

## ACTUALITÉS DE L'ÉRYTHÈME NOUEUX LÉPREUX

J.J. MORAND, C. BADIANE, P. BOBIN

*Med Trop* 2004; 64 : 423-430

**RÉSUMÉ** • L'érythème noueux lépreux (ENL) est une réaction immunologique correspondant à une vascularite à complexes immuns circulants survenant dans le cadre d'une lèpre lépromateuse le plus souvent en cours de traitement. Les mécanismes précis sont encore mal connus ; le rôle du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF $\alpha$ ) est suspecté. Cela a incité l'utilisation de la pentoxifylline à la place des traitements classiques que sont les corticoïdes et le thalidomide.

**MOTS-CLÉS** • Erythème noueux lépreux - Réactions lépreuses - Lèpre.

### REVIEW: UPDATE ON ERYTHEMA NODOSUM LEPROSUM

**ABSTRACT** • Erythema nodosum leprosum (ENL) is an immunological reaction corresponding to vasculitis due to circulating immune complexes usually occurring during treatment of lepromatous leprosy. The precise mechanism underlying ENL are unclear but involvement of tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) is suspected. Based on this suspicion pentoxifylline has been used instead of conventional treatments such as corticosteroids and thalidomide.

**KEY WORDS** • Erythema nodosum leprosum - Leprosy reactions - Leprosy.

L'érythème noueux lépreux (ENL) est une réaction immunologique survenant lors de lèpre lépromateuse (LL). Il correspond à une vascularite à complexes immuns circulants en réponse à l'infection par le bacille de Hansen (*Mycobacterium leprae*) (réaction immunologique de type III).

Son risque de survenue est corrélé à l'index bacillaire (1) : il concerne surtout les formes LL (Fig. 1), plus rarement borderline lépromateuses (BL) ainsi que la forme histioïde (2-4) (Fig. 2). Le risque est moindre au-delà de quarante ans. L'ENL est assez fréquent puisque entre 5 et 25% des malades multibacillaires sont concernés (la moitié à l'époque de la monothérapie par dapsone) (5-8).

Sur un terrain prédisposé, très probablement de transmission génétique, l'ENL survient après stimulation par des facteurs déclenchants modifiant l'immunité. Il peut être spontané dans un tiers des cas ; le plus souvent, il apparaît à l'initiation ou après plusieurs mois de traitement antibiotique (Fig. 3, 4) (y compris avec les nouvelles molécules) ou même parfois plusieurs années après la guérison. Parfois il se révèle

lors d'une grossesse, d'une vaccination, d'une intervention chirurgicale ou lors d'une infection intercurrente notamment



Figure 1 - Lèpre lépromateuse (coll Pr St André).

• Travail du Service de dermatologie (J.J.M., Médecin en chef), HIA Laveran, 13998 Marseille Armées, du Centre de léprologie appliquée de Dakar (C.B., Chirurgien des hôpitaux, Directeur), Sénégal et du Secrétaire Général de l'association des léprologues (ALLF) (P.B., Médecin Chef des services (ER), ancien directeur de l'Institut Marchoux (Bamako, Mali)).

• Correspondance: J. J. MORAND, Service de dermatologie, HIA Laveran, 13998 Marseille Armées, France • Fax : +33 (0)4 91 61 75 04 •

• Courriel : MorandJJ@aol.com •

• Article sollicité.



Figure 2 - Lèpre histioïde (coll MC Marrot Fabrice).

par le virus de l'immunodéficience humaine (7, 9).

L'atteinte cutanée est très fréquente mais non obligatoire. De ce fait, a fortiori pour éviter les équivoques avec le terme dermatologique d'érythème noueux (qui correspond à une panniculite septale sans prédominance vasculaire répondant à une réaction immunologique cellulaire de type IV), on utilise plutôt le vocable de réaction de type 2 en opposition aux réactions de type 1 correspondant au passage vers un versant à forte immunité (TT ou BT) (réaction dite reverse ou d'inversion) ou traduisant au contraire l'évolution vers un versant à faible immunité (BL, LL) (réaction de dégradation) (Tableau I) (10-14).

L'expression clinique de l'ENL est très riche signant le caractère systémique de l'orage immunologique (15).

