

LE CAS CLINIQUE DU MOIS

Erythème polymorphe sur infection à *Mycoplasma*

J. MAQUET (1), N. STRULL (2), P. QUATRESOOZ (3), G. BRICTEUX (4)

RÉSUMÉ : L'érythème polymorphe (EP) est une éruption érythémato-vésiculeuse, voire franchement bulleuse, à composante immunitaire. On le catégorise, en fonction de l'atteinte muqueuse associée ou non, en EP mineur et EP majeur, également appelé syndrome de Stevens-Johnson, à ne pas confondre avec la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell, dont le mécanisme physiopathologique et la clinique sont différents. Le *Mycoplasma pneumoniae* est un germe intracellulaire, généralement responsable d'infections respiratoires atypiques. Il peut dans certains cas, notamment celui que nous rapportons, causer un EP secondaire, éventuellement récidivant.

MOTS-CLÉS : Erythème polymorphe - Erythème polymorphe majeur - Syndrome de Stevens - Johnson - *Mycoplasma pneumoniae* - Nécrolyse épidermique toxique

**ERYTHEMA MULTIFORME CAUSED BY A MYCOPLASMA INFECTION:
A CASE REPORT**

SUMMARY : Erythema multiforme (EM) is an immune-mediated disease categorized into EM minor and EM major, also called Stevens-Johnson syndrome (SJS), not to be confused with toxic epidermal necrosis (TEN), as physiopathological pathways are thoroughly different. *Mycoplasma pneumoniae* is an intracellular germ, generally responsible for atypical respiratory infections. It may be associated with erythema multiforme, eventually recurrent, illustrated by the present case report.

KEYWORDS : Erythema multiforme - Erythema multiforme major - Stevens-Johnson syndrome - *Mycoplasma pneumoniae* - Toxic epidermal necrolysis

PRÉSENTATION CLINIQUE

Nous rapportons l'histoire d'un patient âgé de cinq ans, référé dans notre service pour stomatite aphteuse, dans le décours d'une bronchite traitée par amoxicilline (Augmentin®). L'éruption a débuté 2 jours auparavant par des lésions oro-labiales avant d'apparaître au niveau des paumes et des plantes, puis s'est progressivement étendue à la face d'extension des 4 membres (Fig. 1, 2). Les lésions cutanées se caractérisaient par des vésicules symétriques, d'âge variable. L'alimentation orale était fortement compromise, et l'état général était altéré, avec une température à 39,4°C.

Cet enfant a présenté 6 mois auparavant un épisode similaire, pour lequel un diagnostic de syndrome «pied-main-bouche» avait été posé sur base d'une sérologie positive pour le virus Coxsackie A16.

La biologie d'admission montrait principalement une lymphopénie (15,7%) et une lymphocytose absolue diminuée (3600/mm³). La sérologie pour le *Mycoplasma pneumoniae* était positive (IgM). La PCR pour le *M. pneumoniae* sur l'aspiration naso-pharyngée était également positive.

La biopsie cutanée réalisée au niveau d'une lésion démontrait une nécrolyse épidermique avec un infiltrat dermique lympho-monocytaire, associé à quelques polynucléaires éosinophiles.

L'épiderme nécrosé était infiltré de polynucléaires neutrophiles (Fig. 3, 4). Le processus pathologique était associé à une forte concentration de lymphocytes T CD4 + dans le liquide intra-vésiculaire.

Dans le cadre de la mise au point, nous avons réalisé une échographie cardiaque, une radiographie thoracique et un avis ophtalmologique a été demandé. Ces examens restaient dans les limites de la normale.

Le diagnostic d'érythème polymorphe (EP) majeur secondaire à une infection par *Mycoplasma pneumoniae* critique a donc été posé.

DISCUSSION

EP est un terme qui s'applique à deux affections cutanéomuqueuses (1). On distingue l'EP mineur et l'EP majeur (3) ou syndrome de Stevens-Johnson (SJS), associé à des lésions muqueuses parfois sévères.

L'EP mineur (2) se caractérise par des lésions cutanées symétriques, préférentiellement situées à la face d'extension des membres (avant-bras, jambes, genoux). Lorsqu'une atteinte muqueuse est présente (25% des cas), elle prédomine au niveau de la cavité buccale. Il y a peu ou pas de signes généraux.

