



HAL
open science

Traitement de l'érythème polymorphe : revue systématique

Tullia de Risi-Pugliese

► **To cite this version:**

Tullia de Risi-Pugliese. Traitement de l'érythème polymorphe : revue systématique. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-03149550

HAL Id: dumas-03149550

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03149550>

Submitted on 23 Feb 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0
International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2017

N° 258

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE
Spécialité Dermatologie et Vénérologie

Traitement de l'érythème polymorphe : revue systématique

Présentée et soutenue publiquement
le 19 octobre 2017

Par

Tullia de RISI-PUGLIESE

Née le 17 mars 1989 à Neuilly-sur-Seine (92)

Dirigée par Mme Le Docteur Laurence Le Cleach, MCU-PH

Jury :

Mme Le Professeur Annick Barbaud, PU-PH Présidente

Mme Le Docteur Émilie Sbidian, MCU-PH

Mme le Docteur Angèle Soria, MCU-PH

Mme le Docteur Saskia Oro, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

1 Remerciements

A Madame le Professeur Annick Barbaud, présidente du jury, pour avoir accepté de présider ce jury, pour ce merveilleux accueil dans votre service, et pour tous les projets à venir.

A Madame le Docteur Laurence Le Cleach, directrice de thèse, pour m'avoir si bien encadrée, avec patience, gentillesse, et beaucoup de pédagogie.

A Madame le Docteur Emilie Sbidian, pour m'avoir également encadrée et conseillée au cours de l'écriture de la thèse.

A Madame le Docteur Saskia Oro, pour avoir toujours été extrêmement disponible, et une excellente enseignante de la dermatologie aux internes.

A Madame le Docteur Angèle Soria, pour avoir accepté de faire partie du jury et surtout pour l'accueil dans le service, le soutien et tout l'enseignement.

A Mesdames Bernadette Brizion, Gaëlle Fanelli et Sylvie Dorison, pour m'avoir aidé dans la recherche documentaire et dans l'obtention des articles.

A Tairan Wang et Lauriane Devoize pour leur aide précieuse en traduction,

A mes futurs co-chefs, Aurore, François et Jean-Benoît,

A mes co-internes actuels et passés, pour tous les bons moments partagés,

A mes parents qui m'ont toujours soutenue, encouragée et donné tant d'amour,

A mes frères, quelle fierté,

A Charlotte, ma chouy chouy, loin des yeux toujours très près du cœur, amie absolument indispensable à ma vie,

A Valentine, mon amie d'enfance, ma p., la quatrième sœur, un homme le temps d'un instant,

A tous mes amis qui me sont si chers et que je ne peux tous citer,

A Thomas, mon bonheur.

Table des matières

1	REMERCIEMENTS	2
2	INTRODUCTION	5
2.1	EPIDEMIOLOGIE	6
2.2	PHYSIOPATHOLOGIE	6
2.3	PRESENTATION CLINIQUE	7
2.3.1	PRODROMES	7
2.3.2	LESIONS CUTANEEES	7
2.3.3	LESIONS MUQUEUSES	9
2.3.4	MANIFESTATIONS SYSTEMIQUES	10
2.3.5	FORMES GRAVES D'EP	10
2.3.6	HISTOLOGIE	10
2.3.7	BIOLOGIE	11
2.3.8	EVOLUTION DE L'EP	11
2.4	ETIOLOGIES	12
2.4.1	INFECTION	12
2.4.2	CAUSE MEDICAMENTEUSE CONTROVERSEE	12
2.4.3	AUTRES CAUSES	13
2.5	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	13
3	TRAITEMENT DE L'ERYTHEME POLYMORPHE : REVUE SYSTEMATIQUE	15
3.1	METHODES	15
3.1.1	PROTOCOLE PREDEFINI	15
3.1.2	CRITERES D'INCLUSION ET CRITERES D'EXCLUSION DES ETUDES	15
3.1.3	CRITERES DE JUGEMENT	16
3.1.4	METHODE DE RECHERCHE POUR L'IDENTIFICATION DES ETUDES	16
3.1.5	RECUEIL ET ANALYSE DE DONNEES	18
3.2	RESULTATS	20
3.2.1	RESULTATS DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	20
3.2.2	DESCRIPTION DES ETUDES INCLUSES	23
3.3	DISCUSSION	45
3.4	CONCLUSION	50
4	BIBLIOGRAPHIE	51
5	ANNEXES	57
5.1	ANNEXE 1 : STRATEGIES DE RECHERCHE	57
5.1.1	STRATEGIE DE RECHERCHE SUR MEDLINE	57
5.1.2	STRATEGIE DE RECHERCHE SUR CENTRAL	58
5.1.3	STRATEGIE DE RECHERCHE SUR EMBASE	58
5.1.4	STRATEGIE DE RECHERCHE SUR LILACS	58
5.2	ANNEXE 2: QUESTIONS POSEES AUX AUTEURS	59

5.3 ANNEXE 3: ETUDES EXCLUES ET MOTIFS D'EXCLUSION (N=36)	61
5.4 ANNEXE 4: « CHECK-LIST » POUR L'EVALUATION DE LA QUALITE DES SERIES DE CAS	64

2 Introduction

L'érythème polymorphe (EP) a été décrit en 1866 par *Von Hebra* (1). Il se caractérise dans sa forme typique par une éruption cutanée d'éléments en cocarde associée à une atteinte muqueuse érosive. Chez un quart des patients les éruptions deviennent récurrentes voire subintrantes (2). L'EP doit être distingué du syndrome de Stevens-Johnson (SJS). Ces deux entités encore souvent confondues dans la littérature ont été bien caractérisées et séparées cliniquement et étiologiquement dans les années 90. L'EP est lié dans la grande majorité des cas à une cause infectieuse, le plus souvent herpétique alors que le SJS est une toxidermie liée quasi exclusivement à une cause médicamenteuse (2).

Le traitement de l'EP n'est pas codifié. Dans l'EP aigu, il a pour objectif de réduire la durée de l'épisode et de contrôler l'extension des lésions, afin de diminuer le risque de complications et de séquelles. Dans l'EP chronique, le traitement peut être administré au long cours afin d'empêcher la survenue de nouvelles poussées ou de diminuer leur fréquence et leur sévérité, ou au coup par coup dès l'apparition des premiers signes d'une récurrence d'EP pour en réduire la durée et la sévérité. Il peut faire appel à une antibiothérapie dans les formes aiguës liées à une infection à *Mycoplasma pneumoniae*, à un traitement antiviral dans les formes chroniques liées à des récurrences herpétiques, ou encore à des immunosuppresseurs ou immunomodulateurs. La corticothérapie générale est parfois utilisée en phase aiguë des poussées d'EP mais son intérêt est controversé. La prise en charge de l'EP chronique résistant aux antiviraux et celle de l'EP aigu restent mal définies. Le problème de la corticodépendance est récurrent dans les cas rapportés d'EP chronique.

Nous avons réalisé une revue systématique afin d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements de l'EP aigu et chronique de l'adulte, et leur niveau de preuve.

2.1 Epidémiologie

L'EP est une maladie rare, avec une incidence estimée à 0,8 à 6 cas par million d'habitants par an (3), avec une légère prédominance féminine (2,4). Il se déclare le plus souvent chez l'adulte jeune, entre 20 et 40 ans, mais les enfants et adolescents peuvent également être atteints.

2.2 Physiopathologie

La physiopathologie de l'EP est encore mal connue.

L'EP est lié à une réaction immune, mettant en jeu avant tout l'immunité cellulaire. L'étude immunohistochimique des biopsies cutanées d'EP a montré que l'infiltrat dermique et épidermique est constitué de lymphocytes CD4+ et de cellules T régulatrices, ainsi que de lymphocytes T CD8+ de façon plus éparse (5).

Dans le cas des EP post herpétique, l'hypothèse d'une réaction de l'immunité cellulaire dirigée contre les cellules contenant le gène de l'herpès (HSV) ADN polymérase été évoquée (6). L'étude de biopsies cutanées d'EP post herpétique a mis en évidence des fragments d'ADN de l'HSV par PCR (7–9). L'expression de fragments d'ADN viral par les kératinocytes, y compris l'ADN polymérase de l'HSV, entraînerait une activation des lymphocytes T CD4+ *helper* I (Th1) spécifiques puis l'expression de cytokines telles que l'interferon-g (IFN-g) et une amplification de la réponse inflammatoire non spécifique par les cellules T autoréactives. Ces phénomènes contribueraient aux lésions d'EP (6,10,11).

Le rôle de l'immunité humorale est discuté. Il n'a pas été identifié à ce jour d'anticorps spécifique dans l'EP. Une étude sur 10 patients a retrouvé des anticorps anti-desmoplakine dans 7 cas (12), non retrouvés dans une autre étude récente sur 54 patients (13). Dans cette dernière étude, il n'était retrouvé de réactivité des sérums de patients ayant un EP contre aucune protéine desmosomale. Les résultats n'étaient pas en faveur d'une réponse auto-immune médiée par les lymphocytes B, ni de la présence d'anticorps pathogènes. La présence d'anticorps anti-peau chez certains patients pourrait résulter d'un phénomène

d' «*epitope spreading* », à savoir une auto-immunisation secondaire à l'exposition d'antigènes du fait des érosions cutanéomuqueuses d'EP.

Une prédisposition génétique a été évoquée; une étude montrant que 66% des 35 patients ayant un EP étaient porteur l'HLA-DQB1*0301 *versus* 31% des 80 témoins (14,15).

Dans le cas de l'EP lié à une infection à *Mycoplasma pneumoniae*, une réaction immune avec mise en jeu de complexes immuns circulants (16) et un mécanisme pathogène direct (17) ont été évoqués.

2.3 Présentation clinique

2.3.1 Prodromes

Des prodromes peuvent précéder l'éruption cutanée, à type de malaise, fatigue fièvre, céphalée, toux, rhinorrhée. Dans certains cas, ces symptômes peuvent être liés à l'infection précédant et déclenchant l'EP (2).

2.3.2 Lésions cutanées

Le terme d'EP initialement employé par *Von Hebra* en 1866, désignait le caractère évolutif des lésions, pouvant passer d'une petite papule érythémateuse, à une lésion typique en cocarde. Aussi, l'éruption peut associer plusieurs lésions élémentaires différentes.

Les lésions initiales sont des macules érythémateuses évoluant rapidement vers des papules, érythémateuses et oedémateuses. Ces papules s'étendent de façon centrifuge, avec l'apparition 3 anneaux concentriques formant un aspect de cocarde (1,2).

La cocarde typique est définie par :

- Une lésion papuleuse arrondie bien délimitée,

- composée d'au moins 3 cercles concentriques : un anneau rouge sombre périphérique, un anneau intermédiaire plus clair, palpable, et un centre rouge sombre, parfois purpurique, bulleux ou nécrotique.



Figure 1. Lésion en cocarde, composées de 3 anneaux concentriques.

Des lésions papuleuses érythémateuses ou des pseudo-cocards moins typiques peuvent être associées.

Les pseudo-cocards sont définies par (18):

- Une lésion arrondie
- Composée de seulement deux cercles concentriques
- Et /ou une bordure floue

Elles peuvent être infiltrées (palpables) ou planes (non palpables à l'exception d'une bulle centrale).

Les lésions d'EP sont symétriques, à prédominance acrale, touchant préférentiellement le dos des mains, des pieds, les faces d'extension des membres. L'atteinte des paumes et des plantes n'est pas rare, et la tête et le tronc sont habituellement préservés (2). La survenue préférentielle des lésions sur des zones traumatisées ou photo-exposées a fait évoquer un phénomène de Koebner et une photo-aggravation (19,20). La surface corporelle atteinte est le plus souvent inférieure à 10% (6).

2.3.3 Lésions muqueuses

L'EP mineur et l'EP majeur correspondent à l'EP sans atteinte muqueuse ou avec atteinte muqueuse modérée, et avec atteinte muqueuse sévère respectivement. Celle-ci est présente dans 25 à 60% des cas (2) avec des lésions érythémateuses, érosives, polymorphes.

La muqueuse buccale est la plus fréquemment touchée (30-70% des patients) (21–24), avec une atteinte possible de la muqueuse endobuccale, des lèvres, de la gencive et du vermillon. Elle est caractérisée par l'apparition d'abord d'un érythème, puis d'un œdème, évoluant vers des érosions superficielles avec la formation de pseudomembranes (2). Des croûtes hémorragiques et des cocardes des lèvres ont été décrites (25).



Figure 2.2a) Erosions des lèvres et du palais. **2b)** Erosions et croûtes des lèvres et des narines. **2c)** Erosions de la langue et des lèvres.

La muqueuse génitale (érythème et érosions) est atteinte chez 21 à 35% des malades (21,22,26).

L'atteinte ophtalmologique (érythème + /- brides conjonctivales) survient chez 9 à 17% des malades (21,23,27).

L'atteinte digestive est très rare, avec une possible oesophagite et un risque de sténose oesophagienne(24).

Dans certains cas, l'EP se manifeste par une atteinte muqueuse isolée, définissant l'EP muqueux. Il s'agit alors d'un diagnostic d'élimination, après avoir exclu une dermatose bulleuse auto-immune, une aphtose, une maladie de Behçet, un lupus.

2.3.4 Manifestations systémiques

L'EP ne s'accompagne habituellement pas de manifestations systémiques.

2.3.5 Formes graves d'EP

Des formes graves d'EP existent. Dans une étude rétrospective sur 140 patients, les formes graves d'EP concernaient 24,3% des patients (29) (données non publiées issues de la thèse de médecine de *M. Tourte*). L'EP grave était significativement associé à l'étiologie *Mycoplasma pneumoniae* et à la première poussée d'EP. L'extension des lésions était alors plus importante et l'atteinte muqueuse plus étendue et plus grave (oesophagite, atteinte pulmonaire, bride uro-génitale, nécessité de pose de sonde nasogastrique ou urinaire, kératite ponctuée superficielle, brides conjonctivales, atteinte ORL étendue).

2.3.6 Histologie

Le diagnostic d'EP est clinique.

