

ÉRYTHÈME POLYMORPHE ET
SYNDROME DE STEVENS-JOHNSON

(à propos de 40 cas)

ERYTHEMA MULTIFORME AND
STEVENS-JOHNSON SYNDROM

(about 40 cases)

حمامي عديدة الأشكال ومتلازمة ستيفن-جونسن

(بصدد 40 حالة)

I BENSEDDIK, H BERRAMDANE, M BENESSAHRAOUI, M IDRISSE, L BERBICH
K SENOUCI, M AIT OUGHAROUIL, B HASSAM.

ملخص : في إطار دراسة رجعية لأربعين حالة من حمامي عديدة الأشكال بمصلحة الأمراض الجلدية بالمركز الاستشفائي «ابن سينا» خلال عشر سنوات من (1991 إلى 2000) والتي كان الهدف منها: تقييم الجوانب السريرية، الويضية، والسببية. كان معدل السن 33 سنة (من 14 إلى 70 سنة) مع نسبة أعلى للذكور. على المستوى السريري تم حصر أربعة أنواع سريرية: حمامي عديدة الأشكال المخففة (22 حالة): حمامي عديدة الأشكال الشديدة (11 حالة) متلازمة ستيفن جونسن (05 حالات): الادم الظاهر اللاكال (02 حالتين). وقد توالتواصل إلى سببية في 80٪ من الحالات : التعفن الحلي (18 حالة)، الأدوية (11 حالة)، التعفن الرئوي (03 حالات) العلاج كان أساسا اعراضيا، والتطور كان إيجابيا في معظم الحالات.

الكلمات الأساسية : حمامي عديدة الأشكال، متلازمة ستيفن جونسن، جلد سمي.

Résumé : Nous rapportons une étude rétrospective portant sur 40 cas d'érythème polymorphe colligés dans notre service sur une période de 10 ans. Le but de ce travail est de passer en revue les aspects cliniques, épidémiologiques et étiologiques. La moyenne d'âge est de 33 ans (14 ans-70 ans) avec une légère prédominance masculine. Sur le plan clinique, nous avons individualisé quatre formes cliniques: érythème polymorphe mineur (22 cas), Erythème polymorphe majeur (11 cas), syndrome de Stevens Johnson (5 cas), ectodermose pluri-orificielle (2 cas). Dans 80% des cas, une étiologie a été retrouvée : l'infection herpétique (18 cas), la prise médicamenteuse (11 cas), l'infection pulmonaire (3 cas). Le traitement est essentiellement symptomatique. L'évolution a été favorable chez la majorité des patients.

Mots-clés : érythème polymorphe, syndrome de Stevens Johnson, toxidermie.

Abstract : We have reviewed 40 cases of erythema multiforme seen in the department of dermatology in our formation, throughout the period of 10 years. The goal is the evaluation of clinical, epidemiological and etiological aspects. The average age was 33 years (14 years-70 years) with a light predominance. At the clinical level, we have detected 4 clinical forms: erythema multiforme minor (22 cases), erythema multiforme major (11 cases), Stevens-Johnson syndrom (5 cases) and oral erythema multiforme (2 cases). In 80% of the cases, an etiology was found: the herpetic infection (18 cases), medecines (11 cases) and pulmonary infection (3 cases). The treatment was essentially symptomatic. The evolution was favorable for the majority of our patients.

Key-words : erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toxiderma.

INTRODUCTION

L'érythème polymorphe est une dermatose éruptive aiguë parfois récidivante et réactionnelle à des agents variés.

Il inclue différentes formes cliniques: érythème polymorphe mineur, érythème polymorphe majeur, syndrome de Stevens-Johnson, ectodermose pluri-orificielle voire syndrome de Lyell, cette terminologie n'est pas admise par tous, ce qui est à l'origine d'un véritable problème nosologique. Actuellement, certains auteurs ont tendance à séparer l'érythème polymorphe de l'entité syndrome de Stevens-Johnson / Lyell.

