

## PARTIE SCIENTIFIQUE

### ETIOLOGIES DES ERYTHEMES NOUEUX

(A propos de 100 cas)

### ETIOLOGY OF ERYTHEMA NODOSUM

(About 100 cases)

### الإندلاع العقدي (عرض لمائة حالة)

H. AL HALOUI, M. ADNAOUI, H. HARMOUCHE, Z. TAZI-MEZALEK, M. AOUNI, A. MOHATTANE,  
A. MAAOUNI, A. BERBICH

**ملخص :** من خلال دراسة رجعية لمائة حالة من الإندلاع العقدي بالمركز الجامعي بالرباط من سنة 1972 إلى 1998، تبين لنا أن هذا المرض يضم 0.29 ٪ من الحالات الإستشفائية. السن المتوسط يبلغ 33 سنة. 92 ٪ في المائة من الحالات لوحضت عند المرأة ومعظم الحالات من الإندلاع العقدي وجدت في الأطراف السفلى 78 ٪. المدة الزمنية المتوسطة للمرض قد تصل إلى 3 أشهر. الحمى وجدت عند ثلثي المرضى ومعظم الأعراض المتزامنة للمرض هي في غالب الأحيان متعلقة بإصابة المفاصل. بالنسبة للأسباب، تبين لنا إن التعفنات الستريتكوكسية ومرض السل بإتيان في الدرجة الأولى بنسبة مأوية 50 ٪ و 20 ٪ لكل منهما. في المرتبة الثالثة نجد الأسباب الدوائية 9 ٪، المرض الحبيبي وجد في المرتبة الرابعة بنسبة قليلة 5 ٪، مرض بهجت في 4 ٪ من الحالات. الحمى المعوية في حالة مئوية واحدة، كذلك بالنسبة للحمل. وأخيرا، لم نتمكن من معرفة السبب في 10 ٪.

**Résumé :** Il s'agit d'une étude rétrospective concernant une série de 100 cas d'érythème noueux (EN) colligés durant une période de 26 ans dans le service de médecine interne de l'hôpital Ibn Sina. L'EN représente 0,29% des hospitalisations. La moyenne d'âge est de 33 ans avec une prédominance féminine nette. La majorité des EN sont localisés aux membres inférieurs (78%), avec une durée d'éruption variable pouvant aller jusqu'à 3 mois. La fièvre est présente chez 2/3 des patients et les signes associés à l'éruption sont dominés par l'atteinte articulaire (70%). Concernant les étiologies, les infections streptococciques et la tuberculose apparaissent au premier plan avec respectivement 50% et 20% de cas, dont 8% de primo-infection tuberculeuse. En 3ème position, on retrouve les causes médicamenteuses (9%). La sarcoïdose est retrouvée en 4ème position avec seulement 5% des cas, la maladie de Behçet dans 4% des cas, la fièvre typhoïde 1% des cas, également L'EN associé à la grossesse. 10% des cas sont restés sans cause décelable.

**Mots-clés :** Erythème noueux, streptococcie, tuberculose, sarcoïdose.

**Abstract :** We have reviewed 100 cases of erythema nodosum (EN) seen in the departement of internal medicine in Rabat hospital. The incidence of erythema nodosum was 0,29%. The mean age was 33 years with a female preponderance (98%). 78% of localisations were in the legs, with a variable duration of eruption. The fever was present in 2/3 of cases and the associated symptoms were in 70% articular. Streptococcal infections and tuberculosis were the most frequent etiologies respectively 50% and 20%. We have found drug reactions in 9% of cases, sarcoïdosis in only 5%, Behçet's disease in 4%, Salmonella infection and pregnancy in 1%. 10% of etiologies were unknowne.

**Key-words :** Erythema nodosum, streptococcia, tuberculosis, sarcoïdosis

## INTRODUCTION

Le terme d'érythème noueux (EN) désigne une dermo-hypodermite nodulaire aiguë, non spécifique.

Décrit par *William Robert* au début du 19<sup>ème</sup> siècle, il ne pose en règle que peu de problèmes de diagnostic positif. Les grandes discussions à son sujet concernent le diagnostic étiologique et sa pathogénie.

