10% de la surface corporelle pour le SSJ et 30% ou plus dans la NET. Les cas atteignant 10 à 29% sont appelés syndrome de chevauchement (14,15,17–19).

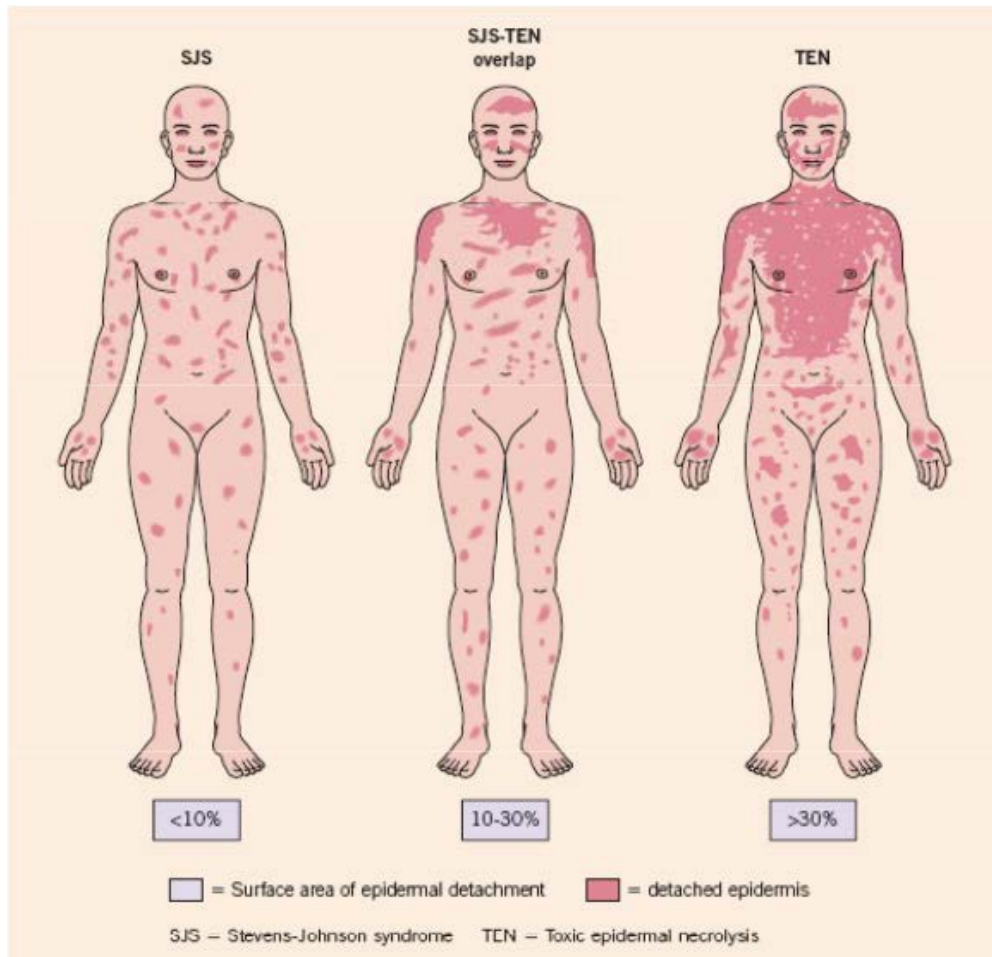


Figure 3: Syndrome de Stevens Johnson, syndrome de chevauchement et syndrome de Lyell selon l'étendue du décollement épidermique (Harr et al. 2010)

Une récente étude française menée par Chaby et al. a cherché à estimer l'incidence et la mortalité des NE à partir de l'ensemble des NE sur une période de 14 ans à partir de 4 bases de données différentes (20). L'incidence annuelle estimée était de 6,5 cas par million d'habitant ; celle-ci passait à 4,1 cas par million d'habitant dans la population des moins de 20 ans ; 3,9 cas par million d'habitant pour la population 20-64 ans et 13,7 cas par million d'habitant pour les plus de 65 ans (20).

La maladie commence souvent par des signes généraux (fièvre, altération de l'état général, syndrome pseudo-grippal), muqueux (douleur pharyngée, picotements

oculaire et nasal...) et parfois des douleurs cutanées (21,22). Le repérage de ces signes est une des clés d'un diagnostic et donc d'une prise en charge précoce (18,22). Cliniquement, les lésions cutanées sont caractérisées par des macules purpuriques et des pseudo-cocardes évoluant vers des vésiculo-bulles voire des décollements extensifs en linge mouillé avec signe de Nikolsky positif (décollement cutané en peau saine par simple frottement).



Figure 4 : Décollement cutané dans le cadre d'un syndrome de Lyell. CHU de Lille

L'atteinte muqueuse (figure 5) est caractérisée par des érosions pouvant atteindre toutes les muqueuses (19,23).



Figure 5 : Atteinte buccale d'un syndrome de Stevens-Johnson. CHU de Lille

La mortalité en phase aiguë est corrélée à l'âge et à la surface cutanée atteinte et peut être prédite par le SCORTEN (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis), score basé sur les 7 critères suivants : l'âge > 40 ans, une fréquence cardiaque > 120 battements par minute, un cancer ou une hémopathie active, la surface cutanée atteinte au premier jour (<10%, 10-30% ou > 30%), une urée > 10mmol/L, des bicarbonates < 20mmol/L et une glycémie > 14mmol/L (24,25).

Table 1 SCORTEN score (on admission)

Parameter	Value for SCORTEN (1 point)
Age	> 40 years
Cancer, hemopathy	yes
Percentage of skin detachment	> 10%
Pulse rate	> 120/min
Bicarbonates	< 20 mmol/L
Urea	> 10 mmol/L
Glycemia	> 14 mmol/L
Total score	Estimated risk of death in the acute phase
0-1	3%
2	12%
3	35%
4	58%
> 5	90%

Figure 6: Score de sévérité de la nécrolyse épidermique toxique (Oro et al. 2018)

La majorité des cas chez l'adulte sont déclenchés par des médicaments (18). Les molécules les plus à risque sont les anticonvulsivants (amines aromatiques, LAMOTRIGINE), l'ALLOPURINOL les sulfamides antibactériens (dont la SULFASALAZINE), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de la famille des Oxicams et la NÉVIRAPINE (18,26). En cas de doute sur l'imputabilité du médicament en cause, un algorithme a été mis au point en 2010 à l'hôpital Henri Mondor à Créteil en France au centre de référence des toxidermies par l'équipe de Sassolas et al. dénommé ALDEN pour ALgorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis (27)

Table 5 Details of the algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^e	
Other cause	Possible -1	Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	-1

Final score -12 to 10

<0, Very unlikely; 0-1, unlikely; 2-3, possible; 4-5, probable; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aDrug (or active metabolite) elimination half-life from serum and/or tissues (according to pharmacology textbooks, tentative list available in complementary table), taking into account kidney function for drugs predominantly cleared by kidney and liver function for those with high hepatic clearance. ^bSuspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient's body at the same time. ^cSimilar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. ^dSee definitions for "high risk," "lower risk" and "no evidence of association" in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).*Figure 7: Algorithme ALDEN (Sassolas et al. 2010)*

Dans 15% des cas l'imputabilité médicamenteuse ne peut être établie et il a pu parfois être mis en évidence une origine infectieuse par *Mycoplasma Pneumoniae* (*M.Pneumoniae*) notamment chez les enfants (18,28).

Les facteurs de risque sont une susceptibilité *Human Leukocyte Antigen* (HLA) entre autres : B*5801 chez les européens et les asiatiques avec l'ALLOPURINOL, B*1502 chez les asiatiques avec la CARBAMAZÉPINE et B*3101 chez les européens, les japonais et les coréens avec la CARBAMAZÉPINE ainsi que le syndrome d'immunodéficience acquise et le lupus érythémateux aigu (21,29-31).

Table 1 Genetic associations of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) in various populations

Drug classification	Culprit drug	SJS and/or TEN	HLA allele and CYP	Ethnicity and references
Antibiotics	Sulfonamide	TEN	A*29, B*12, DR*7	European [4]
	Sulfamethoxazole	SJS/TEN	B*38	European [21]
Anticonvulsants	Carbamazepine	SJS/TEN	B*15:02	Han Chinese [5, 150], Thai [19], Indian [22], Malaysian [23]
		SJS/TEN	B*15:11	Japanese [6], Korean [7], Han Chinese [8, 9]
		SJS/TEN	B*59:01	Japanese [14]
		SJS/TEN	A*31:01	Japanese, northern European [15, 16]
	Lamotrigine	SJS/TEN	B*15:02	Han Chinese [17]
	Oxcarbazepine	SJS/TEN	B*15:02	Han Chinese [18]
	Phenytoin	SJS/TEN	B*15:02	Han Chinese [17, 18], Thai [19]
Antiglaucoma drugs	Methazolamide	SJS/TEN	CYP2C9*3	Han Chinese, Japanese, Malaysian [30]
		SJS/TEN	B*59:01, CW*01:02	Korean and Japanese [20]
Antiretrovirals	Nevirapine	SJS/TEN	CYP2B6	African in Mozambique [33]
		SJS/TEN	C*04:01	African in Malawi [151]
NSAIDs	Oxicam	SJS/TEN	A*2, B*12	European [4, 21]
		TEN	B*73	
Xanthine oxidase inhibitors	Allopurinol	SJS/TEN	B*58:01	Han Chinese [13], Thai [12], Japanese [10], Korean [11], European [21]

CYP cytochrome P450, HLA human leukocyte antigen, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drug

Figure 8: Facteurs de susceptibilité génétique et syndrome de Stevens Johnson et Lyell (Dodiuk-Gad et al. 2015)

Au plan histologique, on observe une nécrose de toute l'épaisseur de l'épiderme (32). Cette nécrose étendue correspond au syndrome aigu de pan-apoptose épidermique ou « ASAP » en anglais (« acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis ») (33) typique de la NE mais également trouvé dans d'autres processus lésionnels comme l'EPM à *M.Pneumoniae* (34). La biopsie à la phase d'état identifie la présence d'amas de kératinocytes apoptotiques confluents, conduisant au décollement de l'épiderme par perte des jonctions avec la membrane basale (19). Les cellules apoptotiques se reconnaissent par leur aspect arrondi, hyperéosinophile, avec fragmentation voire disparition complète de leur noyau (19). Dans les lésions constituées au stade de décollement, s'y ajoute une nécrose de coagulation du reste de l'épiderme, privé de la vascularisation dermique, ce qui conduit in fine à la destruction complète du revêtement épithélial. La nécrose ischémique se manifeste par une pâleur des cellules qui conservent leur morphologie mais perdent progressivement leurs noyaux, prenant un aspect « fantomatique » (19).

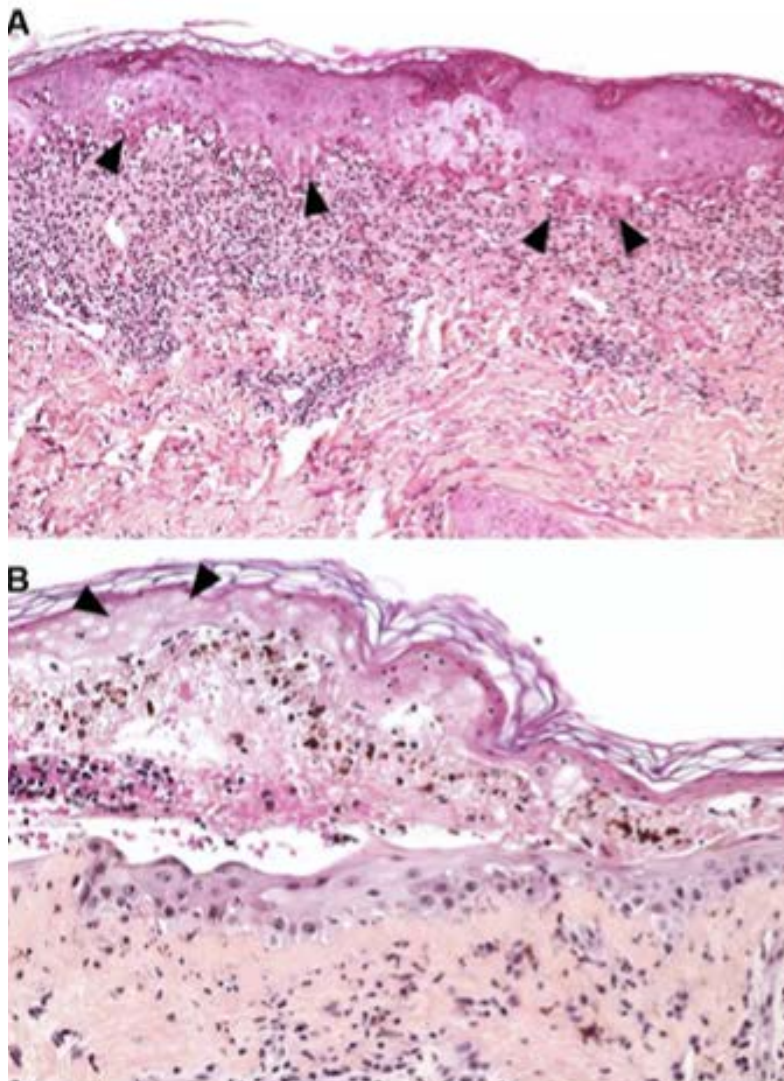


Figure 9: Aspect typique d'une histologie de nécrolyse épidermique avec phase d'état en A et phase de décollement en B (Lalevée et al. 2020)

Plusieurs mécanismes de mort cellulaire ont été mis en évidence dans les NE, les deux principaux décrits étant l'apoptose et la nécroptose, conséquences de signaux de nature différente (19). La physiopathologie correspond à une réaction d'hypersensibilité de type IVc selon la classification de Gell et Coombs (35) aboutissant à l'activation de lymphocytes T CD8 cytotoxiques et de cellules *natural killer* (NK) en réponse à la reconnaissance spécifique d'un médicament soit par un phénomène immunologique impliquant les cellules présentatrices d'antigène, soit par un phénomène pharmacologique de liaison directe du médicament au récepteur T lymphocytaire (36,37). L'apoptose kératinocytaire est induite par plusieurs protéines cytolytiques telles que la perforine, le granzyme B ou la granulysine, retrouvées en grande quantité dans le liquide de bulle (38).

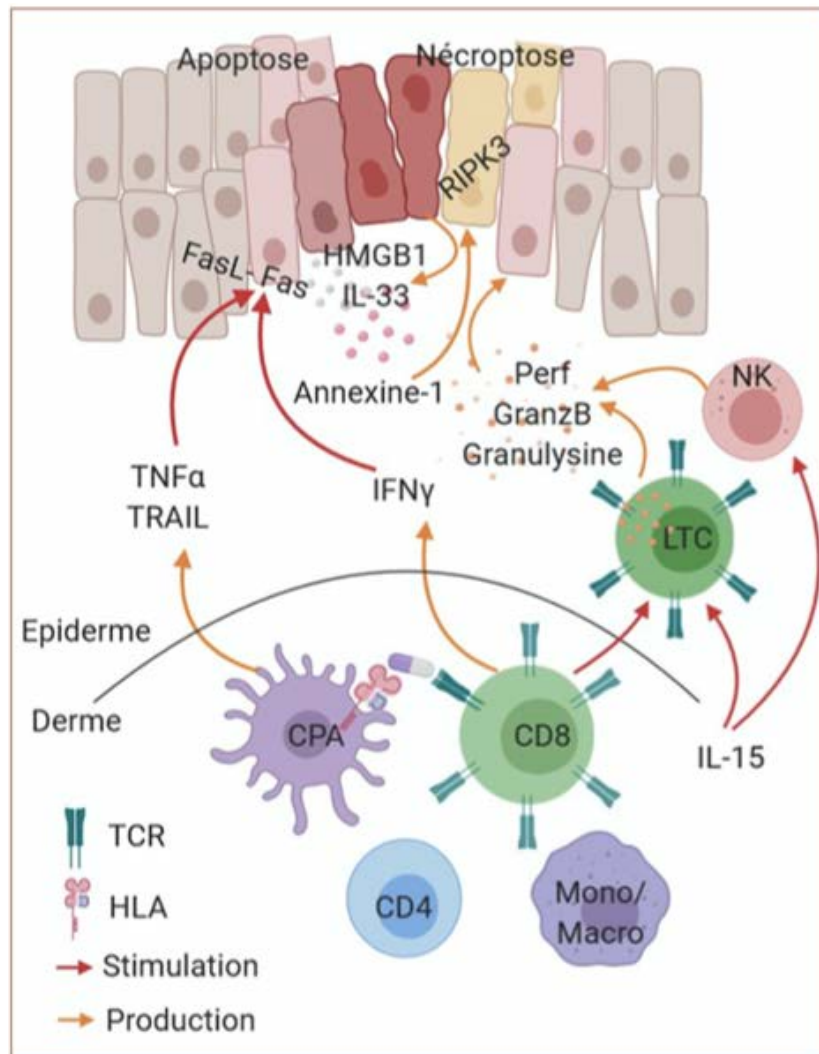


Figure 10: Mécanismes immunologiques impliqués dans la nécrolyse épidermique Lalevée et al. 2020

Cette apoptose kératinocytaire est amplifiée dans la NE, à la différence d'autres réactions cytotoxiques ciblant l'épiderme, par la production de médiateurs solubles, localement ou à l'étage systémique, comme l'interféron- α , le TNF-TRAIL (tumor-necrosis-factor related apoptosis inducing ligand) ou la forme soluble de Fas ligand (FasL). Les kératinocytes eux-mêmes pourraient se transmettre un signal de mort via l'interaction Fas-FasL (39). L'environnement inflammatoire majeur induirait l'augmentation de l'expression de FasL à la surface des kératinocytes (40,41). Ainsi, l'apoptose kératinocytaire peut résulter de la cytotoxicité directe induite par les lymphocytes T CD8⁺ activés et de cellules NK, ou par l'interaction Fas-FasL (42). Plus récemment, des mécanismes de nécroptose ont été mis en évidence dans la NE. La nécroptose correspond à une mort cellulaire inflammatoire et implique la voie RIPK3 (receptor interacting kinase 3) pouvant être induite par l'annexine 1. L'annexine 1 a été

identifiée comme molécule clef induisant la nécroptose des kératinocytes dans les NE (43). Panayotova et al. ont mis en évidence une augmentation significative des taux de RIPK3 dans les lésions de NE (44). Hasegawa et al. ont montré que RIPK3 est un marqueur diagnostique et pronostic (45). Cette nécroptose semble liée, au moins en partie, à une cytotoxicité liée aux monocytes témoignant du rôle probable de l'immunité innée dans la NE (43).

L'évolution à la phase aiguë est émaillée de complications septiques, respiratoires, hydro-électrolytiques et hémodynamiques (18,24,46). Dans l'étude de Chaby et al. la mortalité annuelle de la NE est de 0,9 cas par million d'habitant (20) ; elle passe à 0,6 cas par million d'habitant pour les 20-65 ans et monte à 2,8 cas par million d'habitant pour les plus de 65 ans (20). Les décès chez les moins de 20 ans étaient trop rares pour estimer le taux de mortalité dans cette tranche d'âge (20).

Une récente étude britannique de Mc.Pheron et al. et le centre de référence national français des maladies bulleuses ont établi des recommandations pour la prise en charge des NE pédiatriques (24,46). L'arrêt précoce du médicament suspecté est un facteur pronostic majeur (24,46). Le patient doit être hospitalisé dans un centre de référence pour bénéficier d'une prise en charge pluridisciplinaire comprenant des soins locaux adaptés et une prise en charge réanimatoire avec généralement un remplissage, une analgésie adaptée et la mise en place d'une nutrition artificielle (24,46). L'avis ophtalmologique est indispensable et les autres muqueuses seront également surveillées (24,46). La ré-épithélialisation débute 1 semaine après l'arrêt du traitement et jusque 3 semaines en laissant des cicatrices (21). Plusieurs traitements immunomodulateurs ou immunosuppresseurs (IS) ont été testés avec des résultats controversés et sans démontrer de manière certaine leur efficacité : CICLOSPORINE, corticoïdes systémiques, immunoglobulines polyvalentes par voie intraveineuse (Ig IV), anti-TNF... (24,46–48).

Les patients atteints de NE sont à risque de séquelles multiples, cutanées (trouble de la pigmentation, grains de milium, dystrophie unguéale, alopecie, cicatrice...), oculaires, génitales, respiratoires, psychiatriques (état de stress post-traumatique), altérant la qualité de vie et justifiant une prise en charge prolongée multidisciplinaire (29,49–52).

Table 5. Potential chronic sequelae of Stevens–Johnson syndrome – toxic epidermal necrolysis.

Organ system	Sequelae
Skin	Dyspigmentation, eruptive nevi, milia, nail dystrophy, alopecia, scarring, and heterotopic ossification
Ocular	Sicca symptoms, trichiasis, corneal vascularization, corneal scarring, symblepharon, keratitis, and blindness
Oral	Xerostomia, synechiae, chronic gingivitis, dental caries, periodontal disease, taste abnormalities, abnormal dental development, and candidiasis
Gastrointestinal	Pancreatitis, colon necrosis, esophageal stenosis and webs, microstomia, and persistent intestinal ulcers
Genitourinary	Vaginal stenosis, labial fusion, hydrocolpos, hematocolpos, dyspareunia, vaginal dryness, and urethral stenosis
Pulmonary	Chronic obstructive bronchitis and bronchiolitis, bronchiectasis, and pharyngeal and laryngeal scarring
Autoimmune	Sjögren syndrome, systemic lupus erythematosus, and autoimmune thyroiditis
Psychiatric	Anxiety and depression

Adapted with permission from Peter *et al.*,¹⁹.

Figure 11: Complications chroniques potentielles des NE (Ramien et al. 2020)

Les principales différences entre les NE de l'adulte et de l'enfant sont l'étiologie (médicamenteuse vs infectieuses), le pronostic, les diagnostics différentiels et les récurrences (46).

Table 3 Differences between adult and paediatric Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

	Adults	Children
Highest risk	> 80 years	< 10 years
Aetiology	Medications > infections	Infections > medications
Prognosis	Higher mortality	Lower mortality: preventing long-term morbidity is key
Differential diagnosis	Consider immunobullous diseases	Exclude SSSS (mucosal involvement absent)
Recurrence	Unlikely if culprit medication is avoided	More common owing to infections as causative agent

SSSS, staphylococcal scalded skin syndrome.

Figure 12: Différence entre les NE adultes et pédiatriques (McPherson et al. 2018)

4) L'érythème polymorphe majeur

L'érythème polymorphe (EP) a été décrit pour la première fois en 1870 par von Hebra comme une maladie aiguë relativement bénigne caractérisée par une éruption cutanée débutant de manière symétrique sur les extrémités et ayant tendance à récidiver (53). Depuis plus d'une vingtaine d'années, sur des arguments épidémiologiques, cliniques et étiologiques, l'EP est clairement distingué du SSJ même si il existe des situations difficiles à trancher notamment chez l'enfant où le SSJ peut être post-infectieux (54,55).

L'EP atteint le plus fréquemment l'adulte jeune entre 20 et 40 ans mais 20% des EP surviennent avant l'âge de 18 ans (56–58). Chez l'enfant, l'âge moyen est de 5 ans et les garçons sont plus souvent atteints (59). L'incidence exacte n'est pas connue. Les

seules évaluations concernent l'incidence des EP nécessitant une hospitalisation : celle-ci est de 7 à 40 cas/million/an aux États-Unis et 5 à 10 cas/million/an en Suède (60).

Le diagnostic d'EP repose exclusivement sur la sémiologie des lésions cutanées. Les lésions débutent classiquement sur la face dorsale des mains (61,62). L'étendue des lésions est variable, mais leur distribution est caractéristique avec une atteinte symétrique des paumes, des faces dorsales des mains et des pieds, des faces d'extension de membres (60,61). Le tronc est le plus souvent épargné et le visage et les oreilles sont parfois atteints. Cette distribution « acrale » est un élément essentiel du diagnostic d'EP (60,61). Les lésions élémentaires ont un aspect caractéristique en cible ou en cocarde. Ces cocardes typiques (figure 13) ont 1 à 3cm de diamètre, sont de formes régulières et rondes bien limitées et comprennent au moins trois zones concentriques différentes : un disque central érythémateux parfois cyanotique ou bulleux entouré d'un premier anneau plus pâle que le central en relief et palpable et un dernier plus érythémateux (60).



Figure 13 : Lésions en cocarde dans le cadre d'un érythème polymorphe. CHU de Lille

Les cocardes typiques sont parfois associées à des lésions moins caractéristiques : papules œdémateuses, arrondies sans nécrose ni aspect en cocarde et une bordure mal limitée (60). Les cocardes typiques sont très fréquemment retrouvées dans les EP

post-herpétique alors que les lésions moins typiques sont plus fréquemment retrouvées dans l'EP post *M.Pneumoniae* (34).

Toutes les muqueuses peuvent également être atteintes : buccale le plus souvent (figure 14), ORL (pharyngolaryngée), oculaire, génitale, anale (63,64). Dans la bouche, les lésions sont des érosions plus ou moins étendues touchant les lèvres (avec évolution parfois nécrotique), la langue, la face interne des joues, le palais, parfois majeures, à fond fibrineux, très douloureuses, empêchant l'alimentation, source de douleurs et d'une altération de l'état général pouvant imposer une hospitalisation (65,66).