La biopsie cutanée retrouve un œdème épidermique intercellulaire (spongieuse), une nécrose kératinocytaire, un possible infiltrat lymphohistiocytaire lichénoïde à la jonction dermo-épidermique. La dégénérescence vacuolaire étendue de la basale peut entraîner la formation de vésicules. Dans le derme, elle retrouve un infiltrat inflammatoire lymphocytaire périvasculaire, et un œdème dermique superficiel. Une atteinte cytolytique avec la formation de corps apoptotiques étagés et confluent est possible, généralement moins importante que dans le SJS/Nécrolyse épidermique toxique (NET) (30). Une histologie similaire est retrouvée sur les lésions muqueuses.

L'histologie peut aider à distinguer l'EP du SJS/NET, cependant, l'image histologique observée dépend de l'âge des lésions. Une dermite d'interface peut être observée dans des lésions débutantes de NET, et une nécrose kératinocytaire sur toute l'épaisseur de l'épiderme peut être observée sur des biopsies d'EP bulleux (18,31).

L'immunofluorescence directe est négative. Parfois, des dépôts de C3 et d'immunoglobulines M (IgM) périvasculaires ou à la jonction dermo-épidermique sont vus, aspécifiques.

L'histologie ne semble pas orienter le diagnostic étiologique de l'EP. Notamment, il n'y a pas d'effet cytopathogène viral dans les formes liées à l'HSV. Des fragments d'ADN viral peuvent être identifiés par PCR (7,8).

2.3.7 Biologie

La biologie a surtout un intérêt étiologique pour la recherche de *Mycoplasma pneumoniae* par sérologie (IgG, IgM) et PCR sur écouvillon nasopharyngé. La PCR HSV ou culture par écouvillon ou biopsie des lésions est généralement négative. La sérologie HSV a un intérêt uniquement si elle est négative pour exclure un EP lié à l'HSV.

2.3.8 Evolution de l'EP

Pour l'EP mineur, les lésions apparaissent habituellement sur 3 à 5 jours, parfois 2 semaines. Une cicatrisation est obtenue en 2 à 3 semaines, avec des récurrences possibles.

Pour l'EP majeur, la cicatrisation est plus longue, mais habituellement inférieure à 6 semaines (2).

Les récurrences d'EP sont fréquentes; elles concernent environ 30% des patients (2). On parle d'EP chronique lorsqu'il y a plus de 2 à 3 épisodes par an.

Dans les formes chroniques, on distingue l'EP récurrent évoluant par poussées espacées de périodes de rémission (>15jours), et l'EP subintrait avec des lésions quasi permanentes d'EP (ou intervalles de rémission < 15 jours).

2.4 Etiologies

Dans 16 à 67% des cas, aucune cause n'est retrouvée (22,29,32,33).

2.4.1 Infection

L'infection est la cause la plus fréquente d'EP, retrouvée chez 30 à 90% des malades selon les séries (2,4,21,22,32,33).

La majorité des formes récurrentes est suspectée être liée à l'HSV (25% à 70% des malades selon les séries), compte tenu du caractère récurrent des poussées d'HSV (21,22,26,34).

L'HSV 1 est plus souvent impliqué que l'HSV 2. Le délai moyen entre la récurrence herpétique et la survenue de l'EP est de 10 jours (2,26). Cependant, le lien formel entre la récurrence herpétique et l'EP ne peut être démontré. L'absence de récurrence herpétique clinique n'élimine pas complètement le lien avec l'HSV dans la mesure où une excrétion virale asymptomatique est possible. Dans cette situation une sérologie HSV négative est un argument en faveur de l'absence de lien entre l'EP et une récurrence herpétique.

Une infection récente à *Mycoplasma pneumoniae* peut être retrouvée notamment dans les formes aiguës d'EP et surtout chez l'enfant (35,36).

D'autres causes infectieuses ont été sporadiquement rapportées dans des cas isolés: EBV, CMV, parapoxivirus, *Chlamydia pneumoniae* etc. (37–40).

2.4.2 Cause médicamenteuse controversée

Bastuji-Garin et al ont proposé une classification distinguant l'EP sévère et le SJS en 1993, avec des lésions en cocardes ou pseudo-cocardes papuleuses à prédominance acrale, typiques de l'EP, différentes des pseudo-cocardes planes et macules purpuriques du tronc ou diffuses du SJS.

Dans une étude rétrospective sur 76 patients ayant un EP (n=28), un SJS (n=33), ou inclassés entre EP et SJS (n=15), une association significative était retrouvée entre la classification clinique (EP *versus* SJS) et l'étiologie: l'EP était lié à l'HSV dans 17/28 cas ou à d'autres causes (8/28), et était rarement lié à un médicament (3/28). A l'inverse, le SJS était dans la majorité des cas lié à un médicament (28/33) et jamais à l'HSV. Le phénotype EP, tel que défini plus haut, indiquait une étiologie herpétique avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 81%. Le phénotype SJS indiquait une cause médicamenteuse avec une sensibilité de 70% et une spécificité de 86% (41).

Une revue des cas d'EP dits induits par un médicament publiés de 2010 à 2016 a conclu que seuls 6 sur les 37 cas rapportés répondaient aux critères d'EP selon Bastuji-Garin (18,42). La cause médicamenteuse était suspectée uniquement sur la chronologie. Le lien de causalité n'était jamais soutenu par des tests *in vivo* ou *in vitro*.

Une étude cas témoins, internationale, prospective, sur 552 patients a montré des différences épidémiologiques, étiologiques et cliniques significatives entre l'EP majeur et le SJS/NET. L'EP survenait chez des hommes plus jeunes, avec une tendance à la récurrence plus fréquente, sans fièvre. L'atteinte muqueuse était moindre. L'EP était moins associé aux connectivites, à l'infection par le VIH et au cancer (43).

2.4.3 Autres causes

Quelques cas d'EP liés aux menstruations chez les femmes ont été rapportés (21,44–47).

2.5 Diagnostics différentiels

- SJS/NET: En 1993, la classification proposée par Bastuji-Garin et al distinguait l'EP sévère bulleux, le SJS, et la NET (syndrome de Lyell) :
 - EP sévère bulleux: décollement épidermique < 10% de la surface corporelle avec des cocardes typiques ou pseudo-cocardes papuleuses.

- SJS: décollement épidermique <10% avec des macules érythémateuses ou purpuriques diffuses, ou pseudo-cocardes maculeuses.
- Syndrome de chevauchement SJS/NET: décollement épidermique de 10-30% de la surface corporelle avec des macules érythémateuses ou purpuriques diffuses, ou pseudo-cocardes maculeuses.
- NET avec macules: décollement épidermique > 30% de la surface corporelle avec des macules érythémateuses ou purpuriques diffuses, ou pseudo-cocardes maculeuses.
- NET sans macules: décollement épidermique >10% avec décollement étendu en linge mouillé de la surface corporelle sans macules érythémateuses ou purpuriques, ni cocardes.

Les autres diagnostics différentiels à évoquer sont :

- L'érythème pigmenté fixe;
- Une dermatose bulleuse auto-immune : pemphigoïde bulleuse, pemphigoïde cicatricielle, EBA, pemphigus...
- Le syndrome de Sweet;
- Le syndrome de Rowell;
- La lucite polymorphe;
- Pour l'EP muqueux : l'aphtose, la maladie de Behçet.

3 Traitement de l'érythème polymorphe : revue systématique

3.1 Méthodes

3.1.1 Protocole prédéfini

Le protocole de cette revue systématique a été préalablement publié sur le site <http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO> le 19 décembre 2016, avec l'intitulé « Interventions for Erythema Multiforme : Systematic Review » et le numéro d'enregistrement CRD42016053175.

3.1.2 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des études

3.1.2.1 Types d'études incluses

Nous avons inclus des essais contrôlés randomisés (ECR) et des études observationnelles (études de cohorte, études cas-témoin, études transversales). A défaut, nous avons également inclus dans une deuxième partie de cette revue, les séries de 10 cas ou plus.

Il n'y avait pas de restriction de langue, de date, ou de type de données (publiées ou non publiées) lors de la sélection des études.

3.1.2.2 Types de patients

Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans, et avoir un EP aigu ou chronique, selon la définition de *Von Hebra* en 1866 (1), précisée ensuite par Bastuji-Garin, Assier et Roujeau en 1993 et 1995 (18,41), à savoir :

- une éruption aiguë ou poussée aiguë d'EP chronique,

- avec des lésions typiques en cocarde ou des pseudococardes papuleuses
- de distribution acrale (extrémités ou visage),
- avec ou sans atteinte muqueuse.

Nous avons exclu les études portant sur des patients ayant un EP muqueux sans atteinte cutanée associée du fait de l'absence de critères diagnostiques clairs de l'EP muqueux, ainsi que celles ne décrivant pas suffisamment la clinique pour limiter le risque d'inclure des études portant sur des SJS.

3.1.2.3 Types de traitements

Nous avons inclus les études portant sur tout type de traitement, systémique, topique, y compris les thérapeutiques complémentaires et alternatives.

3.1.3 Critères de jugement

- Les critères de jugements principaux définis pour la revue systématique étaient :
 - pour l'EP aigu : durée de cicatrisation
 - pour l'EP chronique : nombre de poussées et durée de cicatrisation.
- Les critères de jugements secondaires étaient :
 - le nombre d'arrêts de traitement pour effet indésirable,
 - la qualité de vie évaluée sur une échelle de 0 à 1 ou équivalent.

3.1.4 Méthode de recherche pour l'identification des études

L'objectif était d'identifier tous les ECR et toutes les études observationnelles, puis à défaut toutes les séries de 10 cas ou plus, quelque soit la langue et le statut de publication (publié, non publié, sous presse, en cours).

3.1.4.1 Recherche électronique

Nous avons fait une recherche électronique exhaustive à partir de cinq bases de données, jusqu'au 10 janvier 2017 :

- MEDLINE, selon l'équation de recherche précisée dans l'annexe 1.1 ;
- The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 2017, dans *The Cochrane Library*, selon l'équation de recherche précisée dans l'annexe 1.2 ;
- EMBASE, selon l'équation de recherche précisée dans l'annexe 1.3 ;
- LILACS (Latin American and Caribbean Health Science Information database), selon l'équation de recherche précisée dans l'annexe 1.4.

Nous avons cherché dans les registres d'essais suivants, avec le mot clé « erythema multiforme »

- The US National Institutes of Health Ongoing Trials Register (www.clinicaltrials.gov);
- The World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform (www.who.int/trialsearch);
- The EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu/).

3.1.4.2 Exploitation d'autres sources

3.1.4.2.1 Analyses des références et revues :

Nous avons analysé les références des études analysées, des études incluses et des revues publiées pour identifier d'autres études pertinentes éventuelles.

3.1.4.2.2 Données non publiées

Nous avons recherché des résumés présentés lors des congrès suivants, entre janvier 2010 et octobre 2016 :

- The American Academy of Dermatology (AAD);
- The Society for Investigative Dermatology (SID);
- The European Academy of Dermatology and Venereology (EADV).

3.1.4.3 Effets indésirables

Nous n'avons pas fait de recherche séparée pour les effets indésirables. Cependant, nous avons analysé les données sur les effets indésirables au sein des études incluses.

3.1.5 Recueil et analyse de données

3.1.5.1 Sélection des études

Deux auteurs (TDRP, LLC ou ES) ont examiné tous les titres et résumés indépendamment afin d'éliminer les études non pertinentes. Les articles retenus à l'issue de cette première sélection étaient analysés intégralement par deux auteurs (TDRP, LLC) indépendamment. Les discordances éventuelles étaient discutées entre les trois auteurs (TDRP, LLC, ES). Les articles exclus étaient listés ainsi que la raison principale d'exclusion.

3.1.5.2 Extraction et traitement de données

Deux auteurs (TDRP, LLC) ont extraits les données indépendamment, suivant une grille standardisée d'extraction de données. Un troisième auteur (ES) permettait de résoudre les discordances éventuelles entre les deux premiers. Lorsque cela était nécessaire, nous avons contacté les auteurs des études pour obtenir des informations complémentaires.

L'extraction de données portait sur les éléments suivants :

- *Design* de l'étude : type d'étude, caractère prospectif ou rétrospectif, méthode de comparaison et méthode de randomisation pour les ECR.
- Cadre: localisation (hôpital, caractéristiques du centre), dates, y compris la période de recrutement et de suivi.
- Caractéristiques des patients : critères d'inclusion et d'exclusion, nombre de patients, moyenne d'âge, comorbidités, sexe, type d'EP (aigu, chronique, nombre de récurrences annuelles, étiologie, atteinte muqueuse, sévérité).
- Traitements entrepris : type, modalités, durée.

- Résultats des critères de jugement d'intérêt : efficacité du traitement étudié, durée des poussées d'EP, nombre de poussées d'EP, effets indésirables, nombre d'arrêt pour effet indésirable, qualité de vie.

3.1.5.3 Evaluation du risque de biais des études incluses

Pour les ECR, nous avons utilisé la Cochrane « Risk of bias tool » pour évaluer le risque de biais (48). Nous avons utilisé les 6 paramètres suivants : séquence de génération de la randomisation et secret de l'allocation, aveugle des participants et soignants, aveugle des évaluateurs, rapport des données manquantes, rapport des critères de jugement. Deux auteurs (TDRP, LLC) ont évalué indépendamment pour chaque paramètre le risque de biais : faible, pas clair ou élevé. Un troisième auteur (ES) permettait de résoudre les discordances éventuelles entre les deux premiers.

Nous avons évalué la qualité des séries de cas et des cas cliniques selon les paramètres suivants (49): définition des critères diagnostiques, des critères d'inclusion et d'exclusion, des critères de jugement, pertinence et qualité des critères de jugement, inclusion des patients consécutifs, recueil du consentement des patients, rapport de l'histoire naturelle de la maladie, description des modalités du traitement, évaluation des effets indésirables, fondement des conclusions des auteurs (Annexe 4).

3.1.5.4 Evaluation de l'effet du traitement

Nous avons classé et analysé les études selon le type de traitement et le type de critère de jugement d'intérêt. Pour les critères de jugements dichotomiques nous avons utilisé l'odds ratio (OR) avec un intervalle de confiance de 95% pour mesurer l'effet du traitement (Logiciel review manager 5).