## MATERIEL ET METHODES

L'étude est rétrospective et concerne 100 cas d'EN colligés successivement durant une période de 26 ans (1972 à 1998) dans le même service de médecine interne du CHU Ibn Sina de Rabat. L'étude et l'exploitation des dossiers se sont basées sur le recueil de données à partir d'une fiche de renseignement préétablie. Dans les étiologies des EN, n'ont été prises en compte que les causes révélées par un EN qui a constitué le motif de consultation dans tous les cas.

## RESULTATS

L'EN représente 0,29% des hospitalisations dans le service, la moyenne d'âge est de 33 ans (14-60 ans). Le pic de fréquence se situe entre 20 et 40 ans dans 60% des cas, 4% des patients ont un âge supérieur à 60 ans. La prédominance est féminine 92% avec un sex-ratio de 11,5. La durée d'éruption est variable, comprise entre 3 semaines et 3 mois. 77% des EN sont localisés au niveau des membres inférieurs, particulièrement au niveau de la face antéro-interne des jambes, 22% concernent aussi bien les membres inférieurs que les membres supérieurs, un seul cas d'EN isolé au niveau des membres supérieurs est noté.

Les signes associés à l'EN sont représentés par la fièvre 67% des cas ; quant à l'atteinte articulaire, elle est retrouvée dans 70% des cas sous forme d'arthralgies, sans signes objectifs à l'examen. Les douleurs abdominales sont signalées dans 2 cas et l'atteinte oculaire dans 15% des cas, dominée par la kératoconjonctivite (tableau I).

Tableau I

Symptômes	Nombre de cas	%
- Fièvre	67	67
- Arthralgies	68	68
- Arthrites	2	2
- Douleurs abdominales	2	2
- Atteinte oculaire	15	15

Signes associés

Sur le plan biologique, une anémie inflammatoire est retrouvée dans 21% des cas et une hyperleucocytose à prédominance neutrophile dans 9%, le bilan biologique de l'inflammation est constamment perturbé avec une vitesse de sédimentation variant entre 60 et 100 mm à la 1<sup>ère</sup> heure. Le prélèvement de gorge est le plus souvent négatif, le streptocoque  $\beta$  hémolytique est retrouvé dans 3% des cas. Les ASLO sont supérieurs à 300 UI dans 40% des cas.

La radiographie pulmonaire systématique révèle une atteinte dans 24% des cas, à type d'images parenchymateuses ou d'adénopathies médiastinales.

Concernant les étiologies, les infections streptococciques et la tuberculose apparaissent au 1<sup>er</sup> plan avec respectivement 50% et 20% des cas dont 8% de primo-infection tuberculeuse.

En 3<sup>ème</sup> position, on retrouve les causes médicamenteuses 9% des cas. La sarcoidose est retrouvée en 4<sup>ème</sup> position avec seulement 5% des cas.

10% sont restés sans cause décelable (tableau II).

Tableau II

Symptômes	Nombre de cas	%
- Fièvre	67	67
- Infections streptococciques	50	50
- Tuberculose	20	20
- Médicaments	9	9
- Sarcoidose	5	5
- Maladie de Behçet	4	4
- Fièvre typhoïde	1	1
- Grossesse	1	1
- Sans étiologies	10	10

Étiologies

Sur le plan thérapeutique, le repos et un traitement symptomatique à base d'antalgiques et/ou d'anti-inflammatoires sont préconisés chez tous les malades associés à une thérapeutique spécifique en fonction de l'étiologie.

L'évolution est régressive dans la plupart des cas. 3% de récurrences sont notées à 1 an d'intervalle au cours d'EN post-streptococciques, 22% des patients sont perdus de vue au cours de l'évolution.

## DISCUSSION

La fréquence de l'EN dans la pratique médicale est variable, cependant son incidence paraît plus importante dans les pays scandinaves et anglo-saxons, sans que ceci n'ait reçu une explication satisfaisante (1).