Figure 14 : Atteinte buccale d'un enfant atteint d'érythème polymorphe majeur. CHU de Lille

Chez le jeune enfant, le risque de déshydratation est élevé et justifie en cas d'impossibilité de boire et manger, la pose d'une sonde nasogastrique et le recours aux morphiniques (65,66). L'atteinte oculaire, caractérisée par une conjonctivite voire parfois une kératite associée à un œdème des paupières, peut se compliquer de brides comme dans le SSJ (63,64). L'atteinte de la muqueuse génitale, lorsqu'elle est sévère et du fait de l'œdème, peut nécessiter la pose d'une sonde urinaire (64). Les lésions muqueuses surviennent le plus souvent en même temps que l'atteinte cutanée mais peuvent la précéder ou la suivre de plusieurs jours (61). Selon le nombre de muqueuses atteintes, deux formes d'EP doivent être distinguées : l'EP mineur (0 ou 1

atteinte muqueuse), et l'EP majeur (2 atteintes muqueuses ou plus) (57). Certains patients ont une atteinte muqueuse pure, sans atteinte cutanée, classée au sein des EP majeurs (34,57). Les poussées d'EPM débutent volontiers par des prodromes à type de fièvre ou sensation de malaise (65,67).

	EP mineur	EP majeur	SJS
Âge	Jeune (< 40 ans)	Jeune (enfant, jeune adulte)	Plus âgé (> 40 ans)
Étiologie	HSV ++	HSV, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Médicaments
Notion de récurrence	++	+	0
Fièvre	0	+	++
Cocardes	Typiques	Typiques et atypiques	0
Macules purpuriques/vésiculobulles	0/0	0/0 ou +	++/++ (décollement < 10 %)
Signe de Nikolsky	0	0	+
Distribution	Acrاله	Acrاله ou diffuse	Tronc, membres
Atteinte muqueuse	0 ou limitée (1 muqueuse)	Oui \geq 2 sites	Oui \geq 2 sites

HSV : Herpès simplex virus.

Figure 15: Différence entre EP et SSJ (Ingen-Housz-Oro, 2021)

Au contraire du SSJ, l'EP est une maladie d'hypersensibilité essentiellement d'origine post infectieuse, les deux principaux agents étant l'*Herpes Simplex Virus (HSV)*, plus souvent HSV1 qu'HSV2 et plus souvent lors d'une récurrence et *M.Pneumoniae* notamment chez l'enfant (61,68,69). La liste des autres agents infectieux déclenchants est longue, notamment en pédiatrie (virus et bactéries) (70,71). Certains cas restent idiopathiques. Les poussées d'EP post-herpétiques suivent de quelques jours (7 à 10 en moyenne) la récurrence. Toute récurrence n'est pas suivie systématiquement d'une poussée et inversement une poussée peut être déclenchée sur une récurrence asymptomatique (61,68). Dans la série de Ting et al. comportant 59 EP, 30 à 50% des EP sont d'origine herpétique (63).

Le mécanisme précis reste mal connu. Elle a surtout été étudiée pour les EP post-herpétiques (72,73). Des fragments du génome d'HSV ont été détectés dans des biopsies cutanées d'EP de patients avec récurrences herpétiques cliniques rapportées avant les poussées, mais aussi dans des EP idiopathiques, confortant le fait qu'une partie de ceux-ci sont en fait post-herpétiques par excréation asymptomatiques du virus (61,68,72,73). Des fragments d'acide désoxyribonucléique (ADN) viral seraient transportés vers la peau par des cellules mononuclées comme les cellules dendritiques CD34+, qui déclencheraient ensuite une réaction cellulaire médiée par des lymphocytes TH1, avec cascade cytokinique aboutissant aux dommages cutanés

(74). Une prédisposition génétique comme HLA-DQB1*0301 pourrait favoriser cette succession d'événements (75). Dans certains cas en apparence idiopathiques, on peut retrouver en immunoblot des anticorps anti-plakines, notamment des anticorps antidesmoplakines I et II, soulevant le rôle de l'immunité humorale dans la physiopathologie de certains EP. Néanmoins leur signification reste à ce jour mal comprise (76,77).

L'EP étant une maladie d'hypersensibilité post-infectieuse, dans les EP post-herpétiques le prélèvement viral par PCR (Polymerase Chain Reaction) *HSV* réalisé sur les lésions buccales ou cutanées est donc généralement négatif (72,73). La sérologie *HSV* n'a d'intérêt que si elle est négative, éliminant alors l'hypothèse d'un EP post-herpétique (78). Elle est indiquée lorsque l'étiologie de l'EP est incertaine. En cas de suspicion d'EP post *M.Pneumoniae* (jeune âge, hiver, signes pulmonaires et fièvre, EP majeur et cocardes atypiques), la bactérie est recherchée par PCR nasopharyngée, généralement encore positive au moment de l'EP (34,79). La sérologie *M.Pneumoniae* est positive en IgM ou une séroconversion est observée. La radiographie de thorax montre ou non des images de pneumopathie spécifique (34). Dans les EP idiopathiques, l'immunoblot est utile pour rechercher des anticorps antidesmoplakines (77). En poussée, un syndrome inflammatoire est souvent observé (hyperleucocytose modérée, élévation de la C réactive protéine (CRP)) (34).

L'histologie de l'EP est souvent intégrée dans la catégorie des dermatites de l'interface (11). La biopsie d'une lésion cutanée, non systématique en cas de cocardes typiques, montre une dermatose eczématiforme et lichénoïde avec nécrose kératinocytaire plus ou moins étendue et confluyente (34). L'image histologique dans les formes sévères notamment post *M.Pneumoniae*, peut être indissociable de celle d'un SSJ avec une nécrose complète de l'épiderme (34). L'immunofluorescence directe est négative (34).

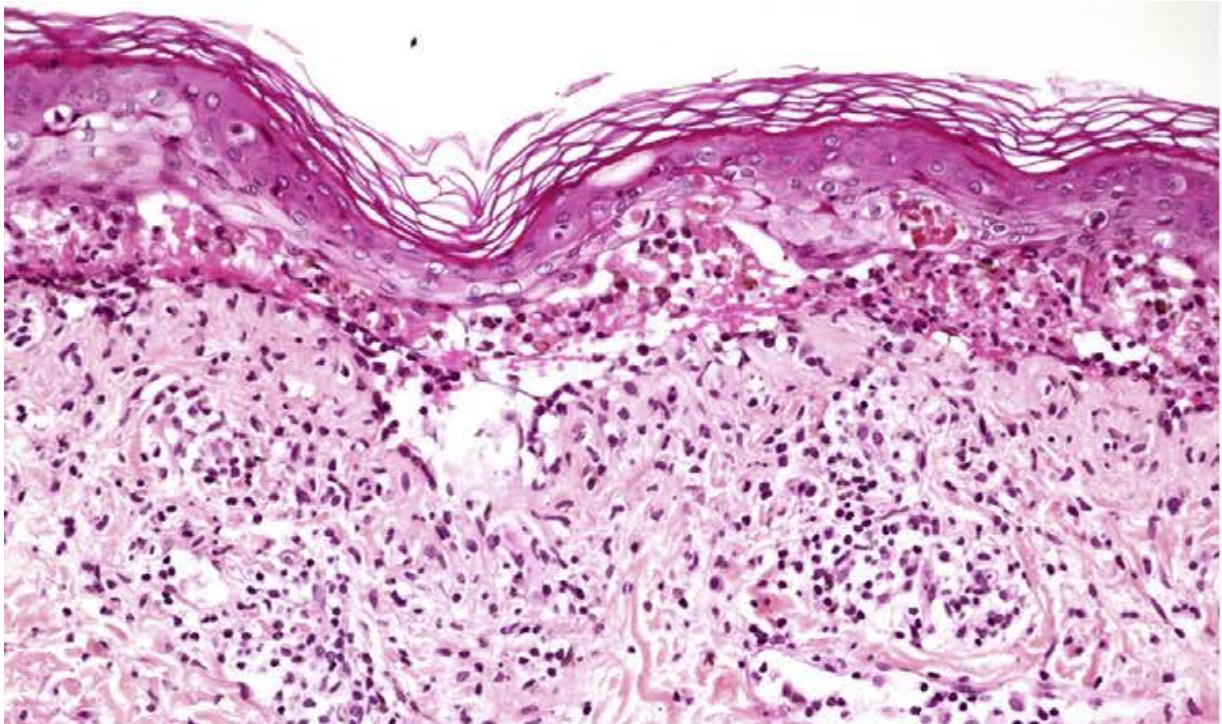


Figure 16: Nécrose kératinocytaire extensive en périphérie d'une bulle d'érythème polymorphe majeur (Amode et al. 2018)

Les poussées d'EP guérissent en général en moins de 6 semaines, la guérison est plus lente pour les lésions muqueuses que les lésions cutanées (65). Le traitement de la poussée est essentiellement symptomatique : bains de bouche antalgiques et antiseptiques, bains de bouche corticoïdes en comprimés effervescents, dermocorticoïdes sur les lésions cutanées, soins oculaires avec des collyres lubrifiants sans conservateurs et de la vitamine A (64). Un support nutritionnel et hydro électrolytique est parfois nécessaire en cas d'atteinte buccale sévère empêchant l'alimentation et ce d'autant plus que le sujet est jeune (64). La prise en charge de la douleur est indispensable, avec un recours fréquent aux morphiniques dans les cas sévères notamment chez l'enfant (64). L'utilisation de la corticothérapie dans l'EP est controversée ; aucune étude de bonne qualité ne semble avoir démontré son intérêt, des études rétrospectives ont montré un bénéfice sur le bien-être des patients à nuancer par une augmentation de la durée d'hospitalisation liée à des complications infectieuses (80). Dans l'étude d'Amode et al. une corticothérapie systémique a été utilisée dans respectivement 6 et 14% des groupes (induit par *M.Pneumoniae* ou non) sans augmentation de la durée d'hospitalisation (34). Le traitement antiviral n'est pas efficace en phase aiguë. Par contre, en cas d'EP à *M.Pneumoniae*, la pneumopathie est spécifiquement traitée, par exemple par macrolides (81,82).

Le pronostic est excellent et la mortalité rarissime. Les principales complications sont la récurrence et les séquelles ophtalmiques (60).

Le traitement préventif des rechutes chez les patients ayant un EP récidivant ou subintrait (30% des EP adultes et 14% des EP pédiatriques) repose sur peu de données solides dans la littérature (59,83). L'ACICLOVIR (enfant, adulte) ou le VALACICLOVIR (adulte) au long cours éventuellement à double dose, est à tenter en première intention sauf si la sérologie *HSV* est négative (83). En cas d'échec le THALIDOMIDE est efficace mais grevé de contraintes liés à sa tératogénicité et ses autres effets indésirables (84). La DAPSONE et le MYCOPHÉNOLATE MOFÉTIL ont fait l'objet de petites séries encourageantes (85,86). Le RITUXIMAB pourrait avoir un intérêt dans des cas très récalcitrants, notamment corticodépendants et avec anticorps antiplakines, mais la maladie semble rechuter au bout de quelques mois (87).

5) L'émergence d'une nouvelle entité : la MIRM

En 2014, Prindaville et al. souligne la présence de controverse entre les diagnostics de SSJ et d'EPM en précisant que des éruptions à *M.Pneumoniae* étaient plus souvent étiquetée SSJ qu'EPM (88). En reprenant 6 cas d'enfants hospitalisés pour SSJ à *M.Pneumoniae* à l'aide des dossiers cliniques et photos et en reprenant la classification proposée par Bastuji-Garin et al. 5 enfants sur les 6 ont été reclassés EPM (15,88). La majorité était des garçons, avec une atteinte muqueuse prédominante et un bon pronostic à court terme (88).

En 2015, Canavan et al. distingue parmi les EP et les SSJ une nouvelle entité, la MIRM pour *Mycoplasma Pneumoniae* Induced Rash and Mucositis (79). Les patients sont plus jeunes avec un âge médian de 11,9 ans, plus souvent de sexe masculin (79). L'éruption cutanée est moins fréquente et impressionnante que dans l'EP ou le SSJ et les lésions en cible sont plus rarement observées. C'est l'atteinte muqueuse qui prédomine. Le pronostic est excellent. La récurrence est moins fréquente (79). Voici les critères diagnostics proposés par Canavan et al. pour définir la MIRM.

Table II. Proposed diagnostic criteria for classic cases of *Mycoplasma*-induced rash and mucositis

Classification	MIRM
Detachment	<10% BSA
No. of mucosal sites involved*	≥ 2
Few vesiculobullous lesions, or scattered atypical targets	Yes
Targetoid lesions	±
Evidence of atypical pneumonia	
1) Clinical	Fever, cough, positive auscultatory findings
2) Laboratory	Increase in MP IgM antibodies, MP in oropharyngeal or bullae cultures or PCR, and/or serial cold agglutinins

BSA, Body surface area; MIRM, *Mycoplasma*-induced rash and mucositis; MP, *Mycoplasma pneumoniae*; PCR, polymerase chain reaction.

*Rare cases have <2 mucosal sites involved.

Figure 17: Critères diagnostiques des cas de MIRM (Canavan et al. 2015)

En 2018, Amode et al. réalise une étude visant à comparer les caractéristiques cliniques et histologiques de 33 EP induits par *M.Pneumoniae* avec 100 EP non induits par *M.Pneumoniae* (34). L'EP à *M .Pneumoniae* survenait plus fréquemment en hiver, il y avait significativement moins de localisation acrale et de cocardes dans ce même groupe mais dans 97% des cas, au moins 2 muqueuses étaient atteintes contre 60% dans l'autre groupe (34). L'atteinte respiratoire était plus fréquente dans le groupe EP à *M.Pneumoniae*, la durée d'hospitalisation était plus longue et enfin une histologie NET-like était observée dans la totalité des biopsies de ce groupe contre seulement la moitié dans l'autre (34).

Characteristic	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> EM, N = 33	Non- <i>M pneumoniae</i> EM, N = 100	P value
Sex, M:F	21:12	60:40	.71
Age at disease onset, y, mean \pm SD	32.3 \pm 16.3	30.1 \pm 15	.48
Winter onset, n (%)	14 (42)	17 (17)	.003
Past recurrent herpes infection, n (%)	10 (30)	51 (51)	.04
Patients with \geq 1 previous EM episode, n (%)	8 (24)	63 (63)	.0001
Skin involvement, % BSA, n (%)			
0	11 (33)	25 (25)	.35
>0 to 5	18 (54)	75 (75)	.03
>5	4 (12)	3 (3)	.06
Acral distribution, n (%)	7/22 (32)	69/78 (88)	<.0001
Typical targets, n (%)	10/22 (45)	58/78 (74)	.01
Atypical targets, n (%)	11/22 (50)	20/78 (26)	.03
Bullae, n (%)	11/22 (50)	30/78 (38)	.33
Mucosal involvement			
Oral, n (%)	33 (100)	95 (95)	.4
Ocular, n (%)	25 (76)	26 (26)	<.0001
Pharyngolaryngeal, n (%)	11 (33)	12 (12)	.008
Genital, n (%)	20 (60)	46 (46)	.16
Anal, n (%)	5 (15)	9 (9)	.33
Mucosal sites involved, n (%)			
0 or 1	1 (3)	40 (40)	<.0001
\geq 2	32 (97)	60 (60)	<.0001
Treatment, n (%)			
Macrolides	27 (82)	4 (4)	
Acyclovir or valaciclovir	8 (24)	51 (51)	
Systemic corticosteroids	2 (6)	14 (14)	
Length of hospital stay (days), mean	9.53	5.1*	.0002
Mucosal sequelae, n (%)			
Ocular	6 (18)	2 (2)	.03
Genital area	3 (9)	1 (1)	.047
Oral	0	2 (2)	1
Respiratory tract	3 (9)	1 (1)	.047

BSA, Body surface area; EM, erythema multiforme; SD, standard deviation.

Figure 18: Caractéristiques démographiques et cliniques des EP induits ou non par *M.Pneumoniae* (Amode et al. 2018)

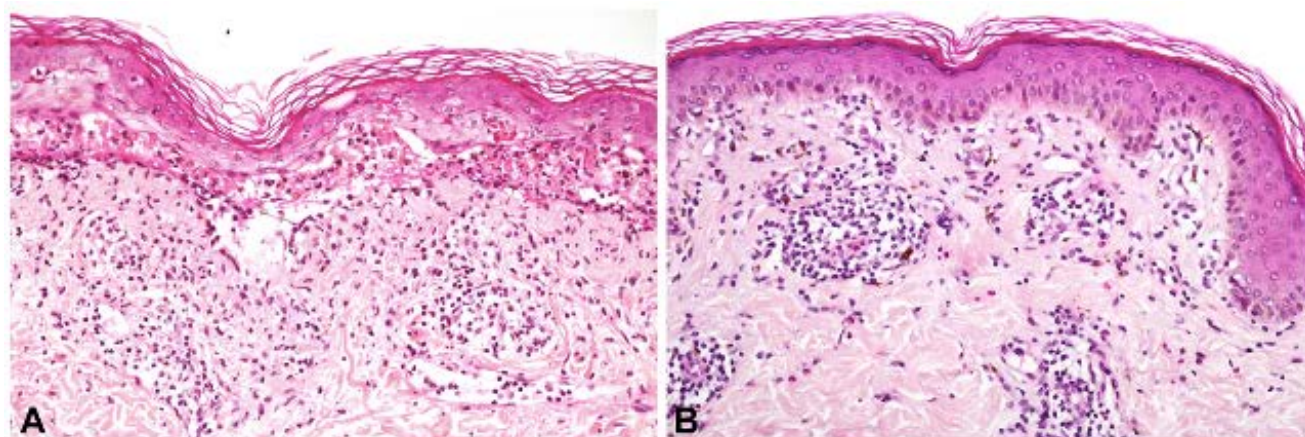


Figure 19: A. Biopsie d'un EP à *M.Pneumoniae* avec décollement épidermique et nécrose sur toute l'épaisseur avec apoptose kératinocytaire B. Biopsie d'un EP non *M.Pneumoniae* avec vacuolisation de la membrane basale et infiltrat lymphocytaire périvasculaire et interstitiel (Amode et al. 2018)

En 2017 Mayor-Ibarguren et al. décrit une éruption similaire à la MIRM induite par *Chlamydia Pneumoniae* (*C.Pneumoniae*), la CIRM pour *Chlamydia Pneumoniae* induced rash and mucositis, avec néanmoins des différences sur l'âge de survenue (plus éparse pour la CIRM), des prodromes plus fréquemment retrouvés avant une MIRM et moins d'atteinte muqueuse dans la CIRM et propose une extension du terme MIRM en RIIRM pour Respiratory Infection Induced Rash and Mucositis (89).

Characteristic	MIRM (1)	CIRM
Age, years	11.9 ± 8.8	18
Sex, n (%)		
Male	121 (66)	12 (57)
Female	62 (34)	9 (43)
Unknown	19 (10)	0
Cutaneous involvement, n (%)	85 (66)	19 (90.5)
Morphology, n (%)		
Vesiculobullous	72 (77)	1 (5.8)
Targetoid	45 (48)	6 (35.2)
Macules	11 (12)	—
Papules	13 (14)	—
Maculopapular	—	14 (76)
Sine rash	42 (34)	2 (9.5)
Mucosal involvement, n (%)		
Oral	168 (94)	6 (85.7)
Ocular	147 (82)	5 (71.4)
Urogenital	112 (63)	3 (42.8)
No mucositis	4 (2)	—
Cutaneous distribution, n (%)		
Acral	42 (46)	14 (73)
Generalized	29 (31)	—
Truncal	21 (23)	4 (23)
Facial	—	9 (46)

Figure 20: Caractéristiques des MIRM et des CIRM (Mayor-Ibarguren et al. 2017)

6) L'épidermolyse aiguë staphylococcique`

L'EAS est une infection cutanée bactérienne potentiellement mortelle causée le plus souvent par un *Staphylococcus aureus* (*S.Aureus*) de groupe 2 (90). Avant de découvrir l'origine bactérienne de ce syndrome, on regroupait sous le terme de SL les NET et les EAS. On sait désormais qu'il s'agit de deux entités bien distinctes (91).

L'incidence dans la population générale est située entre 0,09 et 0,56 cas par million d'habitants, 10 fois moins que l'incidence des NE (92,93) mais celle-ci augmente à 7,67 cas par million d'habitants dans la population pédiatrique et 45,1 cas par million d'habitants chez les enfants de moins de 2 ans (94). Cette incidence pédiatrique augmente en été et en automne (93,94). Près de deux tiers des EAS sont pédiatriques. Le taux de mortalité chez l'enfant est situé entre 3,6 et 11% selon la littérature (95).

L'EAS peut donc survenir à toute âge mais plus fréquemment chez l'enfant de moins de 5 ans sans prédominance de sexe (96). Les deux hypothèses formulées pour expliquer une incidence plus importante en pédiatrie sont l'absence d'anticorps antitoxiniques encore développés ou une immaturité rénale pour excréter ses toxines (97). Le diagnostic est clinique. Initialement l'enfant présente des prodromes à type d'irritabilité, malaise et hyperthermie (96). S'en suit une éruption érythémateuse en plaques sensibles d'apparition soudaine qui vont confluer en quelques heures pour former un érythème scarlatiniforme (92,98,99). Des bulles fragiles se développent sur cet érythème qui vont créer un décollement cutané très superficiel (figure 21) pouvant s'étendre en nappe en commençant par le visage, les aisselles, l'aîne et le cou avec un aspect ébouillanté (92,98,99).



Figure 21 : Décollement cutané superficiel d'une épidermolyse aiguë staphylococcique. CHU de Lille

Le signe de Nikolsky est positif avant même l'apparition de l'éruption (95). Il n'y pas d'atteinte muqueuse à proprement parler mais une atteinte péri-orificielle (figure 22) (96).



Figure 22 : Atteinte péri orificielle avec épargne des muqueuses dans une EAS. CHU de Lille

La population générale est porteuse saine de *S. Aureus* et bien que la plupart soit sensible à la pénicilline, on observe une augmentation de *S. Aureus* résistant à la pénicilline (93,98,100). Seulement 5% du *S. Aureus* produisent l'exfoliatine A et B (ETA et ETB) responsable de l'EAS (101). L'ETA et l'ETB sont disséminés par voie hémotogène (102) et vont cliver la desmogléine 1 responsable de la liaison des kératinocytes dans la couche superficielle de l'épiderme. La non-adhésion des cellules entre elles résultent d'une destruction de l'épiderme et de l'apparition de lésions bulleuses (103,104). On ne retrouve pas le *S. Aureus* dans les bulles mais au niveau de la porte d'entrée en général le nasopharynx (98). Les hémocultures sont négatives chez l'enfant alors qu'elles sont généralement positives chez l'adulte (105).

L'histologie montre un clivage intra épidermique très superficiel dans la couche granuleuse juste sous la couche cornée (91). La présence d'une seule couche de cellules épidermiques au sein de la couche cornée est le reflet d'un processus médié par une toxine (96). L'EAS était également appelée pemphigus néonatal car comme le pemphigus superficiel, l'histologie est le reflet du clivage de la desmogléine 1 (106).

