

L'érythème polymorphe chez le chien et le chat : données bibliographiques récentes

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ETAT

*présentée et soutenue publiquement en 2008
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

Sabrina, Marie-Joséphine GIRON
Née le 9 juillet 1981 à TARBES (65)

Directeur de thèse : M. le Professeur Maxence DELVERDIER

JURY

PRESIDENT :
M. BAZEX
ASSESEUR :
M. DELVERDIER
M. FRANC

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jacques BAZEX

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier
Dermatologie

Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse,
Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur Maxence DELVERDIER

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Anatomie pathologique

Qui nous a confié ce travail et guidés dans son élaboration,
Pour sa patience et sa gentillesse,
Sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Michel FRANC

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire
Parasitologie et maladies parasitaires

Qui nous a fait l'honneur de participer à notre jury de thèse,
En témoignage de notre reconnaissance,
Sincères remerciements.

A toutes les personnes sans qui, la réalisation de ce travail n'aurait pu être possible,

A Frédéric SAUVE (DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe (Québec)), pour sa disponibilité, sa gentillesse, ses précieuses photographies. Merci de m'avoir fait partager tes connaissances.

A Nathalie BOURGES-ABELLA, pour sa gentillesse, sa constante bonne humeur et surtout sa ruse. Merci d'avoir pris le temps de m'aider.

A Séverine BOULLIER, pour sa disponibilité et sa gentillesse. Merci de m'avoir aidée à percer quelques mystères de l'immunologie.

A Alain REGNIER, pour sa constante motivation. Merci de m'avoir inculqué la passion de l'ophtalmologie.

A Thomas DULAURENT, pour sa gentillesse, son amitié et sa passion de la photographie.

A maman, pour ton amour, pour tous les sacrifices inconditionnels que tu as faits pour moi, pour ton soutien constant, ta bonne humeur permanente (même pendant ma crise d'adolescence), pour toi tout simplement. Sans toi, je n'en serai sûrement pas là, j'espère que tu continueras d'être fière de moi.

A tonton mimi, pour son soutien permanent, sa joie de vivre et ses conseils avisés. Merci tonton, tu seras toujours un exemple pour moi.

A mamie nette, wonder mamie, merci d'être aussi dynamique et pleine de vie. Reste immortelle surtout.

A papa, merci de m'avoir soutenue.

A mamie mado, pour sa bonne humeur, sa cuisine exceptionnelle, sa confiance en moi.

A Christelle, pour m'avoir supportée comme colocatrice, pour m'avoir aidé à parler français et anglais, pour m'avoir initié au thé, pour ta joie de vivre et ton string léopard, tu es comme une sœur pour moi.

A Magali, pour ton soutien et ton dynamisme, vive kill the young !!!

A toute ma famille,

A Aurélien, pour ton amour, puisse- t'il durer toujours ...

Merci pour tes connaissances informatiques sans lesquelles ma mise en page aurait été une catastrophe, merci pour ta patience (et dieu sait qu'il en faut !), ton sourire et toutes tes attentions.

A Emilie O., pour ton amitié, pour ton soutien constant et pour nos passions communes. Merci d'avoir partagé notre aventure québécoise. Vive le Québec ! Au fait, je t'attends pour m'installer !

A Maude, pour ta joie de vivre, ton amitié, pour tous nos fous rires et surtout ton nouvel accent d'adoption. Je te préviens je vais te poursuivre partout où t'iras !!!

A Valérie, pour ton amitié, ta tête en l'air. Merci d'être toujours à l'écoute et d'aimer partager tes connaissances

A pillot, mon roux préféré (bon d'accord je n'en connais qu'un). Merci pour ton soutien inconditionnel, reviens vite de chez les zoulous, tu me manques.

A JB, l'éternel insatisfait. Merci d'avoir fait le papa en Bretagne et merci pour ton amitié. Le pire chez toi, c'est que tu finiras mieux payé que nous tous, si c'est pas beau l'étudiantisme !!!

A Emilie, Agnès, Ben, Marc et tous ceux que j'oublie. Merci pour ces soirées inoubliables.

A Johan, le colocataire le plus patient qui soit (à part Gillo et Gaëtan bien sûr). Merci de supporter ma connerie et surtout fais moi plaisir : n'adopte plus jamais de chat !

A Alexis et thomas, pour cette année de fous rires inoubliables.

A Max le russe, un petit homme plein de vie et extraordinaire. Merci pour ton amitié et ta patience petit prof.

A Tibulle, le félin le plus adorable qui soit. Merci pour le pipi sur mon lit, tes griffures inconditionnelles, pour ta bave quand tu es content, tes câlins inintéressés. Merci d'avoir participé à ma thèse, blotti sur mes genoux. Tu es le compagnon rêvé, puisses-tu avoir sept vies !

A Koca, le meilleur ami de l'homme, je te rassure la nouvelle coca est loin de t'arriver aux chevilles !

A Falu, merci de m'avoir transmis la passion de ce métier et pardon d'avoir failli quand tu étais malade, tu auras toujours une place dans mon cœur.

Sommaire

Table des illustrations.....	9
Liste des abréviations employées.....	10
Introduction.....	11
I. Première partie : ETIOLOGIE.....	13
A. Eléments favorisants.....	14
B. Eléments déterminants	14
1. Exposition médicamenteuse	15
2. Agents infectieux.....	23
3. Maladies systémiques.....	24
4. Néoplasies	24
5. Affection idiopathique	25
6. Divers	25
II. Deuxième partie : EPIDEMIOLOGIE	29
A. Incidence de la maladie	30
B. Animaux touchés	30
1. Sexe	30
2. Age.....	30
3. Race.....	31
III. Troisième partie : PHYSIOPATHOLOGIE	33
A. Anomalies métaboliques.....	34
B. Réactions immunitaires.....	34
1. Les différentes hypothèses mécanistiques.....	34
2. Les différents mécanismes cellulaires.....	35
3. Quelques mécanismes spécifiques de l'agent causal	37
4. Différences physiopathologiques entre l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique	38
IV. Quatrième partie : CLINIQUE	41
A. Prodromes	42
B. Signes cutanés	42
1. Aspect des lésions	42
2. Répartition des lésions.....	48
3. Classification de l'atteinte	48
C. Signes non cutanés	50
1. Signes généraux	50
2. Signes hématologiques	51
3. Signes biochimiques	51
D. Evolution	51
E. Complications	52
V. Cinquième partie : DIAGNOSTIC	53
A. Diagnostic dermatologique	54
1. Anamnèse	54
2. Commémoratifs.....	54
3. Examen clinique.....	55
4. Examens complémentaires	55
B. Diagnostic différentiel.....	60
1. Dermatoses liées à des ectoparasites.....	60
2. Dermatoses liés à des agents infectieux.....	60
3. Dermatoses auto-immunes	61
4. Dermatoses a médiation immune.....	62

5.	Néoplasies cutanées	62
6.	Autres dermatoses	62
7.	Distinction des différentes entités de l'érythème polymorphe.....	63
C.	Diagnostic étiologique.....	64
1.	Maladie systémique.....	64
2.	Accident médicamenteux	64
3.	Affection idiopathique	65
VI.	Sixième partie : PRONOSTIC.....	67
A.	Pronostic cutané	68
B.	Pronostic esthétique	68
C.	Pronostic vital	68
VII.	Septième partie : TRAITEMENT	69
A.	Traitement symptomatique	70
B.	Traitement spécifique.....	71
C.	Traitement étiologique	74
VIII.	Huitième partie : ANALOGIE CHEZ L'HOMME	75
A.	Etiologie	76
B.	Epidémiologie	81
1.	Incidence	81
2.	Prédisposition sexuelle.....	81
3.	Prédisposition par rapport à l'âge.....	81
4.	Autres prédispositions	82
C.	Clinique.....	82
D.	Prise en charge.....	86
	Conclusion.....	89
	Bibliographie.....	91

Table des illustrations

1. Tableaux

Tableau 1: Récapitulatif des étiologies médicamenteuses chez le chien	19
Tableau 2: Récapitulatif des étiologies médicamenteuses chez le chat.....	22
Tableau 3: Synthèse des étiologies d'érythème polymorphe et syndrome apparenté chez le chien.....	27
Tableau 4: Synthèse des étiologies d'érythème polymorphe et syndrome apparenté chez le chat	28
Tableau 5: Classification clinique du complexe de l'érythème polymorphe	50
Tableau 6: Critères de différenciation entre les différentes entités cliniques	63
Tableau 7: Récapitulatif des étiologies de l'érythème polymorphe chez l'homme	79
Tableau 8: Récapitulatif des étiologies de la nécrolyse épidermique toxique chez l'homme	80
Tableau 9 : Aspects cliniques de l'érythème polymorphe et syndromes apparentés chez l'homme.....	84

2. Figures

Figure 1 : Ulcération bien circonscrite bilatérale au niveau inguinal.....	45
Figure 2 : Ulcère sévère de la langue et des lèvres	45
Figure 3 : Lésions typiques en forme de cible au niveau du ventre.....	45
Figure 4 : Ulcères bilatéraux bien démarqués, avec tissus nécrosés et croûtes sur les oreilles d'un chat.....	46
Figure 5: Ulcères et croûtes d'un érythème polymorphe chez un chien	46
Figure 6: Muqueuses se décollant au niveau de la langue, érythème polymorphe chez un chien	46
Figure 7: Ulcération sur un chat atteint de nécrolyse épidermique toxique	47
Figure 8: Ulcération au niveau des coussinets plantaires chez un chien atteint d'érythème polymorphe.....	47
Figure 9: Ulcération au niveau des jonctions cutané-muqueuses chez un chien atteint d'érythème polymorphe	47
Figure 10: Biopsie cutanée d'un érythème polymorphe. Noter l'importance de l'apoptose, la dégénérescence hydropique et l'infiltrat inflammatoire superficiel composé de lymphocytes.	58
Figure 11: Biopsie cutanée d'érythème polymorphe. Noter les kératinocytes en voie d'apoptose.	58
Figure 12: Biopsie cutanée d'érythème polymorphe. L'œdème dermique a entraîné l'étirement des fibres de collagène.	58
Figure 13: lésions typiques d'érythème polymorphe chez l'homme	85
Figure 14: Macules purpuriques d'un syndrome de Stevens- Johnson	85
Figure 15: Syndrome de chevauchement entre le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, les bulles sont confluentes	85
Figure 16: Décollement de l'épiderme en nappe dans la nécrolyse épidermique toxique	85
Figure 17: Evaluation du pronostic dans les atteintes graves à l'aide du SCORTEN	87

Toutes les figures ont été utilisées avec l'accord de leurs auteurs.

Liste des abréviations employées

NET : nécrolyse épidermique toxique

EP : érythème polymorphe

KSC : kérato-conjonctivite sèche

Introduction

L'érythème polymorphe est une affection dermatologique rare.

Cette dermatose fut décrite pour la première fois chez l'homme en 1866.

Chez le chien et le chat, la découverte de cette entité est plus récente et date de 1983 et 1984 respectivement. (1, 2)

Cette dermatose dont le mécanisme pathogénique n'est pas entièrement élucidé est souvent classée dans la littérature comme accident médicamenteux.

Toutefois, de nombreuses autres causes ont été mises en évidence (agents infectieux, affection systémique, néoplasies...)

Cette affection dermatologique subite est caractérisée par un aspect clinique polymorphe et une évolution spontanée qui explique que cette entité soit sous diagnostiquée.

L'érythème polymorphe fait partie d'un complexe de dermatoses bulleuses qui comprend dans l'ordre de gravité croissante : l'érythème polymorphe mineur / majeur, le syndrome de Stevens- Johnson et la nécrolyse épidermique toxique. Ces dermatoses, très proches cliniquement l'une de l'autre, possèdent toutefois des différences qui permettent de les distinguer.

La prise en charge de ces différentes entités diffère quelque peu du fait de leur gravité distincte.

Au cours de ce travail, nous aborderons les éléments étiologiques, épidémiologiques, cliniques, diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques qui composent l'érythème polymorphe chez le chien et le chat.

Puis, nous aborderons succinctement ces éléments chez l'homme pour établir une comparaison entre les connaissances sur cette dermatose chez les carnivores domestiques et les connaissances sur la dermatose humaine.

Première partie :

ETIOLOGIE

L'érythème polymorphe est une réaction d'hypersensibilité dirigée contre des antigènes d'origine variée (médicaments, agents infectieux, néoplasies, aliments...)

Dans certains cas, aucun élément déterminant n'est décelé, ces cas sont donc qualifiés d' « idiopathiques ».

On distinguera des éléments favorisants et déterminants dans l'étiologie de cette affection.

A. Eléments favorisants

Une prédisposition génétique a été suggérée par Gigger et al. (3)

L'hypothèse est fondée sur l'observation d'un très grand nombre de cas de réactions adverses à des médicaments (dont l'érythème polymorphe) après exposition à des antibiotiques de la classe des sulfamides (sulfadiazine en particuliers) chez des races particulières de chien (Dobermann notamment).

Cette hypothèse de prédisposition génétique, notamment dans la race Dobermann s'explique par la pathogénie des sulfamides au niveau cutané, élément détaillé plus particulièrement dans le chapitre de la pathogénie de la maladie. (4)

Toutefois, des études supplémentaires seraient nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

B. Eléments déterminants

La classification (5) des maladies apparentées au syndrome de l'érythème polymorphe (syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe mineur et majeur, nécrolyse épidermique toxique) indique que cette atteinte n'est le fait d'exposition médicamenteuse que dans de très rares cas, en comparaison à la nécrolyse épidermique toxique qui est associée à des médicaments dans 80 à 95% des cas. (6)

D'autres éléments tels des agents infectieux, des maladies systémiques ainsi que des néoplasies seraient plus fréquemment déterminants dans le syndrome de l'érythème polymorphe.

Toutefois, dans l'étude rétrospective de l'université de Cornell, 59,1 % des cas d'érythème polymorphe canin sont dus à une étiologie médicamenteuse et 13,6%

des cas sont dus à une infection. Chez les chats, tous les cas rapportés dans cette étude sont dus à des médicaments.

Ces résultats nuancent la récente classification des maladies de la famille de l'érythème polymorphe sont à considérer prudemment puisque le nombre de cas étudiés est peu représentatif de la population de carnivores domestiques. (7)

Nous allons ainsi aborder toutes les étiologies possibles de cette dermatose à médiation immune.

1. Exposition médicamenteuse

Toutes sortes de médicaments ont été recensés comme étiologie d'érythème polymorphe voire de nécrolyse épidermique toxique.

a) Chez le chien

- Les antibiotiques :

Plusieurs antibiotiques sont incriminés.

On retrouve :

- Les fluoroquinolones telles que l'enrofloxacin. Le cas d'un Border Collie de 7 ans traité pour une folliculite bactérienne avec du Baytril® est relaté dans la littérature. (7)

- Les bêta-lactamines telle que la pénicilline, l'amoxicilline seule ou combinée à l'acide clavulanique, la céphalexine sont rapportées pour avoir engendré un érythème polymorphe chez des chiens.(7) De plus, la céphalexine est également rapportée pour avoir provoqué quelques cas de nécrolyse épidermique toxique chez des chiens. (8) De même, une autre céphalosporine telle que la céphaloridine est rapportée pour avoir généré des cas de nécrolyse épidermique toxique canine. (9)

- Les lincosamides tels que la lincomycine. C'est le cas d'un berger allemand de 6 ans dont les lésions se présentaient sous forme d'ulcérations au niveau de l'aîne et de la région axillaire. (7)

- Les phénicolés tels que le chloramphénicol. Deux cas ont été décrits : un Cairn Terrier de 3 ans traité pour une stomatite, chez qui les lésions d'érythème étaient principalement localisées au niveau de la tête et un Grand Danois de 2 ans,

chez qui les lésions atteignaient toutes les jonctions cutanéomuqueuses avec altération de l'état général. (7)

- Les sulfamides tels que la sulfadiazine (8) et le sulfaméthoxazole(10) associés au triméthoprime ou la sulfadiméthoxine associée à l'orméthoprime. Ce sont les médicaments le plus souvent rapportés comme étiologie d'érythème polymorphe. En effet dans l'étude rétrospective de l'université de Cornell, 29,5% des cas d'érythème polymorphe canin sont dus à des sulfamides. (7) Ces médicaments sont aussi incriminés pour certains cas de nécrolyse épidermique toxique. (11)

- Les aminoglycosides tels que la gentamicine. Un cas d'érythème polymorphe sur un Doberman pinscher est relaté suite à l'administration de gentamicine. Les lésions étaient réparties essentiellement au niveau du ventre et des membres. (7)

- Les tétracyclines. (6)

- Les macrolides tels l'érythromycine. (6)

Tous ces antibiotiques sont administrés par voie injectable ou orale. Aucune prévalence de la voie d'administration n'est remarquée.