En Suède, cette fréquence serait de 4% selon *Holmdahl*, en France, elle est de 0,33% et 0,083% aux USA (2). Dans

notre série, cette fréquence se rapproche du pourcentage français, soit 0,29%. La prédominance féminine est constante dans de nombreuses statistiques, elle se révèle généralement entre 20 et 40 ans et tend à s'atténuer après la ménopause. L'EN serait rare au-dessous de 10 ans et au-dessus de 60 ans.

Une prédominance lors des saisons froides, à la fin de l'hiver et au début du printemps est signalée par de nombreux auteurs (3). Enfin, il semble exister une prédisposition individuelle et familiale vis-à-vis de l'EN (1) (antécédents familiaux dans 6% des cas, groupe HLA B8 retrouvé dans environ 1 cas sur 2) (4).

La *physiopathologie* de l'EN a subi de nombreux remaniements. Elle reste imprécise mais paraît liée à une réaction immunologique à des allergènes variés. L'agression antigénique aurait un rôle de "starter" (1) entraînant une réaction immuno-allergique sur un organisme prédisposé. Le type de cette réaction immunologique reste imprécis : l'hypersensibilité à médiation cellulaire et l'intervention d'immuns complexes circulants sont discutés. La possibilité de deux types d'EN, l'un à immuns complexes circulants et l'autre avec hypersensibilité retardée n'est pas à exclure.

L'*histologie*, quand elle est pratiquée, réalise un aspect non spécifique, n'évoquant aucune étiologie ; c'est le prototype de la panniculite septale. L'infiltrat inflammatoire siège dans le derme profond et surtout dans la partie superficielle de l'hypoderme. Il est composé en majorité de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans les lésions jeunes et de lymphocytes, de macrophage et cellules épithélioïdes dans les lésions plus anciennes, sans atteinte vasculaire ni nécrose adipocytaire. Dans notre série, aucun EN n'a bénéficié de biopsie vu que l'examen clinique suffisait au diagnostic.

*Clinique* : Dans sa forme typique, l'EN a une évolution stéréotypée qu'il faut bien connaître sur le plan sémiologique car le diagnostic est essentiellement clinique, dans un contexte biologique inflammatoire avec une évolution en 3 phases schématiques :

- *Pré-éruptive*, souvent trompeuse, caractérisée par des arthralgies et parfois une véritable polyarthrite des grosses jointures ;

- *Eruptive*, où les noues caractéristiques permettent d'évoquer fortement le diagnostic (évolution contusifforme) ;

- *Résolutive*, avec disparition complète des lésions.

Les nodules, de nombre très variable (une douzaine en moyenne) ont une répartition schématiquement bilatérale et symétrique. Ils siègent souvent sur la face antéro-interne des jambes respectant souvent les cuisses et la face dorsale des pieds. Ce fait concorde parfaitement avec les résultats de notre série puisque nous avons noté 75% de cas d'EN sur la face antérieure des jambes et 2% au niveau

des cuisses. Par ailleurs, d'autres localisations sont possibles, notamment le bord cubital de l'avant bras et la face externe des bras, 23% dans notre série, 13 à 33% selon les auteurs (5).

L'évolution de ces éléments est très caractéristique, en une quinzaine de jours, les nodules d'âges différents disparaissent en se décolorant selon "les teintes de la biligénie". Il n'existe jamais d'ulcérations, ni d'abcédation.

L'extension des lésions ne préjuge d'aucune étiologie et n'est pas un facteur pronostique.

Cette phase éruptive s'accompagne fréquemment de signes concomitants de chaque poussée de nodules dominés par la fièvre dont l'intensité est variable pouvant atteindre 39°C avec une fréquence qui varie de 40 à 90% (5). Dans notre série, la fièvre est notée dans 67% des cas.

L'*atteinte articulaire* est également fréquente avec un parallélisme entre l'intensité des douleurs et la fièvre, les arthrites vraies sont beaucoup plus rares. Dans notre série, 2 cas sont notés au cours de la tuberculose, l'existence d'adénopathies périphériques n'est pas exceptionnelle (15 à 20% des cas) (1).