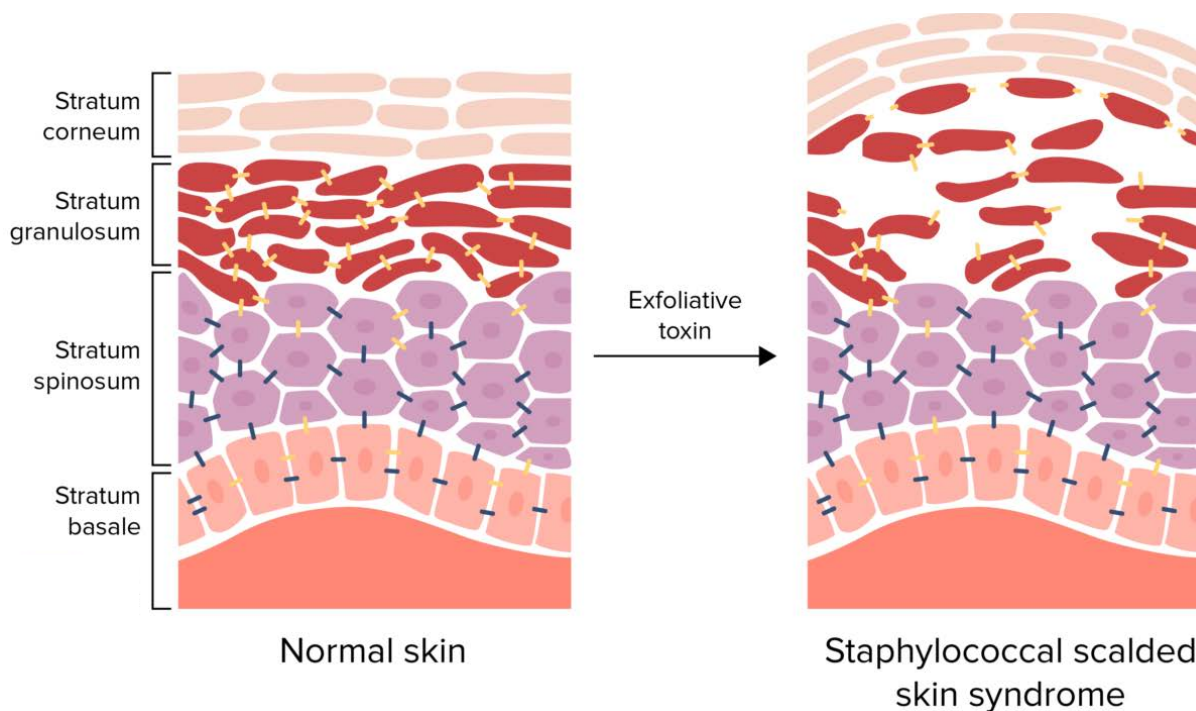


Figure 23: Destruction de la desmogléine 1 (bâtonnets jaunes) à l'origine du clivage épidermique superficiel (lecturio.com)

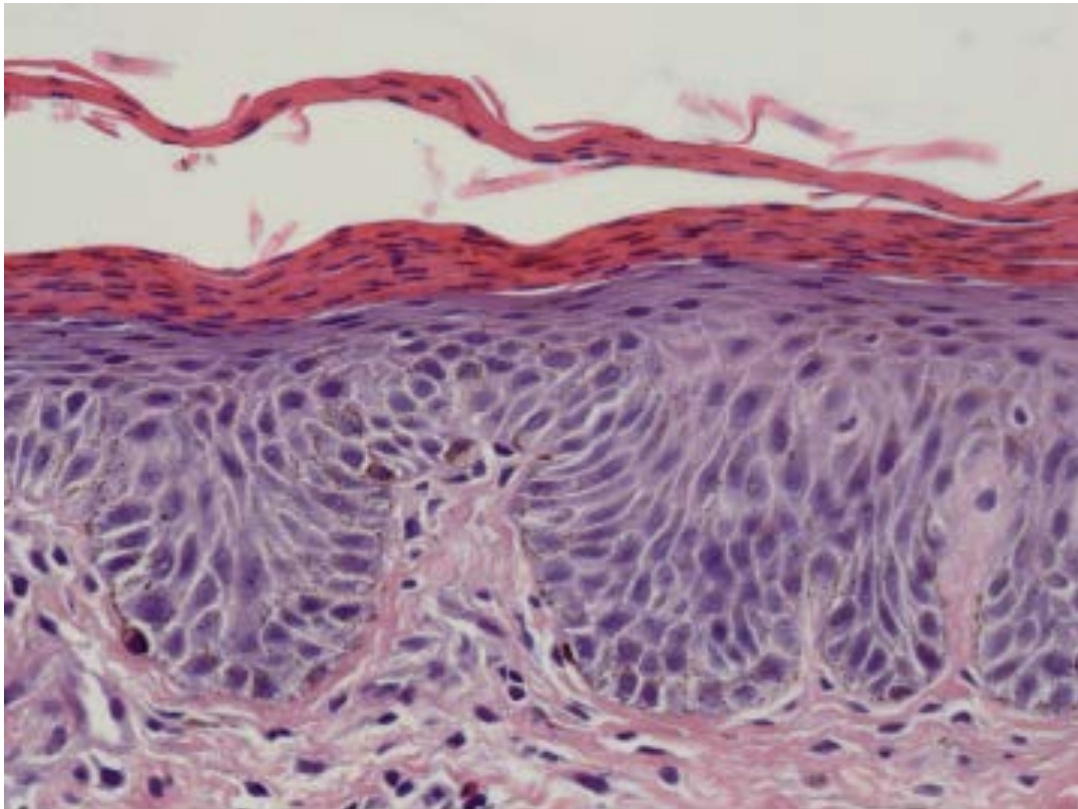


Figure 24: Anatomopathologie d'une EAS : clivage intra-épidermique dans la couche granuleuse avec une légère inflammation du derme (Handler et al. 2014)

Si le traitement est débuté dans les premières 48 heures, la mortalité est fortement réduite et le pronostic est excellent chez l'enfant (96). La prise en charge thérapeutique commence par une antibiothérapie systémique. Il est recommandé d'utiliser une pénicilline sensible au *S.Aureus* résistant à la méticilline tel que l'OXACILLINE ou la CLOXACILLINE à la dose de 50 à 100 mg/kg/j répartis en 2 prises. La CLINDAMYCINE est fréquemment utilisée pour ses propriétés anti-toxique, elle permet en effet de stopper la synthèse de toxine (107). Dans la série de Liy-Wong et al. 50 enfants parmi les 84 (soit 60%) ont reçu de la CLINDAMYCINE (108). Parallèlement chez l'adulte, un remplissage intraveineux s'avère nécessaire pour prévenir la première complication qu'est la déshydratation (96) et des soins locaux sont réalisés pour prévenir une infection secondaire nosocomiale et accélérer la cicatrisation (109) ce qui est plus rare chez l'enfant. La peau est complètement ré-épidermée en 6 à 12 jours chez l'enfant (96).

	Children	Adults
Underlying illness	None	Immunosuppressed or renal disease
Source of infection	Difficult to determine	Pneumonia, osteomyelitis, septic arthritis
Blood cultures	Usually negative	Usually positive
Mortality	2.6–11%	40–63%

Figure 25: Principales différences entre les EAS pédiatriques et adultes (Handler et al. 2014)

7) Rationnel et objectif de l'étude

Nous nous intéressons donc à ces 4 pathologies intriquées dont le profil pédiatrique a fait l'objet de peu d'études dans la littérature. L'objectif de cette étude est de réaliser un état des lieux rétrospectif de la prise en charge de ces enfants du diagnostic au suivi étant donné qu'à la phase initiale le tableau clinique peut être déroutant et mettre en difficulté le clinicien, et qu'on ne connaît ni l'épidémiologie ni le parcours de ces enfants au CHU. La distinction entre ces 4 affections est primordiale car la prise en charge est différente notamment dans les NE (soins de support) et leurs pronostics ne sont pas les mêmes.

Matériels et méthodes

1) Concept de l'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, descriptive, rétrospective, monocentrique au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille, de janvier 2010 à avril 2021.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : tout patient d'âge inférieur à 18 ans avec diagnostic d'EPM, de NE ou d'EAS et hospitalisé dans un service de pédiatrie conventionnel ou réanimatoire ou de dermatologie.

2) Recueil de données

Les enfants étaient identifiés par plusieurs biais :

1-Via la codification des maladies au sein du département d'information médicale (DIM) du pôle de santé publique – pharmacologie – pharmacie du CHU de Lille. Les critères de sélection comprenaient l'âge inférieur à 18 ans et les libellés diagnostics CIM-10 suivants :

- Érythème polymorphe bulleux ;
- Épidermolyse nécrosante suraiguë (Lyell) avec décollement égal ou supérieur à 30% (de la surface du corps) ;
- Épidermolyse nécrosante suraiguë (Lyell) avec décollement inférieur à 30% (de la surface du corps) ou sans précision ;
- Érythème toxique ;
- Syndrome d'épidermolyse staphylococcique du nourrisson ;
- Lyell staphylococcique ;
- Impétigo (tout micro-organisme) (toute localisation) ;
- Infection à Mycoplasme, sans précision.

Nous avons utilisé les libellés diagnostiques les plus vastes possibles pour permettre l'identification de l'ensemble des enfants concernés par notre étude.

2-Via la codification ADICAP dans le logiciel DIAMIC dans le service d'anatomopathologie pour les enfants ayant eu une biopsie et pour lesquels un diagnostic d'EPM, NE ou EAS a été retenu et codé dans le logiciel DIAMIC par l'anatomopathologie. Cette méthode d'extraction ne permet pas d'identifier les enfants

ayant eu une biopsie dont la conclusion est finalement discordante avec les diagnostics d'EPM, NE ou EAS.

Ces données ont été anonymisées en utilisant un identifiant unique pour chaque patient et stockées dans un dossier sécurisé à des fins d'analyse statistiques.

3) Nature des données recueillies

Les dossiers médicaux numériques du logiciel de partage des données médicales Sillage du CHU de Lille ont d'abord été étudiés afin de recueillir les données suivantes :

- Les caractéristiques démographiques et anamnestiques telles que le sexe, l'âge au début de la symptomatologie, la prématurité, le phototype, les antécédents personnels et familiaux d'allergies et d'atopies ainsi que les antécédents personnels d'infection herpétique ont été recueillis, le diagnostic posé par les médecins libéraux (pédiatres et généralistes), par l'urgentiste et par le dermatologue. Nous avons répertorié le nombre de médicaments pris par chaque patient en identifiant la molécule, la classe pharmaceutique et l'indication du traitement. Nous avons également noté la date d'apparition du premier symptôme de manière non spécifique et la date du premier symptôme cutané si celle-ci différait de la date du premier symptôme puis la date d'hospitalisation permettant de calculer les délais médians en jours entre l'apparition des premiers symptômes et l'hospitalisation mais également le délai entre l'apparition des symptômes généraux et l'apparition des symptômes cutanés. La date de la biopsie est récupérée pour permettre de calculer le délai entre l'hospitalisation et celle-ci. Enfin le lieu d'hospitalisation et la durée d'hospitalisation liée à la pathologie ont été recueillis. Nous avons recherché le nombre d'enfants suivis après l'hospitalisation, la durée de ce suivi et la présence de complications cutanées, oculaires, respiratoires, génitales, neurologiques et psychologiques. Enfin la réalisation de tests allergologiques a également été recherchée en précisant la nature de ceux-ci : patch test, prick test, intra dermo reaction (IDR) et test de provocation oral (TPO).
- La présence ou non des éléments cliniques suivants a été recueillie : altération de l'état général, hyperthermie, érythème, purpura, infiltration, bulle, cocarde, pustule, décollement cutané (équivalent à un signe de Nikolsky), adénopathies,

atteinte muqueuse (oculaire, nasale, buccale, génitale et anale) et topographie (tête, tronc, membres supérieurs et inférieurs).

- La sévérité a été évaluée selon les critères suivants : surface cutanée atteinte, SCORTEN, durée de séjour en réanimation, usage de dérivés morphiniques à visée antalgique, nécessité d'un remplissage ou d'une transfusion, intubation et enfin décès.
- Les paramètres biologiques colligés concernaient la numération formule sanguine avec recherche d'une cytopénie, mais également d'une neutrophilie (polynucléaires neutrophiles supérieurs à un seuil adapté à l'âge de l'enfant) et d'une éosinophilie (polynucléaires éosinophiles supérieurs à $0,8 \times 10^9/L$). La présence d'un trouble ionique (dysnatrémie ou dyskaliémie), d'une insuffisance rénale aiguë (élévation de la créatininémie), d'une cytolyse hépatique (élevations des alanine aminotransférases (ALAT) ou des aspartate aminotransférases (ASAT)), d'un syndrome inflammatoire biologique (élévation de la C-Reactive Protein), de la procalcitonine (PCT) et la troponine ont été recherchés.

Paramètre	Naissance	1 mois	6 mois	2 ans	4 ans	10 ans
Leucocytes	18,1 (9–30)	10,8 (5–19,5)	11,9 (6–17,5)	10,6 (6–17)	9,1 (5,5–15,5)	8,1 (4,5–13,5)
Neutrophiles	11 (6–26) 61 %	3,8 (1–9) 35 %	3,8 (1–8,5) 32 %	3,5 (1,5–8,5) 33 %	3,8 (1,5–8,5) 42 %	4,4 (1,8–8) 54 %
Lymphocytes	5,5 (2–11) 31 %	6 (2,5–16,5) 56 %	7,3 (4–13,5) 61 %	6,3 (3–9,5) 59 %	4,5 (2–8) 50 %	3,1 (1,5–6,5) 38 %
Plaquettes	175–500	175–500	175–500	175–420	175–420	175–375

Figure 26: valeurs de référence des leucocytes, neutrophiles, lymphocytes et plaquettes ($10^9/L$) chez l'enfant (Swaanenburg et al. 1987)

- Les sérologies et la présence d'une réactivation virale par PCR des virus et bactéries suivantes ont été recherchées : Epstein Barr Virus (EBV), Cyto Megalo Virus (CMV), HSV, Parvovirus B19, Human Herpes Virus (HHV) 6/7/8, Varicelle Zona Virus (VZV), *M. Pneumoniae* et *Chlamydia.Pneumoniae* (*C. Pneumoniae*), et virus de l'immunodéficience humaine (VIH), virus de l'hépatite B (VHB) et C (VHC) (sérologies uniquement).

- Nous avons également récupéré les interprétations des radiographies de thorax réalisées dans le groupe des EPM à la recherche d'une atteinte pulmonaire notamment dans les EPM induits par *M.Pneumoniae*.
- Les éléments suivants des biopsies cutanées réalisées ont été recueillis dans les comptes rendus d'anatomopathologie : confirmation du diagnostic clinique, vasculite, nécrose, spongieuse, bulle.
- Les éléments de la prise en charge thérapeutique étaient recueillis. La notification de l'arrêt du traitement imputable et du délai entre l'apparition de la symptomatologie et l'arrêt du traitement étaient relevés ; réalisation ou non des thérapeutiques suivantes : soins locaux, dermocorticoïdes, corticoïdes systémiques, IS, IG, pénicillines, macrolides, ACICLOVIR, aminosides et lincosamides. Une notification à la pharmacovigilance était également recherchée.

Nous avons ensuite appelé l'ensemble des familles en leur demandant s'ils voulaient bien répondre de manière anonymisées à un questionnaire de suivi pour compléter les données de suivi et la recherche de complications.

4) Analyses statistiques

Les données sont exprimées en médiane (quartile 1-quartile 3) si les valeurs ne suivent pas une répartition normale et en moyenne +/- déviation standard à la moyenne dans le cas contraire. La répartition normale ou non des valeurs est vérifiée par un test de Shapiro-Wilk et confirmée graphiquement.

Les données sont analysées par le logiciel EXCEL (Microsoft, Inc) et l'analyse statistique par le logiciel PRISM (GraphPad Software). Pour l'analyse des données quantitatives de distribution normale (moyenne), un T test de Student a été utilisé, pour celle des données quantitatives de distribution non normale (médiane), un test de Mann Whitney a été utilisé, et enfin pour la comparaison des données qualitatives, un test exact de Fisher a été employé, adapté aux petits effectifs.

Résultats

1) Caractéristiques démographiques

La population source issue de la base de données du DIM entre le 1^{er} janvier 2010 et le 30 avril 2021 comportait un total de 764 patients. Après exclusion des patients non hospitalisés, l'effectif a été réduit à 247 patients. Parmi ces 247 patients, les données de 40 d'entre eux ont été extraites des dossiers médicaux informatisés sur le logiciel SILLAGE du CHU de Lille (figure 27).

Nous avons catégorisé les enfants selon leurs diagnostics :

- 1- Érythème Polymorphe Majeur (EPM)
- 2- Nécrolyse épidermique (SSJ ou SL)
- 3- Épidermolyse aiguë staphylococcique (EAS)

On dénombreait 48% (n=19/40) d'EPM (dont 2 récurrences), 22% (n=9/40) de NE et 30% (n=12/40) d'EAS (figure 28).

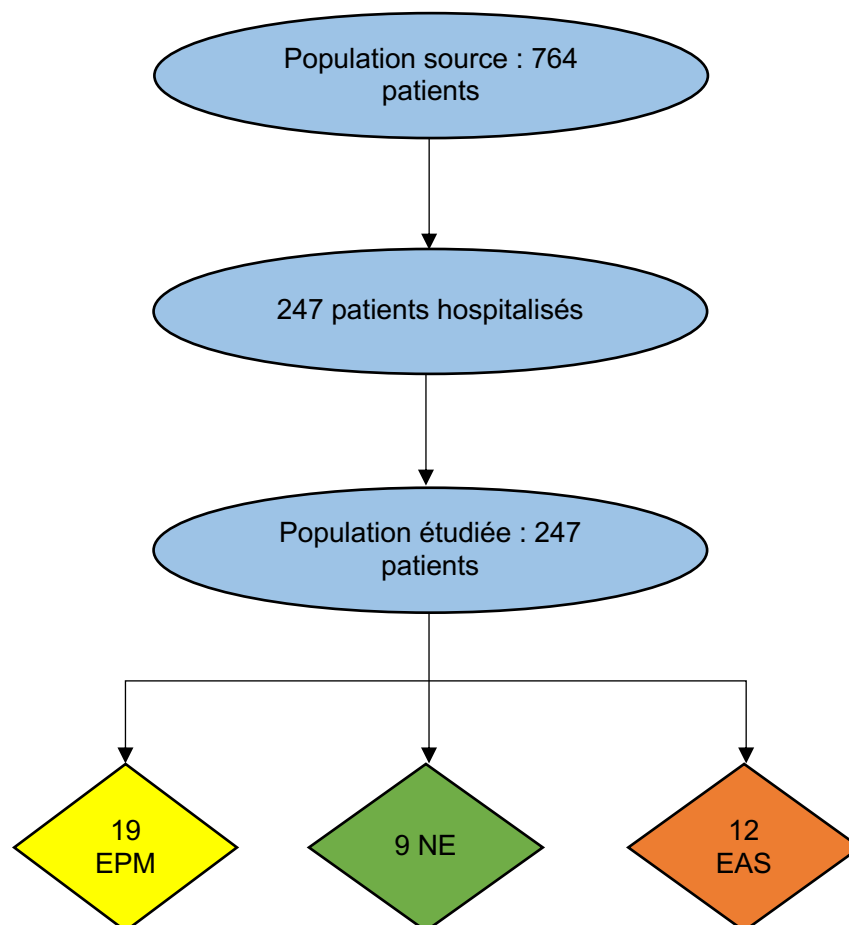


Figure 27 : Diagramme de flux

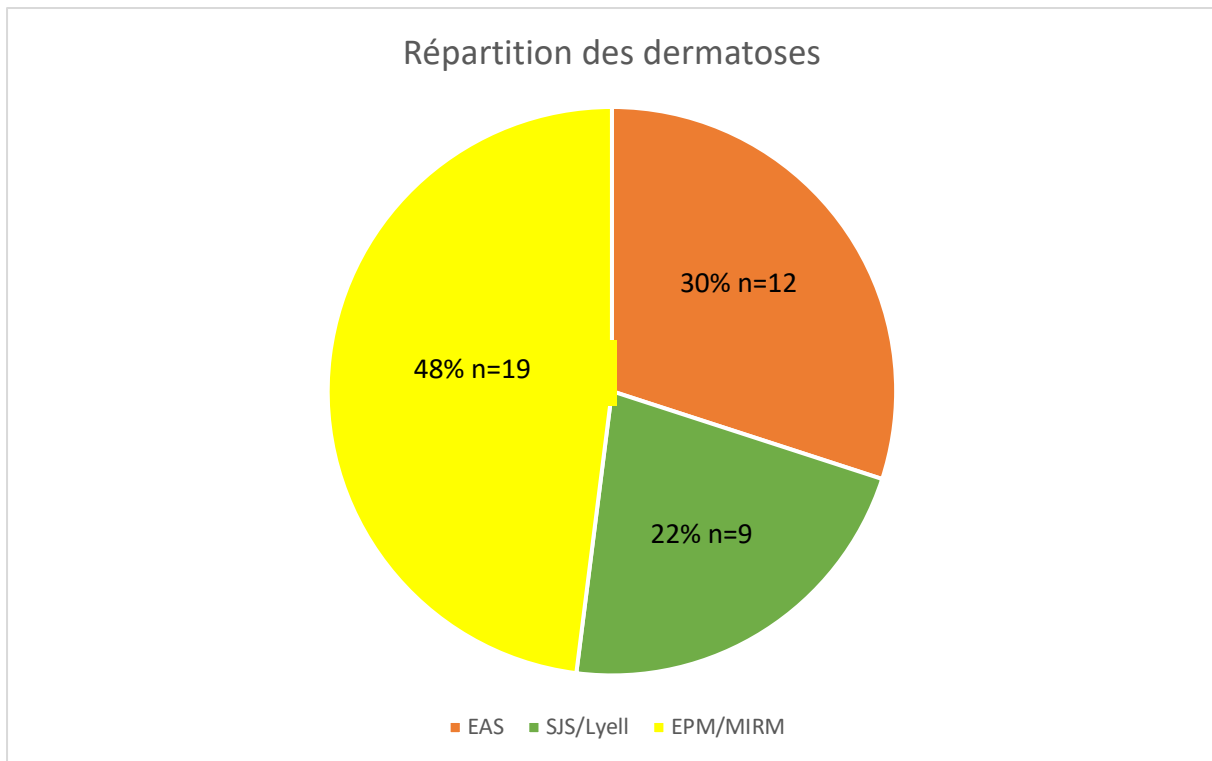


Figure 28 : Répartition des dermatoses étudiées (dans le groupe EPM, 2 enfants sont comptés 2 fois car ont fait 2 poussées)

Les principaux éléments recueillis (sexe, âge, symptomatologie, durée et lieu de prise en charge, clinique et traitements) sont détaillés dans le tableau 1.

Caractéristiques	EPM n=19	NE n=9	EAS n=12
Sexe masculin, n (%)	13 (76)	5 (55)	9 (75)
Sexe féminin, n (%)	4 (24)	4 (45)	3 (25)
Age médian en année au diagnostic, [EIQ]	9 [6-12]	6 [4-8]	1 [0-2]
Symptomatologie, médiane en jours [EIQ]			
Entre premier symptôme général et cutané (jours)	3 [0-4,5]	2 [0-3]	<1
Entre premier symptôme et hospitalisation (jours)	7 [5-9,5]	3 [3-6]	3,5 [2-5]
Durée et lieu de prise en charge			
Durée médiane d'hospitalisation en jours [EIQ]	8 [5,5-12]	13,5 [8-15]	5 [2,75-6]
Réanimation, n (%)	4 (21)	8 (89)	6 (50)
Conventionnelle, n (%)	15 (79)	1 (11)	6 (50)
Clinique			
Hyperthermie, n (%)	18 (95)	9 (100)	6 (50)
Altération de l'état général, n (%)	8 (42)	9 (100)	2 (12)
Bulle, n (%)	12 (63)	8 (89)	10 (83)
Cocarde, n (%)	14 (74)	1 (11)	0
Décollement, n (%)	2 (11)	8 (89)	11 (92)
Infiltration, n (%)	3 (16)	7 (78)	3 (25)
Adénopathies, n (%)	6 (32)	1 (11)	1 (8)
Muqueuse atteinte en médiane [EIQ]			
Yeux, n (%)	15 (79)	9 (100)	9 (75)
Nez, n (%)	1 (5)	4 (44)	0
Bouche, n (%)	19 (100)	9 (100)	9 (75)
Génital, n (%)	10 (53)	9 (100)	7 (58)
Anal, n (%)	3 (16)	3 (33)	4 (33)
Traitements			
Corticoïdes systémiques, n (%)	7 (37)	2 (22)	0
Macrolides, n (%)	15 (79)	5 (56)	1 (8)
Aciclovir, n (%)	8 (42)	0	0
Pénicillines, n (%)	2 (11)	6 (67)	12 (100)
Lincosamides, n (%)	0	0	7 (58)
Aminosides, n (%)	0	4 (44)	0
Immunoglobulines, n (%)	0	2 (22)	0

Tableau 1 : Principales caractéristiques des patients (2 érythèmes polymorphes majeurs correspondent à des récurrences)

Sur les 38 enfants étudiés, on dénombrait 27/38 garçons (71%) et 11/38 filles (29%) soit un sexe ratio de 2,4 pour les garçons.

Dans le groupe EPM le sexe masculin prédominait assez largement avec un sexe ratio de 3,2 garçons pour 1 fille. Par contre, dans le groupe NE le sexe ratio s'équilibrait à 1,2/1. Enfin dans le groupe EAS, le sexe ratio était de 3/1 en faveur du sexe masculin. Il n'y avait pas de différence significative concernant le sexe des patients entre les 3 groupes. La répartition des sexes est détaillée dans la figure 29.