Les étiologies de l'érythème polymorphe sont variées et sa physiopathologie reste complexe.

MATERIEL D'ETUDE

L'étude est rétrospective portant sur 40 cas d'érythème polymorphe étudiés entre janvier 1991 et décembre 2000. L'étude et l'exploitation des dossiers se sont basées sur le recueil des données à partir d'une fiche de renseignement pré-établie. Dans notre étude, nous avons utilisé la méthode de la pharmacovigilance française dans les cas d'origine médicamenteuse.

RÉSULTATS

L'âge moyen de nos patients est de 33 ans avec des extrêmes allant de 14 à 70 ans. Il a été noté une légère prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,35.

Cliniquement, nous avons individualisé 4 formes cliniques: érythème polymorphe mineur (22 cas); érythème polymorphe majeur (11 cas); syndrome de Stevens-Johnson (5 cas) et ectodermose pluri-orificielle (2 cas).

Sur le plan biologique, nous avons noté un syndrome inflammatoire dans 6 cas. La biopsie cutanée réalisée dans 10 cas est dans la majorité des cas non spécifique.

Concernant les étiologies, l'infection herpétique et la prise médicamenteuse apparaissent au 1^{er} plan avec respectivement 45% et 27,5% des cas. Les médicaments incriminés dans notre série sont représentés essentiellement par les sulfamides, les pénicillines et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Dans ce cadre, nous citons 2 cas particuliers, celui d'un syndrome de Stevens-Johnson provoqué par l'association radiothérapie-sulfamide et celui d'un érythème polymorphe majeur provoqué par une sérothérapie antirabique. En 3^{ème} position, vient l'infection pulmonaire faisant évoquer l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* (3 cas), enfin, dans 8 cas, l'enquête étiologique est restée négative (tableau 1).

Tableau 1

	Infection herpétique	prise médicamenteuse	infection pulmonaire	indéterminée
EP mineur	12 cas	3 cas	7 cas	
EP majeur	5 cas	4 cas	1 cas	1 cas
SSJ		3 cas	2 cas	
Ectodermose pluri-orificielle	1 cas	1 cas	0	0

Résultat

EP: Erythème polymorphe
SSJ: Syndrome de Stevens-Johnson

Sur le plan thérapeutique tous nos patients ont bénéficié d'un traitement symptomatique à base d'antiseptiques et parfois d'antihistaminiques par voie générale. Le traitement étiologique a consisté en l'antibiothérapie anti- *Mycoplasma pneumoniae* en cas d'infection pulmonaire et l'arrêt de toute médication suspecte dans les toxidermies. Le traitement préventif a été instauré dans 6 cas d'herpès récurrent à base d'aciclovir topique (2 cas); per os (1 cas) et de thalidomide (3 cas) chez de jeunes patients.

L'évolution est favorable dans 38 cas. Deux complications oculaires ont été notées à type de kératite ponctuée superficielle au cours d'un syndrome de Stevens-Johnson et d'ulcérations conjonctivales surinfectées au cours d'un érythème polymorphe majeur. Des récurrences sont notées dans 16 cas, dont 75% sont post-herpétiques avec des délais variables.

DISCUSSION

L'érythème polymorphe a été décrit pour la première fois par Hébra en 1866. Le rapprochement entre érythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson a eu lieu au cours des années quarante aboutissant au concept d'érythème polymorphe mineur et d'érythème polymorphe majeur. En 1956, Lyell a décrit la nécrolyse épidermique toxique et son association progressive au groupe d'érythème polymorphe, ce qui a rendu de nouveau les limites du cadre nosologique confuses. En 1992, un groupe d'experts internationaux s'est réuni pour proposer une nouvelle classification basée uniquement sur la clinique (aspect en cocarde typique ou pas, lésion surélevée ou plane, purpurique ou non et surface et topographie du décollement) et ayant pour objet de séparer l'érythème polymorphe du groupe syndrome de Stevens-Johnson/Lyell [1,2], cette séparation est importante sur le plan pratique puisque l'évolution de ces deux entités apparaît différente ainsi que leurs étiologies (tableau 2).