- Les insecticides :

Un shampoing à base de d-limonene, administré en vue de contrôler une infestation par des puces, est responsable d'une réaction cutanée de type nécrolyse épidermique chez une chienne Welsh Corgi. (12) De même, chez un chien Lhasa Apso, ce shampoing a entraîné un érythème polymorphe majeur associé à une coagulation intravasculaire disséminée. (13)

En outre, le chlorpyrifos, un organophosphoré, est rapporté en tant qu'étiologie d'érythème polymorphe chez un épagneul anglais. (7)

- Les anthelminthiques :

Plusieurs antiparasitaires internes sont incriminés.

Un cas de réaction d'hypersensibilité à l'ivermectine est rapporté. Il s'agit d'un chien berger allemand traité par de l'ivermectine par voie orale en vue de prévenir une

éventuelle dirofilariose. Ce chien a développé quelques jours plus tard une réaction cutanée de type Stevens-Johnson. Toutefois, d'après les auteurs, il est difficile de préciser si ces effets indésirables sont dus au médicament lui-même ou à son activité antiparasitaire. (14)

Plusieurs cas de réaction cutanée suite à l'administration de lévamisole par voie orale sont rapportés. Parmi les traductions cutanées, on trouve un érythème polymorphe et une nécrolyse épidermique toxique. (15)

De même la diéthylcarbamazine est rapportée pour avoir engendré plusieurs cas d'érythème polymorphe canin. (6, 7)

- Les antifongiques :

Un antifongique tel la 5-fluorocytosine est rapporté pour avoir engendré des cas de nécrolyse épidermique toxique dans l'espèce canine. (6)

- Les anti-inflammatoires :

L'aurothioglucose, un sel d'or utilisé sous le nom déposé Solganol® dans le traitement du pemphigus en tant qu'immunomodulateur, est rapporté ayant provoqué des réactions cutanées de type érythème polymorphe mais aussi nécrolyse épidermique toxique. (6, 11)

- Divers :

- La L-thyroxine, une hormone thyroïdienne utilisée dans le traitement de l'hypothyroïdie est rapportée en tant qu'étiologie médicamenteuse de l'érythème polymorphe. (6)

- Le phénobarbital, un agent de la classe des barbituriques utilisé comme sédatif et anticonvulsivant est aussi rapporté comme étiologie de l'érythème polymorphe chez le chien. (6)

- Multiples drogues :

Dans certains cas traités avec une combinaison de plusieurs médicaments, le médicament en cause n'a pu être identifié précisément.

C'est le cas d'un pointer atteint de cryptococcose traité à l'aide d'amphotéricine B par voie veineuse et de 5-fluorocytosine par voie orale. Ce chien a ensuite développé une réaction cutanée de type nécrolyse épidermique toxique. Il est très difficile d'identifier l'agent médicamenteux en cause, puisqu'il faudrait administrer à nouveau chacun des médicaments suspectés de façon isolée et suivre l'évolution cutanée du chien afin de voir quel est l'agent capable d'engendrer la nécrolyse épidermique. Or cette épreuve thérapeutique n'est jamais réalisée car dans un premier temps la vie du patient est en jeu et dans un deuxième temps les propriétaires de l'animal se contentent en général de la guérison clinique de leur animal et le diagnostic étiologique leur importe peu. (16)

De même un cas d'érythème polymorphe est survenu chez un cocker de 12 ans après administration de plusieurs antibiotiques (céphalexine, ampicilline, triméthoprime-sulfamide) de façon concomitante, sans que l'antibiotique en cause n'ait pu être déterminé. (3)

Tableau 1: Récapitulatif des étiologies médicamenteuses chez le chien

Médicaments incriminés	Réaction cutanée
<p><u>Antibiotiques:</u></p> <p>Enrofloxacin Pénicilline Amoxicilline Amoxicilline-acide clavulanique Céphalexine Céphaloridine Lincomycine Chloramphénicol Triméthoprime-sulfadiazine Triméthoprime-sulfaméthoxazole Orméthoprime-sulfadiméthoxine Gentamicine Tétracycline</p>	<p>Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe NET et EP Nécrolyse épidermique toxique Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe</p>
<p><u>Insecticides:</u></p> <p>D-limonene Chlorpyrifos, organophosphorés</p>	<p>NET et EP Erythème polymorphe</p>
<p><u>Anthelminthiques:</u></p> <p>Ivermectine Lévamisole Diéthylcarbamazine</p>	<p>Erythème polymorphe NET et EP Erythème polymorphe</p>
<p><u>Antifongiques:</u></p> <p>5-Fluorocytosine</p>	<p>Nécrolyse épidermique toxique</p>
<p><u>Anti-inflammatoires:</u></p> <p>Aurothioglucose</p>	<p>NET et EP</p>
<p><u>Divers:</u></p> <p>L-thyroxine Phénobarbital</p>	<p>Erythème polymorphe Erythème polymorphe</p>

D'après ce tableau, on peut constater que certains médicaments sont à l'origine d'érythème polymorphe chez certains chiens mais aussi de nécrolyse épidermique chez d'autres chiens.

Le nombre de médicaments en cause accroît au fil des années en parallèle de l'affinement du diagnostic de l'érythème polymorphe.

b) Chez le chat

- Les antibiotiques :

- Les bêta-lactamines telles que l'ampicilline, la céphaloridine, la céphalexine, la pénicilline, l'hétacilline.

L'ampicilline utilisée chez un chat de 3 ans atteint d'infection respiratoire a provoqué une nécrolyse épidermique toxique. De même, la céphaloridine utilisée afin de contrôler une pyélonéphrite chez un chat âgé d'un an a entraîné une nécrolyse épidermique toxique. (17)

Une autre céphalosporine telle que la céphalexine est à l'origine d'un érythème polymorphe chez un chat de 15 ans. (17).

De même, la pénicilline est responsable d'érythème polymorphe ainsi que de nécrolyse épidermique toxique. (17, 18)

L'hétacilline utilisée pour traiter un abcès chez un chat âgé de 15 ans, a provoqué une nécrolyse épidermique toxique. (18)

- Les tétracyclines. (17)

- Les sulfamides tels que le sulfisoxazole (18) et la sulfadiazine associée au triméthoprime. La sulfadiazine associée au triméthoprime utilisée afin de traiter une laryngotrachéite chez un chat a entraîné un érythème polymorphe. (8)

- Les insecticides :

Deux agents antiparasitaires sont incriminés et connus pour avoir provoqué d'importantes réactions cutanées.

- Un insecticide à base de d-limonène utilisé sous forme de shampooing a causé une réaction cutanée de type érythème polymorphe ou nécrolyse épidermique toxique chez un chat. Ce shampooing était aussi composé de citronnelle et de lait de coco en très faible quantité (seulement 1% du produit), ainsi l'élément déterminant ayant engendré la réaction cutanée ne peut être nommé avec certitude, bien que l'agent antiparasitaire semble le plus probable. (19)

- Un organophosphoré, connu sous le nom déposé PARAMITE®, utilisé en shampooing a provoqué une nécrolyse épidermique toxique chez un chat. (12)

- Les antifongiques :

La griséofulvine utilisée pour traiter les mycoses chez le chat a provoqué dans plusieurs cas des réactions cutanées telles que l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique. (18, 20)

- Les anti-inflammatoires :

L'aurothioglucose, un sel d'or, utilisé pour traiter entre autres le pemphigus foliacé chez le chat a entraîné des réactions cutanées chez plusieurs cas de type érythème polymorphe mais aussi nécrolyse épidermique toxique. (17, 18)

- Les vaccins et sérums :

Certains vaccins sont connus pour provoquer cette dermatose. C'est le cas du vaccin contre la panleucopénie qui a provoqué chez un chat des lésions fugaces au niveau de la face. (17)

L'anti-sérum FeLV d'origine caprine, utilisé pour traiter des chats atteints de leucose féline entraîne une nécrolyse épidermique toxique chez certains chats. (21)

- Les traitements anti-thyroïdiens :

Certains traitements de l'hyperthyroïdie chez le chat sont connus pour être à l'origine d'un érythème polymorphe. On retrouve le carbimazole, ainsi que le propylthiouracile, une substance de la classe des pyrimidinones. (17, 22)

- Divers :

Certains cas relatés dans la littérature sont provoqués par une combinaison de multiples médicaments. En effet les médicaments ayant été administrés de façon simultanée, le médicament qui a engendré l'érythème polymorphe n'a pas été décelé. Ainsi un cas rapporté dans l'étude rétrospective de Cornell est survenu après l'administration d'amoxicilline associée à de l'acide clavulanique, de l'acétate de méthylprednisolone et un shampoing au peroxyde de benzoyle. (7)

De même, un autre cas traité à l'aide d'acépromazine et de griséofulvine a été victime d'une réaction cutanée de type érythème polymorphe chez un chat domestique. (7)

Tableau 2: Récapitulatif des étiologies médicamenteuses chez le chat

Agent incriminé	Syndrome cutané
<u>Antibiotiques :</u> Ampicilline Céphaloridine Céphalexine Hétacilline Pénicilline Sulfisoxazole Triméthoprim-sulfadiazine Tétracycline	Nécrolyse épidermique toxique Nécrolyse épidermique toxique Erythème polymorphe Nécrolyse épidermique toxique Nécrolyse épidermique toxique Erythème polymorphe Erythème polymorphe Erythème polymorphe
<u>Insecticides :</u> D-limonene Organophosphoré	Nécrolyse épidermique toxique Nécrolyse épidermique toxique
<u>Antifongiques :</u> Griséofulvine	NET et EP
<u>Anti-inflammatoires :</u> Aurothioglucose	NET et EP
<u>Vaccins et sérums :</u> Vaccin panleucopénie Antisérum FeLV	Erythème polymorphe Nécrolyse épidermique toxique
<u>Antithyroïdiens :</u> Carbimazole Propylthiouracile	Erythème polymorphe Erythème polymorphe

D'après ce tableau, on peut constater que certains médicaments sont à l'origine d'érythème polymorphe chez certains chats mais aussi de nécrolyse épidermique toxique chez d'autres. Ceci permet de mettre en évidence que ces deux maladies cutanées ont différents mécanismes pathogéniques qui dépendent essentiellement de la réponse immunitaire de l'hôte, réponse qui n'est pas spécifique de l'agent étiologique.

2. Agents infectieux

a) Chez le chien

- Des agents bactériens sont rencontrés dans plusieurs cas d'érythème polymorphe.

On retrouve :

-*Pseudomonas sp.* responsable d'une otite et secondairement d'un érythème polymorphe. (23)

-*Staphylococcus*, d'espèce non déterminée, responsable de folliculite, furonculose et secondairement d'un érythème polymorphe. (24)

-*Staphylococcus aureus* responsable de pyodermite, possiblement d'une sacculite anale ainsi que d'une parodontite et, secondairement d'un érythème polymorphe. (1)

-*Pneumocystis carinii* responsable de pneumonie bactérienne et secondairement d'un érythème polymorphe. (25)

- Un seul agent viral a été rapporté comme étant la cause d'une atteinte cutanée de type érythème polymorphe majeur : le parvovirus canin de type 2, responsable de gastro-entérite chez le chien. (26, 27) Dans ce cas, il semblerait que le parvovirus, épithéliotrope, soit responsable d'une infection des kératinocytes au niveau de l'épiderme et des muqueuses (suite à une dissémination par voie hématogène depuis le site primaire d'infection : les intestins) qui conduirait à leur apoptose par le biais des cellules lymphocytaires.

Le nombre de cas d'érythème polymorphe suite à des infections s'élève à 13,6% des cas recensés dans l'étude rétrospective de Cornell. (7) Ce pourcentage est probablement sous-estimé puisque dans un très grand nombre de cas, aucune étiologie n'est décelée.

b) Chez le chat

- Aucun agent bactérien associé à un érythème polymorphe n'est rapporté dans la littérature.

- L'Herpes virus (herpes virus félin de type 1), agent responsable d'infection du tractus respiratoire supérieur est une des causes d'érythème polymorphe félin. (6, 28)
Aucun virus immunodéficient de type FIV ou FeLV n'est associé à un érythème polymorphe félin, contrairement à l'homme, chez qui, certains cas d'érythème polymorphe sont associés à une infection par le HIV. (20).

3. Maladies systémiques

Certaines maladies systémiques sont associées à des cas d'érythème polymorphe chez le chien.

Ces maladies sembleraient être le signe d'un dysfonctionnement immunitaire et de ce fait sont associées à des réactions cutanées adverses.

On retrouve :

- L'endocardite bactérienne, certaines maladies myéloprolifératives, une cholangiohépatite comme causes de nécrolyse épidermique toxique. (29)
- Certaines vascularites, maladies du collagène (maladies du tissu conjonctif) comme causes d'érythème polymorphe. (30)

Chez le chat, aucune maladie sous-jacente n'est rapportée en tant qu'agent causal d'affection cutanée telle que l'érythème polymorphe.

4. Néoplasies

Un cas de fibrosarcome splénique associé à une nécrolyse épidermique toxique chez un chien a été décrit par Scott et al. (24)

Un cas de tumeur pancréatique non spécifiée est rapporté dans l'étiologie d'un érythème polymorphe canin. (25)

Un autre cas à la limite de notre maladie peut être énoncé, il s'agit d'un cas de pemphigus paranéoplasique (maladie à médiation immune traduite par une éruption cutanée bulleuse consécutive à une tumeur). Ce cas survenu suite à un sarcome splénique a été décrit par Elmore et al. (31). Cette atteinte cutanée se traduit par des érosions au niveau de la peau et des jonctions muco-cutanées. Les caractéristiques

histologiques de ces lésions sont particulières et possèdent des aspects attribuables à la fois au pemphigus et à l'érythème polymorphe.

De même un autre cas de pemphigus paranéoplasique suite à un lymphome thymique a fait l'objet de multiples discussions puisque l'analyse histologique fait apparaître des caractéristiques de l'érythème polymorphe concomitamment à des caractéristiques du pemphigus. (32) Il semblerait que cette maladie récemment décrite soit particulièrement difficile à distinguer de l'érythème polymorphe.

Aucune néoplasie n'a fait l'objet d'un érythème polymorphe chez le chat à ce jour.

5. Affection idiopathique

Certains cas d'érythème polymorphe n'ayant pas d'agent causal déterminé, sont nommés idiopathiques.

Dans l'étude rétrospective de l'université de Cornell, le nombre de cas idiopathiques chez le chien est important et compte pour 22,8% de l'ensemble des cas recensés sur 9 ans. Ce pourcentage doit être interprété avec prudence puisqu'il n'est pas exclu que la cause de l'affection cutanée n'ait pu être déterminée et par conséquent que ce pourcentage soit surestimé.

Un sous-groupe d'érythème polymorphe idiopathique (chronique) est recensé parmi les vieux chiens. (6) Les lésions chez ce groupe de patients sont très exsudatives et regroupées au niveau des oreilles et de la face. (25)

Ceux-ci pourraient être débilités par des maladies sous-jacentes, prédisposant à une réaction cutanée. Ainsi, certains auteurs relatent le cas d'un chien atteint d'une leucémie occulte et d'un érythème polymorphe. (25)

6. Divers

Une étiologie alimentaire a été relatée dans la littérature, ainsi on retrouve deux cas d'érythème polymorphe canin suite à l'ingestion d'aliments :

- un premier cas est dû à l'ingestion de bœuf et de soja contenus dans un régime alimentaire ainsi que dans des biscuits à mâcher (7).

- un second cas est dû à l'ingestion d'aliments non hypoallergéniques (aliment à base d'œuf et de poulet, aliment à base de riz et de rhum) (33), dans ce contexte l'érythème a disparu lors du changement alimentaire pour un régime hypoallergénique.