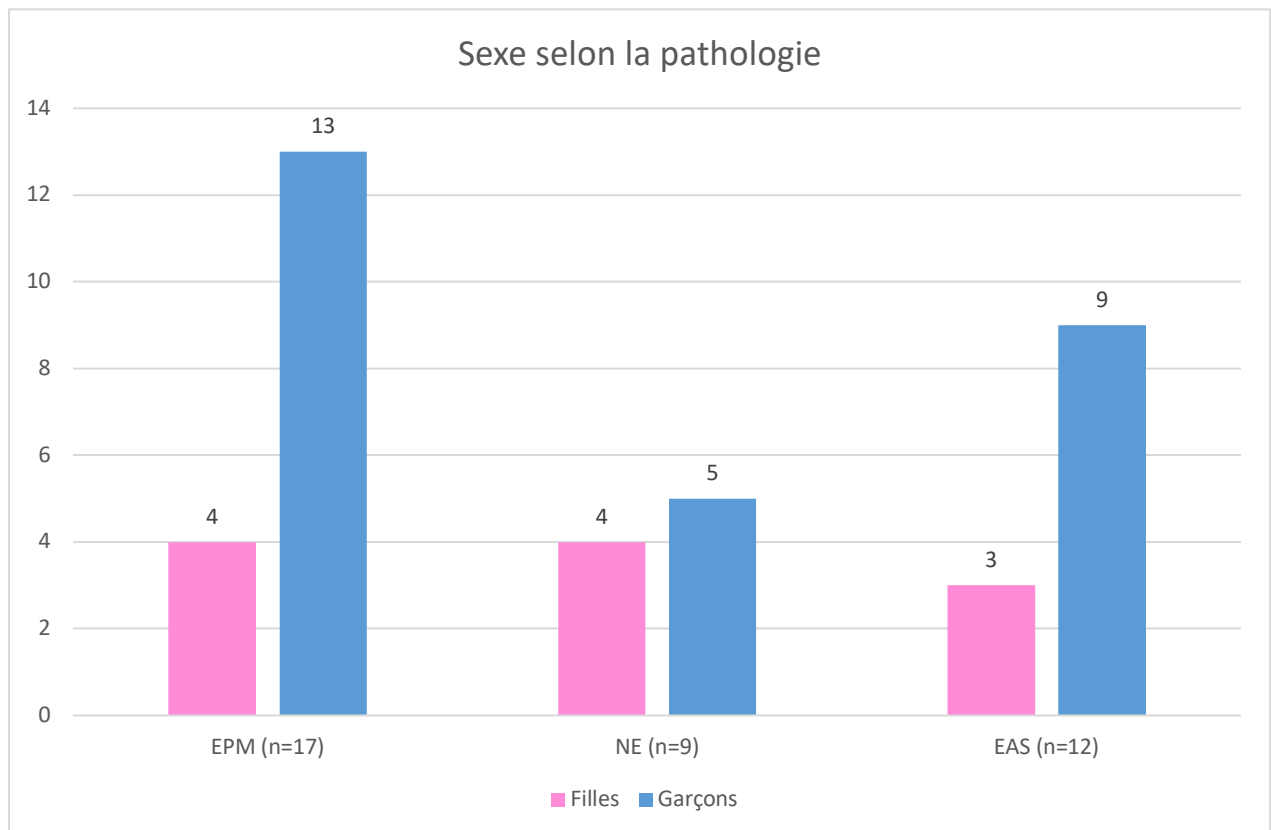


Figure 29 : Répartition des sexes selon la pathologie

L'âge médian au diagnostic toutes pathologies confondues était de 4,5 ans [2,0-9,25]. Nous avons divisé en 3 groupes d'âge les patients de la manière suivante : 0-6 ans, 7-12 ans et 13-17 ans. Cela a permis de constater que 65% (n=26/40) des enfants avaient 6 ans ou moins au diagnostic, que 22% (n=9/40) d'entre eux avaient entre 7 et 12 ans et que seulement 13% (n=5/40) avaient plus de 13 ans ou plus.

Les 3 groupes d'âges sont représentés figure 30.

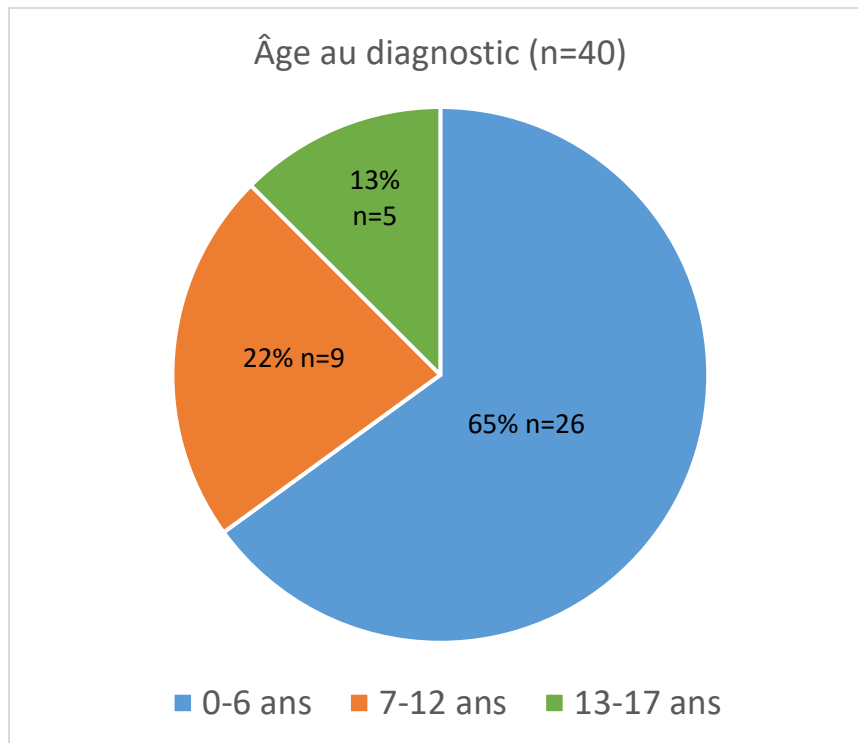


Figure 30 : Age au diagnostic

Dans le groupe EPM l'âge médian était de 9 ans [6,0-12,0]. Parmi les 19 enfants, 65% (n=11/19) avaient 7 ans ou plus et 35% (n=8/19) ont 6 ans ou moins (figure 31).

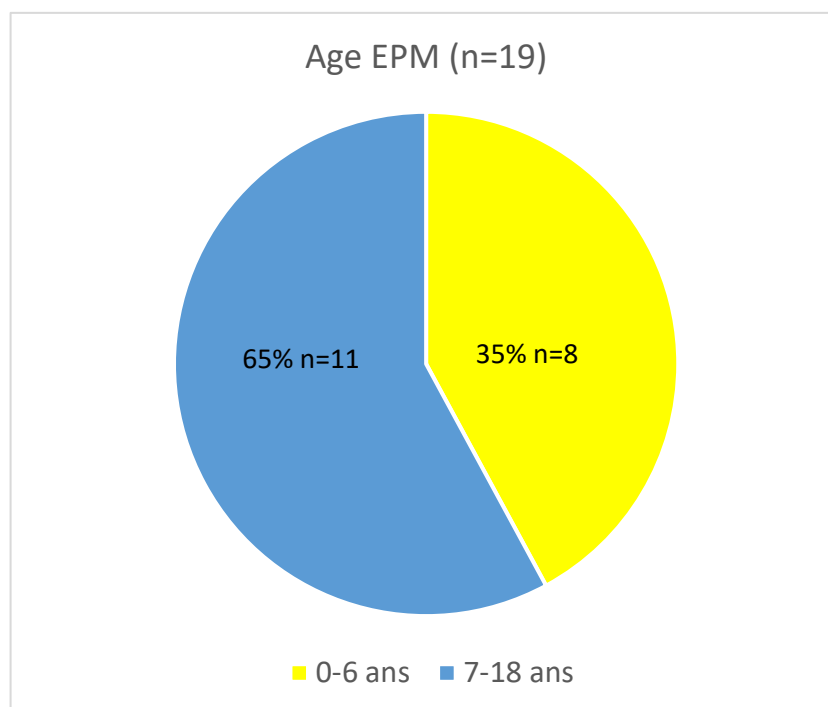


Figure 31 : Age au diagnostic des EPM

Dans le groupe NE l'âge médian au diagnostic était de 6 ans [4,0-8,0]. Parmi les 9 enfants, 67% (n=6/9) avaient 6 ou moins au diagnostic et les 33% (n=3/9) restants avaient donc 7 ans ou plus (figure 32).

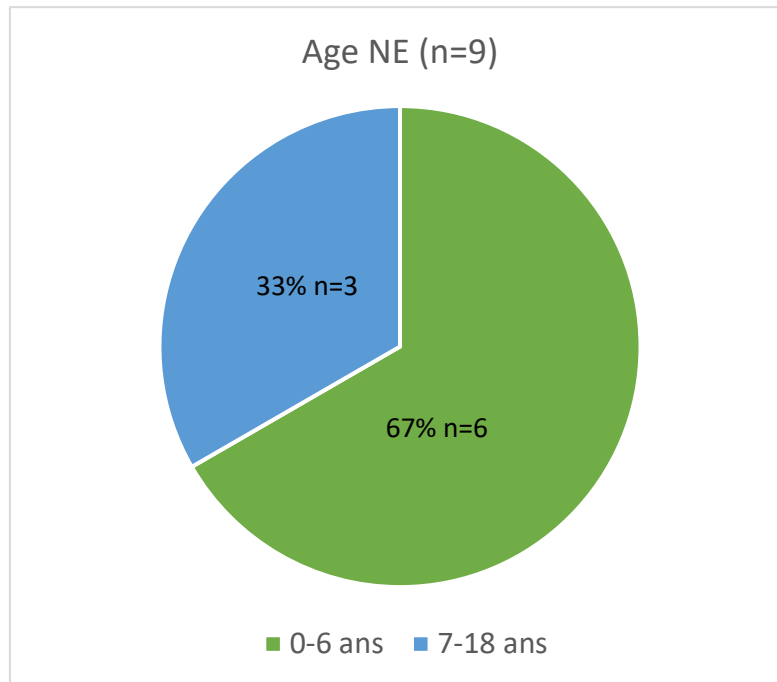


Figure 32 : Age au diagnostic des NE

Enfin dans le groupe EAS, l'âge médian était de 1 an [0-2,0] avec dans 92% (n=11/12) des cas un âge inférieur ou égal à 3 ans.

La moyenne d'âge des EAS (1,25 ans) était inférieure à celle des EPM (8,6 ans, p-value<0,001 avec un intervalle de confiance (IC) à 95% [5,0 ; 9,75]) et à celle des NE (7,3 ans, p-value<0,01 avec un IC à 95% [2,22 ; 9,94]) de manière statistiquement significative.

Concernant la prématurité, cette donnée a été récupérée chez 55% (n=22/40) des patients.

Parmi les 12 données recueillies dans le groupe EPM, 8% (n=1/12) avait une prématurité moyenne (né entre 32 et 36 semaines d'aménorrhées (SA)), 8% (n=1/12) avait une grande prématurité (né entre 28 et 32 SA) et enfin 84% (n=10/12) des enfants étaient nés à terme.

Dans le groupe NE, 22% (n=2/9) avaient un antécédent de prématurité moyenne sans disposer de l'information chez les autres patients.

Enfin dans le groupe EAS, 67% (n=8/12) des enfants étaient nés à terme.

Le phototype n'a été retrouvé que chez un seul patient de la cohorte (phototype 3).

Dans le groupe EPM, on notait 16% (n=3/12) d'antécédents personnels d'allergie, 11% (n=2/12) d'antécédents personnels d'atopie et 11% (n=2/12) également d'antécédents personnels d'infection herpétique. Dans le groupe NE, on notait 11% (n=1/9) d'antécédent personnel d'allergie et d'atopie chez la même enfant. Dans le groupe EAS, on notait 17% (N=2/12) d'antécédents personnels d'atopie.

Dans le groupe EPM, on répertoriait 16% (n=3/19) d'antécédents familiaux d'allergie et 42% (n=8/19) d'antécédents familiaux d'atopie. Dans le groupe NE, on répertoriait 22% (n=2/9) d'antécédents d'allergie et d'atopie dans les mêmes familles. Dans le groupe EAS, on répertoriait 17%(n=2/12) d'antécédents familiaux d'allergie et 33% (n=4/12) d'atopie.

Au total, 48% (n=19/40) des patients ont sollicité un pédiatre ou un médecin généraliste avant le passage aux UP mais le diagnostic d'EPM (37%, n=7/19), de NE (56%, n=5/9) ou d'EAS (58%, n=7/12) n'a pas été évoqué et une consultation en centre expert (UP) n'a pas été recommandée sauf pour un patient du groupe EAS. Les hypothèses évoquées par ceux-ci étaient des pathologies virales ou bactériennes de moindre gravité (principalement pour les groupes EPM et EAS). Un dermatologue a été appelé pour l'ensemble des enfants de la série aux UP et a systématiquement rétabli le diagnostic sauf pour 2 cas où un doute subsistait entre NE ou EAS avec nécessité de confirmation anatomopathologique (2 EAS).

Parmi l'ensemble de l'effectif, 23% (n=9/40) prenaient des médicaments au diagnostic dont 78% des NE (n=7/9). La proportion de NE qui prenaient des médicaments est schématisée figure 33.

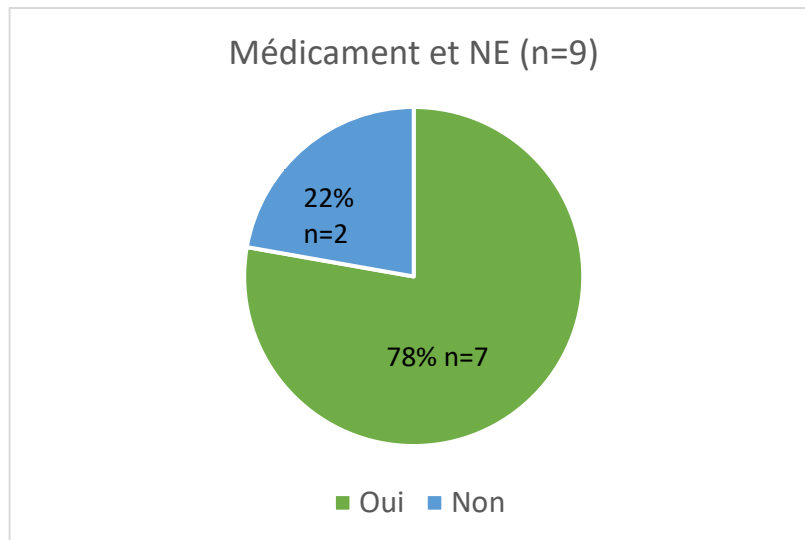


Figure 33 : NE d'origine médicamenteuse

Parmi les 7 NE qui prenaient des médicaments, 86% (n=6/7) étaient polymédiqués. Les classes médicamenteuses étaient les antibiotiques dans 57% (n=4/7) des cas et les antiépileptiques dans 43% (n=3/7) des cas.

Enfin un enfant sous antibiotique avait un traitement de fond pour de l'asthme (SÉRÉTIDE, VENTOLINE et AERIUS). Les antiépileptiques étaient systématiquement justifiés et une identification bactérienne justifiait 50% (n=2/4) des prescriptions d'antibiotiques. Le délai médian entre l'initiation du médicament et l'apparition de la symptomatologie était de 14,5 jours [10,25-21].

Le délai médian en jours entre l'apparition du premier symptôme et l'hospitalisation était de 5 jours toutes pathologies confondues [3,0-8,25].

Dans le groupe des EPM ce délai médian était allongé à 7 jours [5,0-9,5], dans celui des NE il était de 3 jours [3,0-6,0] et dans le groupe EAS il était de 3,5 jours [2,0-5,0]. Le délai moyen était significativement plus court dans l'EAS (4,1 jours) par rapport à l'EPM (7,4 jours) avec un p-value<0,01 avec un IC à 95% [1,17 ; 5,50].

Le délai médian d'apparition entre le premier symptôme non spécifique et le premier symptôme cutané en jours toutes pathologies confondues était inférieur à 1 jour [0-3,0], de 3 jours pour les EPM [0-4,5], de 2 jours pour les NE [0-3,0] et inférieur à 1 jour pour les EAS. Il n'y avait pas de différence pour ce délai entre les groupes.

Les deux délais ci-dessus sont représentés dans la figure 34.

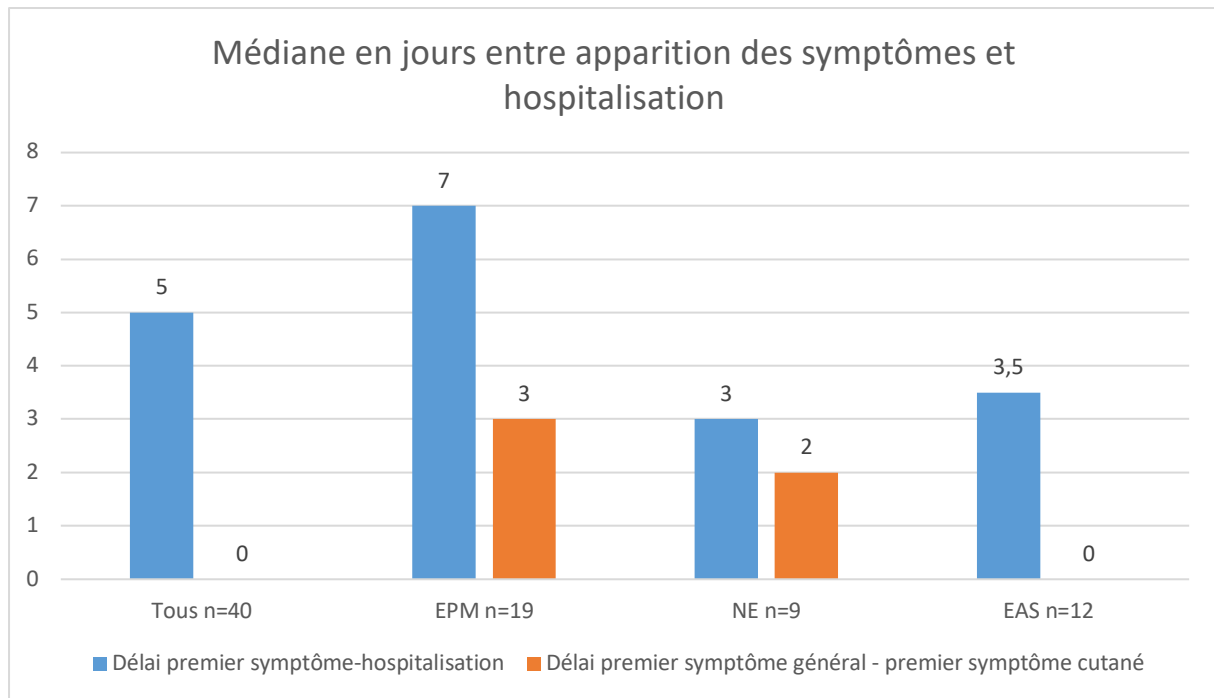


Figure 34 : Délai entre symptomatologie et hospitalisation

Au total, 30% (n=12/40) des patients de notre série ont été biopsiés ; 42% (n=5/12) ont été réalisées le jour de l'entrée en hospitalisation, 8% (n=1/12) ont été réalisées le lendemain et 33% (n=4/12) ont été réalisées lors du troisième jour d'hospitalisation (2 données manquantes).

Parmi les 40 patients de l'étude, 45% (n=18/40) ont été hospitalisés en réanimation, et 44% (n=8/18) de ces patients sont ensuite passés dans un secteur conventionnel.

Dans le groupe EPM, 21% (n=4/19) ont été hospitalisés en réanimation dont 50% (n=2/4) d'entre eux qui sont ensuite transférés en secteur conventionnel.

Dans le groupe NE, 89% (n=8/9) des patients ont été hospitalisés en réanimation dont 50% (n=4/8) d'entre eux qui ont été secondairement hospitalisés en secteur conventionnel.

Dans le groupe EAS, 50% (n=6/12) des enfants ont été hospitalisés en réanimation dont 50% (n=3/6) qui ont été transférés en secteur conventionnel pour la suite de prise en charge.

Les différentes unités d'hospitalisation par groupe sont détaillées dans la figure 35.

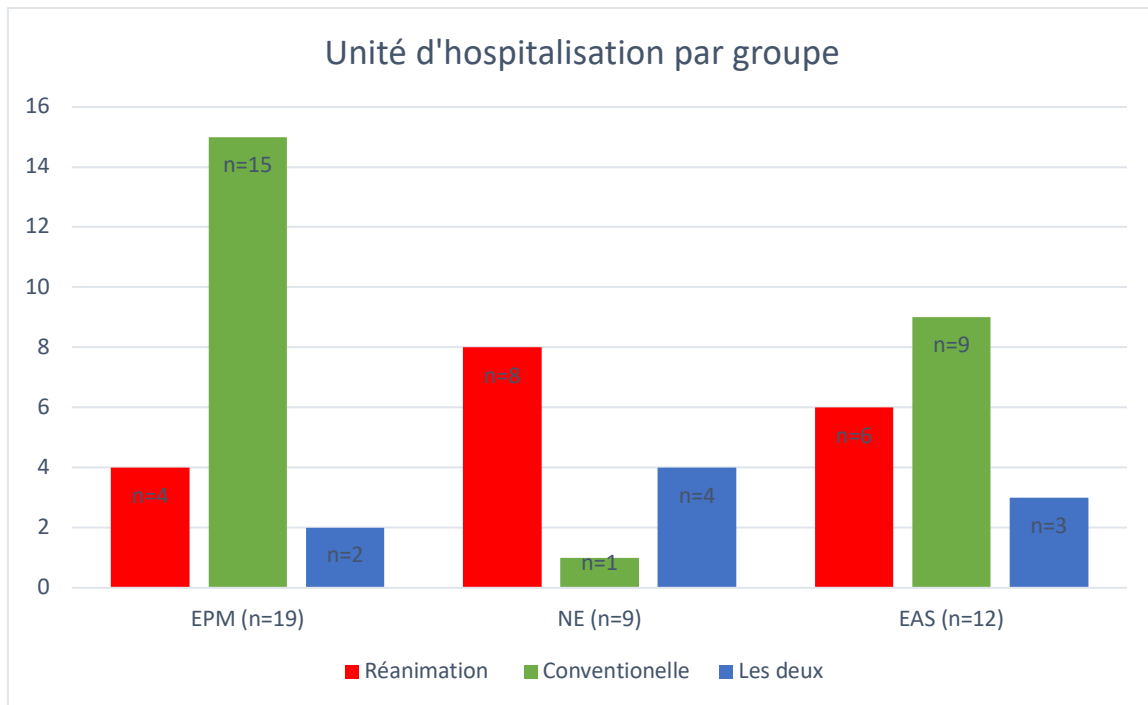


Figure 35 : Lieu de prise en charge des patients

La durée médiane d'hospitalisation était de 6 jours [4,5-12,0].

Dans le groupe EPM, la durée médiane d'hospitalisation était de 8 jours [5,5-12,0].

Dans le groupe NE, la durée médiane d'hospitalisation était de 13,5 jours [8,0-15,0].

Dans le groupe EAS, la durée médiane d'hospitalisation était de 5 jours [2,75-6,0].

La durée moyenne d'hospitalisation était significativement plus basse dans l'EAS (4,5 jours) par rapport aux EPM (9,3 jours), p -value $<0,01$, IC 95% [1,46 ; 8,27] et aux NE (12,1 jours), p -value $<0,01$, IC 95% [2,07 ; 13,17].

Les durées médianes d'hospitalisations sont représentées figure 36.

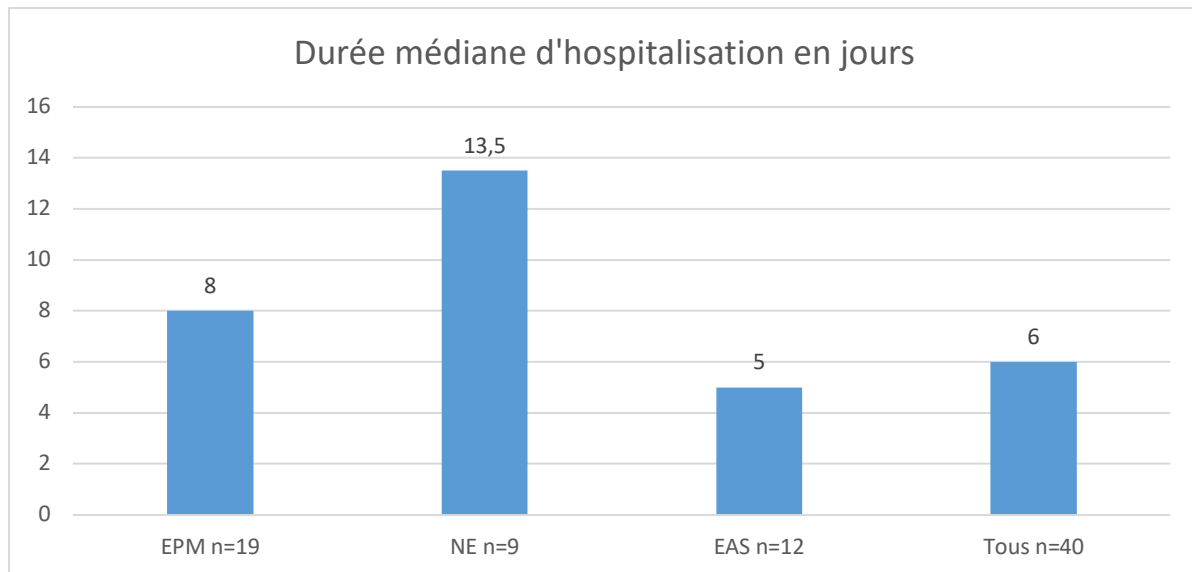


Figure 36 : Durée médiane d'hospitalisation

2) Caractéristiques cliniques

L'éruption était constamment érythémateuse.

Dans le groupe EPM, l'hyperthermie était quasi-constante (95%, n=18/19), puis les deux éléments sémiologiques les plus retrouvés étaient les lésions dites en cocarde (74%, n=14/19) et les lésions bulleuses (63%, n=12/19). On observait une altération de l'état général dans 42% des cas (n=8/19), des adénopathies (32%, n=6/19), une infiltration cutanée (16%, n=3/19) et un décollement cutané dans 11% (n=2/19) des cas.

Dans le groupe NE, l'hyperthermie et l'altération de l'état général étaient constantes. Ensuite les signes dermatologiques les plus fréquents étaient les lésions bulleuses et le décollement cutané (89%, n=8/9) puis l'infiltration des lésions (78%, n=7/9). Des lésions en cocarde et des adénopathies ont été notées pour un enfant (11%).