3.1.5.5 Gestion des données manquantes

Lorsque cela était nécessaire, nous avons contacté les auteurs par courrier électronique pour obtenir les données manquantes, notamment les critères d'inclusion des patients et des précisions méthodologiques si cela manquait dans l'article. Pour l'analyse principale, nous avons présumé que pour tout patient pour lequel la donnée était manquante, le résultat était négatif.

3.1.5.6 Evaluation de l'hétérogénéité, synthèse et analyse des données

Un seul essai ayant été inclus aucune méta-analyse n'a pu être réalisée (cf Résultats).

L'évaluation de l'hétérogénéité par l'inspection visuelle des « forest plot » et par le calcul de I^2 , l'analyse en sous groupes des patients similaires d'ECR différents et l'analyse de la sensibilité excluant les études à risque de biais « élevé » qui étaient prévues n'ont donc pas pu être réalisées (Section 9.5.2 de la *Cochrane Handbook for Systematic Review of Interventions*) (48).

De même, compte tenu du nombre d'essai inclus, il n'a pas pu être réalisé d'évaluation du risque de biais de publication.

3.2 Résultats

3.2.1 Résultats de la recherche bibliographique

3.2.1.1 ECR, études observationnelles et séries de 10 cas ou plus

A l'issue de la recherche électronique sur les cinq bases de données, 1467 références ont été identifiées. La recherche dans les trois registres d'essai n'a permis d'identifier aucune référence. Deux références supplémentaires ont été retrouvées via les résumés de congrès.

Après exclusion des doublons, 1284 références étaient identifiées à l'issue la recherche sur les cinq bases de données et les résumés de congrès. Mille deux cent trente huit références ont été exclues sur titre ou résumé, le texte intégral n'était pas disponible pour 2 références, et 44 articles ont été analysés intégralement. Au total, nous avons inclus 1 ECR et 6 séries de cas correspondant à 7 références. Une étude a été classée en attente de classification. Le processus de sélection des études est détaillé dans le diagramme de flux (figure 3).

Dans 7 cas, les informations fournies dans les articles n'étaient pas suffisantes pour déterminer si ces études répondaient à nos critères d'inclusion. Pour 6 études (50–54) nous avons pu contacter l'auteur correspondant (Dr. Lozada-Nur) (Annexe 2). Un article sur les 6 était inclus (Lozada 1992). Pour 1 étude les critères diagnostiques d'EP n'étaient pas mentionnés dans le texte. Comme nous n'avons pas pu contacter l'auteur l'étude était classée en attente de classification (55).

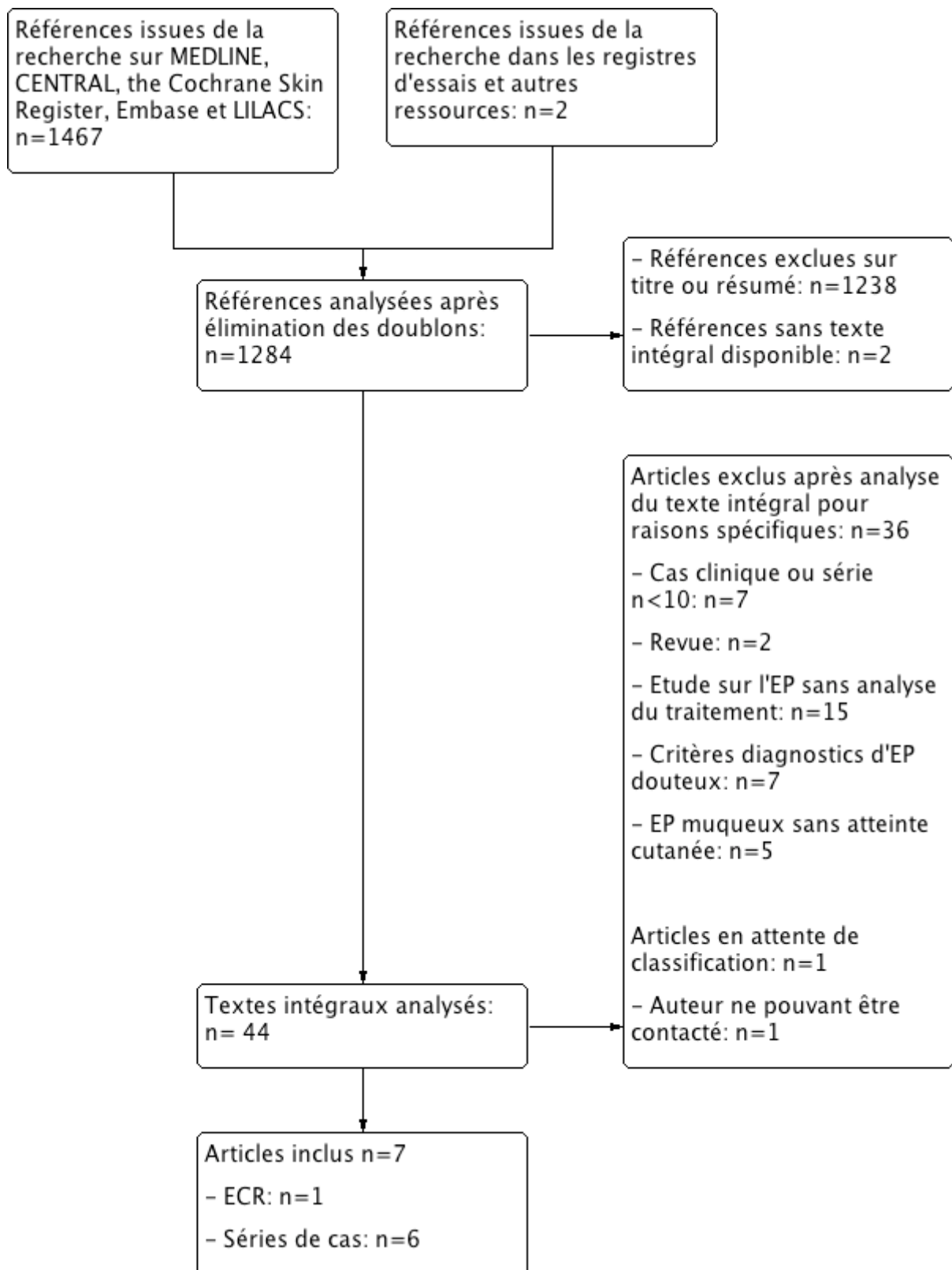


Figure 3. Diagramme de flux : ECR, études observationnelles ou séries de cas (n ≥ 10)

3.2.1.2 Etudes incluses

Les caractéristiques des études incluses sont détaillées dans les tableaux 1, 6-11 et résumées ci-dessous.

3.2.1.3 Etudes exclues

Le nombre d'études exclues et le motif d'exclusion pour chacune sont indiqués dans le diagramme de flux (figure 3). La référence de chaque étude exclue est détaillée dans l'annexe 3. Sept études étaient exclues du fait d'un diagnostic d'EP douteux, avec des critères diagnostiques d'EP non satisfaisants (56–58) y compris dans 4 cas, des données cliniques faisant suspecter des cas de SJS (59–62).

3.2.1.4 Etudes en attente de classification

Une étude est en attente de classification car les critères diagnostiques d'EP n'étaient pas précisés dans l'article et nous n'avons pas pu contacter l'auteur (55).

3.2.2 Description des études incluses

3.2.2.1 Essai contrôlé randomisé

Aciclovir en traitement continu *versus* placebo dans l'EP chronique

Nous avons trouvé un ECR évaluant cette comparaison. La description de cet ECR (63) est détaillée dans le tableau 1.

Caractéristiques de l'essai et des patients inclus, risque de biais :

Il s'agissait d'un ECR monocentrique en double aveugle en bras parallèles comparant un traitement par aciclovir 400 mg 2 fois par jour au placebo pour une durée de 6 mois chez 13 femmes et 7 hommes âgés en moyenne de 41 ans (23 à 75 ans) et présentant un EP

récurrent. La durée d'évolution avant inclusion n'était pas rapportée. Le nombre moyen de poussées par an était de 6,2 vs 6,9 dans les groupes placebo et aciclovir respectivement. Chez 15 (6 groupe placebo, 9 groupe aciclovir) /20 participants l'EP était considéré comme lié à une infection à HSV sur la base d'un diagnostic clinique.

Le risque de biais global a été évalué comme modéré. La majorité des items a été évaluée comme « pas clair » en raison de la mauvaise qualité du rapport des données dans cet essai ancien (figure 5). Le détail de l'évaluation du risque de biais est précisé dans le tableau 2.

Effets des traitements:

- Critère de jugement principal:
 - Nombre de poussées: 7 patients sur 11 dans le groupe aciclovir n'ont présenté aucune récurrence d'EP, *versus* 0 patient sur 9 dans le groupe placebo : OR 95% IC 31.67 (1.46-685.30) (figure 4).

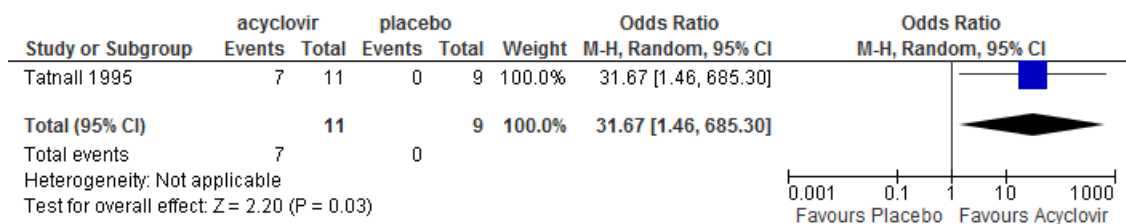


Figure 4. Nombre de patients en rémission complète sous aciclovir pendant les 6 mois de traitement et calcul de l'Odd Ratio (OR).

- Durée de cicatrisation des épisodes : non rapportée.
- Critères de jugement secondaires :
 - Nombre d'arrêts de traitement pour effets indésirables : aucun arrêt pour effet indésirable dans les deux groupes.
 - Qualité de vie évaluée sur une échelle de 0 à 1 ou équivalent : non rapportée.
- Les auteurs de l'essai ont rapporté les résultats pour les critères suivants :

- Nombre médian de poussées d'EP sur 6 mois : 3 (groupe placebo) vs 0 (groupe aciclovir), $p < 0,0005$.
- Nombre moyen de poussées d'EP sur 6 mois: 3,6 (groupe placebo) vs 0,5 (groupe aciclovir).
- Nombre médian de poussées d'HSV: 1 (groupe placebo) vs 0 (groupe aciclovir), $p = 0,04$.
- Nombre moyen de poussées d'HSV: 2,1 (groupe placebo) vs 0,6 (groupe aciclovir).

Tableau 1. Description de l'ECR inclus (Tatnall et al, 1995).

Article	Tatnall 1995
Type d'étude	Essai contrôlé randomisé
Période d'inclusion	Non précisée (NP)
Financement de l'essai	The Welcome Foundation Ltd (GlaxoSmithKline)
Définition de l'EP	EP récurrent: au moins 4 poussées par an de papules érythémateuses acrales évoluant vers des lésions en cocarde.
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Randomisation</u>: en 2 groupes → aciclovir vs placebo - <u>Traitement</u>: groupe aciclovir: aciclovir 400 mg x 2/ jour - <u>Suivi</u>: visite mensuelle assurée par un praticien en milieu hospitalier pendant 6 mois et carnet journalier tenu par le patient pour noter le nombre de poussées d'HSV, d'EP, et la durée des poussées. - <u>Critère de jugement principal</u>: NP
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - n= 20 - <u>Critères d'inclusion</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Adultes > 18 ans • Diagnostic d'EP récurrent - <u>Critères d'exclusion</u>: femmes enceintes ou n'ayant pas de contraception. - <u>Caractéristiques</u>: <ul style="list-style-type: none"> • Femmes n=13, Hommes n=7 • EP lié à l'HSV: groupe placebo (n=6), groupe aciclovir (n=9) • Nombre médian / moyen / (min-max) de poussées d'EP par an, avant traitement dans les 2 groupes: <ul style="list-style-type: none"> ➤ Placebo: 6,2 / 5 / (4-12) ➤ Aciclovir: 6,9 / 6 / (4-12)
Suivi	2 ans

Tableau 2. Risque de biais de l'ECR inclus (Tatnall et al, 1995).

Biais		Evaluation du risque de biais: Faible/ Pas clair /Elevé	Justification
Séquence de génération adéquate (biais de sélection)		Pas clair	Citation : « randomisé » Commentaire : aucune précision sur la méthode utilisée
Secret de l'allocation (biais de sélection)		Pas clair	Citation : 0 Commentaire : aucune précision sur la méthode utilisée pour garantir la dissimulation de l'allocation
Aveugle du personnel et des patients (biais de détection)	Personnel délivrant le traitement et assurant le suivi, et patients	Pas clair	Citation : « double aveugle » Commentaire : essai contrôlé contre placebo cependant aucune information sur la présentation du traitement et du placebo et sur la méthode d'allocation
Aveugle dans l'évaluation du critère de jugement (biais de détection)	Personnel évaluant le critère de jugement	Pas clair	Citation : « double aveugle » Commentaire : Auto-évaluation du critère de jugement par les patients sur un carnet et visite mensuelle hospitalière sans précision sur le personnel évaluant le critère de jugement
Données manquantes (biais d'attrition)	Nombre de patients inclus : 11 aciclovir, 9 placebo	Faible	Citation: « Un patient du groupe aciclovir était exclu de l'analyse car il n'avait reçu que 6 semaines de traitement avant l'exclusion »
	Nombre de perdus de vue 0		
	Durée et sévérité : 1 patient exclu du groupe aciclovir pour poussées sévères d'EP		Commentaire: Données manquantes non prises en compte dans l'analyse
	Nombre de patients analysés : 19		
	Méthode de gestion des données manquantes : Non		

	précisée		
Sélection des critères de jugement rapportés		Elevé	Citation: 0 Commentaire: Pas de protocole enregistré. Pas de critères de jugement primaire ou secondaire mentionnés par les auteurs.

