Cas clinique et revue de la littérature

Manifestations orales de l'érythème polymorphe : présentation de cas cliniques

Juliette Rochefort^{1,*}, Geneviève Hervé², Scarlett Agbo-Godeau³

¹ Département de Chirurgie Buccale, service d'Odontologie du Pr Descroix, Hôpital Pitié Salpêtrière

² Service d'Anatomie et de Cytologie du Pr Capron, Hôpital Pitié Salpêtrière

³ Service de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale du Pr Goudot, Hôpital Pitié Salpêtrière

(Reçu le 18 septembre 2015, accepté le 11 avril 2016)

Mots clés :

érythème polymorphe /
dermatoses bulleuses /
médecine orale

Résumé – Introduction : L'érythème polymorphe (EP) est une maladie caractérisée par une atteinte bulleuse cutanéomuqueuse aiguë. Les infections sont les principales causes déclenchantes connues, en particulier l'herpès, dans plus de 50 % des cas. Deux formes d'EP sont à distinguer : l'une mineure, dont les symptômes sont peu invalidants, l'autre majeure, comporte une atteinte cutanée et muqueuse buccale et/ou génitale, et peut entraîner une altération de l'état général. **Observations :** Trois cas d'EP récurrents sont décrits. Le premier cas concerne un EP muqueux et les deux derniers un EP cutanéomuqueux. **Discussion :** L'atteinte buccale d'EP se présente sous la forme de lésions bulleuses laissant rapidement place à des érosions plus ou moins étendues. Des croûtes sanguinolentes sont généralement situées sur les lèvres. L'atteinte cutanée en cocardes est caractéristique mais inconsistante. L'analyse anatomopathologique des lésions trouve un décollement situé entre la lame basale et les kératinocytes basaux. Les stratégies thérapeutiques sont à visée symptomatique avec un traitement antalgique et antiseptique local et pour les formes récidivantes, un traitement préventif des récurrences, si le facteur déclenchant est connu, aciclovir ou valaciclovir quand il s'agit de l'herpès. **Conclusion :** Le diagnostic d'EP doit être évoqué devant des ulcérations buccales récidivantes associées à une atteinte des autres muqueuses. La présence de cocarde sur la peau est caractéristique de l'EP.

Key words:

erythema multiforme /
bullous diseases /
oral medicine

Abstract – Oral manifestations of erythema multiforme: case reports. Introduction: Erythema multiforme (EM) is characterised by acute cutaneous and mucous bullous lesions. Infections are the most common cause. The herpes virus is associated with 50% of cases of erythema multiforme. There are two clinical aspects, the minor and the major forms. Erythema multiforme minor represents a localised eruption of the skin. The major form presents with cutaneous and mucous (oral and/or genital) lesions and general symptoms. **Observation:** Three cases of recurrent EM are described. The first case involves mucous EM and the other two mucocutaneous EM. **Discussion:** Oral mucosal involvement consists of multiple bullous lesions and post-bullous erosions. The skin is affected by the typical target lesions, but this sign is inconsistent. Histology shows a detachment between the epithelium and basal lamina. Treatment is symptomatic with analgesics and local antiseptic. Topical corticosteroids may be prescribed for recurrent cases. **Conclusion:** The diagnosis of EM should be considered for recurrent oral ulcers associated with other mucous membranes. Target lesions on the skin are characteristic of EM.

Introduction

L'érythème polymorphe (EP) est une pathologie ubiquitaire à médiation immunitaire qui se caractérise par une atteinte cutanéomuqueuse aiguë pouvant impliquer la muqueuse orale

[1]. L'incidence de cette maladie est difficile à déterminer car seuls les cas nécessitant une hospitalisation font l'objet d'un recensement. Les EP mineurs régressent spontanément et ne requièrent pas toujours une consultation spécialisée. L'EP représente 6,2 % des cas de pathologies auto-immunes

* Correspondence: J. Rochefort, julietterochefort@yahoo.fr

Fig. 1. Cas clinique numéro 1. (A) : Atteinte muqueuse orale d'EP lors de la première consultation. Atteinte labiale, jugale et du pilier amygdalien gauche; (B) : biopsie d'une lésion buccale, HES, grossissement x 10 : (1) : décollement bulleux responsable d'une ulcération, (2) : infiltrat inflammatoire, (3) corps apoptotiques.