Enfin dans le groupe EAS, le décollement cutané était l'élément le plus prédictif (92%, n=11/12) suivi des bulles (83%, n=10/12) et de l'hyperthermie (50%, n=6/12) puis de l'infiltration lésionnelle (25%, n=3/12). L'altération de l'état général était présente chez 17% (n=2/12) des enfants et des adénopathies étaient retrouvées uniquement chez un seul enfant (8%).

De manière attendue, la comparaison entre les groupes a mis en évidence :

- Une AEG statistiquement plus fréquente dans la NE (p-value<0,05 vs l'EPM et p-value<0,001 vs l'EAS).

- Une hyperthermie moins fréquente dans l'EAS (p-value<0,01 vs EPM et p-value<0,01 vs NE).
- Une infiltration des lésions plus fréquente dans la NE (p-value<0,01 vs EPM et p-value<0,05 vs EAS).
- Des lésions en cocarde plus fréquente dans l'EPM (p-value<0,01 vs NE et p-value<0,001 vs EAS).
- Un décollement cutané moins fréquent dans l'EPM (p-value<0,001 vs NE et p-value<0,001 vs EAS).

La symptomatologie de la cohorte est résumée dans la figure 37.

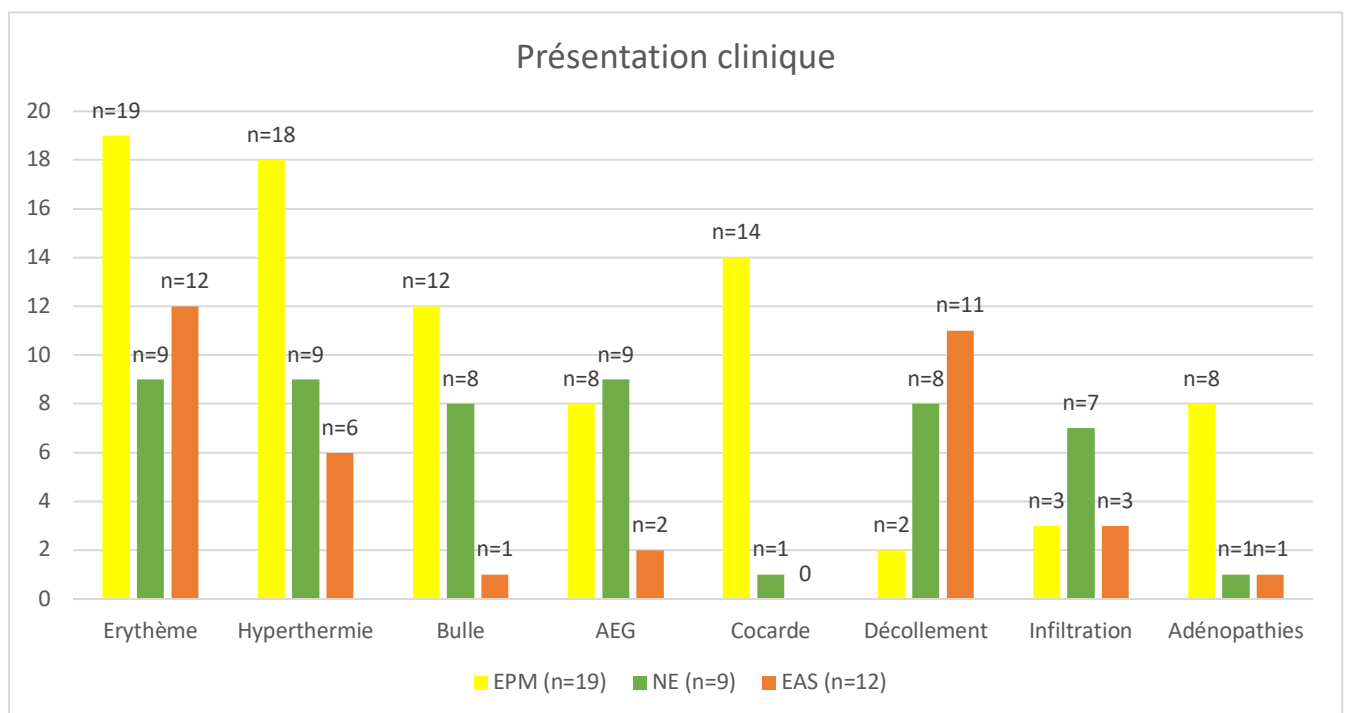


Figure 37 : Présentation clinique

En se focalisant spécifiquement sur l'atteinte muqueuse :

Le nombre médian de muqueuses atteintes par enfant était de 3 [2,0-4,0]. Dans le groupe EPM cette médiane passait à 2 [2,0-3,0] ; dans le groupe NE la médiane atteignait 4 [3,0-4,0] et enfin dans le groupe EAS la médiane était à 2 [1,75-3,25]. Le nombre médian de muqueuses atteintes par enfant est détaillée dans la figure 38.

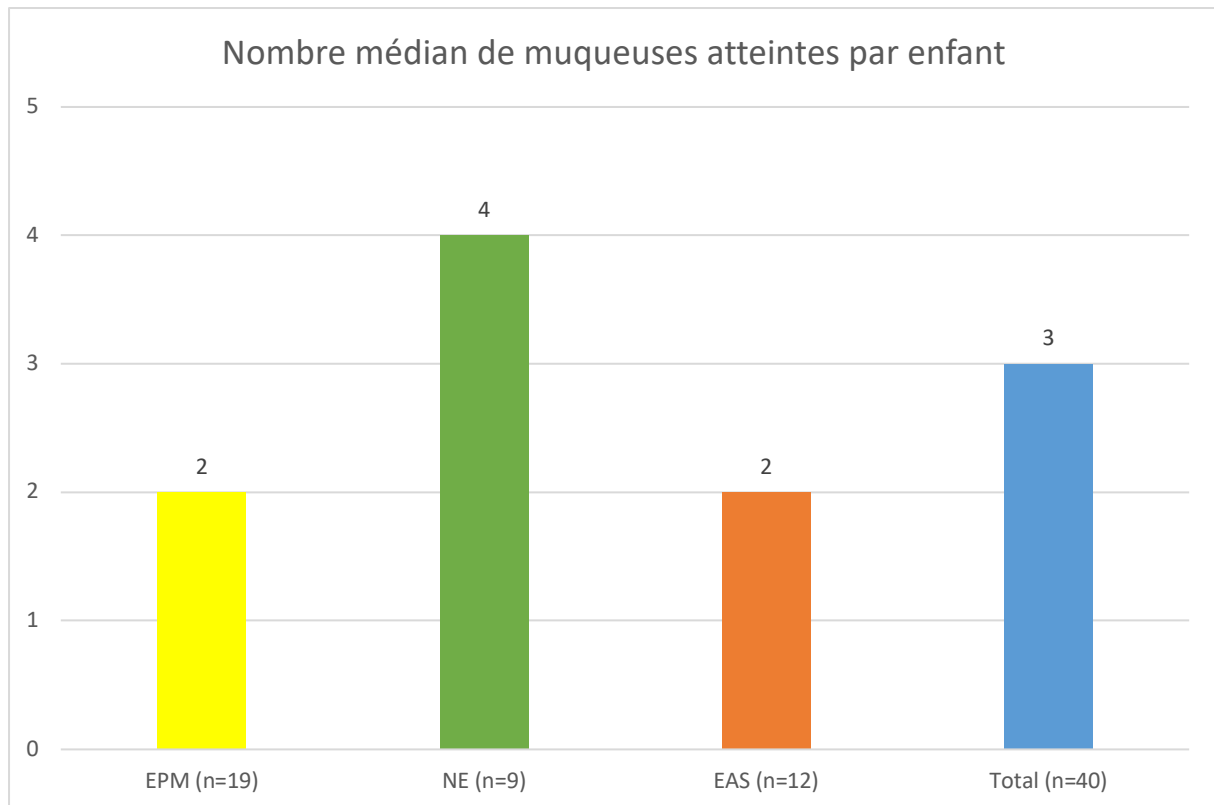


Figure 38 : Nombre médian de muqueuses atteintes

De manière plus détaillée :

Dans le groupe EPM la bouche était systématiquement atteinte puis nous avons retrouvé 79% (n=15/19) d'atteinte oculaire, 53% (n=10/19) d'atteinte génitale, 16% (n=3/19) d'atteinte anale et enfin 5% (n=1/19) d'atteinte nasale.

Dans le groupe NE les yeux, la bouche et les organes génitaux étaient systématiquement atteints avec par ailleurs 44% (n=4/9) d'atteinte nasale et 33% (n=3/9) d'atteinte anale.

Dans le groupe EAS, aucune muqueuse n'était systématiquement atteinte. Il y avait 75% (n=9/12) d'atteinte oculaire et buccale, 58% (n=7/12) d'atteinte génitale et 33% (n=4/12) d'atteinte anale. Aucune atteinte nasale n'a été retrouvée.

De façon attendue, la comparaison entre les groupes a mis en évidence :

- Une atteinte nasale plus fréquente dans la NE (p-value<0,05 vs EPM et EAS).
- Une atteinte génitale moins fréquente dans l'EPM par rapport à la NE (p-value<0,05).

Le détail des atteintes par muqueuse est schématisé dans la figure 39.

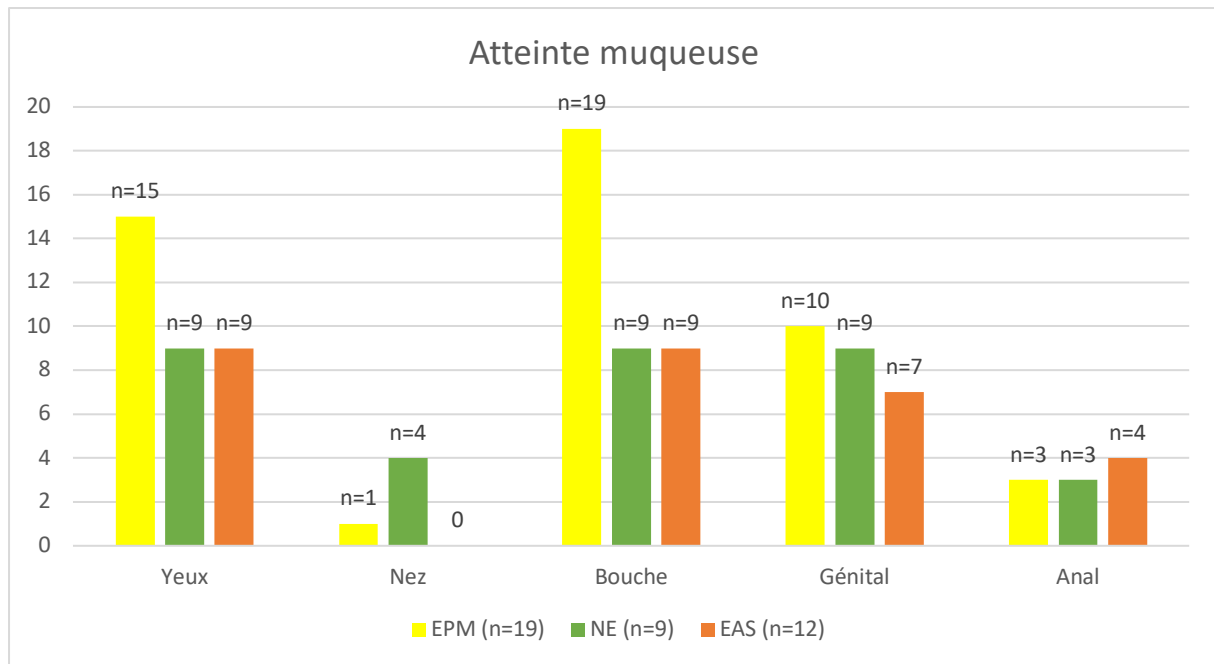


Figure 39 : Détail des muqueuses atteintes

La tête, le tronc, les membres supérieurs et les membres inférieurs étaient tous touchés dans chaque NE. En revanche l'atteinte du tronc n'a concerné que 42% (n=8/19) des EPM contre 100% des EAS alors que les membres supérieurs et inférieurs étaient touchés dans respectivement 74% (n=14/19) et 63% (n=12/19) des EPM contre 33% (n=4/12) et 50% (n=6/12) des EAS.

De manière attendue, la comparaison entre les EPM et les EAS a mis en évidence :

- Une atteinte du tronc plus fréquente dans l'EAS (p-value<0,001).
- Une atteinte des membres supérieurs plus fréquente dans l'EPM (p-value<0,01).

Dans le groupe des EAS, dans 42% des cas (n=5/12), la porte d'entrée était péribuccale, puis dans 17% (n=2/12) oculaire, 17% (n=2/12) ombilicale, 17% (n=2/12) faciale sans précision et enfin sur une autre région dans le dernier cas. En rassemblant l'ensemble des atteintes de l'extrémité céphalique, cela correspond à 75% (n=9/12) des cas.

Les différentes portes d'entrées sont résumées dans la figure 40.

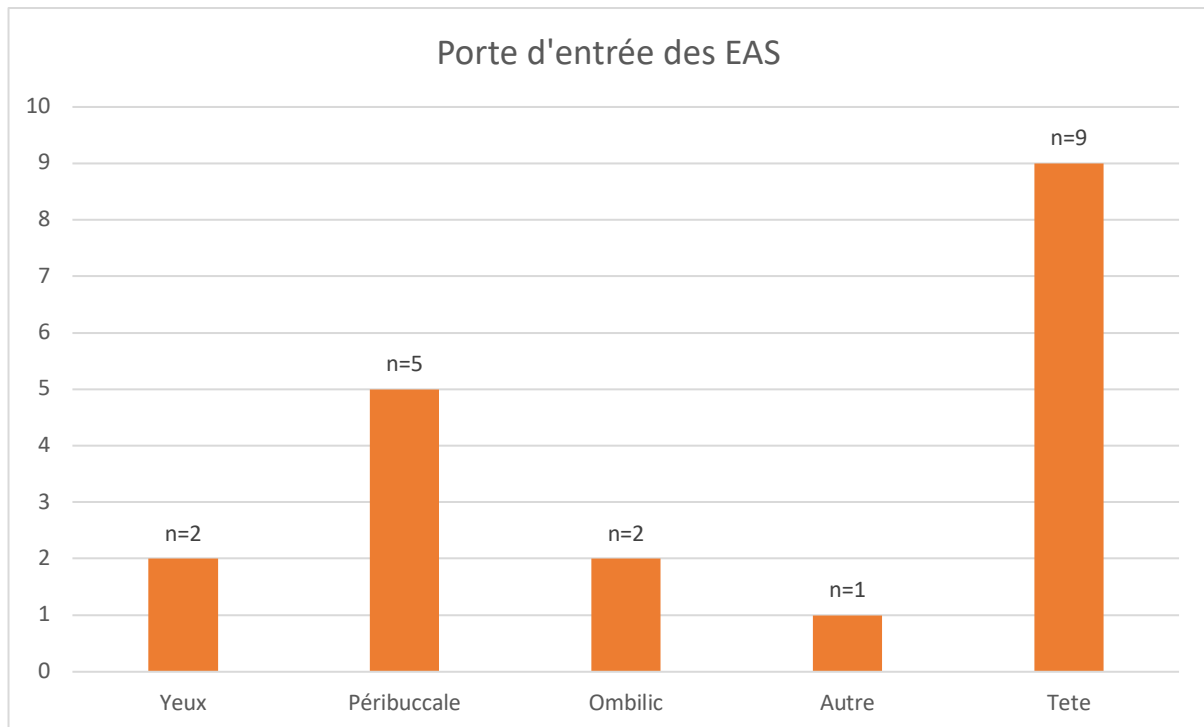


Figure 40 : Porte d'entrée des EAS

Dans le groupe EPM, 37% (n=7/19) des enfants ont nécessité le recours à des morphiniques, 21% (n=4/19) des enfants ont séjourné en réanimation, 1 enfant (5%) a été transfusé et 1 (5%) a été intubé. Aucun décès n'a été observé.

Dans le groupe NE, le SCORTEN n'est pas évaluable à cause du nombre important de données manquantes, la médiane de jours passés en réanimation était de 11 jours [8-13], 67% (n=6/9) ont reçu des morphiniques, 67% (n=6/9) des patients ont été intubés (6/9), 56% (n=5/9) ont bénéficié d'un remplissage vasculaire, 44% (n=4/9) d'une transfusion et 22% (n=2/9) sont décédés de leur NE.

Dans le groupe EAS, la médiane de jours passés en réanimation était inférieure à 1 jour [0-2,5], 25% (n=3/12) des enfants ont reçu des morphiniques et 1 (8%) patient a bénéficié d'un remplissage vasculaire. Aucun décès n'a été observé.

3) Caractéristiques paracliniques

Dans le groupe EPM, les deux principaux marqueurs biologiques altérés étaient l'élévation de la CRP dans 89% (n=17/19) des cas et une neutrophilie dans 37% (n=7/19) des cas, puis une cytopénie était observée dans 16% (n=3/19) des cas, et une éosinophilie, un trouble ionique accompagné d'une insuffisance rénale et une

cytolyse hépatique (5%) était observée chez 3 patients distincts. Une seule PCT est revenue positive sur 9 réalisées (11%).

Dans le groupe NE, la CRP était systématiquement élevée. On retrouvait ensuite une cytopénie dans 67% (n=6/9) des cas, un trouble ionique dans 56% (n=5/9) des cas, une cytolyse hépatique dans 44% (n=4/9) des cas et une neutrophilie, une éosinophilie et une insuffisance rénale (11%) chez 3 enfants distincts.

Dans le groupe EAS, l'élévation de la CRP a été retrouvée plus rarement chez 29% (n=2/7) des patients prélevés et une neutrophilie (14%) ainsi qu'une éosinophilie (14%) a été retrouvée chez deux enfants distincts. Aucune PCT prélevée n'était positive (n=3).

L'ensemble des troubles biologiques sont détaillés figure 41.

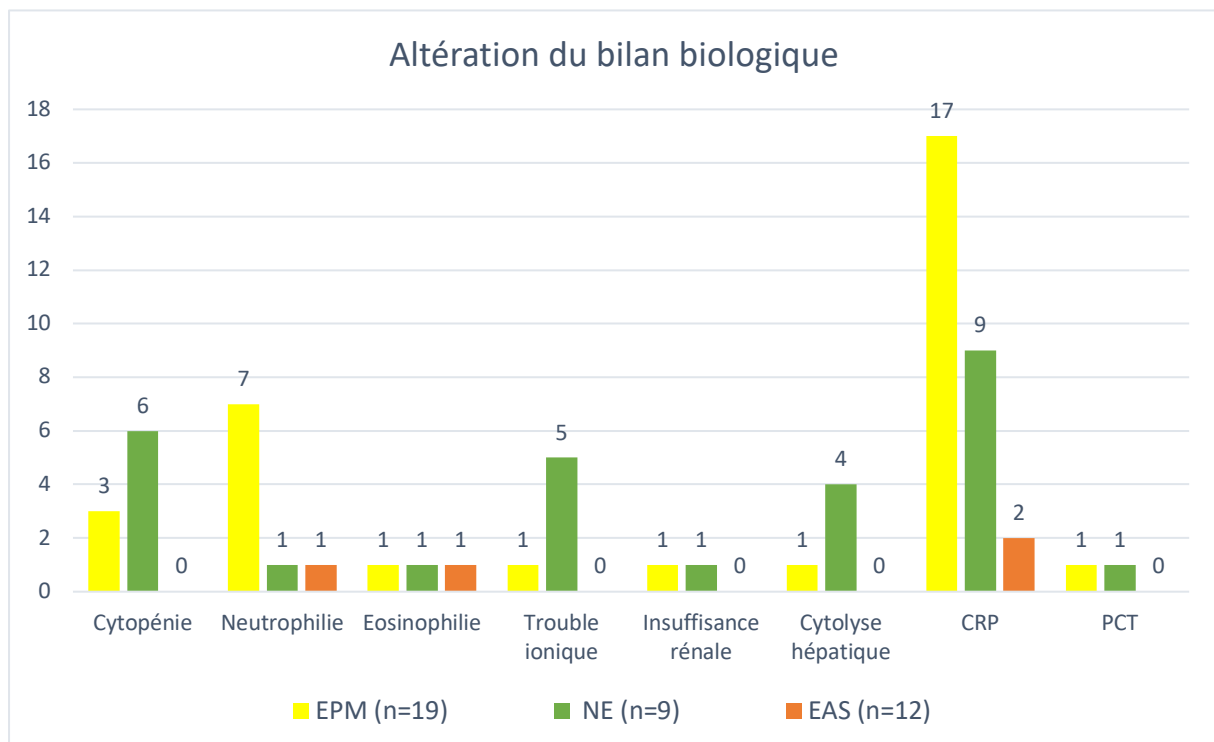


Figure 41 : Perturbation du bilan biologique

Concernant le profil sérologique dans le groupe EPM, les patients ont respectivement été testés pour l'EBV, l'HSV et le *M.Pneumoniae* dans 47% (n=9/19), 89% (n=17/19) et 95% (n=18/19) des cas. Toutes les autres sérologies réalisées (CMV notamment) se sont systématiquement avérées négatives. Pour l'EBV, 56% (n=5/9) des tests sont revenus négatifs, 33% (n=3/9) ont montré une immunité ancienne et enfin le dernier test a révélé une présence à la fois d'IgG et d'IgM.

Pour l'*HSV*, 53% (n=9/17) des tests sont revenus négatifs, 29% (n=5/17) ont montré une immunité ancienne et 18% (3/17) étaient positifs pour les IgM ou la PCR.

Enfin pour le *M.Pneumoniae*, 22% (n=4/18) des tests étaient négatifs, 39% (n=7/18) montraient une immunité ancienne et 50% (n=9/18) étaient positifs pour les IgM ou la PCR (2 sérologies positives pour les IgG et IgM, 5 sérologies positives pour les IgM seules et 2 sérologies pour les IgM et PCR positives). Le profil sérologique des EPM est détaillé figure 42.

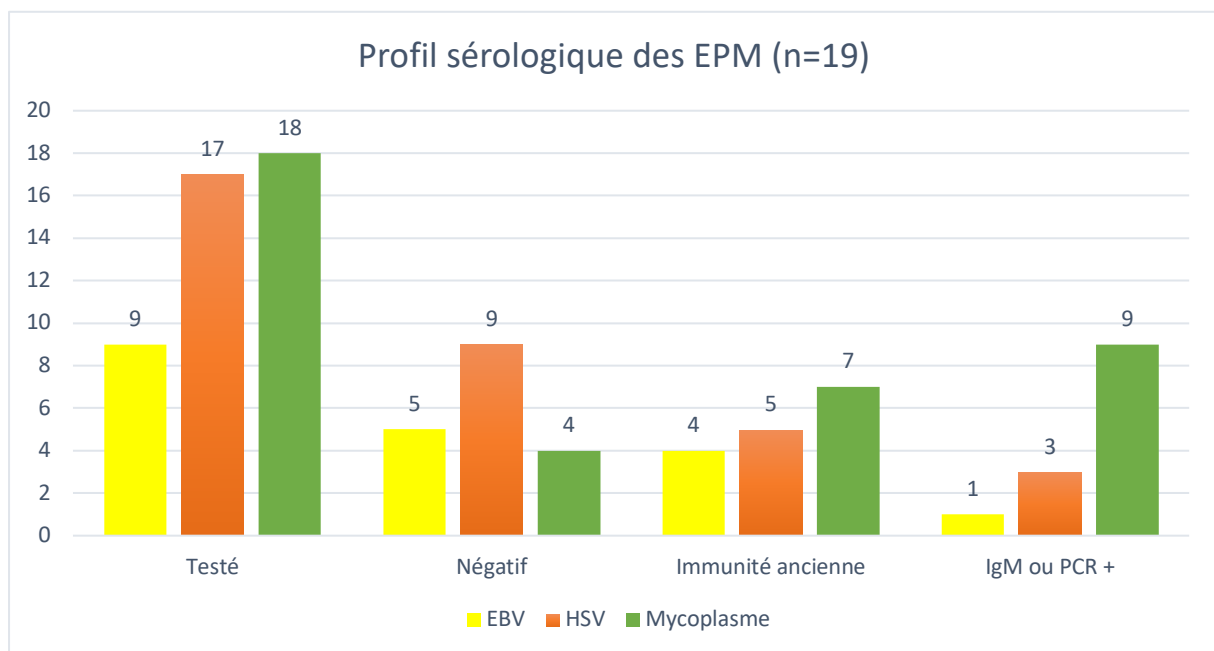


Figure 42 : Statut sérologique des érythèmes polymorphes majeurs

Dans le groupe NE, les patients ont respectivement été testés pour l'EBV, l'*HSV* et le *M.Pneumoniae* dans 67% (n=6/9), 56% (n=5/9) et 33% (n=3/9) des cas. Toutes les autres sérologies réalisées se sont systématiquement avérées négatives.

Pour l'EBV, 83% (n=5/6) des tests étaient négatifs et 1 (17%) était positif pour la PCR. La PCR positive EBV concernait une enfant sous polymédication par antibiothérapie et décédée pendant son hospitalisation.

Ensuite les 5 tests *HSV* réalisés étaient négatifs.

Enfin les 3 sérologies *M.Pneumoniae* ont montré un test avec IgG positif, un avec IgM positif et un test avec IgG et IgM positifs (33% respectivement).

Le statut viral des NE est détaillé figure 43.