L'*atteinte oculaire* est classique, mais rare. Il peut s'agir d'une uvéite, d'un iritis, d'une conjonctivite ou d'une épisclérite, pour notre part, nous avons retrouvé 15% de lésion oculaire à type de kérato-conjonctivite.

La *présence de signes digestifs* contemporains de l'éruption est assez fréquente, elle doit faire rechercher en premier lieu une infection digestive (yersinia, salmonelle) ou une entérocologie. Au cours de notre étude, 2% de douleurs abdominales sont signalées mais aucune étiologie n'a pu être trouvée, malheureusement, le sérodiagnostic de *Malassez* et *Vignal* n'a pu être réalisé chez ces patients.

Les *signes biologiques* reflètent grossièrement l'intensité du syndrome inflammatoire, mais restent non spécifiques avec élévation de la vitesse de sédimentation, augmentation du taux de fibrinogène, de la protéine C-réactive (CRP), s'y associe une polynucléose neutrophile.

Les *étiologies* incriminées dans le déclenchement d'un EN sont multiples et différentes et leur incidence est en plein remaniement.

La *tuberculose* qui était prédominante jadis a vu sa place se réduire au profit d'autres affections, du moins dans les pays occidentaux. Dans notre série, elle est retrouvée dans 20% des cas. Elle est généralement contemporaine d'une primo-infection tuberculeuse. L'EN peut s'accompagner d'une altération de l'état général, de sueurs, d'un terrain fébrile, d'autres signes de primo-infections comme la kératoconjonctivite phlycténulaire et l'image radiologique de chancre d'inoculation avec l'adénopathie hilair satellite. La notion d'un contagement récent et le virage récent de l'allergie tuberculinique, sont une aide précieuse au diagnostic.

L'EN peut également être contemporain d'une tuberculo-

se pulmonaire ou extra-pulmonaire. Dans notre série, on a pu noter 8 cas de primo-infection tuberculeuse, 3 cas de tuberculose pulmonaire commune et 3 cas de tuberculose ganglionnaire, dans 6 cas et malgré les nombreux signes de présomption (fièvre au long cours, altération de l'état général, intradermo-réaction à la tuberculine phlycténulaire...), la preuve bactériologique n'a pu être obtenue, ce qui a amené à entreprendre et avec succès, un traitement antibacillaire.

Les infections streptococciques, après avoir acquis une place de premier plan semblent également en nette défervescence, ils sont incriminés dans 1/5 des cas (tableau III), alors que dans notre série, elles représentent la moitié des cas.

Tableau III

Résultats (%)	Nb Cas	ST	BK	BBS	Behçet	Col	Inf	Ia	Au	Ei
JAMES (1961)	115	7	2	74	0	0	2	0	1	14
GORDON (1961)	115	8	21	13	0	1	3	0	6	48
BEUCLER (1979)	74	16	0	22	0	0	0	0	7	55
COULON (1980)	33	63	0	10	0	2	2	8	0	15
MAHE (1981)	24	12	0	38	0	8	0	17	8	17
Notre série (1998)	100	50	20	5	4	0	0	9	2	10

Étiologies de l'EN chez l'adulte (5)

BBS : Sarcoïdose      ST : Streptocoque      BK : Tuberculose  
 Inf : Maladies infectieuses      ia : iatrogène      Au : Autre  
 Col : Colopathie inflammatoire      Ei : Étiologie indéterminée

La preuve de l'origine streptococcique n'est pas toujours formelle, et on s'aidera d'un faisceau d'arguments cliniques et paracliniques (6). Le caractère très inflammatoire et/ou confluent, l'existence de rechutes ou de récives rythmées par des épisodes infectieuses ORL, sont de bons arguments cliniques en faveur de l'origine streptococcique, mais le diagnostic d'EN post-streptococcique reste très souvent porté par excès, en effet :

- La nature streptococcique de l'angine initiale ne peut être que supposée, car la recherche de germe à cette phase, n'est presque jamais faite.
- Les caractères cliniques et biologiques de l'éruption n'apportent aucun argument.
- La découverte du streptocoque dans la gorge est exceptionnelle du fait du traitement antibiotique trop précoce.
- L'élévation du taux des ASLO entre 200 et 400UI est non spécifique, d'où la nécessité d'exiger un taux supérieur à 600UI.
- L'interprétation des tests allergologiques in vivo (tests épicutanés) et in vitro est difficile.
- Les récives ne sont pas exclusives aux étiologies streptococciques.