Les manifestations cutanées cliniques sont, comme le nom l'indique, polymorphes : papulo-vésiculeuses, bulleuses, pas toujours érythémateuses.

Les lésions papulo-vésiculeuses se caractérisent par des lésions en cible ou en cocarde : papule oedémateuse, comportant 3 zones (une zone périphérique rouge sombre, parfois micro-vésiculeuse, une zone moyenne moins foncée, et un centre souvent grisâtre, parfois décollé constituant alors une bulle).

(1) Assistant, (4) Professeur de clinique, Chef du Service de Pédiatrie, CHU Sart Tilman, Liège.

(2) Etudiant en Médecine.

(3) Maître de conférence, Chef de laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, Liège.



Figure 1. Lésions papulo-vésiculeuses au niveau de la paume de la main



Figure 2. Lésions buccales.

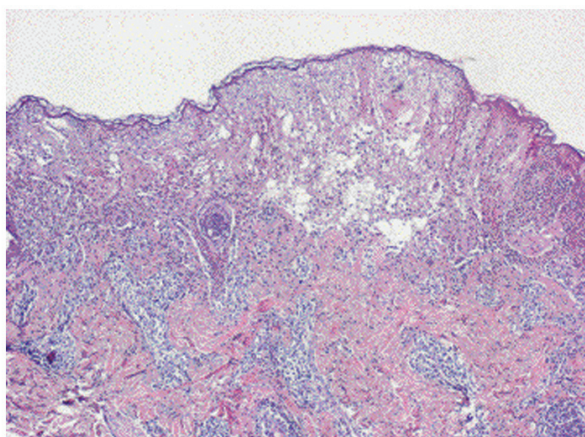


Figure 3. Nécrolyse épidermique prédominant à la partie basale de l'épiderme et décollement vésiculo-bulleux; infiltrat dermique lympho-monocytaire.

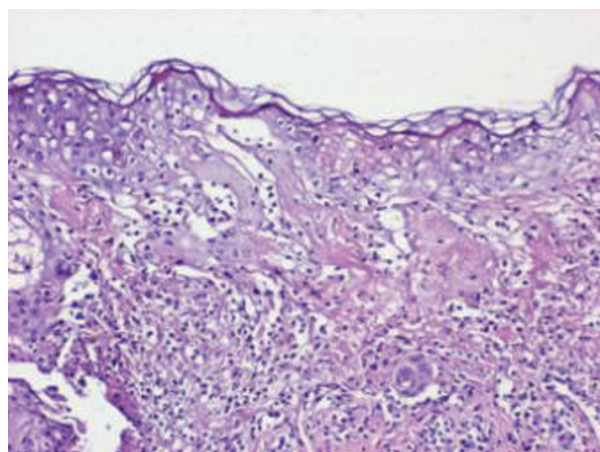


Figure 4. Nécrolyse épidermique prédominant à la partie basale de l'épiderme et décollement vésiculo-bulleux; infiltrat dermique lympho-monocytaire (agrandissement).

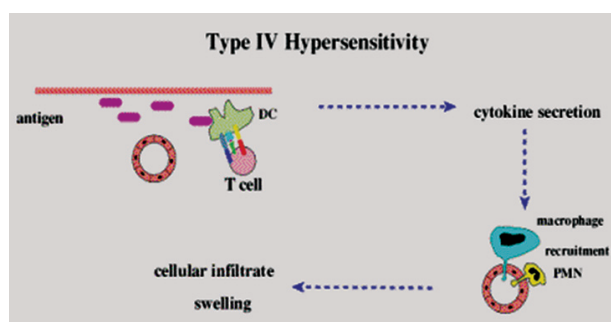


Figure 5. Réaction d'hypersensibilité de type IVc de la classification de Gell et Coombs.

Les lésions vésiculo-bulleuses traduisent l'intensité de la nécrose épidermique.

Les patients se plaignent de sensations de brûlure, voire de cuisson, au niveau des zones atteintes. Le prurit est généralement absent.

L'EP majeur (2, 3) se caractérise par une atteinte cutanée (> 10% de la surface corporelle)

et muqueuse plus sévère s'accompagnant de signes généraux. Les lésions sont vésiculo-bulleuses, franchement inflammatoires, souvent hémorragiques et nécrotiques. Les lésions en cible sont plus larges et peuvent confluer.