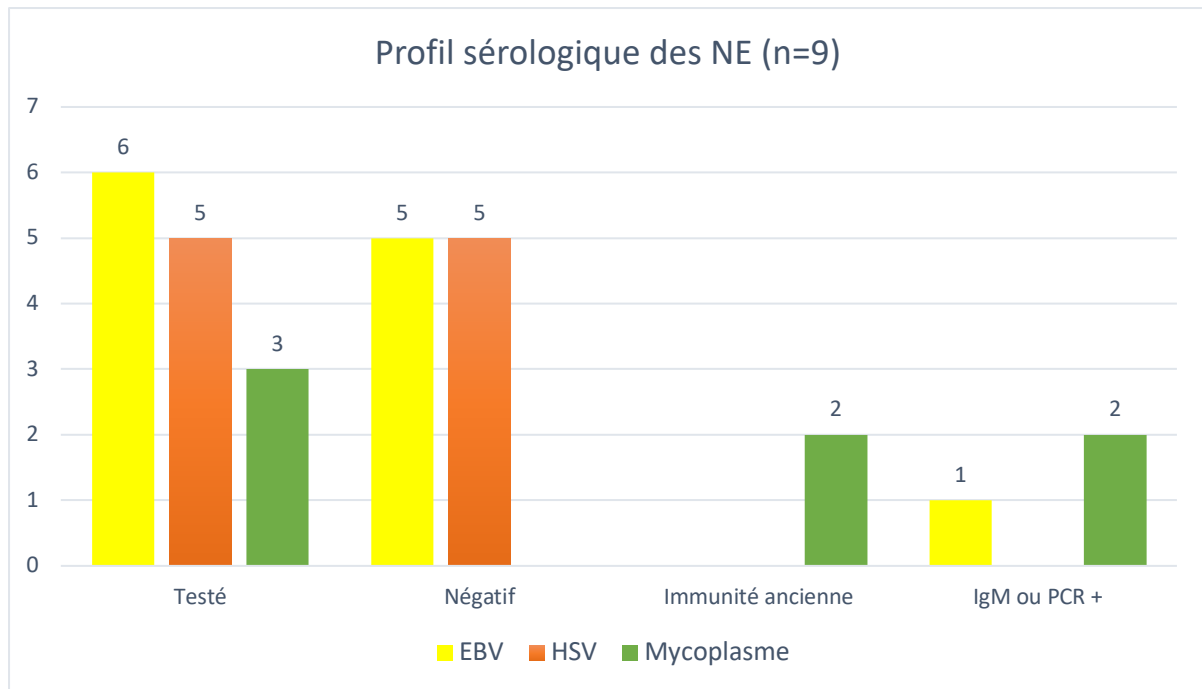


Figure 43 : Statut sérologiques des nécrolyses épidermiques

Le *M.Pneumoniae* étant un germe respiratoire, on recueillait les interprétations des radiographies thoraciques effectués dans le groupe EPM. Au total 74% (n=14/19) des enfants ont été radiographiés. Parmi ces 14 radiographies, 57% (n=8/14) sont normales, 36% (n=5/14) ont révélé des opacités localisées, et 7% (n=1/14) ont montré des opacités diffuses ou une distension thoracique. Ces interprétations sont détaillées figure 44.

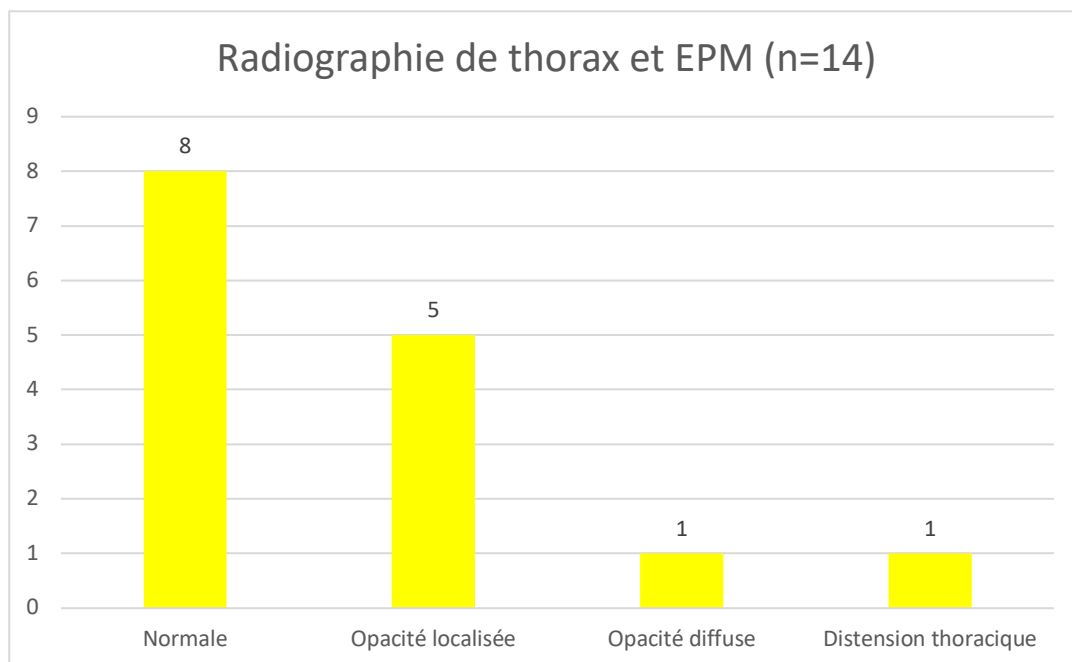


Figure 44 : Radiographie de thorax parmi les érythèmes polymorphes majeurs

Concernant les biopsies, aucune n'a été réalisée parmi les 19 EPM.

Les 89% (n=8/9) de biopsies réalisées dans le cadre d'une suspicion de NE ont confirmé le diagnostic. Le point commun était la nécrose, mais ont également été retrouvées 2 bulles et 1 spongieuse.

Ensuite, 33% (n=4/12) des EAS ont été biopsiées, 50% (n=2/4) dans le cadre d'une suspicion d'EAS et 50% (n=2/4) car le dermatologue n'arrivait pas à trancher entre une NE ou une EAS et toutes ont confirmé le diagnostic d'EAS avec présence d'une bulle dans 75% (n=3/4) des biopsies (avec nécrose dans l'une d'elle également) et la dernière (25%, n=1/4) contenait des éléments en faveur d'une spongieuse.

4) Traitements

Concernant les EPM, tous les patients ont bénéficié de soins locaux, sans recours aux dermocorticoïdes. Des corticoïdes ont été administrés chez 37% (n=7/19) des enfants dont 86% (n=6/7) uniquement par voie orale et 43% (n=3/7) pour une durée supérieure à 15 jours. Des macrolides ont été administrés à 79% (n=15/19) des enfants, il s'agissait de l'AZITHROMYCINE dans 87% des cas (n=13/15) par voie orale à la même posologie de deux doses poids par jour pour une durée médiane de 12 jours [10,0-15,0]. Un enfant a reçu de la JOSACINE *per os* et le dernier a reçu de la ROVAMYCINE par voie intraveineuse pendant 14 jours. Hormis la voie d'administration qui différait pour la ROVAMYCINE, on ne retrouvait pas d'explication à la prescription hétérogène en macrolides. Dans ce même groupe, 42% (n=8/19) ont reçu de l'ACICLOVIR, dont 50% (n=4/8) par voie intraveineuse avec une médiane de 10 jours [7,5-14,25] mais seulement 13% (n=1/8) avait un prélèvement HSV positif. Deux enfants (11%) ont reçu des pénicillines (AUGMENTIN pendant 4 jours et TAZOCILLINE pendant 6 jours) pour suspicion de surinfection bactérienne associée. Aucun EPM n'a reçu d'immunosuppresseurs, d'immunoglobulines ou d'aminosides. Les thérapeutiques entreprises dans le groupe EPM sont détaillées dans la figure 45.

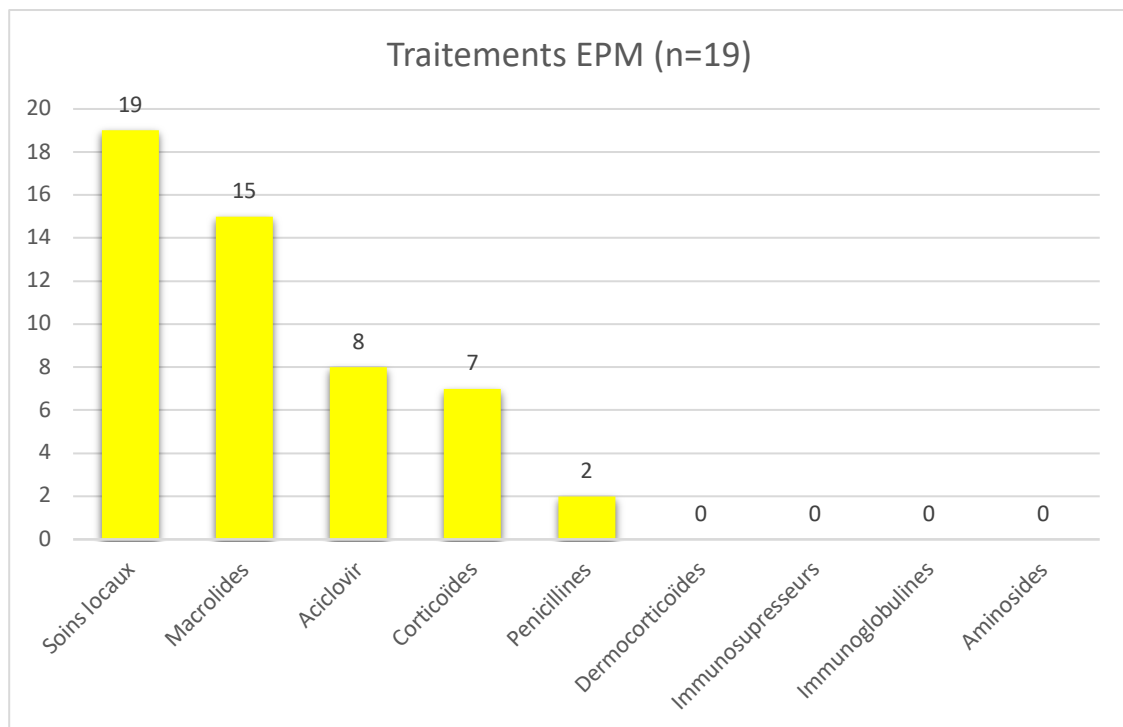


Figure 45 : Prise en charge des érythèmes polymorphes majeurs

Dans le groupe NE, parmi les 7 étiologies médicamenteuses, le traitement imputable a été arrêté dans 43% (n=3/7) des cas avant le diagnostic de NE avec une médiane de 12 jours [10,5-15] et après le diagnostic dans 57% (n=4/7) avec une durée médiane de 3 jours [2,25-3,25]. Tous les patients ont également reçu des soins locaux dont 11% (n=1/9) comprenant des soins par dermocorticoïdes. Parmi ces 9 enfants, 22% (n=2/9) avaient reçu une corticothérapie : de l'HEMISUCCINATE d'HYDROCORTISONE en intraveineuse dans le cadre d'un choc et une dose unique de DEXAMETHASONE dans un contexte d'extubation. Les Ig IV étaient utilisées dans 22% (n=2/9) des cas à la dose de 2g/kg par voie intraveineuse pendant respectivement 2 et 4 jours. Des macrolides étaient utilisés dans 56% (n=5/9) des cas, de l'AZITHROMYCINE chez 33% (n=3/9) d'entre eux, de la JOSACINE chez l'un d'entre eux (11%) pour une infection à *M.Pneumoniae* et le dernier enfant (11%) avait reçu de la ROVAMYCINE par voie intraveineuse pendant 5 jours avant de décéder, soit une durée médiane de de 14 jours [5,0-16,0].

Les réanimateurs ont eu recours à la pénicilline dans 67% (n=6/9) des cas, TAZOCILLINE et VANCOMYCINE pendant 2 jours dans un contexte de choc compliqué d'un décès, de l'OXACILLINE relayé par de la VANCOMYCINE pour une durée de 14 jours pour une hyperthermie, de la ROCEPHINE 9 jours avec de la

VANCOMYCINE 7 jours pour une pneumopathie, de la TEICOPLANINE 3 jours relayé par de la VANCOMYCINE 2 jours puis de l'AUGMENTIN 9 jours sur une hémoculture à *Haemophilus influenzae* et de l'hyperthermie, de l'AUGMENTIN 5 jours pour du *staphylocoque* retrouvé sur des prélèvements buccaux et vulvaires et enfin 2g de ROCEPHINE pendant 7 jours pour une suspicion de pneumopathie soit une durée médiane de 10,5 jours [5,5-14]. Enfin les aminosides étaient utilisés pour 44% (n=4/9) enfants, de l'AMIKACINE respectivement 1,2 et 3 jours (choc, bactériémie à *staphylocoque* et suspicion de pneumopathie) et de la GENTAMYCINE sans notion de durée. Il n'y a pas eu recours à de l'ACICLOVIR dans ce groupe. Les prises en charge thérapeutique dans le groupe des NE est détaillée figure 46.

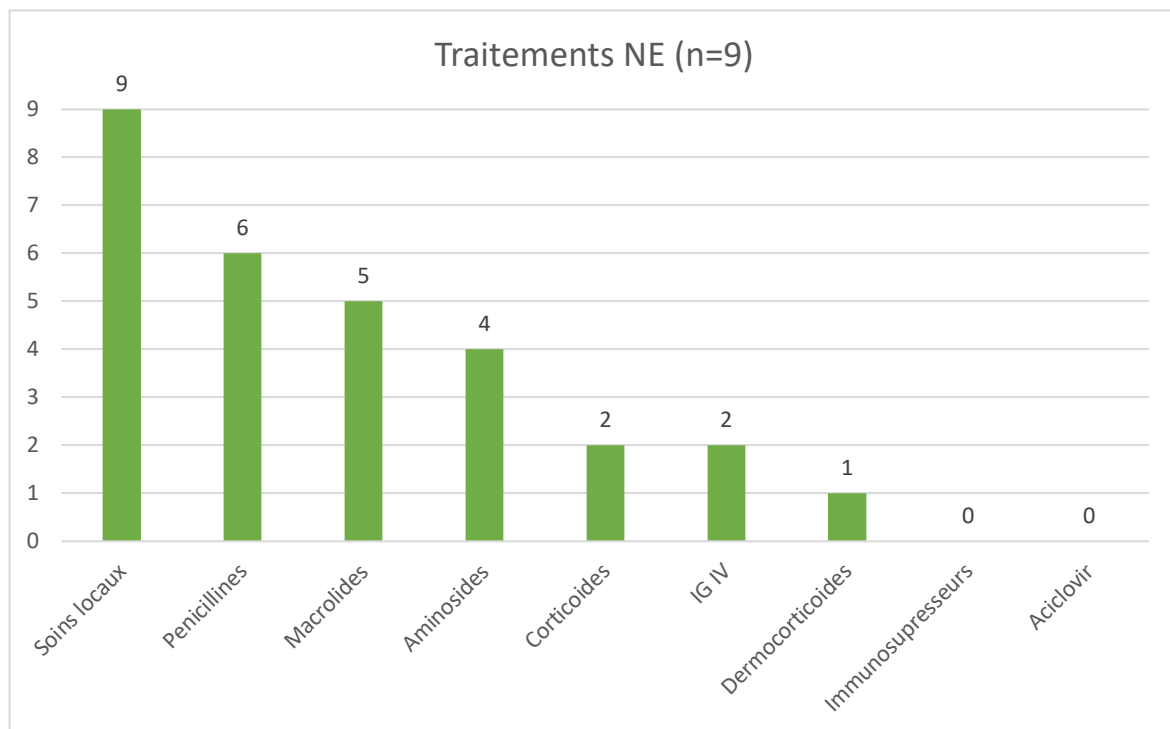


Figure 46 : Prise en charge des nécrolyses épidermiques

Dans le groupe EAS, tous les patients ont reçu des soins locaux ne comportant jamais de dermocorticoïdes. Tous les patients ont également reçu des pénicillines par voie intraveineuse initialement puis avec un relai per os pour une durée médiane totale de 10 jours [8,5-12,5]. Les 2 principales molécules utilisées étaient l'AUGMENTIN dans 83% (n=10/12) des cas (parfois en relai) et les pénicillines de type M (OXACILLINE et CLOXACILLINE) dans 58% (n=7/12) des cas. La CLINDAMYCINE a été utilisée dans 58% (n=7/12) des cas à visée anti-toxinique pour une durée médiane de 4 jours [3,0-

5,0]. L'AZITHROMYCINE a été utilisé chez un enfant pendant 14 jours sur des IgM *Mycoplasme Pneumoniae* positifs (celui qui n'a reçu que 3 jours de BRISTOPEN). Aucun autre traitement n'a été utilisé dans ce groupe. Les différents traitements qui ont été entrepris dans ce groupe sont schématisés dans la figure 47.

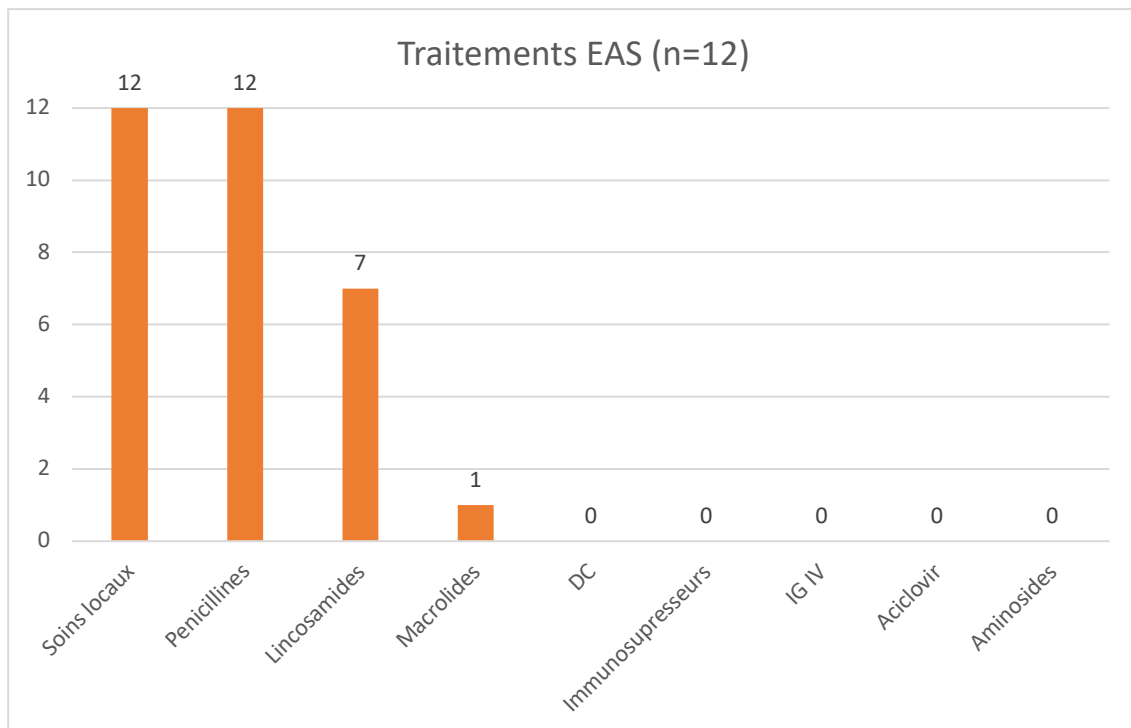


Figure 47 : Prise en charge des épidermolyses aiguës staphylococques

5) Évolution

Nous sommes parvenus à joindre par téléphone 64% (n=23/36) des familles de l'effectif (pour rappel 2 récurrences et 2 décès et 13 familles n'ont pas répondu). Nous avons réalisé un questionnaire ayant pour but de recueillir des éléments de suivi notamment la présence de séquelles actives ou résolues, de la nécessité d'un suivi ou d'un traitement qu'il soit ou non encore en cours.

Dans le groupe EPM nous avons recueilli les données de suivi de 59% du groupe (n=10/17). Sur le plan cutané il y avait 60% (n=6/10) de séquelles : cicatrices hyperpigmentées (50%, n=3/6), cicatrices hypopigmentées (33%, n=2/6) et grains de milium (17%, n=1/6). Sur le plan pulmonaire, 40% (n=4/10) avaient des complications chacune différentes : une bronchite chronique récidivante avec un discret trouble ventilatoire obstructif compliquée d'une dyspnée d'effort sous SYMBICORT avec un

suivi annuel, une toux nocturne, des bronchites à répétition et une atélectasie séquellaire du lobe moyen sans conséquence fonctionnelle avec arrêt du suivi. Sur le plan ophtalmologique 50% (n=5/10) présentent des séquelles : épisodes de kératite à répétition à un rythme trimestriel ; uvéite herpétique 8 mois après l'épisode d'EPM avec opacités cristalliniennes, synéchies et atrophie irienne bilatérale ; chalazions de plus en plus espacés et deux syndromes secs oculaires, l'un sous gel larmes et l'autre a bénéficié d'un sondage des voies lacrymales. Enfin 20% (n=2/10) présentent des complications psychologiques à type d'anxiété anticipatoire dont l'un est encore suivi par un spécialiste.

Dans le groupe NE, nous avons recueilli les données de suivi de tous les enfants vivants. Sur le plan cutané, 86% (n=6/7) présentent des complications : cicatrices hypopigmentées (33%, n=2/6), cicatrices hyperpigmentées (16%, n=1/6), prurit (16%, n=1/6), atrophie labiale (16%, n=1/6), sclérose cutanée (16%, n=1/6). Sur le plan pulmonaire, 1 enfant présente une toux grasse avec des bronchites à répétition sans traitement ni suivi. Sur le plan ophtalmologique, 71% (n=5/7) présentent des séquelles : kératites (43%, n=3/7) dont 2 traitées et suivies régulièrement, un syndrome sec oculaire sous gel larmes et un trichiasis épilé régulièrement. Sur le plan oto-rhino-laryngologique et odontologique, 57% (n=4/7) ont des séquelles : 75% (n=3/4) de troubles de l'émail dentaire dont 1 qui a présenté des anomalies du développement dentaire avec avulsion dentaire et suivi semestriel et le dernier présente des granulomes trachéaux itératifs post-intubation opérés plusieurs fois. Sur les 4 garçons vivants, 3 ont bénéficié d'une postthéctomie dans un contexte de sténose prépucciale (pendant l'hospitalisation, à 1 mois et 1 an). Sur le plan psychologique, 1 a été suivi pendant 1 an sans suite, et une autre a présenté une amnésie de la période qui entoure la NE. Enfin seulement un enfant de ce groupe n'a présenté aucune complication.

Dans le groupe EAS, 50% (n=6/12) des familles ont répondu à notre questionnaire. Aucun patient n'a présenté de complication ou de séquelle suite à l'EAS.

6) Comparaison des EPM induits ou non par *M.Pneumoniae*

On sépare les EPM non induits par *M.Pneumoniae* ou induits par *M.Pneumoniae* en séparant les patients avec recherche négative en sérologie et en PCR ou une séroconversion ancienne (IgG) uniquement et les patients ayant présenté des IgM

et/ou une PCR positives pour *M.Pneumoniae*. On obtenait 2 groupes composés de 10 EPM non induits par *M.Pneumoniae* et 9 EPM induits par *M.Pneumoniae*. Ces effectifs étant trop petits, la réalisation de tests statistiques était impossible hormis pour l'âge. On retrouvait un âge plus jeune dans le sous-groupe EPM à *M.Pneumoniae* à 6 ans [3,0-9,0] contre 11 ans [6,75-14,25]. En valeur moyenne, la tendance était en faveur d'un âge plus précoce pour les EPM induits par *M.Pneumoniae* (6,2 ans vs 10,8 ans, p-value<0,05). Il y avait plus souvent une altération de l'état général (56% vs. 30%) et des adénopathies (45% vs. 20%) mais moins de cocardes (56% vs. 90%) et de bulles (45% vs. 80%) dans le sous-groupe EPM à *M.Pneumoniae*. On objectivait moins fréquemment une atteinte génitale (33% vs. 70%) et anale (30% vs. 0%) dans le sous-groupe EPM à *M.Pneumoniae*. Les 2 EPM à *M.Pneumoniae* ont passé respectivement 7 et 9 jours en réanimation contre 3 et 4 dans l'autre sous-groupe. La radiographie était plus souvent anormale dans le sous-groupe EPM à *M.Pneumoniae* (45% vs. 20%). Les patients du sous-groupe EPM à *M.Pneumoniae* avaient reçu moins de corticoïdes systémiques (22% vs 50%). Les principales caractéristiques de ces 2 sous-groupes sont détaillées dans le tableau 2.