- Enfin, le test thérapeutique aux antibiotiques a une valeur douteuse du fait de l'évolution spontanément résolutive de la maladie.

Beucler et Merlet n'attribuent au streptocoque que le rôle de "starter" dans la genèse de l'EN (1).

La sarcoïdose est actuellement reconnue par de nombreux auteurs comme cause majeure d'EN (entre 25 et 75% selon les séries (1)), par contre dans notre série, elle n'est retrouvée que dans 5% des cas.

Les caractères cliniques de l'EN sarcoïdique n'ont rien de caractéristique, il est souvent associé à des adénopathies médiastinales bilatérales et des réactions tuberculiniques négatives, réalisant le syndrome de Löfgren, 3 cas sont observés dans notre étude. Une atteinte parenchymateuse réticulo-micronodulaire peut être présente au moment du diagnostic, ou apparaître en cours d'évolution (7).

L'élévation sérique de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, la présence dans le lavage broncho-alvéolaire d'une lymphocytose à T4, éventuellement la biopsie bronchique, hépatique ou des glandes salivaires accessoires viendront étayer le diagnostic.

Les yersiniozes sont de plus en plus incriminées dans la genèse de l'EN, particulièrement yersinia enterocolitica et pseudotuberculosis. Un syndrome abdominal marque le début de l'affection à type de douleurs abdominales diffuses ou pseudo-appendiculaires, de gastro-entérite fébrile. La coproculture n'est que trop rarement positive mais les sérodiagnostics confirment le diagnostic. Dans notre série, les douleurs abdominales sont signalées dans 2 cas d'EN sans étiologie. Malheureusement, le sérodiagnostic de Malassez et Vignal n'a pu être réalisé chez ces patients. Par contre, un cas de fièvre typhoïde a été retenu suite à la découverte de salmonella typhi sur une hémoculture.

Les autres infections sont multiples mais rarement retrouvées, on peut citer les maladies bactériennes (maladie des griffes du chat, infection à mycoplasme, leptospirose, tularémie, infection à chlamydia psittaci), virales (mononucléose infectieuse, hépatite B et C, infection à parvovirus B19), mycosique cutanée ou profonde, histoplasmoses, coccidioïdose...

Maladies inflammatoires intestinales : L'EN est une complication classique bien que peu fréquente de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn 2 à 3% (5). Il survient généralement au cours d'une poussée de l'affection causale, parfois il peut s'ulcérer et il s'agit alors de formes de passages vers le pyoderma gangrenosum (5).

La maladie de Behçet peut s'accompagner de dermo-hypodermes à type d'EN, elles sont inaugurales dans 27% des cas, de façon isolées ou associées à une aphtose buccale ou génitale (8). Pour notre part, nous avons relevé 4 cas d'EN dus à une maladie de Behçet, dans 3 cas l'EN est apparu après l'aphtose bipolaire et dans 1 cas, cette notion n'a pu être précisée.

**Maladies dysimmunitaires** : L'association à des maladies dysimmunitaires telles que la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, une néphropathie à IgA a été beaucoup plus souvent rapportée (5).

La maladie de Takayasu et la maladie de Horton ont été rapportées, de même que la mastite granulomateuse (5).

**Les étiologies médicamenteuses** sont toujours difficiles à prouver et il faut auparavant éliminer les autres étiologies "classiques". Plusieurs produits ont été incriminés (tableau IV). Sur nos 100 cas, nous avons relevé 9 cas d'EN médicamenteux dominés par la prise d'oestrogénostatifs à visée contraceptive (5 cas), de pénicilline G (2 cas), de salicylés (2 cas).