De même, certains auteurs relatent des cas d'érythème polymorphe dus aux colorants alimentaires dans la nourriture commerciale pour chien. (34)

Tableau 3: Synthèse des étiologies d'érythème polymorphe et syndrome apparenté chez le chien

Etiologie	Syndrome cutané
<p>- Médicaments : Pénicilline, Amoxicilline , Amoxicilline-acide clavulanique, Céphalexine, Lincomycine, Chloramphénicol, Triméthoprim-sulfadiazine, Triméthoprim-sulfaméthoxazole, Orméthoprim-sulfadiméthoxine, Gentamycine, Tétracycline, Enrofloxacin, D-limonene, Chlorpyrifos, Organophosphoré, Diéthylcarbamazine, Léamisole, Ivermectine, Aurothioglucose, L-thyroxine, Phénobarbital</p> <p>- Agents infectieux : <i>Pseudomonas sp.</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Pneumocystis carinii</i>, <i>Parvovirus canin 2</i></p> <p>- Maladies systémiques : Vascularites, Maladies du collagène</p> <p>- Tumeurs : Leucémie</p> <p>- Aliment (bœuf et soja, colorant alimentaire...)</p> <p>- Affection idiopathique</p>	<p>Erythème polymorphe</p>
<p>-Médicaments : Céphalexine, Céphaloridine, D-limonene, 5-Fluorocytosine, Léamisole,</p> <p>- Maladies systémiques : Endocardite bactérienne, Maladies myéloprolifératives, Cholangiohépatite</p> <p>- Tumeurs : Fibrosarcome splénique</p> <p>- Affection idiopathique</p>	<p>Nécrolyse épidermique toxique</p>

Tableau 4: Synthèse des étiologies d'érythème polymorphe et syndrome apparenté chez le chat

Etiologie	Syndrome cutané
<p>- Médicaments : Céphalexine, Lincomycine, Triméthoprim-sulfadiazine, Tétracycline, Sulfisoxazole Aurothiogluucose, Griséofuvine, Vaccin panleucopénie, Carbimazole, Propylthiouracile</p> <p>- Agents infectieux : <i>Herpès virus</i></p> <p>- Affection idiopathique</p>	<p>Erythème polymorphe</p>
<p>-Médicaments : Ampicilline,Céphalexine, Pénicilline, Hétacilline, D-limonene, Organophosphoré, Griséofulvine, Aurothiogluucose, Antisérums FeLV</p> <p>- Affection idiopathique</p>	<p>Nécrolyse épidermique toxique</p>

Deuxième partie :

EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence de la maladie

L'érythème polymorphe est une maladie rare.

Cette affection est plus fréquemment rencontrée chez les chiens que chez les chats.

En effet, les cas rencontrés dans l'hôpital universitaire de Cornell sur une période de 9 ans (1988-1996) comptent pour 0,40% des consultations totales canines au service de dermatologie et pour seulement 0,11% des consultations félines à ce même service de dermatologie. (7)

Toutefois l'incidence de la maladie est difficile à évaluer puisque cette affection est peu rapportée d'une part et difficile à diagnostiquer d'autre part.

En effet, chez certains animaux cette affection est transitoire et asymptomatique, celle-ci est donc sous-diagnostiquée. De plus, cette dermatose étant très polymorphe au niveau clinique, le nombre de cas mal diagnostiqués est important.

B. Animaux touchés

1. Sexe

Aucune prédisposition du sexe n'a été notée de façon significative chez le chien ou le chat.

Dans l'étude rétrospective de Cornell, les cas de chiens atteints d'érythème polymorphe soignés à l'hôpital universitaire comprennent 11 femelles et 9 mâles.

En outre, aucune relation entre cette affection cutanée et la stérilisation des animaux n'a pu être mise en évidence.

2. Age

Aucune prédisposition d'âge n'a été notée de façon statistiquement significative chez le chien ou le chat. (7)

D'après l'étude rétrospective du collège universitaire de Cornell sur une période de 9 ans, les cas de chiens atteints d'érythème polymorphe (43 cas dont l'âge est connu) se situent entre 0,7 et 14 ans (pour une moyenne d'âge de 6 ans).

Il apparaît donc que les chiens jeunes adultes sont le plus enclins à cette affection.

Toutefois une catégorie d'érythème polymorphe (l'érythème polymorphe idiopathique du vieux chien) se produirait sur des vieux chiens, sujets plus fréquemment à des maladies systémiques débilitantes. (25)

D'après la même étude rétrospective, les chats touchés par cette affection se situent sur une tranche d'âge de 3 à 15 ans (pour une moyenne d'âge de 7,4 ans).

Pour les chats, aucune conclusion ne peut être tirée étant donné le très faible nombre de cas pris en compte (seulement 6).

De plus, des cas de jeunes chats ont été rapportés à plusieurs reprises dans la littérature : un chaton de 5 mois atteint d'érythème polymorphe à la suite d'une exposition à de multiples médicaments est décrit par Byrne et al. (23) ; un chat de deux ans atteint de nécrolyse épidermique importante à la suite d'une exposition à un shampoing insecticide est décrit par Lee et al. (19) ; un chat d'un an et demi atteint d'une nécrolyse épidermique toxique suite à une injection d'antisérum d'origine caprine contre le virus de la leucose féline est décrit par Scott et al. (29)

3. Race

Le risque d'affection est accru chez certaines races canines telles que :

- le Welsh Corgi Pembroke, le Berger allemand, le Bobtail, le Chow chow, le Cairn terrier, le Border Collie. (7)
- le Dobermann pinscher. (24)

En effet les Dobermann pinschers comptent pour 33,3% des cas d'érythème polymorphe canin recensés par Scott et al. (24), ce qui n'est pas négligeable par rapport au nombre de Dobermann pinschers vus en consultation canine en général (2,5%). Toutefois, il est à noter que le nombre de cas d'érythème polymorphe recensés dans la littérature chez les Dobermann pinschers (seulement 9 cas) n'est pas représentatif de la population canine.

Aucune différence n'est notée dans la fréquence d'atteinte des races pures ou domestiques.

Chez le chat, aucune prédisposition raciale n'a pu être démontrée, en raison du faible nombre de cas connus.

Troisième partie :

PHYSIOPATHOLOGIE

Le mécanisme physiopathogénique de l'érythème polymorphe n'est pas totalement élucidé.

Il résulterait d'un mélange d'anomalies métaboliques et de réponse immunitaire allergique fortuite.

A. Anomalies métaboliques

Certains auteurs énoncent un défaut de détoxification des médicaments et de leurs métabolites au niveau cutané qui serait à l'origine de l'altération des kératinocytes. (35)

D'autres auteurs énoncent un excès de production de métabolites réactifs au niveau cutané toujours. (8, 13)

Ces métabolites seraient alors à l'origine d'une réponse immunitaire imprévue.

B. Réactions immunitaires

Plusieurs hypothèses à propos du type de réaction immunitaire occurrente lors d'érythème polymorphe ont été énoncées suite aux découvertes immunohistochimiques établies dans de nombreux échantillons de peau atteinte d'érythème polymorphe.

1. Les différentes hypothèses mécanistiques

a) Hypersensibilité de type 3

La première hypothèse, fondée sur la découverte de dépôt d'immuns complexes au niveau de la membrane basale et des vaisseaux du derme superficiel dans des échantillons atteints d'érythème polymorphe chez l'homme mais aussi chez le chien (4), indique une réaction d'hypersensibilité de type 3, c'est-à-dire une réaction immunitaire à médiation humorale.

Dans ce type de réaction, l'interaction d'antigène spécifique (tels des médicaments, des aliments, des agents infectieux...) avec un anticorps conduit à la formation de complexes immuns qui induisent des dommages tissulaires par le biais de l'activation du complément et de cellules phagocytaires. (4, 36, 37)

b) Hypersensibilité de type 4

La seconde hypothèse, fondée sur la présence de cellules inflammatoires sur le site des lésions au niveau de l'épiderme et du derme, conforte l'hypothèse d'une réaction d'hypersensibilité de type 4 cytotoxique (réaction immunitaire à médiation cellulaire).

Cette hypothèse est corroborée par les données histologiques qui mettent en évidence la présence de lymphocytes satellites des kératinocytes dans l'épiderme atteint. Les données immunohistochimiques vont dans le même sens puisqu'on trouve dans l'épiderme et le derme des lymphocytes T (CD8+ en grande quantité, CD3+ et en moindre quantité CD4+ seulement dans le derme) et des cellules présentatrices d'antigène (cellules de Langerhans). (7)

Dans ce type de réactions, les cellules inflammatoires sont préalablement sensibilisées suite à de multiples expositions à l'agent causal ou antigène. L'antigène peut être constitutif ou constitué d'une protéine circulante ou cutanée liée à un haptène (un médicament ou son métabolite par exemple). (14)

La réaction cutanée apparaît lors d'une ultime exposition à l'antigène de façon différée, ce qui explique le délai observé cliniquement entre l'exposition à l'agent causal et l'expression clinique de la maladie.

L'hypothèse de la réaction d'hypersensibilité de type 4 semble la plus documentée dans la littérature et donc la plus probable. Toutefois, une combinaison de plusieurs types de réactions d'hypersensibilité est toujours possible.

2. Les différents mécanismes cellulaires

Les événements séquentiels ne sont pas totalement élucidés, seules les grandes lignes pathogéniques sont connues et quelques chaînons manquent à ce jour.

Le mécanisme pathogénique semble identique dans toutes les espèces.

Les données histologiques et immunohistochimiques de lésions d'érythème polymorphe ou de lésions de réaction du greffon contre l'hôte (graft versus host disease) montrent d'importantes similitudes, laissant penser que ces deux affections ont les mêmes mécanismes pathogéniques.

La première étape est constituée par l'altération des kératinocytes par l'élément causal (médicament, aliment, agent infectieux...). Cette altération semble l'élément déclencheur du changement de phénotype des kératinocytes au niveau des lésions. Il est à noter que ce changement de phénotype des kératinocytes n'est pas limité à l'épiderme inflammatoire, on retrouve les mêmes changements sur les kératinocytes situés dans l'épiderme adjacent non inflammatoire, ce qui laisse penser que ce changement de phénotype est une étape précoce dans le mécanisme.

Ce changement est défini par une expression à la surface des kératinocytes des molécules d'adhésion suivantes : ICAM-1 (capable de se lier à la molécule CD11a exprimée par les lymphocytes cytotoxiques et les cellules Natural Killer, ce qui entraîne un signal d'apoptose), CD44 (molécule qui permet au kératinocyte d'activer la voie des cellules Natural Killer, d'augmenter la production de TNF α qui permet ensuite d'augmenter la synthèse d'IL1 par les monocytes), CMH 2 et en moindre quantité CD1a. La molécule du complexe majeur d'histocompatibilité et la molécule CD1a se lient à des peptides et constituent ainsi un mode de présentation d'antigènes. Ce changement de phénotype semble induit par plusieurs cytokines sécrétées par des lymphocytes T (CD8+ et CD4+), des macrophages et des mastocytes : le TNF α et l'IFN γ .

Enfin grâce à ce nouveau phénotype, les kératinocytes possèdent des capacités de chimiotactisme sur les lymphocytes. Les lymphocytes qui affluent dans l'épiderme et au niveau des follicules pileux des sites lésionnels sont des lymphocytes T : CD8 $\alpha\beta$ +, CD3+, TCR $\alpha\beta$ + et en moindre quantité CD4+. Au niveau du derme, on retrouve des lymphocytes CD3+ et CD8 $\alpha\beta$ + ainsi que des dendrocytes CD1+, CD11c+.

Suite à l'arrivée des cellules lymphocytaires, à la libération de nombreuses cytokines pro-inflammatoires (IL1, TNF α , IFN γ ...), l'apoptose survient. Il s'agit de l'étape finale du mécanisme.

Plusieurs voies apoptotiques ont été proposées :

- La voie de Fas-Fas ligand. La molécule Fas est exprimée au niveau des kératinocytes altérés. Cette molécule est capable d'interagir avec son ligand, exprimé en surface des lymphocytes T. Cette interaction engendre un message de mort au kératinocyte cible. (38)

- La voie des cellules natural killer qui interagissent avec les kératinocytes altérés par le biais des molécules d'adhésion CD11a (cellule NK) et ICAM1 (kératinocyte). (39, 40)
- La voie de cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC) qui fait intervenir les anticorps produits par les lymphocytes B (en réaction à la présentation d'antigènes par les kératinocytes altérés) et les cellules Natural Killer. (39, 40)
- La voie des lymphocytes T cytotoxiques et des cellules Natural Killer activés par les lymphokines killer (LAKs). (40)

La pathogénie de l'érythème polymorphe, comprise dans les grandes lignes, reste toutefois imprécise. La voie apoptotique n'est pas bien définie et certains chaînons sont manquants.

De nombreuses interrogations subsistent. Par exemple : Quel est le rôle des anticorps anti-desmoplakine 1 et 2 retrouvés sur les sites lésionnels ? (41)

Des investigations supplémentaires sont nécessaires afin d'élucider exactement le mécanisme complet de cette pathologie.

3. Quelques mécanismes spécifiques de l'agent causal

Deux exemples connus à ce jour vont être développés ici :

- Cas du parvovirus canin de type 2.

Le parvovirus semblerait infecter les kératinocytes et leurs cellules souches au niveau cutané après dissémination par voie hématogène depuis le site originel d'infection (c.a.d. le système digestif).

Les cellules épithéliales ainsi infectées présenteraient alors à leur surface des peptides viraux associés à des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de type 1.

Les lymphocytes, possiblement déjà sensibilisés par les vaccinations précédentes, reconnaîtraient les antigènes viraux et activeraient les cellules cytotoxiques afin d'induire l'apoptose des kératinocytes infectés.

Toutes ces étapes restent toutefois à vérifier par de plus amples études. (26)

- Cas des sulfamides.

La réaction immunitaire serait induite par un métabolite des sulfamides (de la famille des hydroxylamines) généré par l'oxydation du groupe para-amino de la molécule mère au niveau du foie par le biais du cytochrome P 450.

Ce métabolite se comporterait ensuite comme un haptène et induirait une réaction immunitaire, notamment chez les sujets qui n'ont pas la capacité de détruire ces métabolites. C'est le cas des Dobermanns qui semblent limités dans la capacité de détoxification de ces métabolites. Cette détoxification se fait par la conjugaison du métabolite avec le glutathion (déficiente chez les Dobermanns). (8)

4. Différences physiopathologiques entre l'érythème polymorphe et la nécrolyse épidermique toxique

Les données histopathologiques montrent des différences nettes entre ces deux affections. Ceci laisse présager que les mécanismes pathogéniques diffèrent quelque peu.

Comme pour l'érythème polymorphe, des anomalies métaboliques gênant le processus de détoxification des médicaments sont énoncées.

Deux hypothèses principales expliquant le mécanisme existent.

La première hypothèse s'appuie sur les données immunohistochimiques. En effet, on retrouve des immunoglobulines et des molécules du complément au niveau des cellules basales de l'épiderme lésé de chiens atteints de nécrolyse épidermique toxique. (42)

Cette découverte suggère la participation d'une réaction immunitaire à médiation humorale ou réaction d'hypersensibilité de type 2. Dans ce type de réaction, les anticorps se fixent aux antigènes exprimés en surface des cellules épithéliales. Ces cellules sont ensuite lysées (processus de nécrose) par le biais des molécules du complément. La participation de cytokines est probable car on retrouve des TNF α au niveau des sites lésionnels. (23)

De plus, des molécules de perforine et de granzyme ont été retrouvées chez l'homme au niveau des sites lésionnels. Ces molécules sont sécrétées par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules Natural Killer. Ainsi, la découverte de ces

molécules laisse entrevoir la possibilité d'une réaction de cytotoxicité impliquée dans la nécrose des kératinocytes. (9)

De même, la présence des molécules Fas et Fas- ligand a été mise en évidence, suggérant une phase similaire à l'érythème polymorphe. (43,44)

Enfin, l'augmentation quantitative d'une protéine nommée calprotectine (protéine liant le calcium) dans l'épiderme de patients humains atteints de nécrolyse épidermique toxique suggère la participation calcique dans le mécanisme pathogénique. L'homéostasie calcique serait perturbée au niveau des kératinocytes, ce qui engendrerait leur mort. (19)

La deuxième hypothèse repose sur les données histologiques qui montrent peu d'infiltrat inflammatoire au site des lésions de nécrolyse épidermique toxique.

Le mécanisme évoqué invoque une réaction toxique, non immunologique.

Ce mécanisme toxique impliquerait des radicaux libres, responsables de nécrose cellulaire. (43)

Comme pour l'érythème polymorphe, de nombreuses interrogations subsistent et de plus amples investigations seraient nécessaires pour clarifier cette pathogénie.

De plus, on ne sait pas expliquer l'existence d'une prédominance pour l'une ou l'autre de ces deux entités chez des patients différents pour un même agent causal.

Quatrième partie :

CLINIQUE

Cette affection est caractérisée par une éruption cutanée subite sans atteinte de l'état général, toutefois dans les formes graves, des signes généraux peuvent apparaître.

Dans ce chapitre, nous allons étudier les différents évènements cliniques que nous sommes susceptibles d'observer en pratique.

A. Prodromes

Il s'agit d'une affection aiguë. Les lésions cutanées apparaissent brutalement ainsi les patients n'expriment généralement pas de prodrome.

Toutefois des signes non spécifiques peuvent précéder l'éruption cutanée dans les formes les plus graves, ulcératives, tels que de l'anorexie, de la dépression, de la fièvre.

Dans le cas d'une étiologie médicamenteuse, l'éruption cutanée survient de 1 à 3 semaines après le contact avec le médicament en cause.

Dans le cas où l'étiologie est une affection systémique, des signes généraux dus à l'affection en cause peuvent se superposer à l'éruption cutanée.

B. Signes cutanés

1. Aspect des lésions

Comme le souligne l'éponyme de cette affection, les lésions cutanées sont polymorphes.