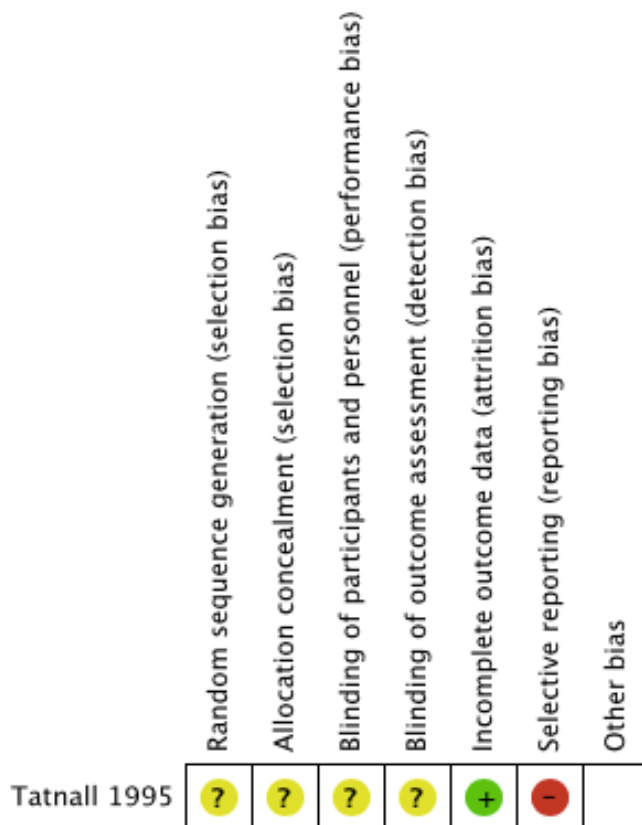


Figure 5. Graphique d'évaluation du risque de biais pour l'ECR inclus (*Tatnall et al, 1995*): risque global de biais modéré.

3.2.2.2 Etudes observationnelles et séries de 10 cas ou plus

Nous n'avons trouvé aucune cohorte ni étude cas témoin. Nous avons inclus 6 séries de 10 cas ou plus (21,22,32,33).

Une série étudiait l'efficacité du levamisole dans l'EP chronique (64). Une série étudiait le thalidomide dans le traitement de l'EP chronique (32). Une autre série s'intéressait à la dapsonne dans l'EP chronique (33). Deux séries rapportaient des cas d'EP traités par différents traitements (21,22). Une série étudiait la prednisolone à la phase aiguë d'une poussée d'EP (65). Nous rapportons les résultats des 6 séries classés par traitement étudié, puis le détail de chaque étude est précisé dans les tableaux 6-11.

3.2.2.2.1 . Antiviraux

Cent onze cas d'EP récurrents traités par un traitement antiviral suppressif ou épisodique étaient rapportés dans 2 séries rétrospectives, monocentriques rapportant l'efficacité de différents traitements (21,22). Elles incluaient au total 113 patients, 65 femmes et 48 hommes, d'âge moyen à l'inclusion non précisé. Les caractéristiques des patients (sexe, âge) n'étaient pas spécifiées pour les patients traités par antiviral mais données de façon globale. La description de ces 2 séries est détaillée dans les tableaux 6 et 7.

- Les 111 patients avaient un EP cutané +/- muqueux, sauf 5 patients de la série de *Wetter et al* qui avaient un EP muqueux isolé (que nous avons exclu dans l'analyse des résultats), sans précision sur la sévérité.
- La ligne de traitement n'était précisée dans aucune des 2 séries.
- Le nombre moyen de récurrences annuelles avant l'inclusion était de 6,1.
- Cinquante sept sur 113 (50%) patients avaient un EP rapporté comme lié à l'HSV. Cela reposait sur un diagnostic clinique de récurrence herpétique dans les 3 semaines précédant l'EP dans la série de *Schofield et al*. Le diagnostic d'EP lié à l'HSV n'était pas précisé dans la série de *Wetter et al*.
- Traitement reçu :
 - Soixante dix patients recevaient un traitement antiviral oral en continu, pendant 3-6 mois minimum,
 - Trente cinq patients recevaient un traitement antiviral en cure courte (aciclovir 200mg x 5/jour pendant 5 jours dans la série de *Schofield et al*). Le nombre de patients recevant un traitement antiviral en cure courte ainsi que les modalités du traitement n'étaient pas précisés dans la série de *Wetter et al*.

- Certains patients ont reçu 2 types de traitements antiviraux dans la série de *Wetter et al* (sans précision).
- Les éventuels traitements associés aux antiviraux n'étaient pas précisés.
- Effet du traitement : ces deux séries retrouvaient une efficacité du traitement antiviral continu avec une réponse complète dans 1/3 des cas (tableau 3), évaluée sur l'évolution des lésions et des poussées. Il s'agissait surtout de patients ayant un EP lié à l'HSV : 10/16 des patients répondeurs de la série de *Wetter et al* et 14/15 des patients en réponse complète dans la série de *Schofield et al*.
 - Le nombre de récurrences survenues au cours du traitement n'était pas rapporté.
 - La durée de cicatrisation des épisodes n'était pas précisée.
 - Les effets indésirables et le nombre d'arrêts pour effet indésirable n'étaient pas rapportés.
 - Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie sur une échelle de 0 à 1.

Tableau 3. Réponse au traitement antiviral par aciclovir (en cure courte ou continue), valaciclovir, et famciclovir, dans les séries de *Wetter et al* et *Schofield et al*.

Traitement (nombre de patients)	Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Aciclovir Continu (n=48)	17/48 (35%)	9/48 (19%)	22/48 (46%)
Cure courte (n=35)	4/35 (11%)	12/35 (34%)	19/35 (54%)
Valaciclovir continu (n=22)	7/22 (32%)	3/22 (14%)	12/22 (55%)
Famciclovir Continu (n=7)	1/7 (14%)	0/7 (0%)	6/7 (86%)

NB: Réponse pour 2 patients n'ayant qu'une atteinte muqueuse non rapportée (exclus).

Pas d'évaluation de la réponse au traitement en cure courte dans la série de *Wetter et al*.

3.2.2.2 Thalidomide

Nous avons inclus une série de cas rétrospective, multicentrique, française, nationale, de 26 patients ayant un EP chronique (32). La description de la série est détaillée dans le tableau 8.

- Il y avait 13 femmes et 15 hommes, d'âge moyen à l'inclusion de 36 ans (18 à 73 ans). Vingt patients avaient un EP récurrent, et 6 un EP subinçant.
- Deux patients avaient un EP cutané, 7 patients un EP muqueux stricte, et 19 patients un EP cutané-muqueux. Dix huit patients avaient une atteinte buccale, 7 une atteinte conjonctivale et 2 une atteinte génitale.
- Le nombre moyen de récurrence d'EP annuelle était de 2,5.
- L'étiologie suspectée était mentionnée : 8 patients avaient un EP lié à l'HSV. Il n'était pas précisé sur quels éléments reposait ce diagnostic.
- Tous les patients étaient en échec de « traitements classiques », y compris l'aciclovir pour 13 patients, sans précision sur le nombre de traitements préalablement reçus pour chaque patient.
- Traitement reçu:
 - Vingt patients ayant un EP récurrent étaient traités par thalidomide 100mg/jour à l'occasion des poussées (durée non précisée).
 - Six patients ayant un EP subinçant étaient traités par thalidomide 100mg/jour pendant 8 à 15 jours avec une décroissance progressive jusqu'à une dose d'entretien de 25 à 50mg/jour pendant en moyenne 5,6 mois.
 - Les traitements associés éventuels n'étaient pas précisés.
- Effet du traitement:
 - Dans le groupe EP récurrent, la durée moyenne de la poussée sous traitement était de 5,05 jours *versus* 16,2 jours au cours des précédentes poussées (médiane de 4,5 jours *versus* 13,5 jours).
 - Dans le groupe EP subinçant, une disparition des lésions en moins de 8 jours était rapportée pour les 6 patients.
 - Le nombre de récurrences survenues au cours du traitement par thalidomide en continu (groupe subinçant) n'était pas rapporté.
 - La durée de cicatrisation des épisodes n'était pas précisée.
 - Les effets indésirables et le nombre d'arrêts pour effet indésirable n'étaient pas rapportés.
 - Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie sur une échelle de 0 à 1.
 - L'évolution à l'arrêt du traitement n'était pas précisée.

- Les données n'étaient pas détaillées pour les sous-groupes de patients ayant un EP cutané +/- muqueux, répondant à nos critères d'inclusions, et un EP muqueux stricte.

3.2.2.2.3 Dapsone

Trois séries rétrospectives monocentriques rapportaient des cas de patients traités par dapsone. Une série rapportait l'effet d'un traitement par dapsone chez 13 malades (6 femmes et 7 hommes) ayant un EP cutané +/- muqueux résistant au traitement antiviral (tableau 9) (33). Les séries de *Wetter et al* (22) et *Schofield et al* (21) rapportaient respectivement 9 et 10 cas d'EP récurrent traités par dapsone. Au total, ces 3 séries incluaient 32 patients traités par dapsone, d'âge moyen à l'inclusion non précisé.

- La durée d'évolution de l'EP à l'inclusion n'était pas précisée.
- Le nombre moyen de récurrences annuelles était de 8,5 (1-26) pour les 13 patients de la série de *Oak et al*. Pour les 2 autres séries, cette information n'était pas disponible pour le groupe de patients traités par dapsone.
- L'étiologie suspectée de l'EP n'était précisée que pour les 13 patients de la série de *Oak et al*. L'EP était lié à l'HSV dans 2/13 cas. Dans 3/13 cas une cause médicamenteuse était évoquée. Dans 8/13 cas l'EP était idiopathique. Pour les 2 autres séries, cette information n'était pas disponible pour le groupe de patients traités par dapsone.
- Traitement reçu :
 - La dapsone était donnée au moins en 2^{ème} ligne de traitement, après échec d'au moins un traitement antiviral pour 13 patients (série de *Oak et al*): 1 patient en 2^{ème} ligne, 6 en 3^{ème} ligne, 3 en 4^{ème} ligne, 2 en >5^{ème} ligne. Cette information n'était pas disponible pour les patients des 2 autres séries.
 - Pour 13 patients (série de *Oak et al*), la dapsone était administrée à une dose d'entretien moyenne de 90mg (25-200)/jour. Un traitement par corticothérapie générale (CTC) était associé chez 7 malades, avec une décroissance progressive après obtention de la réponse complète, ou maintenu en cures courtes lors des poussées pour les patients en réponse partielle.

- Les modalités d'administration de la dapsonsone et les traitements éventuellement associés n'étaient pas précisées dans les séries de *Schofield et al* et de *Wetter et al*.
- Effets du traitement :
 - Au total, une réponse (complète ou partielle) à la dapsonsone était rapportée dans 24/32 (75%) patients (tableau 4).
 - Le nombre de récurrences survenues au cours du traitement par dapsonsone n'était pas rapporté.
 - La durée de cicatrisation des épisodes n'était pas précisée.
 - Il y avait 3 arrêts pour effet indésirable sur les 13 patients de la série de *Oak et al*: 1-anémie macrocytaire, 2-anxiété et mouvements involontaires, 3-nausées, fatigue, palpitations, avec lupus biologique induit. Dans les séries de *Schofield et al* et *Wetter et al*, les effets indésirables et le nombre d'arrêts pour effet indésirable n'étaient pas rapportés.
 - Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie sur une échelle de 0 à 1.

Tableau 4. Réponse à la dapsonsone dans 3 séries rétrospectives.

	Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
<i>Oak et al</i>	6/13 (46%)	5/13 (38%)	2/13 (15%)
Dapsonsone	2/6 (33%)	2/6 (33%)	2/6 (33%)
Dapsonsone + CTC	4/7 (57%)	3/7 (43%)	
<i>Wetter et al</i>	3/10 (30%)	2/10 (20%)	5/10 (50%)
<i>Schofield et al</i>	NP	NP	NP

NP : non précisé

3.2.2.2.4 Levamisole

Une seule série a étudié le levamisole dans l'EP (64). La description de l'étude est détaillée dans le tableau 10.

Il s'agissait d'une série de cas prospective, rapportée par les auteurs comme un essai ouvert. Les groupes n'étaient pas comparables puisqu'il n'y avait pas de randomisation, et il

n'y avait pas d'aveugle. Cette série étudiait l'efficacité du levamisole 150mg/jour pendant 3 jours consécutifs en cas de poussée d'EP, plus ou moins associé à la prednisone.

- Trente neuf patients étaient inclus, dont 23 avaient un EP récurrent et 16 un EP subintrait, avec une atteinte de la muqueuse endobuccale isolée (n=4), ou une atteinte de la muqueuse endobuccale et des lèvres (n=16), ou une atteinte de la muqueuse endobuccale, des lèvres, et cutanée (n=19), sans détail sur la sévérité. L'atteinte des autres muqueuses n'était pas précisée. Il y avait 19 femmes et 20 hommes. L'âge à l'inclusion n'était pas précisé. Il y avait donc 19 patients avec une atteinte cutanée et muqueuse d'EP répondant à nos critères d'inclusion. Les caractéristiques (sexe, âge) pour ce sous-groupe de patients n'étaient pas détaillées.
- La durée d'évolution à l'inclusion, le nombre moyen de poussées par an, l'étiologie et notamment le caractère lié ou non à l'HSV n'étaient pas précisés.
- Traitement reçu: 17 patients recevaient du levamisole seul, et 22 du levamisole associé à la prednisone, après échec ou intolérance à au moins un ligne de traitement par corticothérapie générale.
- Effet du traitement: il était évalué selon l'évolution des lésions et la fréquence des poussées (tableau 5).

Tableau 5. Réponse au traitement par levamisole +/- prednisone pour les 19 patients ayant un EP cutanéomuqueux

	Réponse complète	Réponse partielle	Absence de réponse
Levamisole seul	7/8	1/8	0/8
Levamisole + prednisone	9/11	1/11	1/11

- La durée de cicatrisation des épisodes n'était pas rapportée.
- Le nombre de récurrences survenues au cours du traitement n'était pas rapporté.
- Les effets indésirables liés au levamisole étaient: éruption cutanée (n=4) ; fatigue, faiblesse, et/ou myalgies (n=3) ; modification du goût (n=1), insomnie

(n=1). Il n'y avait aucune anomalie de la numération sanguine (NFS). Il y avait 2 arrêts pour effet indésirable (syndrome pseudo-grippal).

- Il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie sur une échelle de 0 à 1.