Fig. 1. Case report number 1. (A): Initial clinical aspect. Lips, cheek and tonsillar pillar damages. (B): Biopsy of oral lesion, HES, magnification x10: (1) unsticking responsible for ulceration; (2) inflammatory infiltrate; (3) apoptotic keratinocytes.

atteignant la muqueuse orale [2]. Il atteint les adultes de moins de 50 ans et plus fréquemment les hommes [3]. Il est communément admis que l'EP constitue une entité pathologique distincte du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et du syndrome de Lyell. Ces deux toxidermies sont les principaux diagnostics différentiels de l'EP [3]. Les infections sont les principales causes connues d'EP, en particulier l'herpès, responsable de plus de 50 % des cas (Herpes Associated Erythema Multiform, HAEM). La manifestation de l'EP se fait en moyenne 7 à 10 jours après la récurrence herpétique. D'autres étiologies ont été évoquées, notamment le *Mycoplasma pneumoniae* [4] (5 % des EP [3]) et des infections fongiques [1]. Certains cas d'EP ont été imputés à des prises médicamenteuses. Ils sont dénommés Drug Induced Erythema Multiform (DIEM).

L'atteinte de la muqueuse buccale et/ou génitale est présente dans 50 à 65 % des cas d'EP hospitalisés [3]. Elle se présente sous la forme de lésions bulleuses laissant rapidement place à des érosions plus ou moins étendues. Des lésions croûteuses sont généralement situées sur les lèvres [1]. La gencive attachée est souvent épargnée, tandis que les versants muqueux des lèvres et des joues, le plancher de la bouche et les muqueuses génitales sont souvent atteints [3]. Une atteinte oculaire est possible et se manifeste par des érosions conjonctivo-palpébrales. L'atteinte cutanée, inférieure à 10 % de la surface corporelle [5], est inconstante, mais permet d'évoquer le diagnostic sur des lésions caractéristiques en cocardes. De un à trois centimètres de diamètre, elles sont composées de trois zones concentriques distinctes : un disque central vésiculeux, entouré d'un premier anneau intermédiaire pâle, puis d'un deuxième anneau externe érythémateux [3].

L'éruption débute de manière symétrique sur les extrémités puis s'étend sur les bras et les jambes. La distribution « acrale » est essentielle au diagnostic [3]. L'EP peut être récurrent, parfois les récurrences surviennent de manière très rapprochée, pouvant être mensuelles, voire parfois subintrantes, les lésions pouvant mettre 15 à 21 jours pour cicatrifier. Selon la fréquence de ces crises, cette pathologie peut être plus ou moins invalidante, posant souvent des problèmes de traitement [6,7].

Observations

Cas clinique 1

Un homme de 25 ans, sans antécédents médicaux, a consulté en urgence, pour des érosions diffuses post-bulleuses persistantes depuis trois jours au niveau des faces muqueuses jugales et labiales. Il ne signalait pas d'épisode herpétique ni de prise médicamenteuse récente. Le tableau clinique était très évocateur d'un érythème polymorphe. Une corticothérapie topique (bains de bouche de prednisolone 40 mg quatre fois par jour pendant 8 jours) a été mise en place. Après 8 jours, le patient était soulagé. Deux mois plus tard, il a consulté à nouveau en urgence pour les mêmes symptômes. Le tableau clinique était aggravé, il présentait de nombreuses érosions post-bulleuses diffuses localisées au niveau des muqueuses orale et génitale (Fig. 1A). Une altération de l'état général a conduit à une hospitalisation afin d'équilibrer son apport nutritif et hydrique. Lors de cette deuxième récurrence, le patient rapportait la présence d'une vésicule sur le versant muqueux de la lèvre inférieure d'aspect herpétique quelques jours avant la

Fig. 2. Cas clinique numéro 2. Atteinte muqueuse orale et oculaire d'EP. (A) : croûtes, érosions labiales et atteintes du palais mou, (B) : érosions linguales, (C) : érosions et ulcérations de la face jugale gauche, (D) : atteinte oculaire, kératite débutante.