Voici toutes les formes que l'on retrouve (6) :

- L'éruption maculo – papuleuse est la forme typique de cette affection, toutefois ce n'est pas la plus observée chez les carnivores domestiques.

Elle est caractérisée par une macule érythémateuse ou une papule légèrement surélevée qui évolue de façon centrifuge : le centre de la lésion s'efface tandis

qu'elle s'étend en périphérie, ce qui donne à la lésion un aspect arciforme ou en anneau (dit en « cocarde » ou « cible » ou « iris » ou « doughnut »).

La lésion cible classique présente donc une périphérie indurée et érythémateuse et un centre d'aspect normal et clair. Ce centre peut éventuellement devenir cyanosé voire purpurique.

La coalescence des lésions peut donner naissance à des lésions non typiques serpigneuses voire polycycliques.

Cette éruption n'est pas alopecique, ce qui expliquerait la sous-estimation du nombre de cas puisque cette lésion, dissimulée par le poil reste facilement inaperçue.

Ce type de lésion peut évoluer vers une lésion vésiculo-bulleuse.

- La plaque urticarienne est caractérisée par une peau et un pelage sus-jacents normaux (absence d'alopecie, de squame, de croûte). De plus cette plaque a un caractère persistant, ce qui permet de la distinguer de l'urticaire vrai dont l'évolution est transitoire.

- Les vésicules et bulles. Elles peuvent faire suite aux lésions maculo-papuleuses. Dans ce cas, la périphérie de la lésion s'indure tandis que le centre se décolle produisant ainsi une lésion vésiculo-bulleuse.

Ces lésions peuvent aussi survenir de façon spontanée lors d'atteinte grave.

Les vésicules et bulles peuvent évoluer en érosions lorsque l'épiderme de la bulle/vésicule se détache.

Dans l'étude rétrospective de SCOTT et MILLER à l'université vétérinaire de Cornell (7), ces lésions représentaient le pattern le plus fréquemment retrouvé lors d'érythème polymorphe chez le chien (86,4% des cas) contrairement aux lésions maculo-papuleuses (seulement 13,6%). Chez le chat ce sont aussi les lésions vésiculo-bulleuses voire ulcératives qui sont le plus fréquemment rencontrées.

- Les ulcérations.

Elles peuvent être recouvertes de pseudo-membranes (nécrose épithéliale mêlée de fibrine) grisâtres notamment au niveau des muqueuses orales.

Elles se retrouvent dans les atteintes graves ou font suite aux lésions vésiculo-bulleuses.

- Les croûtes font suite à des ulcères plus ou moins hémorragiques.
- Les collerettes épidermiques sont souvent rencontrées dans les atteintes graves telles que la nécrolyse épidermique toxique. (45)
- Les lésions complexes : une coexistence de plusieurs types de lésions est possible et rend le diagnostic clinique plus difficile.
- La dépigmentation cutanée accompagne parfois les lésions précitées. Elle touche fréquemment les lèvres. (39)

Toutes ces lésions sont rarement prurigineuses (4,5% des cas) et occasionnellement douloureuses (22,7% des cas).

Figure 1 : Ulcération bien circonscrite bilatérale au niveau inguinal (7)



Figure 2 : Ulcère sévère de la langue et des lèvres (7)

Figure 3 : Lésions typiques en forme de cible au niveau du ventre (7)





Figure 4 : Ulcères bilatéraux bien démarqués, avec tissus nécrosés et croûtes sur les oreilles d'un chat (7)

Figure 5: Ulcères et croûtes d'un érythème polymorphe chez un chien (photo : SAUVE F., DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe, Québec)



Figure 6: Muqueuses se décollant au niveau de la langue, érythème polymorphe chez un chien (photo : SAUVE F., DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe, Québec)



Figure 7: Ulcérations sur un chat atteint de nécrolyse épidermique toxique (photo : SAUVE F., DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe, Québec)

Figure 8: Ulcérations au niveau des coussinets plantaires chez un chien atteint d'érythème polymorphe (photo : SAUVE F., DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe, Québec)



Figure 9: Ulcérations au niveau des jonctions cutanéomuqueuses chez un chien atteint d'érythème polymorphe (photo : SAUVE F., DMV, MSc, DES, DACVD, St-Hyacinthe, Québec)

2. Répartition des lésions

Les lésions cutanées sont généralement symétriques et bilatérales.

Chez le chien, les lésions siègent notamment au niveau du ventre (principalement au niveau de l'ars et de l'aine, 65,9% des cas répertoriés par SCOTT et MILLER (7)), des jonctions cutané-muqueuses (paupières - conjonctives, lèvres- muqueuses labiales ; 47,7% des cas), de la cavité orale (31,8%), du pavillon auriculaire (25%) et des coussinets plantaires (20,5%).

Chez le chat, les lésions siègent principalement au niveau du tronc et des jonctions cutané-muqueuses.

Dans les formes graves ulcératives telles que la nécrolyse épidermique toxique, l'atteinte cutanée est souvent généralisée et touche particulièrement les coussinets plantaires, la face, la muqueuse orale et toutes les jonctions cutané-muqueuses; ainsi on peut retrouver des atteintes oculaires (ulcères cornéens, kératites, conjonctivites) ainsi que des atteintes des muqueuses respiratoires et digestives (responsables de signes respiratoires et digestifs).

3. Classification de l'atteinte

L'érythème polymorphe fait partie d'un complexe d'affections cutanées rares, toutes caractérisées par une éruption cutanée aiguë représentée par un large panel de lésions allant des lésions maculo-papuleuses aux ulcérations.

Ce complexe de maladies comprend : la nécrolyse épidermique toxique, le syndrome de Stevens-Johnson, l'érythème polymorphe majeur et mineur.

Ces affections ont longtemps fait l'objet de confusion tant au point de vue clinique qu'histopathologique et étiologique, chez l'homme comme chez l'animal. S'appuyant sur le consensus de BASTUJI et RZANY publié en 1993 (46) qui classe enfin ces maladies selon des critères cliniques chez l'homme, un consensus vétérinaire a été publié par HINN et OLIVRY en 1998. (5)

Ce consensus classe ces différentes pathologies en fonction de critères cliniques, étiologiques et histopathologiques.

Intéressons-nous aux critères de classification clinique.

Quatre critères ont été choisis pour catégoriser les différentes pathologies :

- L'aspect des lésions : les lésions maculo-papuleuses typiques ou non sont retrouvées dans le syndrome de l'érythème polymorphe alors que des lésions vésiculo-bulleuses voire ulcératives sont retrouvées dans les affections plus graves (syndrome de Stevens et Johnson, nécrolyse épidermique toxique).
- Le nombre de muqueuses touchées : il est faible dans le syndrome de l'érythème polymorphe et élevé dans les autres syndromes.
- Le pourcentage d'éruption cutanée par rapport à la surface corporelle : il est inférieur à 50% dans l'érythème polymorphe et supérieur à 50% dans les formes graves.
- Le pourcentage de détachement de l'épiderme : il est bien sûr faible dans l'érythème polymorphe alors qu'il est élevé dans les formes graves et noircit considérablement le pronostic.

Ainsi, voici la classification des affections, classées par ordre croissant de gravité :

- L'érythème polymorphe mineur est caractérisé par des lésions isolées maculeuses ou en cible polycyclique, ces lésions sont cutanées (une muqueuse est touchée au maximum) et l'épiderme se détache sur moins de 10% de la surface corporelle.
- L'érythème polymorphe majeur est similaire à l'érythème polymorphe mineur à ceci près que les lésions touchent au moins une muqueuse.
- Le syndrome de Stevens et Johnson est caractérisé par une répartition plus importante des lésions (50% de la surface corporelle est couverte de lésions), ces lésions sont différentes : ce sont des macules érythémateuses ou purpuriques confluentes.
- Le syndrome de chevauchement (à cheval entre le syndrome de Stevens et Johnson et la nécrolyse épidermique toxique) est identique au syndrome de Stevens et Johnson mais l'épiderme se détache sur 10 à 30 % de la surface corporelle.

- La nécrolyse épidermique toxique, l'affection la plus grave, est caractérisée par des lésions généralisées et un épiderme se détachant sur plus de 30% de la surface corporelle.

Toutes ces données sont retracées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5: Classification clinique du complexe de l'érythème polymorphe (5)

	Erythème polymorphe mineur	Erythème polymorphe majeur	Syndrome de Stevens-Johnson	Syndrome mixte (chevauchement)	Nécrolyse épidermique toxique
Lésions plates ou surélevées, focales ou multifocales, en cible ou polycycliques	OUI	OUI	NON	NON	NON
Nombre de muqueuses impliquées	aucune ou 1	>1	>1	>1	>1
% d'éruption érythémateuse ou purpurique, maculeuse ou irrégulière (par rapport à la surface corporelle)	<50	<50	>50	>50	>50
% de détachement de l'épiderme (par rapport à la surface corporelle)	<10	<10	<10	10 à 30	>30

Il est parfois difficile de catégoriser l'atteinte clinique que l'on observe car il existe bien évidemment des atteintes mixtes rendant le diagnostic encore plus difficile.

Dans ces cas- là, il faut regrouper le plus grand nombre de critères de classification (clinique, étiologique, histologique) et les entrecouper afin de pouvoir nommer l'atteinte la plus probable.

C. Signes non cutanés

1. Signes généraux

Dans la majorité des cas, l'affection est asymptomatique, c'est le cas lors d'atteinte cutanée maculo-papuleuse (cas de l'érythème polymorphe).

Parfois des signes généraux (36,4% des cas (7)) peuvent exister, ils sont de deux sortes :

- signes non spécifiques tels que dépression, anorexie, léthargie, fièvre, légère adénomégalie, léger œdème au niveau des extrémités des membres, vomissements,

diarrhée (les signes digestifs peuvent résulter d'une atteinte des muqueuses gastro-intestinales).

Ces signes accompagnent les formes cutanées graves ulcératives.

- signes spécifiques de la pathologie sous-jacente (néoplasie, rhinotrachéite du chat, parvovirose du chien...) responsable de l'érythème polymorphe.

Ces signes peuvent précéder l'éruption cutanée ou être concomitants de celle-ci.

2. Signes hématologiques

Une hyperéosinophilie a été rapportée chez 3 chiens atteints d'érythème polymorphe. (23)

Selon les cas, l'atteinte des globules blancs est variable, ainsi on retrouve des leucopénies ou des leucocytoses associées aux atteintes cutanées graves. (24)

3. Signes biochimiques

Une augmentation des enzymes hépatiques (alanine amino-transférase, phosphatase alcaline) est souvent rencontrée dans cette affection. Elle résulterait de l'hépatite toxique engendrée par les atteintes graves mais aussi de l'utilisation des corticostéroïdes. (13)

D. Evolution

Plusieurs schémas sont possibles :

- La guérison :

La guérison est l'évolution la plus fréquente puisque l'érythème polymorphe est une affection auto-limitante.

Lors d'étiologie médicamenteuse, les signes cutanés persistent de 1 à 3 semaines après l'arrêt du médicament à l'origine du trouble. (47)

Les lésions cutanées guérissent sans laisser de cicatrice, c'est pourquoi elles passent souvent inaperçues.

Il est à noter que les lésions muqueuses guérissent moins vite, ce qui explique la persistance de certains signes cliniques (anorexie...) même après la guérison des lésions cutanées.

- Les complications

Pour les formes graves (syndrome de Stevens et Johnson, nécrolyse épidermique toxique), l'évolution peut être défavorable : l'état général est très atteint et au niveau cutané l'animal peut ressembler à un grand brûlé. En plus de l'évolution défavorable de la maladie, des surinfections et autres complications peuvent se surajouter au tableau clinique.

L'érythème polymorphe peut dans de rares cas empirer et se compliquer d'une nécrolyse épidermique toxique. Ces atteintes mixtes rendent de ce fait le diagnostic clinique plus laborieux.

- Les récurrences

Tant que la cause (médicament ou affection systémique) n'est pas écartée, l'éruption cutanée peut récidiver.

De même lors d'étiologie médicamenteuse, la réintroduction de l'agent en cause entraîne une nouvelle éruption cutanée en moins d'un jour (5). Ce test thérapeutique est en outre utilisé dans le diagnostic étiologique afin d'identifier l'agent médicamenteux en cause.

E. Complications

Les complications sont multiples et sont représentées pour les plus fréquentes par des surinfections engendrant des pyodermites, celles-ci sont difficiles à traiter lorsque l'étiologie en cause est médicamenteuse car l'ajout d'un nouvel antibiotique est susceptible d'empirer l'état de l'animal.

Ensuite, on trouve les pertes hydriques lorsque le détachement de l'épiderme impacte une grande surface corporelle. Ces pertes hydriques engendrent des désordres électrolytiques.

Des cas d'hépatite toxique lors de nécrolyse épidermique toxique ont été rapportés.

Les complications les plus graves sont représentées par la septicémie et la coagulation intravasculaire disséminée (13) qui compromettent sérieusement le pronostic vital de l'animal.

Cinquième partie :

DIAGNOSTIC

A. Diagnostic dermatologique

Le diagnostic clinique sera abordé de façon classique en suivant le schéma typique qui mène au diagnostic final. Nous aborderons les points suivants : l'anamnèse, les commémoratifs, l'examen clinique et les examens complémentaires.

1. Anamnèse

Elle est capitale.

Il s'agit de recueillir l'espèce, la race, l'âge, le sexe et les antécédents médicaux du sujet.

Bien qu'aucune prédisposition d'âge ni de sexe n'ait été décrite, il est important de relever ces informations. En effet pour un individu âgé, on s'orientera plus volontiers vers une cause néoplasique sous-jacente et au contraire pour un individu jeune, on recherchera une cause infectieuse voire médicamenteuse, sans exclure bien entendu le reste des hypothèses étiologiques.

Il existe des prédispositions raciales (le Welsh Corgi Pembroke, le Berger allemand, le Bobtail, le Chow chow, le Cairn terrier, le Border Collie. (7), le Dobermann pinscher (24)) qu'il est important de connaître car elles vont aussi orienter le diagnostic.

L'historique des maladies antérieures ayant atteint le patient est aussi capital à connaître puisque l'étiologie de l'érythème polymorphe peut être une affection systémique.

2. Commémoratifs

Il s'agit de s'informer sur les éléments constituant l'affection : les prodromes, les lésions cutanées (nature et évolution des lésions, prurit), la contagiosité, la prise médicamenteuse (nature du ou des médicaments, durée du traitement et délai par rapport à l'éruption cutanée), l'état général du patient.

Tous ces éléments permettent d'orienter le clinicien dans son diagnostic.

3. Examen clinique

L'examen clinique de l'animal malade comprend d'abord un examen général puis une attention particulière est portée aux lésions cutanées.

L'examen clinique général doit être parcimonieux et complet. Il convient de déceler toute affection susceptible d'engendrer un érythème polymorphe telle qu'une otite, une pyodermite, une gastro-entérite, une néoplasie.

L'examen des lésions doit être aussi précis que possible. Il est important de noter la nature, l'aspect, la répartition, l'évolution des lésions cutanées et/ou muqueuses.

Dans le cas de l'érythème polymorphe, on recherchera les lésions en cocarde typiques, les lésions vésiculo-bulleuses fréquentes au niveau du ventre, des jonctions cutané-muqueuses, des coussinets plantaires.

Il est toutefois difficile d'établir un diagnostic sur la simple observation des lésions cutanées, souvent non caractéristiques ; c'est pourquoi un prélèvement cutané dans le but d'une analyse histologique doit systématiquement être réalisé.

4. Examens complémentaires

Comme dans toute affection dermatologique, les examens complémentaires doivent faire partie des éléments diagnostiques. Ils peuvent être faciles, rapides et simples à réaliser (exemple du scotch, grattage, calque) ou complexes, longs à pratiquer (exemple de la biopsie cutanée qui nécessite un matériel chirurgical, une anesthésie puis l'analyse histopathologique qui prend quelques jours).

Le scotch :

Facile, rapide et à la portée de tous, cet examen renseigne sur une éventuelle contamination cutanée par des bactéries ou des levures.

Cet examen permet ainsi de détecter des pyodermites qui peuvent être primaires ou secondaires à l'érythème polymorphe.

Le grattage :

Ce test simple permet de mettre en évidence certains ectoparasites tels que *Demodex canis / cati* (acariens de la démodécie), *Sarcoptes scabiei* (acarien de la gale sarcoptique), *Notoedres cati* (acarien de la gale notoédrique).

Il permet ainsi d'évincer ces hypothèses du diagnostic différentiel.

Le signe de Nikolsky :

Ce test simple consiste en un frottement sur les lésions cutanées (vésicules, bulles notamment). Il est dit positif si l'on obtient le décollement de la partie superficielle de la peau et signe de ce fait une diminution de cohésion cellulaire.

Ce test est positif pour la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens et Johnson.