3.2.2.2.5 Corticoïdes

Une série de cas rétrospective incluait 13 patients hospitalisés pour EP cutané avec atteinte muqueuse absente ou modérée, et traités par prednisolone à la phase aigüe. L'âge moyen à l'inclusion, l'étiologie suspectée de l'EP, le nombre d'EP récurrents *versus* EP aigus, et le nombre moyen de récurrences annuelles pour les EP récurrents n'étaient pas précisés dans l'article.

- Traitement reçu: prednisolone 40-60 mg/jour pendant 2-4 semaines à la phase aigüe d'une poussée d'EP.
- Effet du traitement :
 - La durée moyenne d'hospitalisation était de 12,6 jours.
 - La durée moyenne de la poussée d'EP était de 6,1 jours.
 - Les effets indésirables n'étaient pas rapportés.
 -

3.2.2.2.6 Autres traitements

Parmi les séries rétrospectives incluses, 16 patients ont reçu de l'azathioprine, 16 patients des immunoglobulines intraveineuses (IgIV), et 8 patients du mycophénolate mofétil (21,22).

3.2.2.2.7 Tableaux récapitulatifs des 6 séries de cas

Tableau 6. Description de la série de Schofield et al, 1993.

Article	Schofield et al, 1993
Type d'étude	Série de cas rétrospective
Année(s) d'inclusion	Non précisée (NP)
Financement	NP
Définition de l'EP	<u>Diagnostic clinique de l'EP récurrent</u> : - Eruption faite de lésions fixes, distribuées de façon symétrique, incluant des lésions en cocarde, avec ou sans atteinte muqueuse, survenant à au moins 3 reprises
Patients	- n=65 : 40 femmes, 25 hommes, âge moyen au début de la maladie de 29 ans - Age à l'inclusion : NP - <u>Critères d'inclusion</u> : NP hormis un diagnostic d'EP récurrent - <u>Critères d'exclusion</u> : NP - EP lié à l'HSV (diagnostic clinique : récurrence herpétique dans les 3 semaines précédent l'EP): 46/65 patients (71%) - Nombre moyen de poussée d'EP par an: 6 (2-24)
Méthode	- <u>Etude monocentrique</u> : service de dermatologie, Royal London Hospital, Londres, Angleterre - <u>Modalités des traitements reçus</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Aciclovir oral : <ul style="list-style-type: none"> ○ Cure courte : 200mg x5/jour pendant 5 jours (n=35) ○ Cure continue : 400mg x2/jour 6 mois (n=37) • Antipaludéens (hydroxychloroquine, mepacrine) : modalités NP (n=4) • Dapsone : 100-150mg/jour (durée NP) (n=9) • Azathioprine : modalités NP (n=11) • IgIV : 750mg IM 1 fois/mois (durée NP) (n=13) • Thalidomide : 200mg/jour (durée NP) (n=1) - <u>Définition de la réponse</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Rémission complète : au moins 2 ans sans lésions • Rémission partielle : non définie - <u>Modalités d'évaluation de la réponse</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Informations obtenues par l'interrogatoire des patients (caractéristiques de la maladie, traitements reçus et réponse au traitement) • Pas de précision sur les modalités des visites médicales et les critères d'évaluation clinique
Résultats	- <u>Aciclovir oral</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cure courte : Réponse complète (RC) : 4/35 (4 EP-HSV), Réponse partielle (RP) : 12/35 (11 EP-HSV), absence de réponse (AR) : 19/35 (15 EP-HSV) • Cure continue: RC 15/37 (14 EP-HSV), RP 8/37 (? EP-HSV (NP)), AR 14/37 (6 EP-HSV) - <u>Anti-malariques</u> : RC 1/4, RP 1/4, AR 2/4.

	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Dapsone</u>: RC ou RP 8/9 - <u>Azathioprine</u>: RC ou RP 11/11 - <u>IgIV</u>: RC 11/13, AR 2/13 - <u>Thalidomide</u>: AR 1/1
Suivi	<ul style="list-style-type: none"> - Durée et fréquence de suivi NP - 22 patients suivis de façon prospective régulièrement (sans précision) - 43 patients anciennement suivis recontactés

Tableau 7. Description de la série de *Wetter et al, 2010*

Article	Wetter et al, 2010
Type d'étude	Série de cas, rétrospective
Année(s) d'inclusion	Janvier 2000 à décembre 2007
Financement	NP
Définition de l'EP	<p><u>Diagnostic d'EP récurrent</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eruption faite de lésions fixes distribuées de façon symétrique, incluant des lésions en cocarde, avec ou sans atteinte muqueuse, survenant à au moins 3 reprises - ou EP muqueux récurrent : lésions buccales (+/- lésions génitales) sans lésions cutanées, atteignant les muqueuses non kératinisées et kératinisées ainsi que le vermillon des lèvres : plages d'érythème diffus, bulles, érosions et ulcérations avec ou sans pseudomembranes, ou plaques d'hyperkératose non spécifique entrecoupées de lésions érythémateuses, sans lésions typiques d'aphtose ou de maladie de Behçet.
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - n= 48, 28 femmes, 20 hommes, âge médian au début de la maladie de 36,4 ans (1,5-81 ans). - Age à l'inclusion : NP - EP récurrent cutané +/- muqueux : n=43, EP récurrent muqueux sans atteinte cutanée : n=5. - <u>Critères d'inclusion</u> : NP hormis un diagnostic d'EP récurrent - <u>Critères d'exclusion</u> : NP - Nombre moyen de poussées par an : 6,2 (1-24)
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etude monocentrique</u> : Mayo Clinic, Rochester, MN, Etats Unis - <u>Identification des patients</u> : sur le registre médical et le système de recherche de l'institution. - <u>Consentement des patients</u> : documenté. - <u>Recueil d'informations</u> : analyse des dossiers médicaux des patients. - <u>Modalités thérapeutiques</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Antiviraux : n=39 <ul style="list-style-type: none"> ○ en cure continue (>3mois) : n=33; valaciclovir (n=23) \leq 4-6g/j, Aciclovir (n=11) \leq 1,6g/jour, famciclovir (n=8) \leq 2g/jour, durée : 3 mois minimum ○ en cure courte : NP • Corticothérapie générale (n=37) \leq 180mg/jour • Traitement immunosuppresseur en cas d'échec des corticoïdes ou d'un traitement antiviral: <ul style="list-style-type: none"> ○ Dapsone (n=10) \leq 200mg/jour ○ Mycophénolate mofétil (n=8) \leq 2g/jour ○ Hydroxychloroquine (n=6) \leq 400mg/jour ○ Azathioprine (n=5) \leq 150mg/jour ○ Colchicine (n=5) \leq 1,2mg/jour ○ Autres (n<3): Minocycline, erythromycine, thalidomide, fluconazole, itraconazole, potassium iodide, azithromycine, pentoxifylline, sulfasalazine

	<p>- <u>Evaluation de la réponse au traitement</u> : rétrospective sur l'analyse des dossiers, sans précision sur les modalités de suivi</p> <p>- <u>Définition de la réponse</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • RC : rémission complète des anciennes lésions sans apparition de nouvelles lésions • RP : présence de lésions actives et guérison d'autres lésions, avec diminution de la fréquence et de la sévérité des poussées • AR : persistance d'anciennes lésions et apparition de nouvelles lésions. • Rémission de la maladie : au moins 2 ans sans lésions
Résultats	<p>- <u>Corticothérapie générale</u> : Non analysé (NA)</p> <p>- <u>Antiviral</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Discontinu : NA • Continu : RC 12/33, RP 4/33 <ul style="list-style-type: none"> ○ Valaciclovir : RC 8/23, RP 3/23, AR 12/23 ○ Aciclovir : RC 2/11, RP 1/11, AR 8/11 ○ Famciclovir : RC 2/8, AR 6/8 • RC ou RP pour 7/11 patients ayant un EP lié à l'HSV traités par un traitement antiviral continu <p>- <u>Dapsone</u> : RC 3/10, RP 2/10, AR 6/10</p> <p>- <u>Mycophénolate mofétil</u> : RC 3/8, RP 3/8, AR 2/8</p> <p>- <u>Azathioprine</u> : RC 1/5, RP 1/5, AR 3/5</p> <p>- <u>IgIV</u> : RC 1/3, AR : 2/3</p> <p>- <u>Ciclosporine</u> : AR 3/3</p> <p>- <u>Tolérance</u> : NP</p>
Suivi	Durée moyenne: 61,2 mois (2-300 mois).

Tableau 8. Description de la série de *Cherouati et al, 1996*

Article	<i>Cherouati et al, 1996</i>
Type d'étude	Série de cas rétrospective
Année(s) d'inclusion	1981-1993
Financement	NP
Définition de l'EP	<p>Lésions cutanées en cocarde récidivantes siégeant préférentiellement aux extrémités des membres.</p> <p>Dans les cas d'EP récidivants muqueux strictes et dans le cas de formes subintrantes, diagnostic considéré établi après élimination d'un pemphigus et d'un lupus érythémateux (anticorps sériques, immunofluorescence directe sur biopsie cutanée ou muqueuse)</p> <ul style="list-style-type: none"> - EP récidivant: au moins 1 poussée par an, et 2 poussées séparées d'au moins 15 jours de rémission complète - EP subintrant : poussées séparées par une rémission de moins de 15 jours.
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - n= 26, 7 femmes, 13 hommes - Age à l'inclusion : moyenne 34 ans (18-73 ans) - EP récidivant : n=20, EP subintrant : n= 6 - EP cutané stricte n= 1, muqueux stricte n=7, cutané-muqueux n=12 - Nombre moyen de poussées d'EP par an : 2,5 - EP lié à l'HSV : n=8 - <u>Critères d'inclusion</u> : NP hormis diagnostic d'EP chronique et échec d'au moins un traitement systémique de l'EP - <u>Critères d'exclusion</u> : NP, hormis cas de poussée unique d'EP (EP aigu)
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Etude nationale française, multicentrique, 9 services hospitaliers de dermatologie français - <u>Recueil d'informations</u> : Analyse des fiches d'observations mensuelles de patients traités par thalidomide, centralisées à la pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris pour identification des patients, puis analyse des dossiers médicaux avec l'aide du médecin ayant pris en charge chaque patient. - <u>Traitement reçu</u> : <ul style="list-style-type: none"> • EP récidivant : thalidomide 100mg/jour à l'occasion d'une poussée, commencé dans les 48h suivant l'apparition des signes (durée NP), après échec de traitements variés (dont l'aciclovir pour 13 patients) • EP subintrant : thalidomide 100 mg/jour pendant 8-15 jours puis décroissance progressive, dose d'entretien de 25-50mg/jour pour une durée moyenne de 5,6 mois, après échec de l'aciclovir et de la prednisone +/- autre traitement. - <u>Evaluation de la réponse</u>: critères de jugement non préalablement définis. <ul style="list-style-type: none"> • EP récidivant : durée de la poussée • EP subintrant : délai de cicatrisation - <u>Modalités de suivi et d'évaluation de la réponse</u>: NP
Suivi	NP

Tableau 9. Description de la série de *Oak et al*, 2016

Article	<i>Oak et al</i>, 2016
Type d'étude	Série de cas, rétrospective
Année(s) d'inclusion	NP
Financement	Pas de financement
Définition de l'EP	<u>Diagnostic de l'EP récurrent:</u> Eruption faite de lésions fixes, distribuées de façon symétrique, incluant des lésions en cocarde, avec ou sans atteinte muqueuse
Patients	- n= 13, 6 femmes, 7 hommes - Age à l'inclusion : NP - Nombre moyen de poussées d'EP par an : 8,5 (1-26) - EP lié à l'HSV : 2/13 <u>-Critères d'inclusion :</u> <ul style="list-style-type: none"> • EP récurrent en échec d'au moins un traitement antiviral (aciclovir, famciclovir, valaciclovir) • Diagnostic clinique d'EP (cf), confirmé histologiquement (sans précision sur les critères histologiques), et survenue d'épisodes multiples - <u>Critères d'exclusion :</u> NP
Méthode	- <u>Etude monocentrique :</u> service de dermatologie, University of Alabama at Birmingham, AL, Etats Unis (centre de référence tertiaire). - <u>Bilan pré-thérapeutique :</u> comprenant le dosage de la G6PD - <u>Traitement :</u> dapsons débutée à 25 mg/ jour et augmentée progressivement sur 4-5 semaines selon la tolérance jusqu'à une dose cible de 100-125mg/jour (pour 12/13 patients), puis dose d'entretien selon la réponse (moyenne de 90mg/jour, 25-200). <ul style="list-style-type: none"> • Dapsons seule : n=6 • Dapsons + CTC générale au début du traitement, avec une décroissance progressive sur < 6 mois en cas de RC, ou administrée en cures courtes lors des poussées en cas de RP : n=7 - <u>Définition de la réponse :</u> <ul style="list-style-type: none"> • RC: rémission complète des lésions anciennes et absence de nouvelles lésions • RP: guérison des lésions initiales mais apparition de nouvelles lésions avec diminution de la fréquence (1-3 lésions/mois) et de la sévérité • AR: apparition de nouvelles lésions et persistance des lésions anciennes sans amélioration clinique - <u>Modalités de suivi et d'évaluation de la réponse :</u> NP
Résultats	- <u>Dapsons seule :</u> RC 2/6, RP 2/6, AR 2/6 - <u>Dapsons + CTC:</u> RC 4/7, RP 3/7, AR 0/7 - <u>Effets indésirables :</u> 4/13 patients <ul style="list-style-type: none"> • Arrêt pour effet indésirable : n=2 • Anémie macrocytaire : n=1 • Fatigue : n=3

	<ul style="list-style-type: none"> • Anxiété : n=1 • Mouvements involontaires : n=1 • Lupus biologique induit (Ac anti nucléaires+, Ac anti histones+) : n=1 • Nausées : n=1 • Insomnie : n=1 • Palpitations : n=1
Suivi	Durée moyenne de suivi 187,4 semaines (3,6 ans), de 22 à 468 semaines (0,4-9 ans)