Dans 70 % des cas, on retrouve une conjonctivite bilatérale purulente qui peut se compliquer d'ulcères cornéens, d'uvéite antérieure, d'opacités de la cornée. Les lèvres sont souvent oedémateuses, sanglantes, croûteuses entraînant des difficultés pour boire, manger, et ouvrir la bouche. Les voies respiratoires, génito-urinaires (phimosis) et intestinales sont parfois atteintes. On note en outre une complication peu fréquente, la ductulopénie biliaire.

Les signes généraux sont variables : fièvre, myalgies, arthralgies, céphalée, toux, nausée, vomissement, diarrhée,...

La nécrolyse épidermique toxique (4, 5), ou syndrome de Lyell (TEN), peut se présenter comme un EP majeur, mais l'atteinte cutanée s'étend à plus de 30% de la surface corporelle. La nécrolyse est foudroyante et généralisée. Contrairement à l'EP, elle peut être précédée d'une sensation de prurit intense, avant le décollement de bulles. Les lésions-cibles sont absentes ou atypiques. Ce syndrome est associé à une mortalité plus élevée et un taux non négligeable de complications graves.

ETIOLOGIE

Alors que les drogues sont la cause la plus fréquente d'EP chez l'adulte, l'infection étant la seconde, les médicaments ne sont que rarement impliqués chez l'enfant, que l'EP soit mineur ou majeur (1).

En revanche, les médicaments sont presque toujours impliqués dans la TEN, que ce soit chez l'adulte ou l'enfant.

Le sexe semble jouer un rôle, les individus masculins étant 10 fois plus souvent affectés par un EP. Ils présentent par ailleurs une propension plus nette à récidiver.

Les germes associés à l'EP de l'enfant (6) sont le plus souvent des parasites intracellulaires obligés, à savoir les mycoplasmes et les virus, l'HSV1 et l'HSV2 en particulier. L'étude SCAR propose de créer une sous-catégorie d'EP associé à l'herpès (HAEM), volontiers récidivant.

L'EP complique également 2 à 10% des infections par *Mycoplasma pneumoniae* chez l'enfant. Ce germe intracellulaire (5) est retrouvé primitivement dans la bouche, les voies respiratoires supérieures, le tractus génito-urinaire,... Il est endémique dans tous les pays du monde et est détecté durant toute l'année. La transmission se fait généralement par des contacts étroits entre personnes via des gouttelettes. La période d'incubation est de 1 à 4 semaines. Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les suivantes : pharyngite, trachéobronchite, pneumonie,... Il peut être responsable de manifestations extra-pulmonaires : atteinte cutanée, neurologique, cardiaque, hématologique. L'infection à *M. pneumoniae* touche principalement les enfants en âge scolaire et pré-adolescence.

PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie de l'EP, et de l'HAEM en particulier (7), semble impliquer les cellules CD34 + précurseurs des cellules de Langerhans. Celles-ci phagocyteraient l'agent infectieux viral et distribueraient des antigènes dans l'épiderme.

TABLEAU I. ETIOLOGIES DE L'ÉRYTHÈME POLYMORPHE

• Virales :	- Herpes simplex virus 1 et 2 - Adénovirus - Coxsachievirus B5 - Echovirus - Entérovirus - Epstein-Barr virus - Hépatite A, B - Rougeole (?) - Varicelle - Influenza - Oreillons - Poliovirus
• Bactériennes :	- <i>Mycoplasma pneumoniae</i> - <i>Proteus</i> - <i>Salmonella spp</i> - <i>Mycobacterium spp</i> - <i>Vibrio spp</i> - <i>Chlamidia spp</i> - <i>Brucella spp</i> - <i>Francisella tularensis</i> - <i>Neisseria gonorrhoeae</i> - <i>Corynebacterium diphtheriae</i> - <i>Yersinia enterocolitica</i>
• Fongiques :	- <i>Histoplasma spp</i> - <i>Coccidioides immitis</i>
• Post-vaccinales :	- BCG - Vaccin oral pour la polio - Tétanos/diphthérie
• Médicaments :	- Sulfamidés - AINS - Anticonvulsivants - Barbituriques - Anti-tuberculeux - Antibiotiques (céphalosporines, macrolides, quinolones, tétracyclines, aminopénicillines) - Pyrazolones - Phénylbutazone, oxyphenbutazone, phenazone - Salicylés
• Cancer	
• Troubles hormonaux	
• Maladie du collagène	
• Sarcoidose	
• Irradiation	
• Facteurs de risque :	- Antécédent d'érythème polymorphe - Sexe masculin
• Idiopathique	