Fig. 2. Case report number 2. Oral and eye damages. (A): lips erosions and palate damages, (B): labial erosions, (C): left cheek damages, (D): eye damages, early keratitis.

manifestation de l'EP, constituant alors l'étiologie la plus probable. Une biopsie au niveau de la cavité orale a été réalisée, montrant un décollement bulleux sous-épithélial, un infiltrat inflammatoire lymphocytaire en bande et la présence de corps apoptotiques (Fig. 1B). Cet aspect histologique confronté au tableau clinique était compatible avec un EP. Trois mois plus tard, le patient a été à nouveau admis au sein du service pour les mêmes symptômes, et signalait également un épisode herpétique quelques jours auparavant. Après cette troisième récurrence, il a été décidé de mettre en place un traitement par valaciclovir (1 g/jour), en continu pendant 6 mois, période durant laquelle aucune crise n'a été notée. Après l'arrêt du traitement en continu, il a été conseillé au patient d'avoir recours à ce même traitement dès les premières manifestations herpétiques (valaciclovir 500 mg/jour, 6 jours) afin d'inhiber la récurrence herpétique et ainsi de prévenir l'EP. Le patient a été revu en contrôle à 3 et 6 mois après l'arrêt du traitement continu. Plusieurs poussées herpétiques l'ont amené à prendre du valaciclovir et aucune n'a été suivie d'un EP. À ce jour, il n'a eu aucune récurrence (4 ans après la crise).

Cas clinique 2

Un homme de 30 ans a consulté en urgence pour des érosions diffuses de la cavité buccale, avec altération de l'état général et arrêt d'alimentation depuis deux jours. Il signalait

comme seul antécédent médical un épisode étiqueté SSJ à l'âge de 11 ans, attribué à une prise de pénicilline. À l'examen clinique, on notait des érosions post-bulleuses orales (Fig. 2A) et génitales, ainsi qu'une atteinte oculaire (Fig. 2B) avec un érythème et un écoulement conjonctival purulent bilatéral. Aucune lésion cutanée n'était objectivée. En raison de la sévérité des lésions buccales, de l'absence d'alimentation, de l'atteinte oculaire et des antécédents de SSJ du patient, il a été décidé de l'orienter et de l'hospitaliser au sein d'une unité de dermatologie, centre de référence des toxidermies. On notait une apparition progressive des lésions en cocardes avec une atteinte cutanée palmo-plantaire. L'examen histologique d'une biopsie réalisée sur une cocarde de la main montrait un décollement sous-épidermique associé à un infiltrat lymphocytaire, aspect qui était compatible avec un EP. Une courte corticothérapie systémique a été administrée (prednisone 1 mg/kg/j pendant 48 heures), à laquelle s'ajoutait une corticothérapie topique orale (bains de bouche de prednisolone 40 mg 4 fois par jour, 8 jours). Le patient a été revu en contrôle au bout de 7 jours, les érosions buccales étaient en cours de cicatrisation.

Cas clinique 3

Une femme de 60 ans s'est présentée la première fois en urgence pour des plaies et des douleurs buccales insomniantes,

Fig. 3. Cas clinique numéro 3. Atteinte de muqueuse orale lors d'un EP. (A) érosions labiales, atteinte palatine et de la face interne de la joue droite; (B) lésions labiales, face interne de la joue gauche; (C) ulcérations au niveau de la face interne de la lèvre inférieure; (D) lésion bulleuse au niveau de la lèvre inférieure droite.

Fig. 3. Case report number 3. Oral mucosal damages during EM. (A) Labial erosions, palate and right cheek damages; (B) labial erosions, palate and left cheek damages; (C) inferior labial damages; (D) right inferior lip bullous lesion.