La culture fongique :

Une culture fongique doit être effectuée lors de doutes pour écarter du diagnostic différentiel les mycoses cutanées.

L'examen bactériologique :

En présence de pustules, il faut penser à effectuer un examen bactériologique après ponction à l'aiguille fine de la pustule. Cet examen permet de déterminer l'agent pathogène en cause et de diriger le traitement au mieux grâce à un antibiogramme.

L'examen cytologique :

Cet examen ne permet pas le diagnostic d'érythème polymorphe mais il aide à évincer quelques dermatoses du diagnostic différentiel.

Une cytologie du liquide de ponction d'une pustule ou d'un calque cutané (sur toute lésion ulcérée voire exsudative) peut être nécessaire au diagnostic. Cet examen permet de mettre en évidence des cellules inflammatoires, cancéreuses ou d'éventuels agents infectieux présents au site lésionnel.

La biopsie et l'analyse histo-pathologique :

Le prélèvement cutané doit impérativement être réalisé au niveau de lésions où l'épiderme semble intact. Il faut donc éviter les lésions ulcéreuses et croûteuses.

L'analyse histologique des lésions donne des résultats différents lors d'érythème polymorphe ou de nécrolyse épidermique toxique. (6, 48)

Lors d'érythème polymorphe, les caractéristiques histologiques diffèrent quelque peu selon la nature des lésions analysées.

Les lésions maculo-papuleuses sont caractérisées par :

- au niveau épidermique : une apoptose isolée des kératinocytes à tous les niveaux de l'épiderme, associée à une satellitose par les lymphocytes et les macrophages (les cellules inflammatoires mononucléées s'agglomèrent autour des kératinocytes en train de mourir). Le stratum corneum est dans certains cas orthokératosique et l'épiderme est souvent hyperplasique. Une inflammation superficielle peut parfois être présente.
- au niveau dermique : une dermatite hydropique superficielle interstitielle ou périvasculaire (inflammation lymphocytaire et histiocytaire marquée qui est ainsi dénommée « cell rich » en raison de la densité de l'infiltrat). Les cellules inflammatoires sont aussi retrouvées autour de la gaine des follicules pileux.

Les lésions urticariennes sont caractérisées par :

- au niveau épidermique : mêmes caractéristiques que pour les lésions maculo-papuleuses.
- au niveau dermique : le derme est œdémateux, ce qui engendre un étirement des fibres de collagène, ces dernières changent d'orientation (elles deviennent verticales) et donnent au collagène un aspect de réseau ou de « gaze ».

Les lésions vésiculo-bulleuses sont caractérisées par :

- au niveau épidermique : une nécrose de coagulation des kératinocytes dans toute l'épaisseur épidermique. Cette nécrose des cellules épidermiques peut être confluente. (24) L'incontinence pigmentaire est occasionnelle. Des fissures épidermiques se créent et l'épiderme nécrosé se sépare de la membrane basale laissant place à une vésicule/ bulle. Ces vésicules ou bulles peuvent laisser place à des ulcères lorsque la nécrose persiste. Lors d'ulcération et de surinfection bactérienne, il n'est pas rare de retrouver un infiltrat neutrophilique. (25)
- au niveau du derme : la dermatite est marquée par un infiltrat histio-lymphocytaire périvasculaire superficiel.

Un infiltrat éosinophilique peut être retrouvé dans l'épiderme dans certains cas. (25)

Les éléments histopathologiques retrouvés dans l'érythème polymorphe sont similaires à ceux retrouvés dans la maladie du greffon contre l'hôte. (6)

En voici quelques illustrations :

Figure 10: Biopsie cutanée d'un érythème polymorphe. Noter l'importance de l'apoptose, la dégénérescence hydropique et l'infiltrat inflammatoire superficiel composé de lymphocytes. (7)

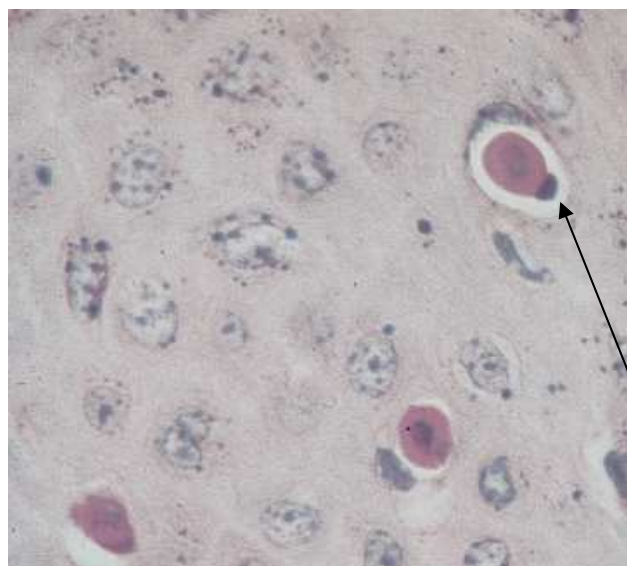
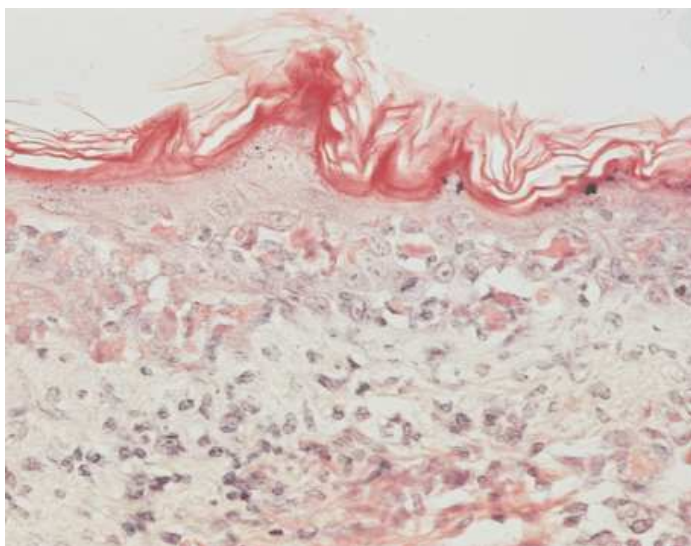


Figure 11: Biopsie cutanée d'érythème polymorphe. Noter les kératinocytes en voie d'apoptose. (7)

Le lymphocyte est adhérent au kératinocyte (satellitose).

Figure 12: Biopsie cutanée d'érythème polymorphe. L'œdème dermique a entraîné l'étirement des fibres de collagène. (7)



Lors de nécrolyse épidermique toxique, on retrouve :

- au niveau épidermique : une nécrose de coagulation des cellules épidermiques sur toute l'épaisseur de l'épiderme, une dégénérescence hydropique des cellules basales. L'épiderme se détache de la membrane basale induisant la formation de bulle ou vésicule.
- au niveau du derme : une inflammation minime voire inexistante, le derme est ainsi dénommé « silencieux » et l'inflammation est dite « cell poor ».

Toutefois, la gaine des follicules pileux peut faire l'objet d'une infiltration inflammatoire.

La différence histologique semble bien tranchée, toutefois de nombreux recouvrements sont possibles et ont été relatés dans la littérature. (5) Ainsi l'examen histologique des lésions n'est pas l'examen permettant de certifier le diagnostic. Cet examen permet de trancher par rapport au diagnostic différentiel mais au sein du syndrome lui-même, il ne donne qu'une orientation diagnostique.

L'immunofluorescence directe (ou indirecte) :

Cet examen n'est pas réalisé en routine mais dans le cadre du diagnostic différentiel de l'érythème polymorphe et des dermatoses auto-immunes. Ces deux techniques font appel à la réaction Antigène - Anticorps et permettent grâce à un anticorps fluorescent de détecter la présence de la molécule recherchée (en l'occurrence ici des auto-anticorps) dans les tissus atteints (biopsiés pour l'examen histopathologique). Il est important de prélever un fragment cutané au niveau d'une lésion initiale et d'éviter les sites tels que la muqueuse nasale, les coussinets qui renferment déjà des immunoglobulines et qui fausseraient le test diagnostique. (6)

Ces deux techniques sont utilisées dans le diagnostic de certitude des maladies auto-immunes.

Lors de lupus, on retrouve des IgG ou des IgM ou des molécules du complément au niveau de la membrane basale.

Lors de pemphigus, on retrouve des IgG et des molécules du complément au niveau des espaces intercellulaires de l'épithélium squameux stratifié. (7) Ces anticorps sont dirigés contre les molécules constitutives des jonctions intercellulaires (desmosomes).

Lors de pemphigoïde bulleuse, on retrouve des IgG ou IgM et des molécules du complément au niveau de la membrane basale.

Lors d'érythème polymorphe ou de nécrolyse épidermique toxique, l'immunofluorescence est en général négative mais peut occasionnellement démontrer la présence d'IgG, d'IgM ou de C3 entre les kératinocytes de l'épiderme, dans le derme superficiel ou dans les murs des vaisseaux du derme. Dans la littérature, on peut lire un cas d'érythème polymorphe majeur pour lequel l'immunofluorescence a démontré la présence d'anticorps anti-desmoplakine I et II (anticorps « pemphigus-like »). (32)

La sérologie :

La recherche des anticorps anti-nucléaires peut faire partie des examens nécessaires au diagnostic différentiel mais elle n'est jamais pratiquée en première intention.

Cette sérologie est effectuée au moyen de l'immunofluorescence indirecte.

Le résultat est positif lors de lupus érythémateux systémique et négatif lors de nécrolyse épidermique toxique. (21) Un cas d'érythème polymorphe idiopathique est relaté positif à cette sérologie. (7)

B. Diagnostic différentiel

L'érythème polymorphe présente de nombreuses variantes cliniques. De ce fait, de multiples dermatoses peuvent être confondues avec ce syndrome. Il convient alors d'évincer chaque hypothèse afin de conclure prudemment à un érythème polymorphe.

1. Dermatoses liées à des ectoparasites

Les dermatoses liées à des ectoparasites (démodécie, gales, cheyletiellose) sont des dermatoses croûteuses voire ulcéreuses d'apparition spontanée et généralement prurigineuse (excepté la démodécie). Il est facile d'écarter cette hypothèse à l'aide d'un simple grattage cutané.

2. Dermatoses liés à des agents infectieux

Plusieurs dermatoses infectieuses peuvent être confondues cliniquement avec l'érythème polymorphe.

On retrouve les pyodermites bactériennes, les dermatophyties, l'infection par le *Poxvirus*, la candidose muco –cutanée (49).

L'infection à *Poxvirus* atteint le chat et se traduit par un érythème, des papules évoluant en croûtes sur la tête, le cou puis se généralisant sur tout le corps. (18)

3. Dermatoses auto-immunes

Plusieurs dermatoses auto-immunes peuvent être confondues avec l'érythème polymorphe voire la nécrolyse épidermique toxique chez le chat comme chez le chien.

On retrouve :

- Le lupus érythémateux systémique. (18)

Il se traduit par un érythème, des ulcères, des croûtes ayant pour localisations primaires : les extrémités podales et faciales. Les lésions peuvent ensuite se généraliser sur tout le corps de l'animal. Cette dermatose peut facilement être confondue avec la nécrolyse épidermique toxique.

- Le lupus érythémateux discoïde cutané. (22)

Les lésions croûteuses se localisent aux oreilles, à la truffe et parfois aux paupières. Cette dermatose auto-immune prête à confusion seulement avec les formes de nécrolyse épidermique toxique très localisées.

- Le pemphigus vulgaire.

Cette dermatose se traduit par des érosions au niveau des jonctions cutanéomuqueuses.

- Le pemphigus érythémateux.

Au niveau clinique, on observe des vésicules, croûtes au niveau de la face.

- Le pemphigus foliacé.

Il s'exprime par des vésiculo-pustules voire des croûtes au niveau de la face, des oreilles, des coussinets plantaires primitivement puis sur tout le corps.

Cette dermatose peut facilement prêter à confusion dans le diagnostic clinique de l'érythème polymorphe. En effet, en plus des similarités cliniques, le pemphigus peut

se substituer à l'érythème polymorphe. C'est le cas relaté dans la littérature d'un épagneul breton de 5 mois traité avec de la céphalexine pour une cystite et qui a été victime successivement d'un érythème polymorphe puis d'un pemphigus foliacé. (50)

- La pemphigoïde bulleuse.

Cette dermatose s'exprime par des ulcères au niveau de toutes les jonctions cutanéomuqueuses, se rapprochant cliniquement de l'aspect de la nécrolyse épidermique toxique.

4. Dermatoses à médiation immune

On retrouve le complexe du granulome éosinophilique du chat (se présentant sous forme de plaques érythémateuses, ulcères) (22), la dermatite solaire du chat (lésions alopeciques érythémateuses au niveau des pavillons auriculaires), la dermatite éosinophilique du chien (51), la maladie des agglutinines froides (caractérisées par une nécrose des extrémités), l'allergie de contact, l'urticaire (plaques érythémateuses d'apparition spontanée et transitoire) (22).

5. Néoplasies cutanées

Plusieurs néoplasies peuvent être confondues avec un érythème polymorphe : le lymphome épithéliotrope cutané (mycosis fongoïde) (52), le carcinome épidermoïde, le lymphosarcome, le fibrosarcome chez le chat.

A ce stade, ce sont les examens cytologique et histologique qui permettent de trancher dans le diagnostic différentiel.

6. Autres dermatoses

On retrouve : la dermatite miliaire du chat (incluant la carence en biotine), les brûlures chimiques ou thermiques étendues (dans ce cas c'est l'anamnèse qui permet d'exclure cette dermatite similaire à la nécrolyse épidermique toxique), les morsures d'insecte et de serpent venimeux, la dermatose ulcérateuse féline idiopathique (se présentant sous forme d'ulcère interscapulaire), les anomalies congénitales de la peau telles que l'epitheliogenesis imperfecta, l'asthénie cutanée (53) , les vascularites, le syndrome hépato-cutané (se traduisant par des croûtes, des lésions de nécrose au niveau des extrémités, de la face, de l'abdomen, des points de friction), la dermatose répondant au zinc.

La liste établie précédemment des affections cutanées à différencier de l'érythème polymorphe est longue et pourtant non exhaustive. Lors de toute suspicion, il convient d'effectuer des examens complémentaires afin de trancher entre toutes ces dermatoses.

7. Distinction des différentes entités de l'érythème polymorphe

Au sein-même de cette dermatose, il est parfois difficile de faire la distinction entre un érythème polymorphe mineur / majeur, un syndrome de Stevens- Johnson, une nécrolyse épidermique toxique.

Voici quelques éléments caractéristiques qui permettront de les différencier :

Tableau 6: Critères de différenciation entre les différentes entités cliniques

	Erythème polymorphe mineur	Erythème polymorphe majeur	Syndrome de Stevens-Johnson	Nécrolyse épidermique toxique
Etiologie				
Exposition médicamenteuse	peu probable	possible	oui	oui, prédominante
Autre agent (infectieux, maladie, cancer)	prédominant	possible	peu probable	rare
Clinique				
Nature des lésions cutanées	lésions en cible, typiques		bulles ou macules confluentes	vésicules érythémateuses généralisées
% de détachement épidermique	<10		<10	>30
Répartition des lésions	symétrique (ventre, coussinets plantaires, jonctions cutanéomuqueuses)		coussinets plantaires, jonctions cutanéomuqueuses, face	coussinets plantaires, jonctions cutanéomuqueuses, face ± généralisation
Atteinte muqueuse	absente ou 1 muqueuse atteinte	>1	>1	>1
Atteinte de l'état général	absente	Absente ou légère (apathie, anorexie)	Possible	Présente (signes aspécifiques)
Evolution	auto-limitante		guérison en 1 à 3 semaines ou complications	
Histologie				
Apoptose épithéliale	Apoptose des kératinocytes		Pas d'apoptose présente	
Nécrose épidermique	Nécrose de coagulation des kératinocytes dans les lésions vésiculo-bulleuses		Nécrose de coagulation des kératinocytes sur tout l'épiderme	
Inflammation	dermatite présente		Absente (derme "silencieux")	

C. Diagnostic étiologique

1. Maladie systémique

De nombreux examens complémentaires pourront être nécessaires dans le diagnostic d'une origine systémique.

Ainsi, il convient de réaliser : une numération de formule (qui renseigne sur l'état inflammatoire du patient), une biochimie (qui détecte les désordres électrolytiques ainsi que les pancréatites, hépatites...), des PCR (pour détecter le parvovirus canin, l'herpesvirus félin), des radiographies (pour évaluer la présence d'une pneumonie, de tumeurs), des échographies (pour vérifier l'état du pancréas ou la présence d'une tumeur).

La liste des examens cités est loin d'être complète. Les examens complémentaires seront choisis en fonction des suspicions diagnostiques.