Tableau 2

	EP bulleux	SSJ	Sd de chevauchement SSJ-Lyell	LYELL avec "spots"	LYELL sans "spots"
Décollement	<10%	<10%	10%-30%	>30%	>10%
Cocordes typiques	oui	non	non	non	non
Cocordes atypiques	surélevées	planes	planes	planes	non
"spots"	non	oui	oui	oui	non

Nosologie, classification

Les spots sont des lésions situées au pourtour des zones de décollements, elles peuvent être érythémateuses, purpuriques ou sous la forme de cocordes atypiques.

Sur le plan épidémiologique, l'érythème polymorphe peut toucher tout âge avec un pic de fréquence à la troisième décennie, et une légère prédominance masculine dans la plupart des séries publiées, ceci rejoint les résultats de notre série.

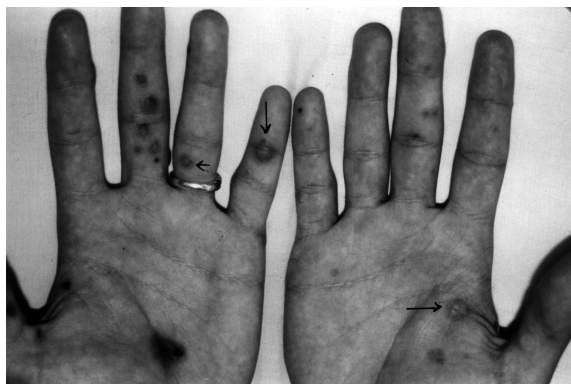
Cliniquement, au sein de l'entité érythème polymorphe, on retient deux sous classes, l'érythème polymorphe mineur et l'érythème polymorphe majeur. La distinction entre ces deux formes et le syndrome de Stevens-Johnson est basée sur l'aspect des cocordes typiques ou atypiques, le degré de l'atteinte muqueuse et la topographie (tableau 3).

Tableau 3 Clinique

	Lésions cutanées	topographie	Atteinte muqueuse	Signes généraux viscéraux	Évolution en Lyell
EP mineur	cocardes typiques	acrale. visage.	Absente ou légère	absents	non
EP majeur	cocardes typiques	acrale. visage.	sévère sévère	présents présents	non oui
SSJ	cocardes atypiques	tronc. visage			
Ectodermose pluri-orificielle	Absente		légère ou sévère	possibles	possible

Les cocardes typiques (figure n°1) se définissent par un diamètre inférieur à 3 centimètres, un pourtour régulier et sont composées d'au moins 3 zones; c'est à dire 2 anneaux concentriques autour d'un disque central érythémateux, parfois cyanotique ou bulleux. L'anneau intermédiaire oedémateux est plus pâle que le centre, et l'anneau externe est érythémateux [2,3]. Les cocardes atypiques (figure n°2) ne comportent que deux zones et/ou une bordure mal définie. Le caractère surélevé dépend de la présence ou non d'oedème au sein de la lésion [2]. Le terme "ectodermose pluri-orificielle" sera employé lorsque les lésions sont purement muqueuses.

Fig. 1



Cocardes typiques d'un érythème polymorphe post-herpétique.

Sur ces notions nous sommes parvenus, parfois difficilement, à classer à nos 40 malades en érythème polymorphe mineur, érythème polymorphe majeur, ectodermose pluri-orificielle et syndrome de Stevens-Johnson. Même si cette classification paraît plus rigoureuse que toutes celles qui l'ont précédée, elle ne permet, pourtant pas toujours, de classer certains patients puisque 5 d'entre eux sur 38 demeuraient inclassées dans l'étude de Côté [4].