Il s'ensuit alors une infiltration de lymphocytes CD4+ (8) activés au niveau des sites cutanés exprimant l'antigène, ce qui résulte en une lymphopénie par redistribution caractéristique, et une sécrétion d'IFN γ , qui stimule la production de cytokines et chimiokines, (TGF- β , MIG, IP-10, RANTES – une cytokine apparentée à l'interleukine-8, attirant sélectivement les lymphocytes T mémoires et les monocytes) entraînant l'infiltration de la peau par des

polynucléaires neutrophiles, des monocytes, et des lymphocytes NK, responsables des lésions. Par ailleurs, des lymphocytes T auto-réactifs sont recrutés et génèrent une boucle d'amplification auto-immune.

L'EP est donc apparenté aux réactions d'hypersensitivité de type IVc (10) de la classification de Gell et Coombs (Fig. 5), qui est médiée par les cellules cytotoxiques.

Au niveau génétique, une corrélation est retrouvée entre le typage HLA-DQ3 et l'EP récurrent.

L'EP d'origine médicamenteuse semble, quant à lui, favorisé par le polymorphisme génétique des enzymes de métabolisation : en effet, les patients sont souvent considérés comme des acétylateurs lents, et doivent compenser *via* le CYP450. La persistance de métabolites toxiques et d'haptènes pourrait enclencher le processus. Par ailleurs, une synergie entre infection et toxicité médicamenteuse est décrite, l'infection causant un ralentissement du métabolisme médicamenteux et une stimulation du cytochrome p450.

L'étiologie infectieuse ou médicamenteuse pourrait être discutée dans le cas rapporté. Cependant, le court délai entre l'antibiothérapie et l'apparition des lésions n'est pas en faveur de l'origine toxique, d'autant plus que les EP médicamenteux sont rares chez l'enfant.

La physiopathologie de la TEN est différente : il n'existe pas la sécrétion d'IFN γ , et l'infiltrat lymphomonocytaire intravésiculaire est absent. En revanche, les taux locaux de TNF- α sont majorés et les cellules inflammatoires sont des macrophages (10, 11). Le TNF- α joue un rôle important d'une part directement sur la destruction épidermique par apoptose et d'autre part, indirectement en stimulant les lymphocytes T cytotoxiques.

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Aucun test de laboratoire spécifique n'est indiqué. Dans certains cas d'EP majeur, les analyses biologiques peuvent nous aider. Des valeurs anormales de l'ionogramme sanguin sont observées en cas d'atteinte cutanéomuqueuse sévère.

Une radiographie du thorax peut être utile si des symptômes respiratoires sont présents.

La biopsie de peau démontre un infiltrat lymphocytaire riche en cellules T ainsi qu'une nécrose épidermique qui affecte principalement la couche basale.

Le diagnostic d'infection à *M. pneumoniae* repose sur l'existence d'une atteinte pulmonaire, sur la culture du germe à partir d'un prélèvement de l'oropharynx et sur la sérologie.

TRAITEMENT

Il consiste tout d'abord en l'élimination du médicament potentiellement responsable, c'est-à-dire, toute drogue débutée deux mois auparavant.

Le traitement spécifique de l'agent causal : acyclovir (Zovirax®) (10mg/kg 3X/J ou 500mg/m² 3X/J) pour HSV1 et HSV2; et érythromycine (Biclar®) pour l'infection à *M. pneumoniae*.

Dans les formes post-herpétiques récidivantes, le patient est traité par l'acyclovir (600-800 mg/J) pendant 6 mois.

L'EP mineur nécessite un traitement symptomatique incluant analgésique ou AINS comme l'aspirine, compresses froides, bains de bouche, bains antiseptiques, soins oculaires.