Tableau 10. Description de la série de *Lozada-Nur et al, 1992*

Article	<i>Lozada-Nur et al</i> 1992
Type d'étude	Série de cas prospective
Année(s) d'inclusion	NP
Financement	NP
Définition de l'EP	<p>Diagnostic clinique et histologique, selon la définition de l'EP retenue par les auteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Histoire d'ulcérations orales persistantes ou récurrentes, avec ou sans atteinte des lèvres et cutanée. - Signes cliniques : érythème buccal diffus avec ulcérations irrégulières souvent couvertes par des pseudomembranes ; ulcérations et croûtes des lèvres ; macules et papules cutanées, souvent croûteuses +/- cocardes, de distribution acrale (information non fournie dans l'article, communiquée par l'auteur). - Biopsie cutanée excluant d'autres causes d'ulcérations buccales et souvent mettant en évidence un infiltrat perivasculaire lymphocytaire.
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - n=39 - EP chronique subintrait (n=16) ou récurrent (n=23), après échec ou intolérance à la prednisone, avec atteinte : <ul style="list-style-type: none"> • Muqueuse orale : n=4 • Muqueuse orale + lèvres : n=16 • Muqueuse orale + lèvres + cutanée : n=19
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - Etude monocentrique - <u>Traitement</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Levamisole 150mg/ jour pendant 3 jours en cas de poussée, <ul style="list-style-type: none"> ➤ Seul : n=17 (si ulcère gastrique, refus de la prednisone, échec antérieur de la prednisone à doses «raisonnables», ou effets indésirables liés à la prednisone.) ➤ ou en association à de la prednisone (5 à 30mg/jour) jusqu'à disparition des lésions d'EP : n=22. - <u>Suivi</u> : 1 fois par semaine le 1^{er} mois puis 1 fois par mois : évaluation de la réponse clinique et de la tolérance. NFS prélevée avant le début du traitement et à chaque visite pendant toute la durée du traitement par levamisole. - <u>Définition de la réponse</u> : <ul style="list-style-type: none"> • RC : rémission des signes et symptômes de 80-100% et diminution de la fréquence des poussées • RP : réduction des signes et symptômes de 50-75% • AR : pas de réponse ou aggravation de la maladie - <u>Modalités d'évaluation de la réponse</u>: Etendue des lésions (érythème, ulcères), évaluation de la douleur (échelle de 0 à 10). Annotation par les patients dans un carnet des périodes sans lésions, périodes de poussées, et les jours de prise du traitement. Il n'était pas précisé à quel moment était faite l'évaluation.
Suivi	6-10,5 ans (médiane : 5,2 ans)

Tableau 11. Description de la série de *Ting et al.*

Article	<i>Ting et al, 1984</i>
Type d'étude	Série de cas rétrospective
Année(s) d'inclusion	1967 à 1982
Financement	NP
Définition de l'EP	<p><u>Diagnostic clinique de l'EP « mineur » :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - éruption aigüe unique ou évoluant par poussées, durant 1-6 semaines - faite de lésions fixes (>7jours), symétriques, discrètes, érythémateuses, arrondies, avec un centre foncé ou des changements de couleur concentriques - atteinte muqueuse absente ou modérée, limitée à une seule muqueuse (habituellement la bouche), avec des lésions érythémateuses oedémateuses rapidement érosives
Patients	<ul style="list-style-type: none"> - n=25: 16 femmes, 9 hommes, adultes, - Age moyen à l'inclusion : 32 ans (groupe corticoïdes) <i>versus</i> 38 ans (groupe sans traitement) - <u>Critères d'inclusion</u> : NP hormis un diagnostic d'EP mineur - <u>Critères d'exclusion</u> : NP - EP lié à l'HSV : NP - Nombre moyen de poussée d'EP par an : NP
Méthode	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Etude monocentrique</u> : département adulte de l'hôpital Universitaire de Kuala Lumpur - <u>Evaluation</u> : NP - <u>Modalités des traitements reçus</u> : <ul style="list-style-type: none"> • Prednisolone: n=13, dose 40-60mg/jour, durée 2-4 semaines • Aucun (soins de support seuls) : n=12 - <u>Définition de la réponse</u> : non définie - <u>Modalités d'évaluation de la réponse</u>: critères étudiés : <ul style="list-style-type: none"> • Durée de la fièvre, délai d'amélioration de l'éruption, durée d'hospitalisation, délai jusqu'à la cicatrisation complète, complications, séquelles, décès.
Suivi	NP

3.3 Discussion

Au cours de cette revue systématique nous avons synthétisé tous les éléments de preuves existants sur les interventions pour l'EP. Nous avons par étapes inclus les ECR puis les études observationnelles et à défaut les séries de 10 cas ou plus. Au total, nous avons inclus 1 ECR sur 20 patients ayant un EP récurrent étudiant l'efficacité de l'aciclovir oral, aucune étude observationnelle, et 6 séries de cas sur 216 patients au total. Les traitements les plus souvent évalués étaient les antiviraux (aciclovir), le thalidomide, la dapsonne, et la corticothérapie générale.

Le seul essai randomisé réalisé dans l'EP retrouvait sur 20 patients adultes ayant au moins 4 poussées par an, un nombre médian de poussées d'EP sur 6 mois significativement inférieur dans le groupe traité par aciclovir oral à la dose de 400 mg x 2/ jour par rapport au placebo (3 *versus* 0, $p < 0,0005$). Nous avons évalué le risque de biais de cet essai comme modéré. Le traitement antiviral dans l'EP récurrent est donc le traitement ayant le meilleur niveau de preuve. Néanmoins ce niveau de preuve reste faible en raison du risque de biais surtout lié à un *reporting* inadéquate dans cet essai datant de 1995, et l'absence d'au moins un autre essai confirmant ces résultats.

Pour l'ensemble des autres interventions les preuves existantes ne reposent que sur des séries de cas le plus souvent rétrospectives. Toutefois, si les séries de cas ont un faible niveau de preuve, elles permettent de colliger des informations qui, même biaisées, apportent des arguments sur les traitements à évaluer dans de futurs essais.

Les séries de *Schofield et al* et *Wetter et al* sont les deux plus grandes séries publiées dans l'EP. Les patients inclus répondaient dans la grande majorité des cas à une définition rigoureuse de l'EP, mais il existe un risque de biais de sélection dans les deux études puisque les critères d'inclusion et d'exclusion n'étaient pas clairement définis, et il n'était pas précisé si les cas consécutifs étaient inclus. De plus, le recueil d'information reposant sur l'interrogatoire des patients dans la série de *Schofield et al*, il existe un risque de biais de mémoire important. Enfin, l'évaluation de l'efficacité des traitements reste difficile de façon

rétrospective : les éventuelles associations à d'autres traitements n'étaient pas précisées, l'évaluation de la réponse n'était pas clairement définie, et il n'y avait aucune donnée sur la fréquence et la sévérité des poussées sous traitement pour chaque patient.

La classe thérapeutique pour laquelle nous avons retrouvé le plus de cas est celle des antiviraux.

Dans 2 séries (*Schofield et al*, *Wetter et al*), le traitement antiviral oral en continu dans l'EP récurrent était efficace (réponse complète ou partielle) dans la moitié des cas. Le traitement le plus étudié était l'aciclovir. Les résultats allaient dans le même sens que ceux de l'ECR, en faveur d'un bénéfice de cette molécule (54% de réponse). Une efficacité comparable a été retrouvée avec le valaciclovir dans la série de *Wetter et al* (45% de réponse). L'intérêt de changer d'antiviral en cas d'échec d'un premier antiviral n'a pas été étudié. Les résultats étaient moins encourageants pour le famciclovir, efficace que dans 1/7 cas.

Les résultats de l'ECR et des séries de cas montraient que la majorité des patients répondeurs aux antiviraux avaient un EP lié à l'HSV. Cependant, dans la série de *Wetter et al*, 6/37 patients ayant un EP sans lien évident avec l'HSV répondaient au traitement antiviral. Il est possible que ces patients aient des récurrences herpétiques asymptomatiques, justifiant le traitement antiviral en première ligne y compris dans les cas où l'EP n'est pas lié de façon évidente à l'HSV. Les sérologies HSV 1 et 2 peuvent avoir un intérêt dans ces formes si elles sont négatives afin d'exclure un lien avec l'HSV. Toutefois, il n'est pas possible d'affirmer formellement le lien entre une récurrence herpétique et une poussée d'EP. Le lien entre l'HSV et l'EP est très probable lorsqu'il existe une récurrence herpétique avant chaque poussée d'EP. Cependant, la chronologie n'étant pas toujours claire, et les récurrences herpétiques étant fréquentes dans la population générale, le lien avec l'EP peut être difficile à affirmer.

Une série de 26 patients (*Cherouati et al*) rapportait l'efficacité du thalidomide dans l'EP chronique réfractaire, notamment après échec des antiviraux (32). Le thalidomide était administré de façon discontinue dans l'EP récurrent et en continu dans l'EP subintrait. Il

permettait une réduction de la durée des poussées d'EP récurrent (de 11 jours en moyenne), et une cicatrisation en quelques jours pour les cas d'EP subintrait (32).

Il s'agit du traitement pour lequel nous avons trouvé les plus de données après échec des antiviraux. Tous les patients consécutifs étaient inclus dans la série et répondaient à des critères diagnostiques rigoureux d'EP, mais 7 patients avec un EP muqueux isolé.

L'interprétation des résultats reste limitée par le caractère rétrospectif de l'étude et l'absence de détail sur les modalités d'évaluation de la réponse au traitement. Aussi, aucune information n'était donnée sur la tolérance du traitement qui est une des principales limites à la prescription du thalidomide.

Un effet indésirable potentiellement grave du thalidomide est la neuropathie périphérique, qui peut être irréversible. Elle survient principalement au cours de la première année de traitement (20%), et serait liée à la dose quotidienne administrée mais pas à la durée du traitement ni à la dose cumulée (66,67). L'incidence de la neuropathie a été estimée de 0,5 à plus de 70%, les femmes et les personnes âgées étant à plus haut risque (68). La prescription de thalidomide est par ailleurs encadrée par une réglementation stricte chez les femmes en âge de procréer compte tenu de son caractère tératogène. Les autres effets indésirables notables sont la fatigue, et le risque thrombo-embolique, justifiant pour certains praticiens, la prescription systématique d'antiagrégants plaquettaires en association (67).

En France, le thalidomide a bénéficié de l'autorisation d'utilisation dérogatoire dans l'indication « érythème polymorphe » de 2009 à 2012. Celle-ci a été suspendue en l'absence de données nouvelles.

La dapsonne a également été utilisée dans quelques cas publiés d'EP chronique, la plupart réfractaires aux antiviraux. Une réponse complète ou partielle à la dapsonne a été observée dans 2/3 (24 patients/32) des cas d'EP récurrent dans les séries incluses (21,22,33). La série de *Oak et al* incluait 13 patients en échec d'un traitement antiviral, la plupart ayant un EP récurrent non lié à l'HSV. Les auteurs suggéraient une efficacité de la dapsonne dans les EP réfractaires aux antiviraux, cependant dans la moitié des cas une corticothérapie générale

était associée et les modalités d'évaluation de la réponse n'étaient pas détaillées dans l'article.

La dapsons compte aujourd'hui de nombreuses indications en dermatologie (ex : dermatoses bulleuses auto-immunes, lupus, lèpre etc.) et, dans la majorité des cas, elle est bien tolérée au long cours. L'anémie hémolytique et la méthémoglobinémie sont des effets indésirables dose-dépendants nécessitant une surveillance biologique rapprochée. Un effet indésirable plus rare et potentiellement grave, concernant 2 à 12% des patients, est le DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic syndrome*), avec une mortalité de 10% (69). Compte tenu ses effets indésirables rares mais potentiellement graves, l'utilisation de la dapsons nécessite un niveau de preuve d'efficacité correcte.

Une série de cas prospective étudiait le levamisole en cures courtes de 3 jours plus ou moins associé à une corticothérapie générale, chez 39 patients dont 19 avaient un EP cutanéomuqueux et concluait à une efficacité complète du levamisole plus ou moins associé à une corticothérapie générale (64). L'étude comportait cependant d'importantes limites à l'interprétation des résultats.

Compte tenu des ses effets indésirables potentiellement graves, le levamisole n'est pas commercialisé en France, il est disponible uniquement par le biais d'une ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative en pharmacie hospitalière. Les effets indésirables graves comprennent une agranulocytose médicamenteuse, une néphropathie et une vascularite.

Le traitement à la phase aigüe d'une poussée d'EP n'a été que rarement étudié. Une série rétrospective sur 13 patients étudiait la prednisolone, et une série rétrospective étudiait l'aciclovir en cure courte en aigu chez 35 patients (21,33).

Au total, un ECR ancien était en faveur de l'aciclovir en continu dans l'EP récurrent en particulier lié à l'HSV, avec un faible niveau de preuve. Il y a peu de données sur le traitement à la phase aigüe d'une poussée d'EP, notamment sur l'intérêt des antiviraux pris de façon intermittente et de la corticothérapie générale. A partir des séries rétrospectives, il

existe des arguments en faveur de l'utilisation du thalidomide dans les cas d'EP récurrents ou subintrants résistants aux antiviraux.

Nous avons réalisé, à notre connaissance, la première revue systématique sur le traitement de l'EP. Nous avons suivi la méthodologie Cochrane (48), à savoir une recherche bibliographique exhaustive, une double lecture pour la sélection et l'analyse des études, une extraction de données et une évaluation du risque de biais. Compte tenu de la confusion existante dans la littérature entre EP et SJS, nous avons utilisé des critères d'inclusion strictes afin de minimiser le risque d'inclure des cas de SJS. Nous avons inclus les études par étapes, jusqu'aux séries de cas ($n \geq 10$), afin de synthétiser les données existantes sur le traitement de l'EP, du meilleur au plus faible niveau de preuve disponible en dehors des cas cliniques.

Nous ne pouvons exclure complètement le fait que certains cas inclus dans les études sélectionnées soient des SJS et non des EP, bien que la méthode utilisée limite ce risque.