Caractéristiques	EPM non <i>M.Pneumoniae</i> n=10	EPM à <i>M.Pneumoniae</i> n=9
Sexe masculin, n (%)	8 (80)	7 (78)
Sexe féminin, n (%)	2 (20)	2 (22)
Age médian en année au diagnostic (EIQ)	11 (6,75-14,25)	6 (3,0-9,0)
Symptomatologie et durée d'hospitalisation, délai médian en jours +/- EIQ		
Entre premier symptôme général et cutané (jours)	3 (2,25-4,75)	0 (0-4,0)
Entre premier symptôme et hospitalisation (jours)	7,5 (5,25-8,75)	7 (5,0-10,0)
Durée d'hospitalisation (jours)	10 (6,25-14,5)	7 (3-8)
Clinique		
Altération de l'état général, n (%)	3 (30)	5 (56)
Cocarde, n (%)	9 (90)	5 (56)
Bulle, n (%)	8 (80)	4 (45)
Adénopathies, n (%)	2 (20)	4 (45)
Muqueuse atteinte en médiane (EIQ)	3 (2-3)	2 (2-3)
Yeux, n (%)	8 (80)	7 (78)
Nez, n (%)	1 (10)	0
Bouche, n (%)	10 (100)	9 (100)
Génital, n (%)	7 (70)	3 (33)
Anal, n (%)	3 (30)	0

Topographie		
Tête, n (%)	10 (100)	9 (100)
Tronc, n (%)	5 (50)	3 (33)
Membres supérieurs, n (%)	8 (80)	6 (66)
Membres inférieurs, n (%)	6 (60)	6 (66)
Sévérité		
Enfants passés en réanimation, n (%)	2 (20)	2 (22)
Nombre de jours médian en réanimation	3,5 (3,25-3,75)	8 (7,5-8,5)
Morphinique, n (%)	4 (40)	3 (33)
Transfusion, n (%)	0	1 (11)
Intubation, n (%)	1 (10)	0
Biologie		
Cytopénie, n (%)	1 (10)	2 (22)
Neutrophilie, n (%)	2 (20)	5 (56)
Éosinophilie, n (%)	1 (10)	0
Trouble ionique, n (%)	0	1 (11)
Insuffisance rénale, n (%)	0	1 (11)
Cytolyse hépatique, n (%)	0	1 (11)
Élévation de la CRP, n (%)	10 (100)	7 (78)
PCT positive, n (%)	0	1 (11)
Sérologies et PCR		
EBV		
IgG, n (%)	1 (10)	3 (33)
IgM, n (%)	0	1 (11)
HSV		
IgG, n (%)	2 (20)	3 (33)
IgM, n (%)	0	2 (22)
PCR, n (%)	0	1 (11)
<i>Mycoplasma Pneumoniae</i>		
IgG, n (%)	5 (50)	2 (22)
IgM, n (%)	0	9 (100)
PCR, n (%)	0	2 (22)
Radiologie		
Non réalisé, n (%)	3 (30)	2 (22)
Normale, n (%)	5 (50)	3 (33)
Anormale, n (%)	2 (20)	4 (45)
Traitements		
Corticoïdes systémiques, n (%)	5 (50)	2 (22)
Macrolides, n (%)	8 (80)	7 (78)
Durée médiane en jours macrolides	12 (10-14)	15 (10-18)
ACICLOVIR, n (%)	5 (50)	3 (33)
Pénicillines, n (%)	0	2 (22)

Tableau 2 : Caractéristiques principales des érythèmes polymorphes majeurs induits ou non par *M.Pneumoniae*

Discussion

Nous rapportons une cohorte pédiatrique d'EPM, de NE et d'EAS, d'après une étude observationnelle rétrospective au CHU de Lille sur 40 patients entre 2010 et 2020.

Dans le groupe EPM (n=19), le sexe ratio de 3,2/1 (76%) pour les garçons n'est pas aussi important dans la littérature : une première série de Ting et al. de 1984 portant sur une série malaisienne de 59 patients âgés de plus de 12 ans dont 34 classés comme étant un EPM ou un SSJ retrouvait un sexe ratio de 1,4/1 pour le sexe masculin (63), une seconde étude de Villiger et al. datant de 1999 portant elle sur 42 enfants atteints d'EP retrouvait un sexe ratio de 1,8/1 garçon et passait à 1,2/1 en ne prenant en compte que les EPM (110) et enfin une troisième étude d'Auquier-Dunant et al. de 2002 qui répertoriait 88 cas d'EPM adultes retrouvait un sexe ratio à 1,6/1 homme (111). L'âge médian du groupe EPM est de 9 ans, similaire (10 ans) à celui retrouvé dans l'étude de Villiger et al. dans son groupe de 13 EPM (110). Nous avons pu recueillir la notion de prématurité ou non chez 12 EPM sur 19 soit 63% de l'effectif et parmi ces 12 enfants, 10 étaient nés à terme soit 83%. Aucune donnée dans la littérature ne mentionne la prématurité comme un facteur de risque d'EPM. Le délai moyen en jours avant l'hospitalisation était statistiquement plus élevé dans le groupe EPM vs. EAS, ce qui s'explique certainement par le tableau initialement plus bruyant causé par le *S.Aureus* et les exfoliatines.

Dans notre cohorte, 74% des patients ont présenté une phase prodromale alors que seulement 32% des enfants de la série de Ting et al. ont eu des prodromes (63). Seulement 21% des EPM ont été pris en charge en réanimation ce qui confirme la gravité plus faible de cette pathologie par rapport aux NE. En revanche la durée d'hospitalisation globale est plus longue dans l'EPM par rapport à l'EAS.

L'hyperthermie (95% des enfants dans notre groupe) est également retrouvée de manière très importante dans la cohorte de Ting et al. avec 97% de fièvre mais dans seulement 52% des EP (mineurs et majeurs) de la série de Villiger et al. et 32% des cas adultes d'EPM de la série d'Auquier-Dunant et al. (54,63,69). Les lésions bulleuses sont retrouvées dans la même proportion (63%) dans les 13 cas d'EPM de Villiger et al. (69). L'absence de décollement cutané est en faveur d'un EPM. L'atteinte buccale était également systématiquement retrouvée dans les séries de Ting et al. et de Villiger et al, par contre l'atteinte ophtalmique était répertoriée dans 85% des cas de Ting et

al. et 92% des EPM de la série de Viliger et al. un peu plus importante que dans notre série (79%), il en va de même pour l'atteinte génitale (53% dans notre série) retrouvée dans 69% des enfants de la série de Villiger et al. (63,69). L'atteinte plus fréquente des membres par rapport au tronc concorde avec le fait que les lésions d'EP sont localisées dans les régions acrales (60). Les membres supérieurs sont plus fréquemment atteints dans l'EPM par rapport à l'EAS à l'inverse du tronc. Le profil biologique des EPM est similaire dans l'étude de Ting et al. avec une élévation de la vitesse de sédimentation (pas de CRP à l'époque) dans 83% des cas et une leucocytose dans 24% des cas (63). Les sérologies et les PCR *HSV* et *M.Pneumoniae* n'ont pas systématiquement été réalisées alors que ce sont les 2 étiologies les plus reconnues. Bien que le rendement pour l'*HSV* est moins intéressant que pour le *M.Pneumoniae* il est primordial de réaliser ces examens de manière systématique pour permettre d'adapter la prise en charge thérapeutique ce qui n'a pas été souvent le cas dans notre groupe, anticiper d'éventuelles récurrences en cas d'étiologie herpétique ou surveiller la fonction respiratoire en cas d'EPM induit par *M.Pneumoniae*.

Aucune donnée dans la littérature ne précise la durée du traitement par ACICLOVIR ou macrolides selon que l'EPM soit dû à un l'*HSV* ou à *M.Pneumoniae*. Dans la littérature, les principales complications sont oculaires avec des opacités ou brides cristalliniennes et des syndromes secs mais notre série a également révélé la présence de complications cutanées cicatricielles, de complications respiratoires et même psychologiques ce qui traduit peut-être d'une sous-estimation de la morbidité de cette pathologie (60,64).

Dans le groupe NE (n=9), le sexe ratio est de 1,2/1 (56%) pour le sexe masculin, similaire à celui retrouvé dans la cohorte américaine de 898 NE pédiatrique d'Antoon et al. (59%) et à celui de la cohorte de 16 NE pédiatrique d'origine médicamenteuse de Sibbald et al. (57%) (112,113). L'âge médian des NE de notre étude est de 6 ans soit plus jeune que dans la littérature (respectivement 10,8 ans, 8,4 ans et 10,4 ans dans les études d'Antoon et al. Sato et al. et Sibbald et al.) (112–114). Parmi les étiologies, les médicaments sont en première ligne avec les antiépileptiques et les antibiotiques avec un délai médian de 14,5 jours mais il y a également 2 cas à *M.pneumoniae* comme ce qui est décrit dans la littérature (18,28). Une récente étude rétrospective sur 25 ans de Gleghorn et al. ayant recueilli 51 NE pédiatrique permet

d'identifier 3 molécules antiépileptiques (CLOBAZAM, ZONISAMIDE et LAMOTRIGINE) dites de nouvelle génération (approuvée après 1990) comme étant en cause dans 25% des NE de la série (115). Les auteurs mettent en garde face une à une augmentation de la prescription de ces « nouvelles » molécules due à un élargissement des indications de prescription (115). Cette même étude a permis de montrer qu'un médicament imputable avec une longue demi-vie exposait le patient à plus de complications dans la phase aiguë et donc à un risque plus élevé de mortalité (115). Le délai médian avant hospitalisation était de 3 jours, plus court que dans l'étude de Bequignon et al. qui a retrouvé un délai médian de 5 jours chez 49 NE (22). La NE est la seule pathologie de notre étude avec une prise en charge très majoritairement réanimatoire. La durée médiane d'hospitalisation de 13,5 jours est plus longue que dans l'étude d'Antoon et al. (8 jours), d'HSU et al. (9,4 jours) mais plus courte que dans celle de Sato et al. (29 jours) ou celle de Bequignon et al. (21,5 jours) (22,112,114,116). La clinique est très similaire à celle décrite dans la littérature avec des lésions vésiculobulleuses évoluant en des décollements extensifs avec une atteinte muqueuse étendue et sévère à type d'érosions (19,23). Une altération de l'état général et une infiltration lésionnelle sont en faveur d'une NE. La muqueuse nasale et anale n'étaient atteintes quand dans respectivement 44% (n=4/9) et 33% (n=3/9) des cas ce qui peut faire penser que l'examen clinique n'est pas assez exhaustif dans ces 2 régions anatomiques. L'atteinte génitale et/ou anale semblent en faveur d'une NE. Bien que la principale étiologie soit médicamenteuse, les infections occupent une place plus importante en pédiatrie ceux pourquoi une recherche systématique du statut HSV et *M.Pneumoniae* devrait également être réaliser dans les NE.

Des morphiniques ont été administrés dans 66% (n=6/9) des cas, tout comme la nécessité d'une intubation, 56% (n=5/9) des patients ont bénéficié d'un remplissage et 44% (n=4/9) d'une transfusion. On dénombrait 22% (n=2/9) de décès contre 0,56% dans l'étude d'Antoon et al. 15,1% pour les SL uniquement dans l'étude d'HSU et al. et aucun décès dans la série de Sibbald et al. (112,113,116). Les principales complications dans notre série sont cutanées (86%, n=6/7) et oculaires (71%, n=5/7) ; dans la série de 16 NE de Sibbald et al. 25% des patients avaient des complications oculaires et 25% avaient des complications cutanées ce qui est moins important que dans notre cohorte mais dans la série de 16 NE de Sato et al. 67% des patients avaient des séquelles respiratoires (14%, n=1/7 dans notre étude) (113,114).

Dans notre groupe des EAS (n=12) le sexe ratio est de 3/1 (75%) en faveur des garçons, deux études retrouvent une prédominance masculine mais moins importante, 64% de garçons dans l'étude de Ming et al. à nuancer car composée uniquement de nouveau-né (117) et 58% de garçons dans l'étude de Liy-Wong et al. (118). La série française rétrospective de 340 cas d'EAS de Lamand et al. retrouvait un sexe ratio de 1 (119) et l'étude d'Handler et al. précise qu'il n'y a pas de prédominance pour un sexe ou l'autre (95). Enfin une seule étude retrouvait une prédominance féminine à 1,2/1, il s'agit de l'étude rétrospective de Staiman et al. comprenant 589 cas d'EAS aux USA (120). L'âge médian de nos EAS est de 1 an, ce qui confirme la tendance selon laquelle l'EAS touche uniquement les enfants avant 5 ans (95). L'âge moyen lui est plus bas dans l'EAS par rapport aux EPM et aux NE. Dans l'étude Liy-Wong et al. l'âge médian est de 3,1 an et dans l'étude de Lamand et al. l'âge médian est de 2 ans (118,119). L'étude de Ming et al. ne retrouve pas la prématurité comme un facteur de risque d'EAS dans sa série de 39 nouveau-né, ce qui est concordant avec nos 75% d'EAS nés à terme (25% de données manquantes) (117). Un facteur de risque qui semble se dessiner est l'antécédent personnel de dermatite atopique retrouvé chez 17% des cas de notre série et 20% des cas de l'étude de Liy-Wong et al. (118). Notre série a également retrouvé 33% d'antécédent familial d'atopie. On pourrait donc se demander si la dermatite atopique n'est pas un facteur de risque d'EAS et inversement si la survenue d'une EAS ne serait pas prédictive d'une dermatite atopique future. La durée médiane entre l'apparition des symptômes et l'hospitalisation est de 3,5 jours dans notre étude ce qui est concordant avec les 2,8 jours de Liy-Wong et al. (118). Le délai médian entre les prodromes et la symptomatologie cutanée est inférieur à 1 jour dans notre étude ce qui correspond à la description clinique dans l'article d'Handler et al. (95). La moitié de nos EAS ont séjourné en réanimation avec néanmoins une durée médiane de séjour de 0,5 jour. Nous ne retrouvons pas de données concernant les lieux de prise en charge de cette pathologie. La durée moyenne d'hospitalisation est de 4,5 jours, plus courte que pour les autres affections étudiées. La même durée d'hospitalisation est retrouvée dans l'étude de Liy-Wong et al. (118). Les trois éléments sémiologiques les plus retrouvés étaient l'érythème, le décollement cutané et les bulles comme dans l'étude de Liy-Wong et al. (118). Contrairement à ce que l'on pourrait penser l'hyperthermie est moins fréquente dans l'EAS que dans les 2 autres groupes. Dans 75% des cas, la porte d'entrée se situe à l'extrémité céphalique ce qui reflète bien le fait que les deux muqueuses les plus atteintes sont les yeux et la bouche (75%

des cas). La même observation est faite dans l'étude de Liy-Wong et al. avec un érythème qui débute dans 74% en regard de la tête et du cou et concernant la topographie des lésions, de manière moins probante que la porte d'entrée, le tronc est plus fréquemment touché que les membres (118). Aucun décès n'est déclaré et très peu de mesures réanimatoire ont été entreprises (3 enfants ont nécessité l'administration de morphiniques comme dans la série de Liy-Wong et al) (108). Dans la littérature, la mortalité est estimée à 4% notamment dans l'étude d'Elias et al. par exemple et aucun décès n'a été déclaré dans la série de 84 enfants de Liy-Wong et al. (118,121). Le bilan biologique semble normal hormis un syndrome inflammatoire retrouvé dans 30% de notre série, les PCT sont négatives, peu de données sont retrouvées dans la littérature concernant le retentissement biologique mais Ming et al. ne retrouvait une élévation de la CRP que dans 7% des nouveau-nés de leur série (117). Dans notre série, 4 EAS soit 33% ont été biopsiées avec une confirmation diagnostic systématique, alors que dans l'étude de Liy-Wong et al. seulement 1 enfant sur les 84 de la série a été biopsié pour confirmation diagnostique (118). Parmi nos 4 biopsies, 2 ont été réalisées devant un doute diagnostique avec un SL et 2 pour confirmation d'une forte suspicion d'EAS. La première information que l'on peut tirer des données précédentes est que le dermatologue permet systématiquement d'établir le bon diagnostic ou à défaut d'orienter vers ces 3 pathologies ; la seconde est que la réalisation de la biopsie n'est peut-être pas utile en cas de doute avec un EAS étant donné que le patient s'améliore très rapidement sous antibiothérapie adaptée et est même déjà sorti de l'hôpital avant de pouvoir obtenir les résultats anatomopathologiques. L'EAS peut être confondue avec les NE mais il n'y pas d'atteinte muqueuse dans l'EAS (uniquement péri-orificiel) et il n'y a pas de nécrose kératinocytaire à l'histologie comme dans les NE ou dans l'EPM.

Tous les enfants atteints d'une EAS avaient reçu de l'AUGMENTIN ou de l'OXACILLINE et de la CLINDAMYCINE dans 58% des cas, dans l'étude de Liy-Wong et al. et de Ming et al. les céphalosporines étaient utilisés à la place de l'AUGMENTIN quand les enfants ne recevaient pas de l'OXACILLINE, et recevait de la CLINDAMYCINE dans 40 à 50% des cas (117,118). Les séquelles pédiatriques sont très rares si la prise en charge est rapide ; dans notre étude aucune complication n'a été observée (96).

Concernant les 2 groupes d'EPM induits ou non par *M.Pneumoniae*, on retrouvait une prédominance de garçons dans les deux groupes ce qui concorde avec l'étude d'Amode et al. mais discordes avec celle de Canavan et al. qui retrouvait plus de garçons dans leur groupe MIRM (34,79).

Concernant l'âge au diagnostic, le groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* semble plus jeune comme dans l'étude de Canavan et al. à la différence que cette étude n'était pas pédiatrique (âge médian dans le groupe MIRM 11,9 ans) mais non retrouvé dans l'étude d'Amode et al. (34,79).

L'étude de Canavan et al. concernant 202 EPM induits par *M.Pneumoniae* met en évidence une durée médiane de 8 jours entre l'apparition des prodromes et le début de l'éruption cutanée alors que notre étude ne retrouve que 3 jours de délai dans le groupe EPM non induits par *M.Pneumoniae* et inférieur à 1 jour dans le groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* mais est allongé à 7 jours en terme de délai avant hospitalisation (79). La durée médiane d'hospitalisation est plus longue dans notre groupe EPM non induits par *M.Pneumoniae* (10 vs. 7 jours) alors que c'est l'inverse (5,1 vs. 9,5 jours) dans l'étude d'Amode et al. (34).

Tous les enfants du groupe EPM non induits par *M.Pneumoniae* ont présenté de l'hyperthermie et 88% (n=8/9) des enfants du groupe induits par *M.Pneumoniae* ont également eu de l'hyperthermie ce qui concorde avec la série de Canavan et al. qui précise bien que presque tous (97%) les EPM induits par *M.Pneumoniae* ont eu des prodromes et l'étude de Sokumbi et al. qui précise que les prodromes sont fréquents dans l'EPM de manière générale (65,79). Notre étude confirme la tendance selon laquelle les lésions cutanées (en cocarde notamment mais aussi bulleuses) sont moins fréquentes dans le groupe EPM non induits par *M.Pneumoniae*. Par contre nous avons retrouvé moins d'atteinte muqueuse dans notre groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* ce qui discordes avec les études de Canavan et al. et d'Amode et al. alors que les enfants ont globalement été hospitalisés dans les mêmes services (34,79). Si l'on compare notre groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* à celui d'Amode et al. l'atteinte orale est constante dans les 2 groupes, l'atteinte oculaire est similaire (78% vs 76%) par contre les 3 dernières muqueuses sont bien moins touchées dans notre série (nasale 0, génitale 33% et anale 0 vs. 33%, 60% et 15%) ce qui traduit peut-être un examen clinique moins approfondi dans notre série (34).

Il n'y a pas de données sur la nécessité de soins de supports qui semble être la même dans les 2 sous-groupes, il semblerait néanmoins qu'un EPM induits par

M.Pneumoniae hospitalisé en réanimation y reste plus longtemps sans pouvoir le confirmer statistiquement. Il n'y a pas de données non plus dans la littérature qui compare les résultats biologiques mais il semblerait que la neutrophilie soit plus fréquente dans le groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* sans que cela ne soit statistiquement significatif. Sur le plan radiologique dans le groupe EPM induits par *M.Pneumoniae*, la proportion de radiographies normales (33%, n=3/9) est la même que dans l'étude d'Amode et al. (39%, n=11/28), néanmoins les radiographies pathologiques diffèrent avec une prédominance d'opacités localisées dans notre sous-groupe (33%, n=3/9) contre une prédominance de syndrome interstitiel (39%, n=11/28) dans le groupe d'Amode et al. (34). L'idée reçue selon laquelle le *M.Pneumoniae* donne quasi exclusivement des syndromes interstitiels est probablement fausse. Sur le plan thérapeutique, les patients du groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* ont reçu moins de corticoïdes systémiques (22%, n=2/9 vs 50%, n=5/10) comme dans l'étude d'Amode et al. mais dans une moindre mesure (6%, n=2/33 vs 14%, n=14/100) et de la même façon qu'un patient du groupe EPM induits par *M.Pneumoniae* n'a pas reçu de macrolides dans notre sous-groupe, 18% (n=6/33) des EPM induits par *M.Pneumoniae* d'Amode et al. n'en n'ont pas reçu également (34). Enfin concernant les 2 EPM récurrents, l'un d'entre elle est à *M.Pneumoniae* et la seconde est indéterminée ce qui est discordant avec l'étude de Canavan et al. qui retrouve moins de récurrence dans les MIRM (79).

De manière générale :

Le fait qu'un seul médecin libéral sur 18 ait orienté son patient vers les urgences pédiatriques suggèrent le fait que les médecins libéraux ne sont pas suffisamment sensibilisés à la dermatologie pédiatrique d'urgence. Une fois l'enfant pris en charge aux UP du CHU de Lille, l'avis du dermatologue est systématiquement et rapidement demandé ce qui permet une collaboration pluridisciplinaire et donc une prise en charge précoce de la pathologie une fois que l'enfant est aux UP. La prise en charge des NE et des EAS est bonne et conforme aux recommandations que nous citons, en revanche les EPM sont trop souvent traités à la fois par antiviral et par antibiotiques et bien que le rendement pour l'*HSV* est discuté, celui pour *M.Pneumoniae* est intéressant mais ne permet pas une adaptation thérapeutique. Il n'y pas de recommandation dans la prise en charge de l'EPM mais il semblerait que le traitement antiviral ne soit pas efficace en phase aiguë et que les macrolides aient un intérêt pour traitement une

pneumopathie associée à un EPM induit par *M.Pneumoniae* (64). Depuis quelques années maintenant, l'idée selon laquelle les EPM peuvent être divisés en 2 sous-groupes semblent se confirmer : d'un côté les EPM classiques induits le plus souvent par *HSV* avec une atteinte acrale en cocarde prédominante, une atteinte muqueuse au second plan, une histologie montrant quelques éléments nécrotiques et des récurrences non rares ; de l'autre les EPM induits par *M.Pneumoniae* avec une atteinte muqueuse plus sévère au premier plan par rapport à une atteinte cutanée atypique associée à une histologie superposable au NE, des séquelles respiratoires notamment plus fréquente mais des récurrences plus rares.

Notre étude retrouve globalement plus de complications que les précédentes, ce qui est expliqué d'une part, par le fait qu'un suivi systématique est réalisé au CHU de Lille pour les EPM et les NE permettant ainsi leur diagnostic et leur prise en charge mais également par le fait que nous ayons contacté 2 familles sur 3 permettant de compléter le recueil des complications. Un suivi multidisciplinaire est nécessaire cependant mais n'est pas systématique malheureusement certainement par la complexité de sa mise en place étant donné la rareté de ces pathologies.

Il existe peu d'études reprenant les caractéristiques démographiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des EPM, des NE et des EAS pédiatriques.

Les variables analysées étaient nombreuses, permettant ainsi de dresser un profil le plus exhaustif possible de chacune des entités étudiées dans les limites de l'effectif.

Le suivi par appel téléphonique a permis de compléter ce recueil et de rappeler l'importance d'un suivi multidisciplinaire devant la proportion importante de complications dans les NE et dans les EPM à moindre mesure.

Les principales limites de notre étude sont les caractères rétrospectif et monocentrique ainsi que le faible effectif imposé par la faible incidence de ces pathologies qui plus est dans la population pédiatrique pour les deux premières.

Trouver les enfants a été difficile, en effet l'utilisation de la codification n'est pas optimale car la grande majorité des patients n'ont pas été hospitalisés en dermatologie et donc cette codification n'est pas réalisée à partir de libellés dermatologiques, et varient selon les services dans lesquels les enfants ont été pris en charge. De plus les dossiers médicaux informatisés pour le recueil de données représentent un biais de par le nombre de données manquantes.

Une étude prospective diminuerait ce biais d'analyse.

Conclusion

Nous rapportons une série pédiatrique descriptive d'érythèmes polymorphes majeurs, de syndrome de Stevens Johnson Lyell et d'épidermolyse aiguë staphylococcique.

L'EAS atteint des enfants plus jeunes que dans l'EPM et les NE. La prise en charge initiale des enfants atteints d'EAS est plus souvent réanimatoire par rapport aux EPM alors que l'hospitalisation d'une EAS est plus courte qu'un EPM, cela suggère une surestimation de la gravité de l'EAS de par son tableau initialement bruyant confirmée par un délai d'hospitalisation plus court dans l'EAS. Une authentique altération de l'état général semble être prédictive d'un tableau de NE tout comme l'infiltration lésionnelle et une atteinte muqueuse plus diffuse alors que l'absence d'hyperthermie est en faveur d'une EAS.

L'atteinte génitale et nasale apparaît comme un élément d'orientation pertinent à la phase précoce, justifiant son identification. La biopsie était un élément important dans la démarche diagnostique mais avec un délai de résultat incompatible avec une prise de décision rapide. Notre étude démontre l'intérêt d'une expertise dermatologique rapide apparaît comme étant nécessaire devant tout décollement cutané pédiatrique. Les complications constituent pour les NE et les EPM une part primordiale de la prise en charge dans la pathologie et justifie d'un suivi pluridisciplinaire.