Les cas d'EP majeur nécessitent un traitement similaire à celui administré aux brûlés : perfusion de liquides et électrolytes, soins respiratoires, antibiotiques si on suspecte une surinfection, analgésiques. Selon la littérature, l'administration précoce de doses élevées de corticostéroïdes et d'immunoglobulines (1g/kg/J) est réservée aux patients répondant peu aux stéroïdes seuls (6). Cependant, l'utilisation de corticostéroïdes dans le traitement du SJS/TEN reste controversée car ils augmentent le risque de complications.

Un autre article démontre que le traitement par IVIG seules (0,6g/kg/J) pendant 4 jours augmente le taux de survie à 100% et réduit le délai jusqu'à la guérison complète des lésions cutanées. En effet, les immunoglobulines sont capables *in vitro* de bloquer l'apoptose des kératinocytes médiée par Fas.

PRONOSTIC

La plupart des cas d'EP sont limités, avec des lésions évoluant en 1-2 semaines et se résolvant en 2-3 semaines. L'EP majeur peut mettre 3-6 semaines à guérir complètement. Les cicatrices sont rares mais des zones d'hypo- ou hyperpigmentation peuvent être présentes dans le SJS. Les récidives sont plus fréquentes dans l'EP mineur que dans l'EP majeur.

SCORTEN (3) est un score établi sur différents critères évalués pour établir le pronostic du SJS et TEN : âge > 40 ans, malignité, fréquence cardiaque > à 120/min, atteinte cutanée > 10%,

urée plasmatique > 10 mmol/l, glycémie > 14 mmol/l, bicarbonate sanguin < 20 mmol/l.

Les taux de mortalité associés sont les suivants :

SCORTEN 0-1 > 3,2%

SCORTEN 2 > 12,1%

SCORTEN 3 > 35,3%

SCORTEN 4 > 58,3%

SCORTEN 5 ou plus > 90%

CONCLUSION

L'EP est une pathologie aiguë responsable de lésions cutanéomuqueuses que l'on différencie en EP majeur et mineur selon l'importance de l'atteinte cutanée. Le mécanisme physiopathologique est une réaction d'hypersensibilité à différents agents (médicaments, virus, bactéries,...).

Devant toute lésion cutanée vésiculeuse et/ou bulleuse, associée à des lésions muqueuses, le clinicien doit pouvoir évoquer le diagnostic d'EP.

L'utilisation des corticostéroïdes et des immunoglobulines dans le traitement de l'EP reste controversée. D'autres études sont encore nécessaires pour clarifier leurs effets secondaires et leur bénéfice dans la réduction de l'expression clinique ainsi que dans la guérison plus rapide.

BIBLIOGRAPHIE

1. Foster J.— Erythema multiforme. <http://emedicine.com>, June 13, 2005
2. <http://www.atlas-dermato.org/cours/erypol.htm>
3. Parillo SJ, Parillo CV.— Stevens-Johnson Syndrome. <http://www.emedicine.com>, May 16, 2006

4. Warwick L, Morison, MD.— Early recognition and warning signs of severe skin reactions, Johns Hopkins University School of Medicine. Newsletter, 2005, 2 of 4.
5. Anonymous.— Index of suspicion. *Pediatrics in review*, 2003, **24**, 349-354.
6. Nga-Shuen L, Yao-Hsu Y, Li-Chieh W, et al.— Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children. *J Microbiol Immunol Infect*, 2004, **37**, 366-370.
7. Ono F, Sharma BK, Smith CC, et al.— CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol*, 2005, **124**, 1215-1224.
8. Wang L., Hong KC., Lin FC., Yang KD.— *Mycoplasma pneumoniae*-associated Stevens-Johnson syndrome exhibits lymphopenia and redistribution of CD4+ T cells. *J Formos Med Assoc*, 2003, **102**, 55-58.
9. Lerch M, Pichler W.— The immunological and clinical spectrum of delayed drug induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2004, **4**, 411-419.
10. Paquet P, Paquet F, Al Saleh W, et al.— Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Dermatol*, 2000, **22**, 413-417.
11. Paquet P, Piérard GE.— Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatol*, 1997, **19**, 127-132.
12. Prins C, Vittorio C, Padilla R, et al.— Effect of High-Dose Intravenous Immunoglobulin Therapy in Stevens-Johnson Syndrome: A Retrospective, Multicenter Study. *Karger Dermatology*, 2003, **207**, 96-99.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Prof. Bricteux, Chef de Service, Service de Pédiatrie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.