Parmi les séries analysées, certaines incluaient des patients ayant un EP muqueux isolé sans données individuelles pour ces patients que nous n'avons donc pas pu systématiquement exclure pour l'analyse des résultats. De même, l'âge des patients à l'inclusion n'était pas précisé dans toutes les séries de cas. Il est possible que des cas pédiatriques aient été inclus dans notre revue. Dans la recherche bibliographique, les mots clés utilisés excluaient les cas de SJS/Lyell. Il est cependant possible que parmi les études exclues par cette recherche il y ait des cas d'EP. Nous avons exclu les études incluant des patients ayant uniquement un EP muqueux, du fait des critères diagnostiques mal définis pour cette forme rare d'EP, afin de limiter le risque d'inclure des patients ayant une autre cause d'érosions buccales, mais avec le risque d'exclure des patients ayant un véritable EP.

Cette revue met en évidence le peu de données disponibles sur le traitement de l'EP. La rareté de la maladie et les difficultés nosologiques pourraient expliquer le peu de publications sur le sujet. La morbidité des EP sévères et le retentissement important sur la qualité de vie ainsi que corticodépendance des patients qui sont en pratique souvent traités par corticoïdes à chaque poussée rendent nécessaires une stratégie thérapeutique dans l'EP.

3.4 Conclusion

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur le traitement de l'EP aigu et chronique. Un seul ECR étudie une intervention dans l'EP avec un faible niveau de preuve et un risque de biais modéré. Les résultats sont en faveur d'une efficacité de l'aciclovir oral en cure continue dans l'EP récurrent. Il existe des données encourageantes reposant sur une série de cas rétrospective et des cas cliniques en faveur du thalidomide dans les formes réfractaires mais celles-ci doivent être confirmées par des études prospectives.

4 BIBLIOGRAPHIE

1. Hebra F, Fagge CH, Pye-Smith PH, Kaposi M, Tay W. On diseases of the skin, including the exanthemata. New Sydenham Soc. 1866;1:285–9.
2. Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnostic criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol*. 1983 Jun;8(6):763–75.
3. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol*. 1996 Jul;49(7):769–73.
4. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol*. 2012 Aug;51(8):889–902.
5. Iwai S, Sueki H, Watanabe H, Sasaki Y, Suzuki T, Iijima M. Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically. *J Dermatol*. 2012 Sep;39(9):781–6.
6. Erythema Multiforme. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. p. Chapter 39. (8e).
7. Aslanzadeh J, Helm KF, Espy MJ, Muller SA, Smith TF. Detection of HSV-specific DNA in biopsy tissue of patients with erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 1992 Jan;126(1):19–23.
8. Ng PPL, Sun YJ, Tan HH, Tan SH. Detection of herpes simplex virus genomic DNA in various subsets of Erythema multiforme by polymerase chain reaction. *Dermatol Basel Switz*. 2003;207(4):349–53.
9. Brice SL, Leahy MA, Ong L, Krecji S, Stockert SS, Huff JC, et al. Examination of non-involved skin, previously involved skin, and peripheral blood for herpes simplex virus DNA in patients with recurrent herpes-associated erythema multiforme. *J Cutan Pathol*. 1994 Oct;21(5):408–12.
10. Ono F, Sharma BK, Smith CC, Burnett JW, Aurelian L. CD34+ cells in the peripheral blood transport herpes simplex virus DNA fragments to the skin of patients with erythema multiforme (HAEM). *J Invest Dermatol*. 2005 Jun;124(6):1215–24.

11. Weedon's skin pathology. In. Available from: 2010
12. Foedinger D, Sterniczky B, Elbe A, Anhalt G, Wolff K, Rappersberger K. Autoantibodies against desmoplakin I and II define a subset of patients with erythema multiforme major. *J Invest Dermatol.* 1996 May;106(5):1012–6.
13. Komorowski L, Mockenhaupt M, Sekula P, Roujeau J-C, Probst C, Teegen B, et al. Lack of a specific humoral autoreactivity in sera from patients with early erythema exsudativum multiforme majus. *J Invest Dermatol.* 2013 Dec;133(12):2799–802.
14. Smith CC, Umapathy D. Erythema multiforme in a mother and daughter after *M. pneumoniae* infection; a coincidence? *Br J Dermatol.* 1987 Oct;117(4):533–4.
15. Khalil I, Lepage V, Douay C, Morin L, al-Daccak R, Wallach D, et al. HLA DQB1*0301 allele is involved in the susceptibility to erythema multiforme. *J Invest Dermatol.* 1991 Oct;97(4):697–700.
16. Narita M. Classification of Extrapulmonary Manifestations Due to *Mycoplasma pneumoniae* Infection on the Basis of Possible Pathogenesis. *Front Microbiol.* 2016;7:23.
17. Lyell A, Gordon AM, Dick HM, Sommerville RG. Mycoplasmas and erythema multiforme. *Lancet Lond Engl.* 1967 Nov 25;2(7526):1116–8.
18. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993 Jan 1;129(1):92–6.
19. Fitzpatrick JE, Thompson PB, Aeling JL, Huff C. Photosensitive recurrent erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol.* 1983 Sep;9(3):419–23.
20. Huff JC, Weston WL. Isomorphic phenomenon in erythema multiforme. *Clin Exp Dermatol.* 1983 Jul;8(4):409–13.
21. Schofield JK, Tatnall FM, Leigh IM. Recurrent erythema multiforme: clinical features and treatment in a large series of patients. *Br J Dermatol.* 1993 May;128(5):542–5.
22. Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jan;62(1):45–53.
23. Farthing PM, Maragou P, Coates M, Tatnall F, Leigh IM, Williams DM. Characteristics of the oral lesions in patients with cutaneous recurrent erythema multiforme. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 1995 Jan;24(1):9–13.
24. Ayangco L, Rogers RS. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin.*

2003 Jan;21(1):195–205.

25. Sanchis JM, Bagán JV, Gavaldá C, Murillo J, Diaz JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2010 Nov;39(10):747–52.
26. Leigh IM, Mowbray JF, Levene GM, Sutherland S. Recurrent and continuous erythema multiforme--a clinical and immunological study. *Clin Exp Dermatol*. 1985 Jan;10(1):58–67.
27. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Lloves J, Neves RA, Foster CS. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology*. 1995 Nov;102(11):1669–76.
28. Patel NN, Patel DN. Erythema multiforme syndrome. *Am J Med*. 2009 Jul;122(7):623–5.
29. Tourte M. Thèse de Médecine: Description et facteurs de risque des érythème polymorphes graves au sein d'une cohorte monocentrique rétrospective de 140 patients. Université Pierre et Marie Curie; 2016.
30. Côté B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau JC. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1995 Nov;131(11):1268–72.
31. Ackerman AB, Ragaz A. Erythema multiforme. *Am J Dermatopathol*. 1985 Apr;7(2):133–9.
32. Cherouati K, Claudy A, Souteyrand P, Cambazard F, Vaillant L, Moulin G, et al. [Treatment by thalidomide of chronic multiforme erythema: its recurrent and continuous variants. A retrospective study of 26 patients]. *Ann Dermatol Venereol*. 1996;123(6-7):375–7.
33. Oak ASW, Seminario-Vidal L, Sami N. Treatment of antiviral-resistant recurrent erythema multiforme with dapsone. *Dermatol Ther*. 2017 Mar;30(2).
34. Huff JC, Weston WL. Recurrent erythema multiforme. *Medicine (Baltimore)*. 1989 May;68(3):133–40.
35. Grosber M, Alexandre M, Poszepczynska-Guigné E, Revuz J, Roujeau J-C. Recurrent erythema multiforme in association with recurrent *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Am Acad Dermatol*. 2007 May;56(5 Suppl):S118–9.
36. Schalock PC, Dinulos JGH, Pace N, Schwarzenberger K, Wenger JK. Erythema multiforme due to *Mycoplasma pneumoniae* infection in two children. *Pediatr Dermatol*.

2006 Dec;23(6):546–55.

37. Imashuku S, Kudo N. Chlamydia pneumoniae infection-associated erythema multiforme. *Pediatr Rep*. 2013 Jun 13;5(2):35–7.
38. Joseph RH, Haddad FA, Matthews AL, Maroufi A, Monroe B, Reynolds M. Erythema multiforme after orf virus infection: a report of two cases and literature review. *Epidemiol Infect*. 2015 Jan;143(2):385–90.
39. Hosokawa R, Kobayashi T, Higashino T, Asano C, Ono K, Fujimoto N, et al. Two cases of erythema exsudativum multiforme associated with Chlamydia pneumoniae infection. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):306–8.
40. Turnbull N, Hawkins D, Atkins M, Francis N, Roberts N. Persistent erythema multiforme associated with Epstein-Barr virus infection. *Clin Exp Dermatol*. 2014 Mar;39(2):154–7.
41. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol*. 1995 May;131(5):539–43.
42. Roujeau J-C. Re-evaluation of “drug-induced” erythema multiforme in the medical literature. *Br J Dermatol*. 2016 Sep;175(3):650–1.
43. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002 Aug;138(8):1019–24.
44. Grunnet KM, Powell KS, Miller IA, Davis LS. Autoimmune progesterone dermatitis manifesting as mucosal erythema multiforme in the setting of HIV infection. *JAAD Case Rep*. 2017 Jan;3(1):22–4.
45. Nasabzadeh TJ, Stefanato CM, Doole JE, Radfar A, Bhawan J, Venna S. Recurrent erythema multiforme triggered by progesterone sensitivity. *J Cutan Pathol*. 2010 Nov;37(11):1164–7.
46. Suzuki R, Matsumura Y, Kambe N, Fujii H, Tachibana T, Miyachi Y. Erythema multiforme due to progesterone in a low-dose oral contraceptive pill. *Br J Dermatol*. 2005 Feb;152(2):370–1.
47. Pinto JS, Sobrinho L, da Silva MB, Porto MT, Santos MA, Baló-Banga M, et al.

Erythema multiforme associated with autoreactivity to 17 alpha-hydroxyprogesterone. *Dermatologica*. 1990;180(3):146–50.

48. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011] [Internet]. The Cochrane Collaboration, 2011; Available from: www.cochrane-handbook.org
49. Albrecht J, Werth VP, Bigby M. The role of case reports in evidence-based practice, with suggestions for improving their reporting. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Mar;60(3):412–8.
50. Lozada F. Levamisole in the treatment of erythema multiforme: a double-blind trial in fourteen patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1982 Jan;53(1):28–31.
51. Lozada F, Silverman S. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. *Arch Dermatol*. 1980 Aug;116(8):898–901.
52. Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991 Mar;71(3):283–7.
53. Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from proprionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994 Jun;77(6):598–604.
54. Lozada F. Levamisole: A double blind trial in 17 patients with erythema multiforme. *J Dent Res*. 1981;60(Spec.A):330.
55. Fawcett HA, Wansbrough-Jones MH, Clark AE, Leigh IM. Prophylactic topical acyclovir for frequent recurrent herpes simplex infection with and without erythema multiforme. *Br Med J Clin Res Ed*. 1983 Sep 17;287(6395):798–9.
56. Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers: a 3-year open clinical trial and follow-up study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998 Oct;86(4):438–45.
57. Feng Heping, Zhang Chunling, Chang Jianmin. A randomised controlled trial of acyclovir versus loratadine combined banlangen in the treatment of erythema multiforme. *J Clin Dermatol*. 1999;28(3):177.
58. Hayashibara T, Ohyama K, Arao T. Effect of naproxen (Naixan tablets) on herpes zoster, erythema nodosum and erythema multiforme. A double blind comparative study. *Nishinohon J Dermatol*. 1981;43(3):488–500.

59. McCormack JG. Mycoplasma pneumoniae and the erythema multiforme--Stevens Johnson syndrome. *J Infect.* 1981 Mar;3(1):32–6.
60. Nethercott JR, Choi BC. Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)--chart review of 123 hospitalized patients. *Dermatologica.* 1985;171(6):383–96.
61. Wright S. The treatment of erythema multiforme major with systemic corticosteroids. *Br J Dermatol.* 1991 Jun;124(6):612–3.
62. Celentano A, Tovar S, Yap T, Adamo D, Aria M, Mignogna MD. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Dec;120(6):707–16.
63. Tatnall FM, Schofield JK, Leigh IM. A double-blind, placebo-controlled trial of continuous acyclovir therapy in recurrent erythema multiforme. *Br J Dermatol.* 1995 Feb;132(2):267–70.
64. Lozada-Nur F, Cram D, Gorsky M. Clinical response to levamisole in thirty-nine patients with erythema multiforme. An open prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 Sep;74(3):294–8.
65. Ting HC, Adam BA. Erythema multiforme--response to corticosteroid. *Dermatologica.* 1984;169(4):175–8.
66. Bastuji-Garin S, Ochonisky S, Bouche P, Gherardi RK, Duguet C, Djerradine Z, et al., Thalidomide Neuropathy Study Group. Incidence and risk factors for thalidomide neuropathy: a prospective study of 135 dermatologic patients. *J Invest Dermatol.* 2002 Nov;119(5):1020–6.
67. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tyring SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol.* 2005 Aug;153(2):254–73.
68. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol.* 1996 Dec;35(6):969–79.
69. Lorenz M, Wozel G, Schmitt J. Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol.* 2012 Mar;92(2):194–9.