empêchant l'alimentation depuis deux jours. Elle ne présentait aucune allergie ni antécédents médicaux. À l'examen clinique, on notait de multiples érosions post-bulleuses diffuses situées au niveau de la langue, des joues et du plancher buccal (Fig. 3), sans atteinte cutanée bulleuse mais associée à la présence de lésion herpétique au stade croûteux au niveau du dos (Fig. 4C). La patiente présentait une altération modérée de l'état général avec arrêt de l'alimentation depuis 48 heures. Le diagnostic d'érythème polymorphe post-herpétique a été retenu sur les arguments cliniques. Il a été décidé de mettre en place un traitement par corticothérapie topique (bains de bouche de prednisolone 40 mg 4 fois par jour pendant 8 jours) ainsi qu'une supplémentation alimentaire par Fortimel® (200 mL trois fois par jour) pendant une semaine. La patiente a été revue en contrôle à 48 heures puis à 7 jours : les érosions étaient en cours de cicatrisation. Dans les deux mois qui ont suivi, elle a présenté deux récurrences, la première avec une composante uniquement orale tandis que la deuxième y associait une atteinte cutanée importante (Fig. 4A-4B), avec présence de bulles et de cocardes sur les membres inférieurs et supérieurs, le dos, le cou et le ventre. L'atteinte intra-orale était moins marquée, plutôt localisée au niveau des lèvres avec de larges croûtes sanguinolentes. Il existait également une atteinte oculaire. La lésion herpétique récidivante dorsale a précédé de deux à trois jours chacune des trois manifestations de l'érythème polymorphe (Fig. 4C). Lors du troisième épisode, une thérapie préventive par valaciclovir (1 g/jour, 6 mois) en continu pendant six mois a été instaurée. Durant cette période,

la patiente était vue régulièrement en contrôle. Elle rapportait des épisodes d'inflammation orale avec des douleurs à types de brûlures et des muqueuses rougeâtres ainsi qu'un épisode d'EP mineur.

Discussion

L'érythème polymorphe est une maladie dont le mécanisme physiopathologique n'est pas élucidé. Les premières études, datant des années 1980, envisageaient une réaction à médiation humorale. En effet, des complexes immuns et des modifications du complément ainsi que des immunoglobulines ont été respectivement retrouvés au niveau du sérum, des parois des vaisseaux et de la jonction dermoépidermique [3]. Il a été montré que l'infiltrat lymphocytaire comportait majoritairement des lymphocytes T CD4 dans le derme et T CD8 au sein de l'épiderme, évoquant une réponse immunitaire à médiation cellulaire [8]. À la fin des années 1990, des études ont distingué les EP induits par une infection virale, notamment herpétique, (HAEM) et ceux en rapport avec une prise médicamenteuse (DIEM). Il a été montré que les lymphocytes activés induisaient la production locale de cytokines. Celles-ci semblaient différentes dans les lésions des DIEM par rapport à celles d'HAEM. Les premières montraient une plus grande quantité de Tumor Necrosis factor- α (TNF α) signant une physiopathologie de cytotoxicité cellulaire médiée par des lymphocytes T cytotoxiques (CTL). En revanche, les lésions HAEM présentaient une positivité en interféron γ (IFN γ), cytokine

Fig. 4. Cas clinique numéro 3. Atteinte cutanée et oculaire lors d'un EP. (A) Cocardes cutanées sur les membres supérieurs; (B) bulles et cocardes au niveau de l'avant bras gauche; (C) aspect oculaire avec érythème conjonctival; (D) lésion herpétique au stade crouteux au niveau du bas du dos; (E) image anatomopathologique d'une biopsie cutanée réalisée en périphérie d'une cocarde. HES grossissement x20 : (1) infiltrat inflammatoire sous épidermique; (2) corps apoptotiques.

Fig. 4. Case report number 3. Cutaneous and ocular damages during EM. (A) Cutaneous target lesion; (B) bullous target lesion; (C) ocular lesion with conjunctival erythema; (D) anatomopathological aspect of a cutaneous biopsy realized in periphery of a target lesion. HES magnification x10 : (1) inflammatory infiltrate under epidermis; (2) apoptotic keratinocytes.

sécritée par les lymphocytes effecteurs Th1, en Transforming Growth Factor β (TGF- β) et en p21^{waf1}, molécule intervenant dans le cycle cellulaire. Cela signait une activité cellulaire lymphocytaire CD4+ de type TH1 qui suggérait un mécanisme d'hypersensibilité de type IV [9]. Les lymphocytes du sang infectés par l'Herpès Simplex Virus (HSV) induisaient la sécrétion de molécules au niveau des cellules endothéliales du derme, favorisant l'accumulation locale des lymphocytes au niveau de la peau [10]. Plus tard, des cellules progénitrices hématopoïétiques CD34+ ont été mises en évidence dans le transport de fragments d'ADN viral (notamment d'ADN polymérase) vers les sites cutanés lésionnels [11] expliquant que des traces d'ADN viral soient parfois retrouvées au sein des lésions d'EP. D'autres travaux ont été réalisés pour mieux comprendre les mécanismes intervenant dans cette pathologie, notamment sur les liens existant entre la présence de fragments d'ADN, la production de TGF- β et le rôle tenu par la molécule p21^{waf1} et le facteur de transcription SP1 qui semblent tous augmentés au sein des lésions présentant des fragments d'ADN viraux mais dont les rôles ne sont pas encore bien définis [12]. Des études récentes laissent supposer qu'il pourrait exister un rôle des lymphocytes Th17, sous-population effectrice de lymphocytes T CD4+, dans la pathogenèse de l'EP [13] et certains auteurs ont mis en évidence une augmentation des lymphocytes B périphériques chez des patients atteints d'EP [14]. En conclusion, si la physiopathologie de l'EP n'est pas totalement élucidée, les études ont permis de distinguer