**Tableau IV**

<b>Anti-infectieuse</b>	Cyclines, B.lactamines, Triméthoprime, Nitrofurantoïne.
<b>Anti-inflammatoires, antalgiques</b>	Phénacétine, Antipyrine, Salicylés, Pyrazolés, Indométacine.
<b>Agents cardiotropes Autres</b>	Prazosine, Amiodarone Sels d'or, D-Pénicillamine, Dapsone, Oestrogénostatifs, Iodures, Bromures.

*EN médicamenteux : principaux produits incriminés (5)*

**La grossesse** : Nous rapportons le cas d'une jeune femme de 19 ans qui présentait, au 2<sup>ème</sup> mois de sa première grossesse un EN typique des membres inférieurs ayant évolué durant une période de 6 mois, avec comme seul signe d'accompagnement, des arthralgies. L'EN lié à la prise d'oestrogénostatif ou concomitant à la grossesse

a fait l'objet de nombreuses publications ces dernières années. Il semble que les modifications hormonales de la grossesse et celles induites par les oestrogénostatifs jouent un rôle facilitant. L'hypothèse du rôle des œstrogènes dans le système immunitaire et plus particulièrement dans l'augmentation des gammaglobulines sériques est soulevée par de nombreux auteurs (1,10).

**Les affections malignes** peuvent également être retrouvées dont la maladie de Hodgkin, les lymphomes malins non-Hodgkiniens, les leucémies aiguës et exceptionnellement les cancers viscéraux. Cependant, malgré la multiplicité des étiologies incriminées, 15 à 20% des EN restent sans cause connue, 10% dans notre série. Nous rappelons que la répartition étiologique dans notre série n'a tenu compte que des causes révélées par un EN ayant constitué le premier motif d'hospitalisation.

## CONCLUSION

*Le diagnostic de l'érythème nouveau reste aisé pour le clinicien, mais la question principale que pose sa survenue est celle de sa cause. L'aspect clinique de l'éruption et l'histologie d'une nodosité ne sont d'aucun secours dans la démarche diagnostique. Seule une enquête étiologique approfondie peut permettre de découvrir l'affection causale. Cependant 15 à 20% des érythèmes nouveaux restent sans cause connue. La fréquence de chaque étiologie est variable selon l'âge, le sexe, la répartition géographique, ainsi que le recrutement des services. Toutefois, la sarcoïdose et l'infection streptococcique demeurent au premier plan, alors que la tuberculose, du moins dans les pays occidentaux, a vu son rôle fortement diminuer.*

## BIBLIOGRAPHIE

1. A. A. Beucler & C. Merlet. Erythème nouveau de l'adulte. EMC, Paris, Maladies Infectieuses, 1979, 8003, 1, 10 : 1-6.
2. Thèse Méd. Paris, 1978, n°41. Contribution à l'étude sémiologique (cutanée et articulaire), épidémiologique et étiologique de l'érythème nouveau de l'adulte.
3. G. Manigand. L'érythème nouveau de l'adulte. Rev. Prat. 1966, 16 : 1167-78.
4. Thèse doctorat d'état en médecine, L'érythème nouveau de l'adulte : mise au point à propos de 84 observations. Dijon, 1985, n°58.
5. A. Mazuz. L'érythème nouveau. In : Diagnostics difficiles en médecine interne, 1995, 2 : 49-59.
6. H. Portier, D. Martin-Gousset, B. Blettery et al. Actualités des streptococcies cutanées. J. des Agrégés, 1980, 13 : 13.
7. J.P. Batesi & D. Valeyre. Syndrome de Löfgren. Ann. Méd. Int. 1983, 134 : 689-90.
8. N. Filali-Ansary, Z. Tazi-Mezalek, A. Mohattane, M. Adnaoui, M. Aouni, A. Maaouni, A. Berbich. La maladie de Behçet. Etude de 162 observations. Annales de Méd. Interne. 1999, 150,3:178-188.
9. S. Bombardieri, O. Dimunno, C. Dipunzio et G. Pasero. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. Brit. Med. J. 1977, 1 : 1509-10.
10. M.S. Doutre. Erythème nouveau, orientation diagnostique. Rev. Prat. 1996, 46 : 517-19.