Sur le plan histologique, selon Imamura [5,6], différents mécanismes immunitaires et inflammatoires interviennent en même temps ou séquentiellement, de façon centrifuge chez un patient pour aboutir aux lésions en cible, c'est pour cela que certains auteurs [7] décrivent des différences histologiques selon la zone de la cible biopsiée. Dans l'érythème polymorphe, il y aurait une inflammation dermique péri-vasculaire prédominante et dans le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrose épidermique prédomine

Fig. 2



Cocardes atypiques d'un syndrome de Stevens-Johnson.

alors que l'inflammation dermique est moindre. Dans notre série, la biopsie était non spécifique dans la majorité des cas (8 cas sur 10).

Sur le plan étiologique, L'érythème polymorphe est un mode réactionnel de la peau et des muqueuses à des agents variés, les étiologies sont multiples et on conçoit qu'il soit impossible de tous les rechercher systématiquement dans chaque cas. Les trois plus fréquentes sont : l'infection herpétique, l'infection à *Mycoplasma pneumoniae* et la cause médicamenteuse. L'herpès virus est l'agent le plus fréquemment décrit dans la plupart des séries. Le plus souvent il est responsable d'érythème polymorphe typique. Les récurrences sont très fréquentes. Dans notre série, il n'a été responsable que des cas d'érythème polymorphe typique (et d'un cas d'ectodermose pluri-orificielle), ce qui s'accorde avec les données de la littérature. Le *Mycoplasma pneumoniae* est responsable le plus souvent d'érythème polymorphe majeur ou de syndrome de Stevens-Johnson. Les récurrences sont possibles. Dans notre série, il a été incriminé dans 2 cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'1 cas d'érythème polymorphe majeur. Aussi, l'origine infectieuse a été incriminée chez nos patients dans 52,5% des cas; ce pourcentage est variable d'une série à l'autre (tableau 4).

Tableau 4

	Infections	Toxidermies	Les 2 facteurs	Indéterminée
Matéos (9)	30%	30%	30%	10%
Villiger (10)	71%	10%	—	19%
Notre série	52,5%	27,5%	—	20%

Dans le cadre de l'origine médicamenteuse, de très nombreuses molécules ont été incriminées mais aucun test biologique ne permet d'affirmer avec certitude leur responsabilité propre. L'expérience clinique associée aux critères d'imputabilité a permis néanmoins de mettre en cause certaines classes de molécules: sulfamides, anti-inflammatoires non stéroïdiens, pénicillines, anti-épileptiques et autres. La liste s'allonge de jour en jour. Les formes décrites avec les médicaments sont surtout le syndrome de Stevens Johnson et l'érythème polymorphe majeur, mais parfois aussi des formes mineures [8] comme c'est le cas de notre série. Enfin, l'érythème polymorphe idiopathique constitue une part non

négligeable dans les différentes séries notamment 20% dans la notre (tableau 4).

Le traitement, s'il a une efficacité indéniable, n'est que suspensif. Le traitement symptomatique est à base d'antiseptiques locaux et parfois, des pansements cicatrisants sont prescrits en cas de décollement. Il n'est pas conseillé de rompre le toit des bulles sauf en cas de signes de surinfection car elles forment une barrière naturelle et favorisent la ré-épidermisation. Les complications locales sont surtout oculaires et nécessitent la prescription de collyre antibactérien en association à des larmes artificielles, ainsi que la prévention mécanique des synéchies conjonctivales en rompant mécaniquement les brides en formation, plusieurs fois par jour. Un traitement antalgique est souvent nécessaire, surtout en cas d'atteinte muqueuse importante, où localement le gel de xylocaïne peut être proposé en complément des traitements antiseptiques oraux. Une alimentation mixée est recommandée. Les formes graves de syndrome de Stevens-Johnson ou les formes muqueuses importantes peuvent nécessiter une prise en charge en milieu spécialisé pour rééquilibration hydro-électrolytique, apports nutritionnels et antibiothérapie guidée par les prélèvements locaux et fermés, ils doivent être pris en charge avec la même surveillance, notamment pulmonaire, qu'une nécrolyse épidermique toxique.