Annexes

Annexe 1 : Questionnaire de suivi

Questionnaire suivi thèse dermato-pédiatrie

Ce questionnaire a pour but de recueillir des éléments pertinents concernant le suivi d'enfants ayant été hospitalisé au CHRU de Lille pour un érythème polymorphe majeur, un syndrome de Stevens-Johnson/Lyell ou une épidermolyse staphylococcique aiguë.

Nom/Prénom :

Âge au diagnostic / actuellement :

1. Est-ce que votre enfant présente ou a présenté une ou plusieurs des séquelles suivantes suite à son hospitalisation ?

Cutanée :

- Cicatrice hypo ou hyperpigmentés
- Nævi
- Grains de milium
- Dystrophie unguéale
- Alopécie
- Cicatrice

Oculaire :

- Syndrome sec oculaire
- Trichiasis
- Vascularisation cornéenne
- Cicatrice cornéenne
- Symblépharon
- Kératite
- Cécité

Oral :

- Xérostomie
- Synéchie
- Microstomie
- Gingivite chronique
- Caries
- Parodontite
- Dysgueusie
- Anomalie du développement dentaire
- Candidose

Gastro-intestinal :

- Pancréatite
- Colite
- Sténose œsophagienne
- Ulcères intestinaux chroniques

Génito-urinaire :

- Sténose vaginale

- Fusion labiale
- Hydrocolpos
- Hématocolpos
- Dyspareunie
- Sécheresse vaginale
- Sténose urétrale

Pulmonaire :

- Bronchite
- Bronchectasies
- Cicatrice laryngée ou pharyngée

Auto-immune :

- Lupus
- Sjögren
- Thyroïdite

Psychiatrique :

- Anxiété
- Dépression

2. Est-ce qu'un suivi a eu lieu par rapport à la pathologie ou à des séquelles ?
 - Oui / Non
 - Pourquoi
 - Où ?
 - Combien de temps ?

3. Traitement des complications

Références bibliographiques

1. Stagnara J, Vermont J, Jacquelin J, Bagou G, Masson S, Kassai B, et al. Réduction des consultations non programmées et non justifiées dans le cadre des urgences pédiatriques grâce à une plateforme téléphonique. *Presse Médicale*. nov 2010;39(11):e258-63.
2. Hue V, Dubos F, Pruvost I, Martinot A. Organisation et moyens de l'accueil des urgences pédiatriques : enquête nationale française en 2008. *Arch Pédiatrie*. févr 2011;18(2):142-8.
3. DREES urg ped.pdf.
4. Actualités de l'Urgence - APM / Société Française de Médecine d'Urgence - SFMU [Internet]. [cité 30 juill 2021]. Disponible sur: https://www.sfm.org/fr/actualites/actualites-de-l-urgences/la-hausse-des-passages-aux-urgences-a-ralenti-en-2019-analyse-apmnews/new_id/66734
5. Auvin S, Imiela A, Catteau B, Hue V, Martinot A. Paediatric Skin Disorders Encountered in an Emergency Hospital Facility: A Prospective Study. *Acta Derm Venereol*. 1 nov 2004;84(6):451-4.
6. Kramkimel N, Soussan V, Beauchet A, Duhamel A, Saiag P, Chevallier B, et al. High frequency, diversity and severity of skin diseases in a paediatric emergency department: Skin disorders in a paediatric emergency department. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. déc 2010;24(12):1468-75.
7. urg ped 1993.pdf.
8. Lombart F, Dadban A, Arnault J-P, Chaby G, Dhaille F, Brigant F, et al. Pathologies dermatologiques rencontrées aux urgences pédiatriques. Intérêt d'une collaboration entre pédiatres et dermatologues. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2015;142(12, Supplement):S540.
9. Chambre ML, Moukagni M, Lefebvre JM, Martinot A, Modiano P. Étude descriptive des motifs dermatologiques aux urgences pédiatriques dans un CHU à Lille sur l'année 2018. *Ann Dermatol Vénéréologie*. 1 déc 2020;147:A213-4.
10. Landolt B, Staubli G, Lips U, Weibel L. Skin disorders encountered in a Swiss pediatric emergency department. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 4 janv 2013 [cité 30 juill 2021]; Disponible sur: <http://doi.emh.ch/smw.2013.13731>
11. Battistella M. Dermatoses bulleuses jonctionnelles. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2011;138(5):447-50.
12. Schultz B, Hook K. Bullous Diseases in Children: A Review of Clinical Features and Treatment Options. *Pediatr Drugs*. oct 2019;21(5):345-56.
13. Jo-David F. Management of Acquired Bullous Skin Diseases. *DRUG Ther*. 1995;333(22):10.
14. Roujeau J-C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). 23(6):20.
15. Bastuji-Garin S, Naldi L. Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. :5.
16. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. nov 2014;28(11):1418-23.
17. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 16 déc 2010;5:39.
18. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The Lancet*. oct 2017;390(10106):1996-2011.
19. Lalevée S, Contassot E, Ortonne N, Gaudin O, Ben Said B, Vocanson M, et al. Avancées dans la compréhension de la physiopathologie de la nécrolyse épidermique (syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique). *Ann Dermatol*

Vénérologie. juin 2020;147(6-7):475-81.

20. Chaby G, Maldini C, Haddad C, Lebrun-Vignes B, Hemery F, Ingen-Housz-Oro S, et al. Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003–16: a four-source capture–recapture estimate. *Br J Dermatol*. mars 2020;182(3):618-24.
21. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. FIMARAD Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell. *The Lancet*. oct 2017;390(10106):1996-2011.
22. Bequignon E, Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Ingen-Housz-Oro S, Chatelin V, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Ear, Nose, and Throat Description at Acute Stage and After Remission. *JAMA Dermatol*. 1 mars 2015;151(3):302.
23. Revuz JE, Roujeau JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg*. déc 1996;15(4):258-66.
24. the French National Reference Center for Toxic Bullous Dermatoses, Ingen-Housz-Oro S, Duong T-A, Bensaïd B, Bellon N, de Prost N, et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). *Orphanet J Rare Dis*. déc 2018;13(1):56.
25. Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau J-C, Revuz J, Wolkenstein P, Bastuji-Garin S. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. août 2000;115(2):149-53.
26. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. janv 2008;128(1):35-44.
27. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. juill 2010;88(1):60-8.
28. Tomaino J, Keegan T, Miloh T, Kerkar N, Mercer S, Birge M, et al. Stevens-Johnson syndrome after Mycoplasma pneumonia infection in pediatric post-liver transplant recipient: Case report and review of the literature: Stevens-Johnson syndrome post transplant. *Pediatr Transplant*. mai 2012;16(3):E74-7.
29. Ramien M, Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? *F1000Research*. 13 août 2020;9:982.
30. Dodiuk-Gad RP, Chung W-H, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol*. déc 2015;16(6):475-93.
31. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. mars 2011;127(3):S74-81.
32. Ortonne N. Histopathologie des réactions cutanées médicamenteuses. *Ann Pathol*. févr 2018;38(1):7-19.
33. Ting W, Stone MS, Racila D, Scofield RH, Sontheimer RD. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus and the spectrum of the acute syndrome of apoptotic pan-epidermolysis (ASAP): a case report, concept review and proposal for new classification of lupus erythematosus vesiculobullous skin lesions. *Lupus*. 1 déc 2004;13(12):941-50.
34. Amode R, Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Bounfour T, Pereyre S, Schlemmer F, et al. Clinical and histologic features of Mycoplasma pneumoniae –related erythema multiforme: A single-center series of 33 cases compared with 100 cases induced by other causes. *J Am Acad Dermatol*. juill 2018;79(1):110-7.

35. Bellón T. Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf.* 1 août 2019;42(8):973-92.
36. Rozieres A, Vocanson M, Saïd BB, Nosbaum A, Nicolas J-F. Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* août 2009;9(4):305-10.
37. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: Effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2004;114(5):1209-15.
38. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* déc 2008;14(12):1343-50.
39. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, et al. Evaluation of the Potential Role of Cytokines in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* nov 2004;123(5):850-5.
40. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, et al. TNF- α and IFN- γ Are Potential Inducers of Fas-Mediated Keratinocyte Apoptosis through Activation of Inducible Nitric Oxide Synthase in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* févr 2013;133(2):489-98.
41. Araujo E de, Dessirier V, Laprée G, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Stathopoulos EN, et al. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol.* 2011;20(2):107-12.
42. Peter JG, Lehloenya R, Dlamini S, Risma K, White KD, Konvinse KC, et al. Severe Delayed Cutaneous and Systemic Reactions to Drugs: A Global Perspective on the Science and Art of Current Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mai 2017;5(3):547-63.
43. Saito N, Qiao H, Yanagi T, Shinkuma S, Nishimura K, Suto A, et al. An annexin A1–FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med.* 16 juill 2014;6(245):245ra95-245ra95.
44. Panayotova-Dimitrova D, Feoktistova M, Leverkus M. RIPping the Skin Apart: Necroptosis Signaling in Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* août 2015;135(8):1940-3.
45. Hasegawa A, Shinkuma S, Hayashi R, Hama N, Watanabe H, Kinoshita M, et al. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 1 mai 2020;8(5):1768-1771.e7.
46. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, Dziewulski P, Newell L, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people, 2018. *Br J Dermatol.* juill 2019;181(1):37-54.
47. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong T-A, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients—Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses. *J Invest Dermatol.* 1 juin 2018;138(6):1293-300.
48. 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.* 1 juin 2017;153(6):514-22.
49. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* août 2013;69(2):187.e1-187.e16.
50. Ingen-Housz-Oro S, Alves A, Colin A, Ouedraogo R, Layese R, Canoui-Poitrine F, et al. Health-related quality of life and long-term sequelae in survivors of epidermal necrolysis:

- an observational study of 57 patients. *Br J Dermatol.* avr 2020;182(4):916-26.
51. Hajj C, Ezzedine K, Thorel D, Delcampe A, Royer G, Hua C, et al. Disabling ocular sequelae of epidermal necrolysis: risk factors during the acute phase and associated sequelae. *Br J Dermatol.* août 2019;181(2):421-2.
52. Hefez L, Zaghbib K, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Allain M, Duong TA, et al. Post-traumatic stress disorder in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: prevalence and risk factors. A prospective study of 31 patients. *Br J Dermatol.* mai 2019;180(5):1206-13.
53. Hebra FR von. *On diseases of the skin v.1 1866.* New Sydenham society; 1866. 434 p.
54. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis: Results of an International Prospective Study. *Arch Dermatol [Internet].* 1 août 2002 [cité 29 juill 2021];138(8). Disponible sur: <http://archderm.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archderm.138.8.1019>
55. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J-C. Erythema Multiforme With Mucous Membrane Involvement and Stevens-Johnson Syndrome Are Clinically Different Disorders With Distinct Causes. *Arch Dermatol.* 1 mai 1995;131(5):539-43.
56. Farthing P, Bagan J-V, Scully C. Erythema multiforme Number IV. *Oral Dis.* 2005;11(5):261-7.
57. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema Multiforme: A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Dent Clin North Am.* 1 oct 2013;57(4):583-96.
58. Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol.* 1993;128(5):542-5.
59. Zoghaib S, Kechichian E, Souaid K, Soutou B, Helou J, Tomb R. Triggers, clinical manifestations, and management of pediatric erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* sept 2019;81(3):813-22.
60. Érythème Polymorphe.
61. Clark Huff J, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol.* juin 1983;8(6):763-75.
62. Ingen-Housz-Oro S, Ortonne N, Chosidow O. The diagnosis is in the rings. *BMJ.* 5 oct 2017;359:j3817.
63. Ting HC, Adam BA. ERYTHEMA MULTIFORME: EPIDEMIOLOGY, CLINICAL CHARACTERISTICS AND NATURAL HISTORY IN FIFTY-NINE PATIENTS. *Australas J Dermatol.* août 1984;25(2):83-8.
64. Ingen-Housz-Oro S, Welfringer-Morin A. Érythème polymorphe. *Ann Dermatol Vénérologie - FMC.* mars 2021;S2667062321000805.
65. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):889-902.
66. Kechichian E, Ingen-Housz-Oro S, Sbidian E, Hemery F, Bernier C, Fite C, et al. A large epidemiological study of erythema multiforme in France, with emphasis on treatment choices. *Br J Dermatol.* 2018;179(4):1009-11.
67. Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA. Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J.* mai 1980;73(5):599-602.
68. Howland WW, Goltz LE, Weston WL, Huff JC. Erythema multiforme: Clinical, histopathologic, and immunologic study. *J Am Acad Dermatol.* janv 1984;10(3):438-46.
69. Villiger RM, von Vigier RO, Ramelli GP, Hassink RI, Bianchetti MG. Precipitants in 42 cases of erythema multiforme. *Eur J Pediatr.* 6 oct 1999;158(11):929-32.
70. Turnbull N, Hawkins D, Atkins M, Francis N, Roberts N. Persistent erythema multiforme associated with Epstein–Barr virus infection. *Clin Exp Dermatol.*

2014;39(2):154-7.

71. Imashuku S, Kudo N. Chlamydia Pneumoniae Infection-Associated Erythema Multiforme. *Pediatr Rep.* 13 juin 2013;5(2):35-7.
72. Kokuba, Imafuku, Huang, Aurelian, Burnett. Erythema multiforme lesions are associated with expression of a herpes simplex virus (HSV) gene and qualitative alterations in the HSV-specific T-cell response. *Br J Dermatol.* 1998;138(6):952-64.
73. Brice SL, Krzemien D, Weston WL, Huff JC. Detection of Herpes Simplex Virus DNA in Cutaneous Lesions of Erythema Multiforme. *J Invest Dermatol.* juill 1989;93(1):183-7.
74. Ono F, Sharma BK, Smith CC, Burnett JW, Aurelian L. CD34+ Cells in the Peripheral Blood Transport Herpes Simplex Virus DNA Fragments to the Skin of Patients with Erythema Multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol.* juin 2005;124(6):1215-24.
75. Khalil I, Lepage V, Douay C, Morin L, Al-Daccak R, Wallach D, et al. HLA DQB1*0301 Allele is Involved in the Susceptibility to Erythema Multiforme. *J Invest Dermatol.* 1 oct 1991;97(4):697-700.
76. Foedinger D, Sterniczky B, Elbe A, Anhalt G, Wolff K, Rappersberger K. Autoantibodies Against Desmoplakin I and II Define a Subset of Patients with Erythema Multiforme Major. *J Invest Dermatol.* mai 1996;106(5):1012-6.
77. Cozzani E, Di Zenzo G, Calabresi V, Caproni M, Schena D, Quaglino P, et al. Anti-desmoplakin antibodies in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome sera: pathogenic or epiphenomenon? *Eur J Dermatol EJD.* févr 2011;21(1):32-6.
78. Ng PPL, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatol Basel Switz.* 2003;207(4):349-53.
79. Canavan TN, Mathes EF, Frieden I, Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* févr 2015;72(2):239-245.e4.
80. Corticosteroids for Erythema Multiforme? *Pediatr Dermatol.* sept 1989;6(3):229-50.
81. Gardiner SJ, Gavranich JB, Chang AB. Antibiotics for community-acquired lower respiratory tract infections secondary to Mycoplasma pneumoniae in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 8 janv 2015;1:CD004875.
82. Pereyre S, Goret J, Bébéar C. Mycoplasma pneumoniae: Current Knowledge on Macrolide Resistance and Treatment. *Front Microbiol.* 22 juin 2016;7:974.
83. Risi-Pugliese T de, Sbidian E, Ingen-Housz-Oro S, Cleach LL. Interventions for erythema multiforme: a systematic review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(5):842-9.
84. Drahly F, Ingen-Housz-Oro S, Grootenboer-Mignot S, Wolkenstein P, Chosidow O. Lenalidomide as an Alternative to Thalidomide for Treatment of Recurrent Erythema Multiforme. *JAMA Dermatol.* 1 avr 2018;154(4):487-9.
85. Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol.* janv 2010;62(1):45-53.
86. Hoffman LD, Hoffman MD. Dapsone in the treatment of persistent erythema multiforme. *J Drugs Dermatol JDD.* avr 2006;5(4):375-6.
87. Hirsch G, Ingen-Housz-Oro S, Fite C, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Buffard V, et al. Rituximab, a new treatment for difficult-to-treat chronic erythema multiforme major? Five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(7):1140-3.
88. Prindaville B, Newell BD, Nopper AJ, Horii KA. Mycoplasma pneumoniae-associated Mucocutaneous Disease in Children: Dilemmas in Classification. *Pediatr Dermatol.* nov 2014;31(6):670-5.
89. Mayor-Ibarguren A. Mucositis Secondary to Chlamydia pneumoniae Infection:

- Expanding the Mycoplasma pneumoniae-Induced Rash and Mucositis Concept. :8.
90. Dajani - 1972 - The Scalded-Skin Syndrome Relation to Phage-Group.pdf.
 91. Floret - Aspects cliniques des syndromes toxiques strepto.pdf.
 92. Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. Epidemiology of Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Germany. *J Invest Dermatol.* avr 2005;124(4):700-3.
 93. Lamand V, Dauwalder O, Tristan A, Casalegno JS, Meugnier H, Bes M, et al. Epidemiological data of staphylococcal scalded skin syndrome in France from 1997 to 2007 and microbiological characteristics of Staphylococcus aureus associated strains. *Clin Microbiol Infect.* déc 2012;18(12):E514-21.
 94. Staiman A, Hsu DY, Silverberg JI. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in U.S. children. *Br J Dermatol.* mars 2018;178(3):704-8.
 95. Handler et Schwartz - 2014 - Staphylococcal scalded skin syndrome diagnosis an.pdf.
 96. Handler MZ, Schwartz RA. Staphylococcal scalded skin syndrome: diagnosis and management in children and adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014;28(11):1418-23.
 97. Blyth M, Estela C, Young AER. Severe staphylococcal scalded skin syndrome in children. *Burns.* févr 2008;34(1):98-103.
 98. Chi C-Y, Wang S-M, Lin H-C, Liu C-C. A clinical and microbiological comparison of Staphylococcus aureus toxic shock and scalded skin syndromes in children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 janv 2006;42(2):181-5.
 99. Itani O, Crump R, Mimouni F, Tunnessen WW. Picture of the month. Ritter's disease (neonatal staphylococcal scalded skin syndrome). *Am J Dis Child* 1960. avr 1992;146(4):425-6.
 100. Noguchi N, Nakaminami H, Nishijima S, Kurokawa I, So H, Sasatsu M. Antimicrobial Agent of Susceptibilities and Antiseptic Resistance Gene Distribution among Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Isolates from Patients with Impetigo and Staphylococcal Scalded Skin Syndrome. *J Clin Microbiol.* juin 2006;44(6):2119-25.
 101. Ladhani S. Recent developments in staphylococcal scalded skin syndrome. *Clin Microbiol Infect.* juin 2001;7(6):301-7.
 102. Ladhani S, Evans R. Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dis Child.* janv 1998;78(1):85-8.
 103. Amagai M, Matsuyoshi N, Wang ZH, Andl C, Stanley JR. Toxin in bullous impetigo and staphylococcal scalded-skin syndrome targets desmoglein 1. *Nat Med.* nov 2000;6(11):1275-7.
 104. Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C, Garza L, Li H, Yamaguchi T, et al. Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest.* 1 juill 2002;110(1):53-60.
 105. Borchers SL, Gomez EC, Isseroff RR. Generalized Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in an Anephric Boy Undergoing Hemodialysis. *Arch Dermatol.* 1 juill 1984;120(7):912-8.
 106. Amagai M, Stanley JR. Desmoglein as a Target in Skin Disease and Beyond. *J Invest Dermatol.* mars 2012;132(3):776-84.
 107. Schlievert PM, Kelly JA. Clindamycin-induced suppression of toxic-shock syndrome--associated exotoxin production. *J Infect Dis.* mars 1984;149(3):471.
 108. Liy-Wong C, Pope E, Weinstein M, Lara-Corrales I. Staphylococcal scalded skin syndrome: An epidemiological and clinical review of 84 cases. *Pediatr Dermatol.* janv 2021;38(1):149-53.
 109. Greenwood JE, Dunn KW, Davenport PJ. Experience with severe extensive blistering skin disease in a paediatric burns unit. *Burns.* févr 2000;26(1):82-7.
 110. Villiger et al. - 1999 - Precipitants in 42 cases of erythema multiforme.pdf.

111. Auquier-Dunant et al. - 2002 - Correlations Between Clinical Patterns and Causes .pdf.
112. Antoon JW, Goldman JL, Shah SS, Lee B. A Retrospective Cohort Study of the Management and Outcomes of Children Hospitalized with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* janv 2019;7(1):244-250.e1.
113. Sibbald C, Putterman E, Micheletti R, Treat J, Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatr Dermatol.* mai 2020;37(3):461-6.
114. Sato S, Kanbe T, Tamaki Z, Furuichi M, Uejima Y, Suganuma E, et al. Clinical features of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Int.* août 2018;60(8):697-702.
115. Gleghorn KL, Voigt C, Kelly B. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap in pediatric patients with a focus on newer antiepileptic drugs: A 25-year retrospective study at a single tertiary care center. *Pediatr Dermatol.* juill 2021;38(4):812-8.
116. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JI. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol.* mai 2017;76(5):811-817.e4.
117. Li - Staphylococcal Scalded Skin Syndrome in Neonates .pdf.
118. Liy-Wong et al. - 2021 - Staphylococcal scalded skin syndrome An epidemiol.pdf.
119. Lamand et al. - 2012 - Epidemiological data of staphylococcal scalded ski.pdf.
120. Staiman et al. - 2018 - Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndro.pdf.
121. Elias - 1977 - Staphylococcal scalded skin syndrome. Clinical fea.pdf.

AUTEUR : Nom : KANDEMIR

Prénom : STEPHANE

Date de soutenance : 27 Septembre 2021

Titre de la thèse : Prise en charge des nécrolyses épidermiques toxiques, épidermolyses aiguës staphylococciques et érythèmes polymorphes majeurs pédiatriques : étude rétrospective descriptive au sein du CHU de Lille sur 10 ans

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : *dermato-pédiatrie*

DES + spécialité : *Dermatologie et Vénérologie*

Mots-clés : érythème polymorphe majeur, nécrolyse épidermique, épidermolysse aiguë staphylococcique, pédiatrie

Résumé :

Introduction : Les nécrolyses épidermiques (NE) comprenant le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et le syndrome de Lyell (SL), l'érythème polymorphe majeur (EPM) et l'épidermolysse aiguë staphylococcique (EAS) sont les 3 principales dermatoses bulleuses aiguës pédiatriques. Elles comportent des similarités mais leur prise en charge et leur pronostic diffère significativement. La problématique réside dans leur identification la plus précoce possible. Le but de ce travail est de décrire les caractéristiques d'une série dans le Nord Pas-De-Calais.

Matériel et méthode : Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective, monocentrique, menée de 2010 à 2020, sur une population pédiatrique, présentant un diagnostic clinique d'EPM, de NE ou d'EAS, afin de recueillir les caractéristiques démographiques, cliniques, histologiques, thérapeutiques et d'évolution.

Résultats : On identifiait 40 patients, dont 48% (n=19/40) d'EPM, 22% (n=9/40) de NE et 30% (n=12/40) d'EAS pour lesquels un avis dermatologique a systématiquement été demandé. L'âge médian d'apparition était de 4,5 ans, plus précoce pour les EAS plus tardif pour les EPM. Dans 22% (n=2/9) des NE, l'étiologie n'était pas médicamenteuse. Le délai médian entre l'apparition de la symptomatologie et l'hospitalisation était de 5 jours. Presqu'un enfant sur deux avait sollicité l'avis d'un médecin libéral ; un seul avait orienté l'enfant aux urgences pédiatriques. Près de la moitié des enfants (45%, n=18/40) avaient été hospitalisés en réanimation. La durée médiane totale d'hospitalisation était de 7 jours, plus courte dans les EAS. La biopsie cutanée permettait la confirmation diagnostique systématiquement (n=12/12 dont 8 NE et 4 EAS). Le profil sérologique n'était pas réalisé de manière systématique dans les EPM et les NE mais était en faveur d'une infection récente par *Mycoplasma Pneumoniae* et *Herpès Simplex Virus (HSV)* dans respectivement 61% (n=11/19) et 18% (n=3/19) des EPM sans permettre pour autant une adaptation thérapeutique. La majorité des NE (n=6/7, 86%) ont présenté des séquelles notamment cutanées et oculaires ce qui justifie d'un suivi pluridisciplinaire pour cette pathologie. On dénombrait 2 décès dans les NE. Une nouvelle entité a émergé ces dernières années : la *Mycoplasma Pneumoniae* Induced Rash and Mucositis (MIRM) qu'il va être important de différencier des EPM car présentant des séquelles plus fréquemment.

Conclusion : Nous rapportons une série descriptive d'EPM, de NE et d'EAS pédiatriques. La biopsie était dans cette série un élément important dans la démarche diagnostique mais avec un délai de résultat incompatible avec une prise de décision rapide. L'intérêt de l'expertise dermatologique apparaît comme nécessaire devant tout décollement cutané pédiatrique.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Delphine STAUMONT-SALLE

Assesseurs : Monsieur le Professeur Stéphane LETEUTRE

Monsieur le Docteur Benoît CATTEAU

Monsieur le Docteur Sébastien BUCHE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Frédéric DEZOTEUX