5 Annexes

5.1 Annexe 1 : Stratégies de recherche

5.1.1 Stratégie de recherche sur MEDLINE

("Erythema Multiforme"[Mesh:noexp] OR "erythema multiforme"[TW]) AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Text Word] OR "clinical trials"[TW] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "controlled clinical trial"[TW] OR "controlled clinical trials"[TW] OR "randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trials"[TW] OR "randomized controlled trial"[TW] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[Text Word] OR random[TW] OR randomization[TW] OR randomisation[TW] OR randomised[TW] OR randomized[TW] OR "controlled studies"[TW] OR "controlled study"[TW] OR "random allocation"[TW] OR "Multicenter Studies as Topic"[Mesh] OR "Multicenter Study" [Publication Type] OR "multicenter study"[TW] OR "multicenter studies"[TW] OR Cohort Studies[MESH] OR Cohort[TW] OR "Follow Up Studies"[TW] OR "Follow Up Study"[TW] OR "Followup study"[TW] OR "Followup studies"[TW] OR "Longitudinal Study"[TW] OR "Longitudinal Studies"[TW] OR "Longitudinal Surveys"[TW] OR "Longitudinal Survey"[TW] OR "Prospective Study"[TW] OR "Prospective Studies"[TW] OR "Retrospective Study"[TW] OR "retrospective Studies"[TW])

Recherche au 10 janvier 2017: **245 références**

5.1.2 Stratégie de recherche sur CENTRAL

Search manager (trials) : « Erythema multiforme » AND « treatment »

Recherche au 10 janvier 2017: **56 références**

et

MeSHdescriptor: [Erythema Multiforme] this term only

Recherche au 10 janvier 2017: **11 références**

5.1.3 Stratégie de recherche sur EMBASE

'clinical trial'/exp OR 'clinical study'/de OR 'case control study'/exp OR 'clinical trial (topic)'/exp OR 'major clinical study'/exp OR 'prospective study'/exp OR 'retrospective study'/exp OR 'longitudinal study'/exp OR 'intervention study'/exp OR 'open study'/exp AND ('erythema multiforme'/de OR 'erythema multiforme':ti,ab)

Recherche au 10 janvier 2017: **1031 références**

5.1.4 Stratégie de recherche sur LILACS

Lilacs (bireme) : « erythema multiforme »

Recherche au 10 janvier 2017: **124 références**

5.2 Annexe 2: Questions posées aux auteurs

Pour la sélection des études :

Article	Question posée	Mode et date de prise de contact	Réponse de l'auteur
Lozada F et al, 1982	- Y avait-il parmi les patients inclus des cas d'EP avec atteinte cutanée ?	e-mail, 24/05/2017	Si cela n'était pas précisé dans l'article, alors il s'agissait d'une atteinte muqueuse isolée
Lozada-Nur F et al, 1991	- Y avait-il parmi les patients inclus des cas d'EP avec atteinte cutanée ?	e-mail, 24/05/2017	- Idem
Lozada-Nur F, 1994	- Y avait-il parmi les patients inclus des cas d'EP avec atteinte cutanée ?	e-mail, 24/05/2017	- Idem
Lozada F et al, 1980	- Y avait-il parmi les patients inclus des cas d'EP avec atteinte cutanée ? - Quels étaient les critères diagnostiques d'EP ?	e-mail, 24/05/2017	- Idem - Les critères diagnostics sont ceux cités dans l'article Lozada et al, 1978, d'après lesquels une atteinte cutanée n'est pas indispensable au diagnostic d'EP
Lozada F et al, 1981	- Y avait-il parmi les patients inclus des cas d'EP avec atteinte cutanée ? - Quels étaient les critères diagnostiques d'EP ?	e-mail, 24/05/2017	- Idem - Idem
Lozada-Nur F et al, 1992	- Quels étaient les critères diagnostiques	e-mail, 24/05/2017	- idem - Les cas d'EP avec

	d'EP ? - Comment étaient définis les cas d'EP avec atteinte cutanée ?		atteinte cutanée avaient des lésions papuleuses érythémateuses +/- cocardes, de distribution acrale.
Fawcett HA et al, 1983	- Quels étaient les critères diagnostiques d'EP ?	Aucun contact possible	
Tatnall FM et al, 1995	- Quelle était la méthode de randomisation utilisée ? - Comment l'aveugle était-il maintenu ?	Réseaux sociaux (facebook), 11/06/2017, pas de contact e-mail trouvé	Pas de réponse

Autres questions pour l'analyse des résultats

Article	Question posée	Mode et date de prise de contact	Réponse de l'auteur
Oak AS	- Y avait-il parmi les patients inclus des patients de moins de 18 ans ?	e-mail à un co-auteur Dr Sami, le 21/05/017 et le 28/05/2017	Pas de réponse
Wetter DA et al, 2010	- Résultats indépendants pour les 5 patients ayant un EP muqueux isolé	e-mail, 03/06/2017	Réponse obtenue sur le traitement reçu par les patients ayant un EP muqueux isolée.

5.3 Annexe 3: Etudes exclues et motifs d'exclusion (n=36)

Critères diagnostiques d'EP non satisfaisants ou doute diagnostic avec le SJS (n=7) :

- McCormack JG. Mycoplasma pneumoniae and the erythema multiforme--Stevens Johnson syndrome. J Infect. 1981 Mar;3(1):32–6.
- Nethercott JR, Choi BC. Erythema multiforme (Stevens-Johnson syndrome)--chart review of 123 hospitalized patients. Dermatologica. 1985;171(6):383–96.
- Wright S. The treatment of erythema multiforme major with systemic corticosteroids. Br J Dermatol. 1991 Jun;124(6):612–3.
- Celentano A, Tovar S, Yap T, Adamo D, Aria M, Mignogna MD. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015 Dec;120(6):707–16.
- Lu SY, Chen WJ, Eng HL. Response to levamisole and low-dose prednisolone in 41 patients with chronic oral ulcers: a 3-year open clinical trial and follow-up study. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 1998 Oct;86(4):438–45.
- Feng Heping, Zhang Chunling, Chang Jianmin. A randomised controlled trial of acyclovir versus loratadine combined banlangen in the treatment of erythema multiforme. J Clin Dermatol. 1999;28(3):177.
- Hayashibara T, Ohyama K, Arao T. Effect of naproxen (Naixan tablets) on herpes zoster, erythema nodosum and erythema multiforme. A double blind comparative study. Nishinohon J Dermatol. 1981;43(3):488–500.

EP muqueux (buccal) sans atteinte cutanée (n=5):

- Lozada F. Levamisole in the treatment of erythema multiforme: a double-blind trial in fourteen patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1982 Jan;53(1):28–31.
- Lozada F, Silverman S. Topically applied fluocinonide in an adhesive base in the treatment of oral vesiculoerosive diseases. Arch Dermatol. 1980 Aug;116(8):898–901.
- Lozada-Nur F, Huang MZ, Zhou GA. Open preliminary clinical trial of clobetasol propionate ointment in adhesive paste for treatment of chronic oral vesiculoerosive diseases. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1991 Mar;71(3):283–7.

- Lozada-Nur F, Miranda C, Maliksi R. Double-blind clinical trial of 0.05% clobetasol propionate (corrected from proprionate) ointment in orabase and 0.05% fluocinonide ointment in orabase in the treatment of patients with oral vesiculoerosive diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994 Jun;77(6):598–604.

- Lozada F. Levamisole: A double blind trial in 17 patients with erythema multiforme. *J Dent Res.* 1981;60(Spec.A):330.

Cas clinique isolés et séries de moins de 10 cas (n=7) :

- Lozada F. Prednisone and azathioprine in the treatment of patient with vesiculoerosive oral diseases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1981 Sep;52(3):257–63.

- Carbone M, Carozzo M, Castellano S, Conrotto D, Broccoletti R, Gandolfo S. Systemic corticosteroid therapy of oral vesiculoerosive diseases (OVED). An open trial. *Minerva Stomatol.* 1998 Oct;47(10):479–87.

- Weston WL, Brice SL. Atypical forms of herpes simplex-associated erythema multiforme. *J Am Acad Dermatol.* 1998 Jul;39(1):124–6.

- Davis MDP, Rogers RS, Pittelkow MR. Recurrent erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome: response to mycophenolate mofetil. *Arch Dermatol.* 2002 Dec;138(12):1547–50.

- Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Masuda K, Kishimoto S. Erythema-multiforme-like eruption recurring in ultraviolet-exposed skin. *Dermatol Basel Switz.* 2008;216(2):181–3.

- Routt E, Levitt J. Famciclovir for recurrent herpes-associated erythema multiforme: a series of three cases. *J Am Acad Dermatol.* 2014 Oct;71(4):e146-147.

- Navarrete N., Nelson; Iracheta M., Alexis 2003. Eritema multiforme / Erythema multiforme. *Rev. chil. dermatol.* 2003;19(1):38-38,

Etude portant sur l'EP sans analyse de l'effet d'un traitement (n=15)

- Sanchis JM, Bagán JV, Gavaldá C, Murillo J, Diaz JM. Erythema multiforme: diagnosis, clinical manifestations and treatment in a retrospective study of 22 patients. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol.* 2010 Nov;39(10):747–52.

- Huff JC, Weston WL. Recurrent erythema multiforme. *Medicine (Baltimore).* 1989 May;68(3):133–40.

- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J-C, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-

- Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 Aug;138(8):1019–24.
- Lozada F, Silverman S. Erythema multiforme. Clinical characteristics and natural history in fifty patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1978 Nov;46(5):628–36.
 - Lozada-Nur F, Gorsky M, Silverman S. Oral erythema multiforme: clinical observations and treatment of 95 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1989 Jan;67(1):36–40.
 - Malo A, Kämpgen E, Wank R. Recurrent herpes simplex virus-induced erythema multiforme: different HLA-DQB1 alleles associate with severe mucous membrane versus skin attacks. *Scand J Immunol.* 1998 May;47(5):408–11.
 - Ackerman AB. Letter: Dermal and epidermal types of erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1975 Jun;111(6):795.
 - Al-Ubaidy SS, Nally FF. Erythema multiforme. Review of twenty-six cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1976 May;41(5):601–6.
 - Brody I. Topical treatment of recurrent herpes simplex and post-herpetic erythema multiforme with low concentrations of zinc sulphate solution. *Br J Dermatol.* 1981 Feb;104(2):191–4.
 - Perez Burkhardt JL, Gutierrez Salmeron MT, Burkhardt Perez MP, Naranjo Sintes R. Herpes virus induced dermatosis: Clinical and therapeutic study of 304 cases. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 1990; 81(4) : 273-278
 - Assier A, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. The clinical pattern of postherpetic erythema multiforme. *Revue de Medecine Interne* 1992; 13(7) : S308
 - Goldman Y, Yarom N, Schwartz I, Vered M. Oral ulcerative-vesiculo-bullous conditions: Clinical and histopathological diagnoses - accordance or discordance? *Oral Diseases* 2016; 22 : 16-17
 - Téllez Céspedes, Nancy; Estrada Ortiz, René Oscar; Jacas Portuondo, Ana Lucía; Tablada Robinet, María Elena; López Osorio, Danisela. Experiencia trienal en el tratamiento del eritema multiforme / Triennial experience in the treatment of multiple erythema. *Medisan*;2009 oct.-dic.12(4).
 - Wanke, Nurimar C. F; Fernandes, Lucinda; Rodrigues, Lícia; Maceira, Juan M. P. Eritema polimorfo: revisão de 47 casos / Erythema multiforme: review of forty-seven cases. *An. bras. dermatol*; 1991 jan.-fev; 66(1):29-31
 - Kawai Y, Miyashita N, Kato T, Okimoto N, Narita M. Extra-pulmonary manifestations associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in adults. *Eur J Intern Med.* 2016

Apr;29:e9–10.

Revue (n=2):

- Rasmussen JE. Erythema multiforme. Should anyone care about the standards of care?

Arch Dermatol. 1995 Jun;131(6):726–9.

- Lamoreux MR, Sternbach MR, Hsu WT. Erythema multiforme. Am Fam Physician. 2006 Dec 1;74(11):1883–8.

5.4 Annexe 4: « Check-list » pour l'évaluation de la qualité des séries de cas

Diagnostic	Les critères diagnostiques sont-ils clairement identifiés et remplis par les patients ?
Consentement	Le consentement du patient a-t-il été documenté ?
Comité d'éthique	Pour les études prospectives, l'accord d'un comité d'éthique a-t-il été documenté ?
Histoire naturelle de la maladie	Est-il fait référence à l'histoire naturelle de la maladie, ou à l'évolution sous traitement standard le cas échéant ?
Posologie	Les posologies, durée, et titration du traitement sont-elles décrites de façon adéquat ?
Mesure des critères de jugement	Les critères de jugement sont-ils bien définis et cliniquement pertinents ? Sont-ils subjectifs, standardisés ou objectifs ?
Perception du patient	La perception du patient des résultats du traitement sont-ils documentés ?
Sécurité	Les auteurs décrivent-ils les risques connus en rapport avec le traitement ?
Conclusions des auteurs	Les auteurs évitent-ils les conclusions infondées sur l'efficacité et la tolérance du traitement ?
Critères d'inclusion et exclusion	Les critères d'inclusion et exclusion sont-ils clairement mentionnés ?

Cas consécutifs	Tous les cas consécutifs de patients traités pas un praticien ou dans une institution sont-ils inclus ?
-----------------	---

RESUME

TRAITEMENT DE L'ERYTHEME POLYMORPHE : REVUE SYSTEMATIQUE

Introduction: Nous avons réalisé une revue systématique pour évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements de l'érythème polymorphe (EP).

Méthodes: Les bases bibliographiques MEDLINE, Embase, CENTRAL et LILACS, les résumés de congrès et les registres d'essais ont été consultés. Etaient inclus: des essais contrôlés randomisés (ECR) ou études observationnelles, évaluant un traitement chez des adultes, présentant un EP aigu ou chronique (les études incluant des cas de syndrome de Stevens-Johnson ou douteux ont été exclues). Compte tenu du faible nombre d'études trouvées, les séries de 10 cas ou plus étaient secondairement incluses. Les critères de jugement principaux étaient la durée et la fréquence des poussées d'EP.

Résultats: Ont été inclus: - Un ECR (n=20) avec un risque de biais modéré comparant l'aciclovir au placebo chez des patients ayant un EP récurrent. Le nombre médian de récurrences sur 6 mois était de 0 vs 3 ($p < 0,005$), groupes aciclovir et placebo respectivement. - 6 séries de cas rétrospectives rapportant: - Une réponse complète à un traitement antiviral en continu dans 34% (27/79) - Une réduction de la durée moyenne des poussées d'EP récurrent (moyenne de 5,05 vs 16,2 jours) sous thalidomide après échec d'une 1ère ligne de traitement chez 26 patients. - Une réponse complète ou partielle à la dapsons chez 24 patients/32, et de l'azathioprine chez 13 patients/16.

Conclusion: Il existe un seul ECR évaluant l'efficacité d'une intervention dans l'EP chronique (aciclovir au long cours) avec un faible niveau de preuve. Un essai étudiant l'efficacité et la tolérance du thalidomide est nécessaire pour confirmer son indication dans les EP chroniques réfractaires aux antiviraux.

Mots clés (français) : Erythème polymorphe ; traitement ; revue systématique.

Keywords (english) : Erythema multiforme ; treatment ; systematic review.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06