les mécanismes moléculaires intervenant dans les HAEM et le DIEM.

Les diagnostics différentiels à évoquer devant des érosions et des ulcérations post-bulleuses sont avant tout les nécrolyses épidermiques toxiques (syndrome de Lyell et de Stevens-Johnson) dont l'expression clinique buccale est similaire à celle de l'EP, et dans lesquelles le pronostic vital peut être rapidement engagé [3]. D'autres dermatoses bulleuses peuvent être également évoquées : la pemphigoïde cicatricielle, touchant principalement des personnes âgées, la dermatose à IgA linéaire ou le pemphigus. À l'examen clinique oral, il est possible d'écarter certaines hypothèses diagnostiques. En effet, la pemphigoïde cicatricielle a une atteinte plus volontiers gingivale avec un signe de la pince positif [15] contrairement au pemphigus dont les toits de bulles fragiles laissent place à des érosions plus superficielles que dans l'EP [16]. En revanche, la distinction entre l'EP et le SJS peut être plus complexe, la présence de lésions cutanées est inconstante mais permet de différencier les cocardes typiques de l'EP de celles atypiques du SSJ et du Lyell.

L'analyse anatomopathologique des lésions d'EP montre un décollement situé entre la lame basale et les kératinocytes basaux. La bulle est sous-épithéliale mais n'inclut pas la lame basale, le toit de la bulle est constitué de l'ensemble de l'épithélium. Cela permet d'éliminer le diagnostic de pemphigus dont la limite de décollement est intraépithéliale. On note également des zones érosives, une vacuolisation basale et la

présence de kératinocytes nécrotiques, ainsi qu'un infiltrat lymphocytaire dense autour des capillaires du derme superficiel [1, 5]. L'immunofluorescence directe (IFD) est négative contrairement aux dermatoses bulleuses auto-immunes (DBAI) où on note, entre autres, des IgG et du C3 en maille, dans le pemphigus et des dépôts linéaires d'IgG et de C3 le long de la membrane basale dans la pemphigoïde cicatricielle [17]. S'il est aisé de distinguer, grâce aux analyses histologiques, l'EP des DBAI, cela est moins évident avec le SSJ. De plus, il n'existe pas d'examen biologique permettant de confirmer le diagnostic d'EP. En pratique, lorsque l'atteinte est uniquement orale, chez un patient mentionnant avoir pris certains médicaments, nous orienterons le diagnostic vers un SSJ, alors qu'une notion de récurrence herpétique ou d'encombrement bronchique (suspicion d'infection à mycoplasme) précédant la poussée fera retenir le diagnostic d'EP. Il est possible de trouver des traces d'ADN viral au sein de lésion de HAEM [9], cependant l'intérêt diagnostique est limité et n'a d'indication que lors d'atteintes sévères et récurrentes, dont l'étiologie est incertaine. Cette recherche n'a pas été réalisée dans nos trois cas cliniques, mais une récurrence des épisodes chez le deuxième patient pourrait justifier d'employer cette technique. Il est également possible d'effectuer une PCR locale et/ou une sérologie pour recherche de *Mycoplasma pneumoniae* [18]. L'intérêt du diagnostic de toxidermie réside dans la surveillance et l'anticipation de l'extension des lésions cutanées puis dans la prévention d'une récurrence en éradiquant le médicament suspecté. Concernant l'EP, il réside dans la prévention des récurrences par la mise en place d'un traitement prophylactique antiviral.