2. Accident médicamenteux

L'accident médicamenteux est une affection rare qui touche seulement un faible pourcentage de patients traités médicalement. C'est une réaction nocive, imprévue et indésirée survenant suite à l'utilisation d'un médicament à des doses courantes.

Le diagnostic d'un accident médicamenteux repose sur plusieurs constatations :

- une dermatose évocatrice d'une éruption cutanée médicamenteuse (vascularite, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe, urticaire) et différente de l'action pharmacologique connue du médicament.
- un historique de traitement de plus de 5 jours (54) par un ou plusieurs médicaments. Des cures intermittentes représentent aussi d'excellentes conditions de sensibilisation au médicament en cause.
- un délai entre la prise médicamenteuse et l'éruption cutanée inférieur à 3 semaines. (20) Ce délai correspond à la mise en place des événements immunologiques responsables des signes cliniques observés. (55)
- des signes histologiques compatibles avec une éruption cutanée médicamenteuse avec une inflammation du derme marquée (par exemple : une dermatite périvasculaire ou une dermatite intra-épidermique ou une vascularite (la nécrolyse épidermique toxique constitue une exception à la règle puisque cette dermatose possède ses propres éléments histologiques qui diffèrent de l'histologie

classiquement retrouvée lors d'éruption cutanée médicamenteuse)). Des éosinophiles peuvent aussi être retrouvés.

- une disparition des symptômes après l'arrêt du médicament (cette étape du diagnostic est nommée par les anglo-saxons : « dechallenge ») en quelques jours.
- une reprise des symptômes voire une aggravation lors de ré-administration du médicament en cause. (« rechallenge »). Cette étape du diagnostic est souvent shuntée pour plusieurs raisons : les propriétaires des animaux malades s'opposent à ce test puisque leur animal va mieux et ne veulent pas le voir rechuter, ensuite pour des raisons éthiques parce que ce test est dangereux puisqu'il existe un risque mortel pour le patient. Pourtant c'est le test ultime qui permet de trancher au mieux sur l'étiologie surtout lorsque plusieurs médicaments sont impliqués dans l'origine de l'éruption cutanée.

Il existe en outre des examens complémentaires pour détecter un accident médicamenteux, il s'agit de tests immunologiques :

- tests intra-dermiques, test sérologique, test de toxicité des lymphocytes.
- test de dégranulation des basophiles. Ce test permet de mettre en évidence une réaction d'hypersensibilité induite par un médicament. Il peut être positif même 1 mois après l'accident médicamenteux.

Ces tests sont toutefois non satisfaisants puisqu'il existe beaucoup de résultats faux positifs et faux négatifs. (20)

Ceci est parfois dû au fait que la réaction d'hypersensibilité n'est pas engendrée par le médicament lui-même mais par ses métabolites. Or les métabolites de tous les médicaments responsables d'éruption cutanée ne sont à ce jour pas tous connus.

L'accident médicamenteux est à distinguer des effets secondaires cutanés dose-dépendants qui peuvent survenir suite à l'administration de certains médicaments.

L'accident médicamenteux est toujours indépendant de la dose administrée du médicament en question puisqu'une infime quantité suffit à déclencher l'accident cutané. (56)

3. Affection idiopathique

Lorsque aucune origine n'a pu être identifiée, il faut se résoudre à conclure à un cas d'érythème polymorphe idiopathique.

Sixième partie :

PRONOSTIC

A. Pronostic cutané

Dans l'érythème polymorphe mineur, le pronostic cutané est très bon, puisque la guérison cutanée survient en 5 à 7 jours.

Dans les atteintes ulcératives, la guérison est plus lente (2-3 semaines) et dépend du pourcentage de détachement de l'épiderme par rapport à la surface corporelle.

Il est à noter que le pronostic et le délai de guérison dépendent bien entendu du diagnostic plus ou moins précoce de l'étiologie sous-jacente.

B. Pronostic esthétique

En général, il est très bon puisque les lésions cutanées guérissent sans laisser de cicatrice. De plus, chez les carnivores domestiques, le pelage a son importance puisqu'il masque toute imperfection cutanée.

Au niveau des muqueuses, par contre, on peut retrouver des séquelles telles que de la dépigmentation, des taies cornéennes (cicatrices d'ulcères cornéens).

C. Pronostic vital

Le pronostic vital n'est pas engagé lors d'érythème polymorphe mineur, excepté lorsque la cause sous-jacente est une pathologie grave (néoplasie...).

Il est sombre dans les atteintes graves telles que l'érythème polymorphe majeur, le syndrome de Stevens et Johnson, la nécrolyse épidermique toxique, véritables urgences dermatologiques.

Septième partie :

TRAITEMENT

Le traitement sera fonction de l'état du patient.

Dans les formes mineures, aucun traitement ne sera mis en place, puisque celles-ci sont auto-limitantes.

Dans les formes plus graves, un traitement symptomatique voire spécifique sera mis en place.

Il convient de ne pas oublier le traitement étiologique lorsque celle-ci a été identifiée.

A. Traitement symptomatique

Le traitement symptomatique est en général la première étape du traitement.

Il a plusieurs objectifs (50) :

- éviter les surinfections cutanées puisque la barrière cutanée est rompue.
- rétablir les pertes hydriques et protéiques.
- prodiguer un support nutritionnel adapté.
- éviter la douleur du patient.

Pour cela, un traitement local et un traitement par voie générale sont administrés.

Le traitement local est un traitement classique des plaies cutanées, il consiste en un nettoyage, une désinfection fréquente, soit par application locale de nitrate d'argent, de polyvidone iodée ou de chlorhexidine, soit lorsque les lésions sont étendues, par bains à l'aide de chlorhexidine ou autres shampooings à base de peroxyde de benzoyle ou de sulfure et acide salicylique. Une application de substances accélérant la cicatrisation des plaies (corps gras, hydrogels...) et éventuellement prévenant les surinfections (antibiotiques locaux) peut être nécessaire. De même, la réalisation de pansements peut être justifiée.

Il est important de ne pas débrider l'épithélium nécrotique car il contient de nombreuses cytokines qui aident le processus de ré-épithélialisation.

Lors de plaies graves, une greffe de peau ou de matériel amniotique peut être envisagée si l'état général du patient peut supporter l'opération.

Le traitement général est constitué par une antibiothérapie en général après réalisation d'un antibiogramme, une fluidothérapie adaptée, une analgésie (patch de morphine par exemple).

Un support nutritionnel sera adapté aux besoins du patient. Si le patient a d'importantes lésions au niveau de la cavité orale, une sonde naso-gastrique ou oesophagienne pourra être mise en place.

B. Traitement spécifique

Le traitement spécifique a deux objectifs :

- bloquer la phase précoce de la réponse immunitaire à l'aide d'immunosuppresseurs.
- bloquer les mécanismes de l'apoptose à l'aide d'agents anti-Fas comme l'immunoglobuline par exemple ou à l'aide d'agents anti-TNF comme la pentoxifylline par exemple.

En premier lieu, comme dans toutes dermatoses à médiation immune, on utilisera des agents immunosuppresseurs :

- Les corticostéroïdes.

Ce sont les anti-inflammatoires utilisés en première intention.

Ils sont utilisés à doses immunosuppressives.

Leur utilisation est controversée. (19) En effet, leur administration augmente le risque de surinfection, d'effets secondaires digestifs et de retard à la cicatrisation. De plus, ils sont associés à un taux de mortalité important chez l'homme.

- La ciclosporine (Atopica®, Néoral®).

Elle est utilisée après échec des corticoïdes car très onéreuse.

Elle semble montrer une efficacité dans les cas d'érythème polymorphe idiopathique chez le chien. (57) Chez le chat, elle aurait peu d'effet. (58)

- L'azathioprine (Imuran®).

C'est un dérivé synthétique de la 6-mercaptopurine, antagoniste du métabolisme purique.

L'azathioprine est utilisé en association avec les corticoïdes dans le but de s'affranchir des fortes doses de corticoïdes et ainsi de leurs multiples effets secondaires. Il est mal toléré par l'espèce féline, chez qui on préférera utiliser le chlorambucil. Parmi ses effets secondaires, on compte : anémie, leucopénie,

thrombocytopénie, vomissements, pancréatite, diarrhée hémorragique, éruption cutanée et alopecie. (6)

Un cas d'érythème polymorphe d'origine alimentaire chez un chien a été traité avec de la prednisolone à la dose de 0,25 mg/kg/jour (inférieure à la dose immunosuppressive) et de l'azathioprine à 1,7 mg/kg/jour après avoir retiré l'agent causal. La guérison de cet animal s'est produite en 4 semaines. (33)

- Le chlorambucil (Leukeran®).

Cet immunosuppresseur est issu de la moutarde azotée. Il s'agit d'un agent antinéoplasique faisant partie de la classe des molécules alkylantes. En l'occurrence, le chlorambucil alkyle l'ADN au niveau des bases puriques (notamment la guanine).

Il est habituellement utilisé dans le traitement de certains lymphomes et leucémie chez l'homme.

Chez l'animal, il est associé aux corticoïdes dans le traitement du pemphigus et de l'érythème polymorphe. (58) Il est préférentiellement utilisé chez le chat. (6)

Il est administré à la posologie de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour par voie orale.

Son utilisation induit toutefois des effets secondaires digestifs, hématologiques (myélosuppression) et cutanés (alopécie).

Dans un second temps, nous allons aborder des agents capables de bloquer certaines étapes de l'inflammation :

- La pentoxifylline (Pentoxil®, Trental®).

Cette spécialité est un dérivé purique qui a une activité vasodilatatrice périphérique et immunorégulatrice (activité anti-TNF, agent anti-cytokine).

La pentoxifylline a été utilisée avec succès à la dose de 10 mg/kg par voie orale toutes les 8 heures dans plusieurs cas d'érythème polymorphe. (47)

- L'immunoglobuline humaine.

L'immunoglobuline G est extraite du plasma de nombreux donneurs sains. Elle est hautement purifiée car doit être exempte de tout agrégat, de toute molécule du complément, de tout agent infectieux, de toute substance immunisante telle que la kinine, la plasmine, les activateurs de la prékallikréine. L'immunoglobuline G peut être accompagnée d'immunoglobulines A et M mais le produit final contient au moins 90% d'immunoglobuline G biologiquement active et efficace. Cet anticorps est préféré car il est polyspécifique.

Son mécanisme d'action repose sur le blocage du récepteur Fas (CD95) des kératinocytes. Ainsi Fas ligand ne peut pas se lier au récepteur Fas et ne peut donc pas induire l'apoptose des kératinocytes. (44)

L'immunoglobuline se lie aussi au récepteur Fas des macrophages.

Elle assure ainsi plusieurs rôles : elle inhibe l'activation cellulaire, module la synthèse de cytokines, neutralise les immuns complexes, possède une action antimicrobienne, diminue l'action des cellules natural killer, inhibe le complément, diminue la production d'auto-anticorps, augmente la pression osmotique colloïdienne.

Ce traitement est donc indiqué dans les grands syndromes immunodéficients, les greffes de moelle osseuse, l'anémie hémolytique auto-immune, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Kawasaki chez l'homme.

Chez le chien et le chat, ce traitement est utilisé en cas d'échec du traitement corticostéroïde (ou lors de surinfection bactérienne) dans le pemphigus et dans le complexe de l'érythème polymorphe.

L'administration se fait par voie intraveineuse, par perfusion lente afin d'éviter des réactions secondaires.

Ces réactions secondaires sont nombreuses chez l'homme : fièvre, malaise, douleur articulaire, nausée, vomissement, tachycardie, insuffisance rénale, méningite, thromboembolisme, prurit, vascularite, anémie hémolytique, mortalité (50%).

Chez le chien, on recense des vomissements, une légère thrombocytopénie et un phénomène de thromboembolisme. (59)

La dose recommandée chez nos carnivores domestiques est de 0,5-1,5 g/kg en perfusion sur 6 à 12h. (59)

En pratique, la dose utilisée est de 1g/kg sur 4h. (avec une solution d'immunoglobuline humaine à 6% diluée dans du NaCl à 0,9%) sur deux jours consécutifs. (51)

Le traitement ne doit pas être répété trop souvent car ces protéines étrangères induiraient une réaction anaphylactique. De plus la demi-vie de cet anticorps est de 18 à 32 jours (cette demi-vie courte n'explique pas les raisons de rémission des patients à long terme).

La guérison est obtenue en 2-3 semaines.

En pratique, un cas de nécrolyse épidermique toxique chez un chien ayant subi deux traitements à 24 heures d'intervalle a vu une nette amélioration clinique en 3 jours. (51)

Un cas atteint du syndrome de Stevens et Johnson a subi une amélioration rapide en 12 heures seulement. (38)

Un chat atteint d'érythème polymorphe a vu une rémission nette en 4 jours après le traitement à l'immunoglobuline humaine. Toutefois une augmentation de l'urémie et de la créatininémie a été notée sans incidence néfaste au niveau clinique. (23)

Ce traitement est donc très prometteur, toutefois il comporte quelques obstacles : l'aspect financier (environ 100\$/g) et la difficulté de s'en procurer.

L'utilisation de l'immunoglobuline équine (moins chère et plus accessible) serait une avancée considérable. (47)

L'utilisation des immunosuppresseurs, bien que controversée, constitue le traitement d'appoint de cette dermatose. Toutefois, il semblerait plus efficace dans les formes dues à un accident médicamenteux. (6)

L'utilisation d'autres molécules telles que les rétinoïdes est décrite.

Les rétinoïdes comme l'étrétinate (Tegison®) ont été utilisés avec succès dans le traitement de l'érythème polymorphe idiopathique. (6)

C. Traitement étiologique

Il est primordial. Si l'étiologie n'est pas déterminée, la dermatose ne guérit pas ou récidive.

Lors d'une étiologie médicamenteuse, il s'agit d'évincer le médicament en cause et de ne plus jamais l'administrer à l'animal.

Lors d'une étiologie alimentaire, il s'agit d'évincer l'aliment en cause voire d'instaurer une alimentation hypoallergénique.

Lorsque l'étiologie est une affection systémique, le traitement dépend directement de celle-ci. Par exemple, lors d'une tumeur, il faudra envisager une exérèse chirurgicale voire une chimiothérapie.

Lorsque l'étiologie n'est pas déterminée, dans les cas dits « idiopathiques », un changement alimentaire pour un aliment hypoallergénique serait bénéfique. Il s'agit d'éviter tout allergène potentiel. (6)

Huitième partie :

*ANALOGIE CHEZ
L'HOMME*

L'érythème polymorphe est décrit en médecine humaine depuis très longtemps, bien avant d'être découvert en médecine vétérinaire.

Il a été énoncé pour la première fois par Von HEBRA en 1866. Celui-ci décrit dans son atlas une maladie cutanée auto-limitante, caractérisée par des lésions papuleuses aux couleurs variantes évoluant de façon concentrique et présentes au niveau des extrémités.

En 1916, c'est Rendu qui décrit à son tour une maladie cutanée faisant partie aujourd'hui du spectre de l'érythème polymorphe. Il décrit une atteinte cutanée très érosive, atteignant surtout les muqueuses et accompagnée d'un syndrome fébrile. (60)

Puis en 1922, Stevens et Johnson décrivent une maladie proche de celle de Rendu, se traduisant par de la fièvre, des érosions cutanées et muqueuses notamment au niveau de la bouche. Ces érosions prenaient l'aspect de macules ovales violacées à noirâtres. (61)

La dernière entité découverte fut la nécrolyse épidermique toxique ou syndrome de Lyell par Lyell en 1956. (62)

Toutes ces maladies cutanées sont regroupées par certains auteurs sous une même famille du fait de la ressemblance des symptômes et du mécanisme physiopathologique.

Toutefois depuis 1993, un consensus sur la classification et la définition de ces différentes entités a été établi par un groupe d'experts scientifiques afin de pouvoir les distinguer et ainsi poser un diagnostic sûr. (46)

Dans ce chapitre, nous allons récapituler succinctement les connaissances scientifiques sur cette affection chez l'homme afin de pouvoir établir une comparaison par rapport aux données des carnivores domestiques.

A. Etiologie

Chez l'homme, de nombreux agents étiologiques sont connus pour provoquer des atteintes cutanées de type érythème polymorphe. Cette connaissance plus concise des étiologies s'explique par un nombre important de cas rapportés (contrairement aux carnivores domestiques chez qui cette affection est sous diagnostiquée) et un nombre accru de traitements thérapeutiques et médicaux, traitements qui peuvent être la cause d'éruption cutanée.

Comme chez les carnivores domestiques, l'étiologie peut se classer en agents infectieux, agents médicamenteux, affections systémiques, affections néoplasiques ou idiopathiques. (66)

Toutefois de nouvelles classes étiologiques apparaissent : agents chimiques, physiques et toxiques.