Le traitement étiologique consiste en l'arrêt de toute médication suspecte en cas de toxidermie. En cas d'origine infectieuse suspectée, plusieurs traitements sont discutés notamment l'acyclovir per os à la dose de 400 mg/j en continu pour la prévention des formes post-herpétiques et/ou graves. Mais ce traitement, s'il est un progrès indéniable, n'est pas constamment efficace et n'est que suspensif car les

rechutes sont habituellement observées à l'arrêt. L'efficacité d'un traitement topique par acyclovir est bien moins évidente et peu probable. L'antibiothérapie anti-mycoplasme est systématiquement prescrite en cas d'origine mycoplasmaïque suspectée pour l'érythème polymorphe. Le thalidomide réduirait la durée des poussées d'érythème polymorphe de façon très nette à la dose de 100mg/j et ce qu'elle qu'en soit l'étiologie. Ses effets secondaires en limite l'utilisation à l'érythème polymorphe subintraitant après échec des autres thérapeutiques. La place de la corticothérapie générale est encore discutable selon les auteurs. Dans le cadre de l'érythème polymorphe, elle n'a fait preuve de son efficacité ni dans la durée de la poussée, ni dans la prévention des complications, et son utilisation reste empirique en l'absence d'étude méthodologiquement irréprochable. Dans le cadre du syndrome de Stevens-Johnson et du syndrome de Lyell, les données sont plus claires et la corticothérapie générale apparaît néfaste avec une diminution de la survie avec ce traitement qui augmente le risque infectieux et le catabolisme protidique et retarde la cicatrisation [1].

CONCLUSION

Les termes d'érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et ectodermose pluri-orificielle sont souvent confondus. Certains auteurs insistent actuellement pour séparer ces entités. Les étiologies sont multiples, les trois plus fréquentes sont: l'herpès, certains médicaments et les infections à *Mycoplasma pneumoniae*. Le traitement est essentiellement symptomatique. Les formes récurrentes post-herpétiques sévères pourraient être prévenues par l'acyclovir.

REFERENCES

- 1- Watterwald E, Chosidow O, Bachot N, Roujeau JC. Syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique). Encycl Méd chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés) Dermatologie, 98-270-A-10,2001,13p
- 2- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi I, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch dermatol 1993; 129(1) : 92-6.
- 3- Roujeau J-C. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis : a clinical classification . J.Invest Dermatol 1994; 102 :28s- 30s
- 4- Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Arch Dermatol 1995;131: 1268-72
- 5- Barbaud A. Ann. Dermatol. Venerol. 125: 799-805, 1988.
- 6- Imamura S, Horio T, Yanase K, Toniguchi S, Yoshioka A, Fujita M. Erythema multiforme: pathomechanism of papular erythema and target lesion. J Dermatol 1992; 19 :524- 33
- 7- Howland WW, Golitz LE, Weston WL, Huff JC. Erythema multiforme: clinical, histologie, and immunologic study. J Am Acad Dermatol 1984; 10:438-46
- 8- J-H Saurat. Erythème polymorphe et syndrome de Stevens-Johnson. Dermatologie et maladies sexuellement transmissibles 1999:285-9
- 9- MA. Martin Mateos; A Roldan Ros; F Munoz-Lopez. Erythema multiforme : a review of twenty cases . Allergol Immunopatol (Madr) 1998 Nov-Dec; 26(6): 283-7
- 10- Villiger RM, Von Vigier, Ramalli GP. Precipitants in 42 cases of erythema multiforme. Eur J pediatr 1999 Nov; 158(11): 929-32