Les stratégies thérapeutiques des poussées sont à visée symptomatique et dépendent de la forme de l'EP. Il n'y a pas de recommandations officielles de prise en charge de l'EP. Dans les atteintes mineures, les symptômes régressent spontanément en une à trois semaines et nécessitent un traitement par antalgique local ou systémique de palier 1 ou 2. Pour les formes majeures, une hospitalisation peut s'avérer nécessaire pour éviter une déshydratation et/ou une malnutrition et adapter un traitement antalgique de palier 2 ou 3. Les érosions cutanées et muqueuses nécessitent un traitement antiseptique local et peuvent bénéficier d'un traitement par corticoïdes locaux (application de crème de bétaméthasone sur la peau et bain de bouche avec prednisolone pour les lésions orales) ou systémiques en cas d'atteinte sévère. Les lésions oculaires requièrent une consultation spécialisée dans les plus brefs délais. Pour les formes récidivantes post-infectieuses, le traitement vise à neutraliser le facteur déclenchant la poussée avec du valaciclovir (500 mg/jour pendant 6 mois) quand il s'agit de l'herpès ou une antibiothérapie active sur *Mycoplasma pneumoniae* en présence d'une pneumopathie atypique (macrolides). Les formes récurrentes idiopathiques sont plus complexes à traiter et les schémas thérapeutiques sont mal codifiés. La corticothérapie générale est controversée [3]. Elle est utilisée dans certaines formes sévères, soit en cure courte

lors des poussées (prednisone, de ½ mg/kg/jour sur 5 à 10 jours), soit exceptionnellement, dans des formes subinterrantes, au long cours (prednisone, 10 mg/jour) [7] exposant alors aux complications de la corticothérapie prolongée (3). L'utilisation du thalidomide (100 mg/jour) en traitement de fond dans les EP majeurs, récidivants et persistants a été rapportée par plusieurs auteurs en 1999 [19], 2003 et 2008 [20, 21]. Une étude rétrospective publiée en 1996, concernant 26 patients présentant un EP et ayant bénéficié d'un traitement de fond par thalidomide, montrait une amélioration des signes cliniques ainsi qu'une rémission avec la poursuite du traitement à faible dose [22]. Compte tenu de son risque tératogène majeur et de ses effets neurotoxiques, le thalidomide doit être employé avec prudence et dans des conditions de surveillance stricte [4, 7]. D'autres traitements comme la dapsone, l'azathioprine ou encore du méthotrexate ont été utilisés, en cas d'échec ou de contre-indication au thalidomide [3, 4]. Enfin, plus récemment, une série de cinq patients présentant un EP majeur résistant aux thérapeutiques précitées a bénéficié d'un traitement par rituximab (anticorps monoclonal anti-CD-20) ayant amélioré leur état [7]. Ces cinq patients présentaient des anticorps anti-desmoplakine, anticorps généralement retrouvés dans le pemphigus paranéoplasique dans lequel le rituximab peut être employé avec succès [23, 24]. Le rôle des anticorps anti-desmoplakine dans la physiopathologie de l'EP polymorphe n'est pas élucidé [7]. Ces nouvelles thérapeutiques nécessitent d'être évaluées.

Conclusion

L'EP est une pathologie bulleuse cutanéomuqueuse aiguë et douloureuse. Le diagnostic différentiel avec le SJS n'est pas toujours aisé mais est primordial dans la prévention et l'anticipation de l'extension vers un syndrome de Lyell. L'altération de l'état général et la sévérité de l'atteinte peuvent conduire à une hospitalisation pour éviter dénutrition et déshydratation. Des antalgiques de palier 3 peuvent s'avérer nécessaires. Certains EP sont récidivants et invalidants, sans que le facteur déclenchant ne puisse être mis en évidence. La fréquence des récurrences pose un problème de prise en charge thérapeutique. La compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'EP pourrait permettre de nouvelles approches thérapeutiques mieux ciblées.

Références

1. Bascones-Martínez A, García-García V, Meurman JH, Requena-Caballero L. Immune-mediated diseases: what can be found in the oral cavity? *Int J Dermatol* 2015;54:258-270.
2. Arisawa EA, Almeida JD, Carvalho YR, Cabral LA. Clinicopathological analysis of oral mucous autoimmune disease: A 27-year study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E94-97.
3. Roujeau J-C. Érythème polymorphe. *EMC - Dermatol* 2008;3:1-9.