Parmi les agents infectieux, on compte l'herpès virus qui représente le facteur étiologique le mieux étudié car le plus fréquent, il intervient dans plus de 40% des cas d'érythème polymorphe (63) et il engendre des formes récidivantes d'érythème polymorphe puisque 71% des cas d'érythèmes polymorphes récidivants sont précédés d'une récurrence herpétique.

De nombreux autres facteurs étiologiques sont incriminés dans l'érythème polymorphe tels que des agents physiques (notamment la radiothérapie), des agents chimiques comprenant des insecticides (ex. le méthylparathion) et des produits ménagers (ex. le formaldéhyde...), des agents toxiques avec entre autres des plantes, ainsi que de nombreux médicaments.

Les médicaments les plus fréquemment incriminés sont : les anti-infectieux tels que les sulfamides et les pénicillines, les anticonvulsivants tels que les barbituriques, la carbamazépine..., les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les antiviraux (tels que des inhibiteurs de la reverse transcriptase, des inhibiteurs de protéase...(65))...les allergènes utilisés lors d'immunothérapie (exemple d'allergènes de moule et d'acariens ayant entraîné un cas d'érythème polymorphe chez une femme allergique (65))...

La liste de médicaments en cause est très longue, toutefois, comme chez les carnivores domestiques, ceux-ci restent un facteur étiologique mineur par rapport aux agents infectieux en ce qui concerne l'érythème polymorphe à proprement parler. En effet, d'après l'étude SCAR de Jean-Claude ROUJEAU, seulement 18% des cas d'érythème polymorphe étudiés (sur un échantillon de 86 patients) sont imputés à une cause médicamenteuse.

En ce qui concerne la nécrolyse épidermique toxique, une étude sur 60 patients a démontré que l'étiologie médicamenteuse constituait 64% des cas dont 18% des cas étaient déclenchés par des sulfamides et 30% des cas par des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les 36% de cas non déclenchés par des médicaments ont été classés « idiopathiques ». (66)

Toutefois d'autres facteurs tels que l'infection virale par le VIH, la greffe de moelle allogénique, la radiothérapie, le lupus érythémateux systémique sont connus en tant que facteurs étiologiques prédisposant au syndrome de Lyell puisqu'ils augmentent le risque de réaction cutanée médicamenteuse. (63)

Une liste non exhaustive des facteurs étiologiques identifiés à ce jour est détaillée dans les tableaux récapitulatifs ci-joints.

Tableau 7: Récapitulatif des étiologies de l'érythème polymorphe chez l'homme

Infections	Virales			
	Herpès virus (HSV-1 et 2) Vaccination antivariolique; Orf; nodules des trayeurs Oreillons; poliomyélite; varicelle Infections à adénovirus; grippe Mononucléose infectieuse; hépatite B et C Coxsackie B5, Parvovirus B19, VIH			
	Bactériennes			
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i> Psittacose; ornithose; maladie de Nicolas-Favre Maladies des griffes du chat; tularémie; yersiniose; légionellose Salmonellose; tuberculose; choléra; lèpre Foyers infectieux ("pathologie focale"); streptococcies			
Agents toxiques	Mycosiques			
	Histoplasmose; dermatophytes			
Agents physiques	Plantes (primevère, moutarde azotée, lierre...), bois exotiques, 9- bromo-fluorène			
Agents physiques	Froid, soleil, rayons X			
Maladies générales	lupus érythémateux systémique, colites ulcéreuses, périartérite noueuse, maladie de Crohn, maladie de Behçet, granulomatose de Wegener, syndrome de Reiter, néoplasies			
Médicaments	a. acétylsalicylique agents alkylants amprenavir arsenic atropine barbituriques bénoxaprofen brome bufexamac carbamazépine céfaclor ceftazidime chloramphénicol chlordiazépoxyde chlorpropamide cimétidine clindamycine codéïne cyclophosphamide dapsons diflunisal	didanosine diphénylhydantoïne econazole ethanol ethosuximide éthylènediamine fenbufen fénaprofen fluconazole furazolidone furosémide glucagon glucocorticoïdes gentéthimide hydantoïne hydralazine ibuprofen indinavir iode isoniazide itraconazole	lincomycine mafénide méphénésine méprobamate mercure méthaqualone méthotrexate miansérine minoxidil néomycine nevirapine nifuroxime oestrogènes pénicillines phénacétine phénazone phénolphtaléine phénylbutazone piroxicam proflavine progestérone	prométhazine propranolol pyrrolnitrine quinidine quinine rifampicine scopolamine sels d'or sulfamides sulindac terbinafine tétracyclines thiabendazole thiacétazone thiazidiques thiomersal thiouracil trazolone triméthadione zidovudine zomépirac
Agents chimiques	formaldéhyde, trichloroéthylène, dérivés de la phénylsulfone, méthylparathion, trinitrotoluène, composés époxy.			

Tableau 8: Récapitulatif des étiologies de la nécrolyse épidermique toxique chez l'homme

Facteurs prédisposants	
	<p>Infection par le VIH</p> <p>Greffe de moëlle allogénique</p> <p>Lupus systémique, Maladie vasculaire du collagène</p> <p>Radiothérapie, Cancer</p> <p>Certains phénotypes du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA)</p>
Facteurs déterminants	
Médicaments	<p>Anti-inflammatoires non stéroïdiens oxicam, phénylbutazone, butazolidine</p> <p>Antibiotiques sulfamides (sulfadiazine, sulfaméthoxazole, triméthoprime), quinolones, aminopénicillines, céphalosporines, ethambutol, streptomycine, rifampicine, tétracyclines</p> <p>Anti-convulsivants phénobarbital, phénytoïne, hydantoïne, carbamazépine, acide valproïque, lamotrigine</p> <p>Hypoglycémiant chlorpropamide, tolbutamide</p> <p>Hypouricémiant allopurinol</p> <p>Myorelaxant chlormézanone</p> <p>Antirétroviral névirapine, zidovudine</p> <p>Antifongique griséofulvine</p> <p>Antiparasitaire pentamidine</p> <p>Agents chimiothérapeutiques bléomycine, méthotrexate, vindésine, vincristine, vinblastine, mitomycine</p> <p>Vaccination hépatite B, diphtérie, tétanos, rougeole</p> <p>Antihistaminique H2 ranitidine</p>
Agents physiques	<p>métaux (sels d'or)</p> <p>radiothérapie</p>
Infection	<p><i>Mycoplasma pneumoniae</i></p>

B. Epidémiologie

1. Incidence

L'érythème polymorphe est rare et son incidence n'est à ce jour pas chiffrée. (64)

La nécrolyse épidermique toxique est rare, en effet on rapporte 1 à 1,3 cas par million d'habitants par an. (35)

Le syndrome de Stevens et Johnson survient avec une incidence de 1 à 3 cas par million d'habitants par an, ce qui avoisine l'incidence de la nécrolyse épidermique toxique. (67)

2. Prédisposition sexuelle

Contrairement aux carnivores domestiques, une prédisposition sexuelle a été mise en évidence.

L'érythème polymorphe est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes d'après les résultats de l'étude SCAR (Severe Cutaneous Adverse Reactions). (63)

En ce qui concerne la nécrolyse épidermique toxique, la prédominance féminine est réelle si l'on exclut les cas survenant chez les sujets atteints de VIH. (35)

3. Prédisposition par rapport à l'âge

Contrairement aux carnivores domestiques, une prédisposition de l'âge a été mise en évidence.

L'érythème polymorphe survient le plus souvent chez l'enfant et le jeune adulte avec un maximum de fréquence entre 20 et 30 ans. (63)

L'incidence de la nécrolyse épidermique toxique augmente avec l'âge (35) même si des patients de tout âge peuvent être affectés (ainsi le plus jeune patient atteint rapporté dans la littérature, était âgé de 6 semaines (67, 68)). Le risque accru chez les patients âgés s'explique par l'accroissement de la prise médicamenteuse dans cette tranche d'âge.

Au contraire, le syndrome de Stevens-Johnson survient le plus fréquemment chez des enfants, notamment dans leur deuxième décennie de vie. (67)

4. Autres prédispositions

Les patients sidéens sont prédisposés à ce type de maladie. Ce qui n'est pas le cas des félins, chez qui l'immunodépression induite par le FIV, ne prédispose pas à l'érythème polymorphe.

Chez l'homme, cette prédisposition s'expliquerait par un manque de glutathion qui permettrait d'éliminer entre autre les métabolites des sulfamides. En effet leur capacité à éliminer les dérivés hydroxylamine du sulfaméthoxazole est diminuée et par conséquent ces patients traités avec du co-trimoxazole (antibiotique de la classe des sulfamides) et de la thiacétazone (antibiotique permettant de contrer toute résistance bactérienne) sont plus enclins à développer une réaction cutanée de type érythème polymorphe. (69)

De plus, ces patients sont en général polymédiqués, ce qui accroît le risque de réaction cutanée médicamenteuse.

C. Clinique

Ce syndrome est classé dans les dermatoses bulleuses.

Comme chez le chien et le chat, l'éruption cutanée peut être accompagnée voire précédée, dans un tiers des cas, de signes cliniques généraux aspécifiques (fièvre, malaise, arthralgies, gonflements articulaires, céphalées) ou spécifiques de l'affection primitive (par exemple, lors d'atteinte respiratoire: toux, voix rauque, écoulement nasal). (70)

Bien entendu, ces signes généraux sont plus importants lors d'érythème polymorphe majeur, de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique.

L'éruption cutanée caractéristique de l'érythème polymorphe est représentée par une cocarde typique. C'est cette lésion qui est prise en référence chez les carnivores domestiques.

Il s'agit d'une lésion papuleuse voire vésiculeuse de moins de trois centimètres constituée d'au moins trois zones concentriques: une couronne périphérique

érythémateuse et/ou microvésiculeuse, une zone moyenne rouge sombre et oedémateuse, un centre formé d'une grosse vésicule (aspect dit « herpes iris »). Cette éruption cutanée typique n'est pas retrouvée dans les formes graves (syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Les éléments cliniques sont répertoriés dans le tableau suivant de façon succincte.

Ce tableau permet de mettre en évidence l'importante similitude de ces affections cutanées chez l'homme et les carnivores domestiques. On comprend ainsi pourquoi la classification des différentes entités de l'érythème polymorphe chez le chien et le chat a été calquée sur la classification de ces entités chez l'homme.

Toutefois, plusieurs différences notables peuvent être relevées: l'existence d'une forme récurrente d'érythème polymorphe (forme due à l'herpès virus) chez l'homme, forme qui n'a pas son semblant chez les carnivores et la présence de séquelles importantes (cicatrices inesthétiques, hypertrophiques, gênantes au niveau des articulations; pigmentation anormale; problème de sudation; synéchies...), séquelles qui ne sont pas retrouvées chez l'animal, chez qui, le pelage joue un rôle prépondérant dans la dissimulation de cicatrices.

Tableau 9 : Aspects cliniques de l'érythème polymorphe et syndromes apparentés chez l'homme (selon 64 et 35)

Dermatose	Type de lésions cutanées	% de détachement de l'épiderme	Topographie	Atteinte muqueuse	Signes généraux viscéraux	Durée	Evolution en NET	Pronostic vital engagé	Récidive
Erythème polymorphe mineur	Cocardes typiques	<10%	Acrale et symétrique (genoux, coudes, mains et pieds et visage)	absente ou seulement 1 muqueuse (buccale)	absents ou légers	évolution spontanée en 1 à 2 semaines	Non	Non	Oui (forme herpétique: récidive dans 30% des cas)
Erythème polymorphe majeur	Cocardes typiques	<10%	Acrale et symétrique (genoux, coudes, mains et pieds et visage)	sévère, implique au moins 2 muqueuses	présents (fièvre, malaise, arthralgies, céphalées, nausées)	évolution spontanée en 1 à 2 semaines	Non	Non	Oui (forme herpétique: récidive dans 30% des cas)
Syndrome de Stevens-Johnson	Macules érythémateuses évoluant ou non en bulles nécrotiques, peu confluentes	<10%	Centrale (tronc) et visage	sévère	présents (fièvre, malaise, arthralgies, céphalées, nausées)	guérison variable en 2 à 6 semaines	Oui	Oui	Non sauf si le médicament en cause est réintroduit
Nécrolyse épidermique toxique	macules purpuriques, très confluentes	>30% (décollement de l'épiderme en nappe)	Centrale (tronc) et visage (±généralisation)	sévère (bouche, yeux, organes génitaux)	sévères: digestifs (douleurs, diarrhée sanglante), respiratoires (broncho-pneumopathie), oculaires (KCS), rénaux, hépatiques, hématologiques.	apparition de toutes les lésions en 3-4 jours; guérison variable en 2-3 (voire 6) semaines	/	Oui	Non sauf si le médicament en cause est réintroduit



Figure 13: lésions typiques d'érythème polymorphe chez l'homme (71)

Figure 14: Macules purpuriques d'un syndrome de Stevens- Johnson (71)



Figure 15: Syndrome de chevauchement entre le syndrome de Stevens-Johnson et la nécrolyse épidermique toxique, les bulles sont confluentes (71)

Figure 16: Décollement de l'épiderme en nappe dans la nécrolyse épidermique toxique (71)



D. Prise en charge

Le diagnostic suit les mêmes étapes citées pour les carnivores domestiques.

Pour le pronostic, plusieurs indices ont été créés afin d'évaluer quantitativement la probabilité de survie dans les formes sévères. Ainsi, on peut citer le score de Baud indiquant que la survie est menacée si la somme âge + pourcentage d'épiderme décollé est supérieure à 100. De même, on peut énoncer le SCORTEN qui prend en compte divers facteurs pronostiques. (cf fig. 14)

En ce qui concerne le traitement, les moyens développés chez l'homme sont bien entendu supérieurs à ceux employés pour soigner les animaux.

Toutefois, il semblerait que le traitement symptomatique soit le seul qui ait vraiment fait ses preuves. (63)

Ce traitement symptomatique est identique à celui instauré chez les carnivores domestiques, rapporté aux moyens financiers et matériels dont la médecine humaine dispose. Il s'agit de réchauffer, réhydrater, panser les patients et prévenir toute infection. Les patients sont admis dans les unités de soins intensifs spécialisées ou en centre de brûlés pour les atteintes graves.

Le traitement spécifique fait appel à divers agents immunomodulateurs, comme chez l'animal.

On compte parmi eux des agents immunosuppresseurs (les corticoïdes, le cyclophosphamide, la ciclosporine), des agents anticytokines (la pentoxifylline, le thalidomide, la plasmaphérèse, l'immunoglobuline G). L'utilisation de ces agents est très controversée. (63)

En effet, en ce qui concerne l'utilisation des corticoïdes, plusieurs études ont montré par des analyses statistiques multivariées que ces agents sont un facteur significatif de surmortalité dans les atteintes graves. A l'inverse, plusieurs équipes de dermatologues ont utilisé en routine la corticothérapie générale sur les formes mineures avec de bons résultats. On retiendra donc que l'utilisation des corticoïdes est préconisée seulement dans les formes mineures.

Le thalidomide a été associé à de forts taux de mortalité dans un essai contrôlé contre placebo en double aveugle, essai entrepris pour la nécrolyse épidermique toxique (seule étude qui comporte à ce jour un contrôle). (72)

En ce qui concerne l'utilisation d'immunoglobuline G en intraveineuse, plusieurs équipes font état de succès thérapeutiques, toutefois l'engouement pour ce traitement n'est pas partagé par tous. (63)

En conclusion, de nombreuses études « contrôles » devraient être réalisées afin d'évaluer le bénéfice de ces traitements immunomodulateurs.

Le traitement étiologique est aussi bénéfique que chez l'animal. Il consiste en un retrait du médicament en cause ou en un traitement antiherpétique (à l'aide de valaciclovir ou d'aciclovir pendant 6 mois) pour les formes récidivantes.

Il en ressort que malgré les moyens dont dispose la médecine humaine, aucun traitement « miracle » n'est à ce jour bien défini, particulièrement dans les atteintes graves. Tout comme chez l'animal, les traitements étiologique et symptomatique sont les seuls à avoir fait leur preuve.

Figure 17: Evaluation du pronostic dans les atteintes graves à l'aide du SCORTEN (d'après 63)

<u>SCORTEN :</u>		
<u>Facteurs pronostiques :</u>	<u>Scores :</u>	<u>Risque de décès :</u>
• Age > 40 ans	0 - 1	3%
• Cancer, hémopathie	2	12%
• Détachement de l'épiderme > 30%	3	35%
• Fréquence cardiaque > 120 bpm	4	58%
• Bicarbonates < 20 mMol/L	≥5	90%
• Urée > 10 mMol/L		
• Glycémie > 14 mMol/L		
Chaque facteur compte 1 point		

Conclusion

L'érythème polymorphe, dermatose rare, est une entité bien définie de nos jours.

Cette dermatose fait partie d'un complexe de maladies bulleuses comprenant par ordre croissant de sévérité : l'érythème polymorphe mineur / majeur, le syndrome de Stevens- Johnson, la nécrolyse épidermique toxique.

En théorie, ces différentes entités se distinguent aux plans étiologique, clinique et histologique.

En pratique, il est souvent ardu de les différencier.

La pathogénie de l'érythème polymorphe implique des mécanismes immunologiques. Les détails de ces mécanismes ne sont pas connus précisément mais l'hypothèse la plus probable serait une réaction d'hypersensibilité de type 4.

Les divers allergènes capables d'engendrer cette réaction d'hypersensibilité sont nombreux et leur nombre s'accroît d'années en années, parallèlement à l'intérêt porté à cette dermatose.

On compte parmi les divers allergènes : divers agents infectieux, divers agents alimentaires, diverses affections systémiques et divers médicaments...

L'étiologie médicamenteuse, facteur causal rare, a permis de classer l'érythème polymorphe dans le rang de réaction cutanée médicamenteuse et de ce fait, cette entité est répertoriée dans la pharmacopée vigilance.

Cliniquement, l'érythème polymorphe s'exprime par des lésions typiques papulo-vésiculeuses dites « en cocardes ».

Bien sur, comme l'éponyme l'indique, l'expression clinique de cette affection est souvent atypique, polymorphe.

Le diagnostic de certitude, souvent difficile à établir, est obtenu par l'ensemble des hypothèses anamnétique, clinique et histopathologique.

L'affection chez le chat et le chien reflète parfaitement l'affection cutanée qui touche l'homme. Ceci pourrait laisser penser que l'animal constitue un excellent modèle clinique mais les expérimentations sont rendues difficiles par l'imprévisibilité de cette dermatose.

Malgré les nombreuses études effectuées sur cette dermatose, aucun traitement spécifique ne semble convenable.

Seuls les traitements étiologiques et symptomatiques, bases du schéma thérapeutique, sont satisfaisants.

L'évolution de la maladie est en général favorable mais, dans les formes sévères, l'affection peut devenir invalidante, notamment chez l'homme, voire mortelle, ce qui la place au rang d'urgence dermatologique.

Pour conclure, l'essor de cette dermatose ne cesse de progresser. De nombreuses études sont encore nécessaires pour établir une liste étiologique exhaustive, ce qui ajouterait un caractère prévisible à cette affection. De même, des investigations supplémentaires permettraient d'élucider précisément le mécanisme pathogénique et d'établir ainsi un schéma thérapeutique efficace et sans danger pour les patients.

Bibliographie

1. Scott D. W. et al: Erythema Multiforme in the Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1983, **19** : 453-9.
2. Scott D. W.: Feline dermatology 1979-82 introspective retrospections. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1984, **20** : 537-64.
3. Giger U., Werner L. L., Millichamp N. J. et al.: Sulfadiazine-induced allergy in six Doberman pinschers. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1985, **186** : 479-84.
4. Delmage D. A., Payne-Johnson C. E.: Erythema multiforme in a dobermann on trimethoprim-sulphamethoxazole therapy. *JSAP*, 1991, **32** : 635-639.
5. Hinn A. C., Olivry T., Luther P. B., Cannon A. G., Yager J. A.: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in the dog: clinical classification, drug exposure, and histopathological correlations. *Vet. Allerg. Clin. Immunol.*, 1998, **6** (1) : 13-20.
6. Scott D. W., Miller W. H. J., Griffin C. E.: Immune-mediated disorders. In: Muller and Kik's Small Animal Dermatology 6th edition, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 667-779.
7. Scott D. W., Miller W. H. J.: Erythema multiforme in dogs and cats: litterature review and case material from the Cornell University College of Veterinary Medicine. *Vet. Dermatol.*, 1999, **10** : 297-309.
8. Noli C., Koeman J. P., Willemse T.: A Retrospective evaluation of adverse reactions to trimethoprim-sulphonamide combinations in dogs and cats. *Vet. Quat.*, 1995 December, **17** (4) : 123-8.
9. Rachofsky M. A., Chester D. K., Read W. K.: Toxic epidermal necrolysis. *Compend. Contin. Educ. Small Anim.*, 1989 July, **11** (7) : 840-3.

10. Medleau L. et al.: Trimethoprim- Sulfonamide- Associated Drug Eruption in Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1990 May/June, **26** : 305-11.
11. Scott D. W., Miller W. H. J.: Idiosyncratic cutaneous adverse drug reactions in the dog: literature review and report of 101 cases (1990-1996). *Can. Pract.*, 1999 Sep/Oct., **24** (5) : 16-22.
12. Frank A. A., Ross J. L., Sawvell B. K.: Toxic epidermal necrolysis associated with flea dips. *Vet. Hum. Toxicol.*, 1992 Feb, **34** (1) : 57-61.
13. Rosenbaum M. R., Kerlin R. L.: Erythema multiforme major and disseminated intravascular coagulation in a dog following application of a d-limonene- based insecticidal dip. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1995 Nov 15, **207** (10) : 1315-9.
14. Keck G., Nash L., Buronfosse F., Peroux F.: Accident cutané médicamenteux évoquant un érythème polymorphe de type Stevens-Johnson chez un berger allemand. *Point Vet.*, avril 1995, **27** (167) : 81-3.
15. Hees J. V., Mason K. V., Gross T. L., Burren V. S.: Levamisole-induced drug eruptions in the dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1985 Mar/Apr, **21** : 255-60.
16. Panciera D. L., Bevier D.: Management of cryptococcosis and toxic epidermal necrolysis in a dog. *JAVMA* , 1987 Nov 1, **191** (9) : 1125-7.
17. Bourdeau P.: Dermatologie féline: aspects d'actualité. *Rec. Med. Vet.*, 1990, **166** (6/7) : 665-697.
18. Carlotti D. N., Bensignor E.: Les dermatoses croûteuses du chat. *Prat. Med. Chir. Anim. Comp.*, 1995, **30** : 249-61.
19. Lee J. A., Budgin J. B., Mauldin E. A.: Acute necrotizing dermatitis and septicemia after application of a d-limonene-based insecticidal shampoo in a cat. *JAVMA*, 2002 July 15, **221** (2) : 258-62.

20. Scott D. W., Miller W. H. J.: Idiosyncrasic cutaneous adverse drug reactions in the cat : Litterature review and report of 14 cases (1990-1996). *Feline Pract.*,1998, **26** : 10-15.
21. Scott D. W., Halliwell R. E. W., Goldschmidt M. H., DiBartola S.: Toxic epidermal necrolysis in two dogs and a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1979, **15** : 271-9.
22. Paterson S.: Immunological Skin Diseases. In: Skin Diseases of the Cat. Oxford: Blackwell Science, 2000 : 114-141.
23. Byrne K. P. and Giger U.: Use of human immunoglobulin for treatment of severe erythema multiforme in a cat. *JAVMA*, 2002 January 15, **220** (2) : 197-201.
24. Scott D. W. et al.: Immune-Mediated Dermatoses in Domestic Animals: Ten Years After-Part II. *Compend. Contin. Educ.*, 1987 May, **9** (5) : 539-51.
25. Gross T. L., Ihrke P. J., Walder E. J.: Necrotizing diseases of the epidermis. In: Veterinary dermatopathology. A macroscopic and microscopic evaluation of canine and feline skin disease. St-Louis : Mosby-Year Book ,1992 : 41-50.
26. Favrot C. et al.: Parvovirus infection of keratinocytes as a cause of canine erythema multiforme. *Vet. Pathol.*, 2000 Nov., **37** (6) : 647-649.
27. Elsinghorst T. A. M.: First cases of animal diseases published since 2000.1. Dogs. *Vet. Q.*, 2003, **25** (3) : 112-123.
28. Prost C.: A case of exfoliative erythema multiforme associated with herpes virus 1 infection in a European cat. *Vet. Dermatol.*, 2004, **15** (s1) : p 51.
29. Scott D. W., Wolfe M. J., Smith C. A., Lewis R. M.: The comparative pathology of non-viral bullous skin diseases in domestic animals. *Vet. Pathol.*, 1980,**17** : 257-81.
30. Medleau L. et al.: Erythema multiforme and disseminated intravascular coagulation in a dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1990, **26** : 643-6.

31. Elmore S. A., Basseches J., Anhalt G. J., Cullen J. M., Olivry T.: Paraneoplastic pemphigus in a dog with splenic sarcoma. *Vet. Pathol.*, 2005, **42** : 88-91.
32. Lemmens P. et al.: Paraneoplastic pemphigus in a dog. *Vet. Dermatol.*, 1998, **9** : 127-134.
33. Itoh T., Nibe K. et al.: Erythema multiforme possibly triggered by food substances in a dog. *J. Vet. Med. Sci.*, 2006, **68** (8) : 869-871.
34. Affolter V. K., Shaw S. E.: Cutaneous Drug Eruptions. In: second world congress of veterinary dermatology. *Advances in Veterinary Dermatology. Volume 2. Proceedings.* Oxford: pergamon press, 1993 : 447-450.
35. Saurat J. H. et al.: *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 4^{ème} édition. Paris : Masson, 2004 : 1131 p.
36. Mason K., Rosser E. J.: Cutaneous drug eruptions. In : first world congress of veterinary dermatology. *Advances in veterinary dermatology. Volume 1. Proceedings.* London: Baillière Tindall, 1990 : 426-433.
37. McMurdy M. A.: A case resembling Erythema Multiforme Major in a Dog. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, May/June 1990, **26** : 297-300.
38. Nuttall T. J., Malham T.: Successful intravenous human immunoglobulin treatment of drug-induced Stevens-Johnson syndrome in a dog. *JSAP*, 2004, **45** : 357-361.
39. Mason K.: Cutaneous Drug Eruptions. In: *Advances in clinical dermatology. Veterin. clin. North Am. : Small Anim. Pract.*, November 1990, **20** (6) : 1633-1653.
40. Affolter V. K. et al.: Immunohistochemical characterization of canine acute graft-versus-host disease and erythema multiforme. In: Kwochka K. W., Willemsse T., Von Tschanner C.: third world congress of veterinary dermatology. *Advances in veterinary dermatology. Proceedings.* Oxford: Butterworth Heinemann, 1998 : 596 p.

41. Foedinger D. et al.: Autoantibodies to desmoplakin I and II in patients with erythema multiforme. *J. Exp. Med.*, **181** : 169-179.
42. Scott D. W. et al.: Trolysis epidermal necrolysis in two dogs and a cat. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 1979, **15** : 271-279
43. Noli C., Von Tscherner C., Sutter M. M.: Apoptosis in selected skin diseases. *Vet. Dermatol.*, 1998, **9** : 221-229.
44. Viard I. et al.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Sci.*, October 1998, **282** : 490-493.
45. Scott D. W.: Immunologic skin disorders in the dog and cat. *NAVC symposium on practical immunology*, november 1978, **8** (4) : 641-664.
46. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R. S. et al.: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.*, January 1993, **129** : 92- 96.
47. DeBoer D. J.: Cutaneous Adverse Drug Reactions. *NAVC clinician's brief*, august 2005 : 7-13.
48. Yager J. A., Wilcock B. P.: Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat: dermatopathology and skin tumors. London: Wolfe Mosby Year Book, 1994, **175** : 92-93.
49. Ramsey I. K.: What is your diagnosis? *JSAP*, November 1996, **37** (11) : 557-558.
50. Guaguere E., Degorce-Rubiales F.: p-51 Drug-induced erythema multiforme or drug-induced pemphigus foliaceus: a case report. *Vet. Dermatol.*, August 2004, **15** (s1) : p 57.
51. Trotman T.K., Philips H. et al.: Treatment of severe adverse cutaneous drug reactions with human intravenous immunoglobulin in two dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, 2006, **42** : 312-320.

52. Harvey R. G., Mckeever P. J.: A colour handbook of skin diseases of the dog and cat. London: Manson publishing, 1998 : 240 p.
53. Angarano D. W. : Erosive and Ulcerative Skin Disease.
Veterin. clin. North Am. : Small Anim. Pract., July 1995, **25** (4) : 871-885.
54. Prélaud P., Mialot M., Kupfer B.: Accident cutané médicamenteux évoquant un pemphigus foliacé chez un chat. *Point vét.*, juin - juillet 1991, **23** (137) : 97-102.
55. Campbell K. L.: Immune- Mediated Drug Reactions. *Sem. vet. med. Surg. (Small Anim.)*, November 1991, **6** (4) : 273-277.
56. Affolter V. K., Von Tscharnner C.: Cutaneous Drug Reactions: a retrospective study of histopathological changes and their correlation with the clinical disease. *Vet. Dermatol.*, 1992, **3** (4/5) : 157-163.
57. Lewis D. T.: Life-Threatening Dermatoses in Dogs. *Compend.*, March 1998, **2** (3): 271-283.
58. Messinger L. M.: Therapy for feline dermatoses. *Veterin. clin. North Am. (Small Anim. Pract.)*, July 1995, **25** (4) : 981-1005.
59. Scott-Moncrieff J. C. R., Reagan W. J.: Human Intravenous Immunoglobulin Therapy. *Sem. vet. med. surg. (Small Anim.)*, August 1997, **12** (3) : 178-185.
60. Rendu R.: Sur un syndrome caractérisé par l'inflammation simultanée de toutes les muqueuses externes (conjonctivale, nasale, linguale, bucco-pharyngée, anale et balano-prépucciale) coexistant avec une éruption varicelliforme puis purpurique des quatre membres. *J. Prat.*, 1916, **30** : p351.
61. Stevens A. M., Johnson FC.: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia : report of two cases in children. *AJDC*, 1922, **24** : 526- 533.
62. Lyell A.: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling sealing of the skin. *Br. J. Dermatol.*, 1956, **68** : 355-361.

63. Roujeau J. C.: Erythème polymorphe. In : Dubertret L. et al.: Thérapeutique dermatologique. Paris : Flammarion médecine - sciences, 2001 : 248-250.
64. Rotunda A. et al.: Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm. Venereol.*, 2003, **83** : 1-9.
65. Karakaya G. et al.: Erythema multiforme: As a complication of allergen-specific immunotherapy. *Allergol. Immunopathol.*, 2001, **29** : 276-8.
66. Revuz J.: Syndrome de Lyell. In : Saurat J-H., Grosshans E., Laugier P. et al.: Précis de dermatologie et vénéréologie. Paris: Masson, 1986 : 200-202.
67. Ghislain P. D., Roujeau J. C.: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online Journal*, 2002, **8** (1) : 5, <http://dermatology.cdlib.org/>
68. Shin H. T., Wu Chang M.: Drug eruptions in children. *Curr. Probl. Pediatr.*, 2001, **31** : 207-234.
69. Breathnach S. M. et Hintner H. : Réactions cutanées médicamenteuses. Paris: Arnette, 1993 : 393 p.
70. Assaya C. : L'érythème polymorphe chez l'homme et le chien. Thèse de doctorat vétérinaire : Maisons-Alfort, ENVA: 1994, 87, 139 p.
71. Auquier-Dunant A. et al.: Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.*, 2002, **138** : 1019-1024.
72. Wolkenstein P. et al.: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lanc.*, 1998, **352** (9140) : 1586-9.

Toulouse, 2008

NOM : GIRON

PRENOM : Sabrina

TITRE : L'érythème polymorphe chez le chien et le chat : données bibliographiques récentes.

RESUME :

L'érythème polymorphe, dermatose rare, s'inscrit dans un complexe de maladies à médiation immune. Cette dermatose résulte d'une réaction d'hypersensibilité à divers allergènes (agents infectieux, médicaments, aliment...). La liste des allergènes est incomplète et le mécanisme pathogénique n'est pas totalement élucidé. Cette dermatose se caractérise dans les formes mineures par des lésions vésiculo-papuleuses subites et auto-limitantes. Plusieurs traitements ont été proposés mais aucun ne reste sans danger. L'érythème polymorphe est aussi connu chez l'homme, chez qui il est bien documenté. Plusieurs points communs frappent l'affection des carnivores domestiques et l'affection humaine.

MOTS CLES : érythème polymorphe, réaction médicamenteuse, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, dermatose à médiation immune, maladie bulleuse, chien et chat.

ENGLISH TITLE : Canine and feline erythema multiforme: new bibliographical data.

ABSTRACT:

Erythema multiforme, an uncommon disease, is part of immune-mediated diseases. Although pathogenesis of erythema multiforme is not fully understood, it's hypothesized that this disease represents a hypersensitivity reaction against various antigens including drugs, viruses, food... This disease is characterized by acute self-limiting eruption like targets. Many treatments have been used but none of them has been relatively rewarding in all species. Erythema multiforme in dogs and cats shares lots of characteristics with the human disease, which is more reviewed.

KEY WORDS: erythema multiforme, toxic epidermic necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, immune-mediated dermatosis, bullous disease, dogs and cats.