4. Vargas-Hitos JA, Manzano-Gamero MV, Jiménez-Alonso J. Erythema multiforme associated with *Mycoplasma pneumoniae*. *Infection* 2014;42:797-798.
5. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-96.
6. HAS. Thalidomide - Erythème polymorphe - thalidomide_erytheme_polymorphe.pdf. L.162-17-2-1 août, 2008.
7. Hirsch G, Ingen-Housz-Oro S, Fite C, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Buffard V, et al. Rituximab, a new treatment for difficult-to-treat chronic erythema multiforme major? Five cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;15.
8. Margolis RJ, Tonnesen MG, Harist TJ, Bhan AK, Wintroub BU, Mihm MC, et al. Lymphocyte subsets and Langerhans cells/indeterminate cells in erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 1983;81:403-406.
9. Kokuba H, Aurelian L, Burnett J. Herpes simplex virus associated erythema multiforme (HAEM) is mechanistically distinct from drug-induced erythema multiforme: interferon-gamma is expressed in HAEM lesions and tumor necrosis factor-alpha in drug-induced erythema multiforme lesions. *J Invest Dermatol* 1999;113:808-815.
10. Larcher C, Gasser A, Hattmannstorfer R, Obexer P, Fürhapter C, Fritsch P, et al. Interaction of HSV-1 infected peripheral blood mononuclear cells with cultured dermal microvascular endothelial cells: a potential model for the pathogenesis of HSV-1 induced erythema multiforme. *J Invest Dermatol* 2001;116:150-156.
11. 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;124:1215-1224.
12. Gober MD, Laing JM, Burnett JW, Aurelian L. The Herpes simplex virus gene Pol expressed in herpes-associated erythema multiforme lesions upregulates/activates SP1 and inflammatory cytokines. *Dermatology* 2007;215:97-106.
13. Akkurt ZM, Uçmak D, Türkcü G, Yüksel H, Yildiz K, Arca M. Expression of interleukin-17 in lesions of erythema multiforme may indicate a role for T helper 17 cells. *Cent-Eur J Immunol* 2014;39:370-376.
14. Sugita K, Nishio D, Kabashima K, Honda M, Tokura Y. Erythema multiforme associated with *Gardnerella vaginosis* and elevated circulating CXCR3+ B cells. *Clin Exp Dermatol* 2008;33:351-353.
15. Vaillant L, Chauchaix-Barthès S, Hüttenberger B, Arbeille B, Machet M, Jan V, et al. [Chronic desquamative gingivitis syndrome: retrospective analysis of 33 cases]. *Ann Dermatol Venereol* 2000;127:381-387.
16. Jimson S, Balachader N, Anita N, Babu R. Immunologically mediated oral diseases. *J Pharm Bioallied Sci* 2015;7 (Suppl 1):S209-S212.
17. CEDEF : Collège des Enseignants en Dermatologie de France. Dermatoses bulleuses auto-immunes. *Ann Dermatol Vénéréologie* 2008;135S:F95-F102.
18. Zeroual N, Ledant T, Cayphas J, Boudry P, Simonart L, Mollet J-J, et al. Évaluation de quatre kit Elisa IgM; IgA et IgG dans le diagnostic sérologique d'infections à *Mycoplasma pneumoniae*. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2007;22:401-403.
19. Engeser P, Klimm HD. [Therapy of recurrent exudative erythema multiforme. Effectiveness of thalidomide--report of a case]. *Fortschr Med* 1999;117:39-40.
20. Conejo-Mir JS, del Canto S, Muñoz MA, Rodríguez-Freire L, Serrano A, Hernandez C, et al. Thalidomide as elective treatment in persistent erythema multiforme; report of two cases. *J Drugs Dermatol* 2003;2:40-44.
21. Chen C-W, Tsai T-F, Chen Y-F, Hung C-M. Persistent erythema multiforme treated with thalidomide. *Am J Clin Dermatol* 2008;9:123-127.
22. 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;123:375-377.
23. Haute Autorité de Santé. Avis de la HAS pour la prise en charge à titre dérogatoire de certaines spécialités pharmaceutiques, produits ou prestations prévue à l'article L. 162-17-2-1 - Mabthera 500 mg (Rituximab) par voie injectable dans le traitement du pemphigus cicatriciel. 2010.
24. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P, Bergua P, Pimentel L, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:69-74.