Les signes généraux d'intensité variable comportent une fièvre, une asthénie parfois majeure, des arthro-myalgies diffuses, des céphalées.

Les manifestations cutanées sont quasi-constantes et d'installation rapide après l'altération de l'état général. Typiquement il s'agit de nodules démo-hypodermiques plus ou moins bien limités et profonds, inflammatoires, douloureux de quelques centimètres de diamètre (noueux), pouvant



Figure 5 - Noueux d'ENL (coll JJM).

confluer en placards infiltrés d'aspect parfois «érysipélateoïde» (Fig. 5, 6). On peut observer des éléments plus petits, papulo-nodulaires de quelques millimètres de diamètre. Ces lésions généralement nombreuses prédominent aux membres

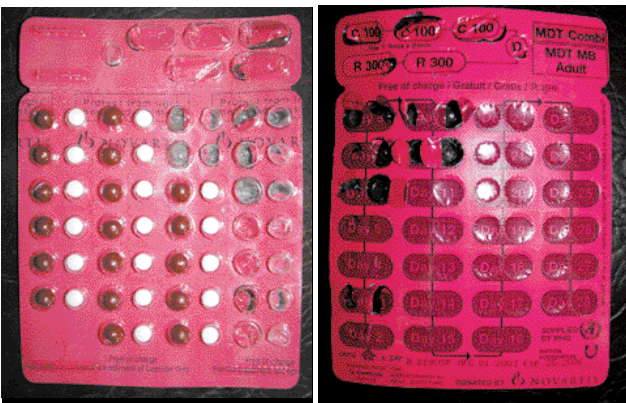


Figure 3 et Figure 4 - Polyantibiothérapie OMS : rifampicine, disu - lone, clofazimine.



Figure 6 - ENL érysipélateoïde (coll JJM).

Tableau I - Réactions lépreuses.

Réactions lépreuses	Réaction de reversion ou d'inversion (type I)	Réaction d'érythème noueux lépreux (type II)	«Réaction» de dégradation
Physiopathogénie	Augmentation de l'immunité cellulaire conduisant au pôle tuberculoïde	Déséquilibre de l'immunité humorale avec formation de complexes immuns circulants	Diminution de l'immunité cellulaire conduisant au pôle lépromateux
Formes impliquées	BT, BB, BL, LLs (interpolaire)	LLp (polaire), LLs, (BL)	(TT interpolaire), BT, BB, BL
Mode de survenue	Sous traitement	Spontané ou après traitement	En l'absence de traitement
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> <li>Exacerbation de certaines lésions antérieures à type d'érythème, d'infiltration (bords plus nets, plus saillants), de tuméfaction avec risque d'ulcération</li> <li>Possibilité d'apparition de nouvelles lésions</li> <li>Fièvre, asthénie</li> <li>Œdème palmo-plantaire</li> <li>Névrite hypertrophique déficitaire +++</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erythème noueux lépreux (nodules de topographie diffuse, douloureux et très inflammatoires, d'évolution parfois nécrotique)</li> <li>Altération de l'état général, fièvre, arthro-myalgies, céphalées</li> <li>Iritis, rhinite, épistaxis, adénopathies, orchite, arthrite, glomérulonéphrite</li> <li>Névrite hypertrophique déficitaire</li> </ul>	Multiplication des lésions avec bords s'aplatissant et devenant plus flous ; fièvre, asthénie, signes neurologiques, œdème palmo-plantaire et du visage, iritis, orchépididymite
Biologie	Diminution de l'index bacillaire, augmentation de la réponse cellulaire avec réaction granulomateuse	Vascularite leucocytoclasique, complexes immuns circulants, syndrome inflammatoire, polynucléose neutrophile, protéinurie	Elévation de l'index bacillaire

(Fig. 7) de façon relativement symétrique mais peuvent être diffuses et se localiser notamment au visage et au tronc (Fig. 8). Après traitement ou lors d'évolution spontanément

favorable, les papulo-nodules s'affaissent et après une phase de desquamation (parfois en collerette) (Fig. 9), il persiste durant quelques semaines une pigmentation post-inflammatoire surtout sur peau noire (Fig. 10, 11). L'évolution nécrotique ou suppurée (riche en bacilles granulés) est pos-



Figure 7 - ENL sous Thalidomide ; notez l'atteinte des mains (coll JJM).

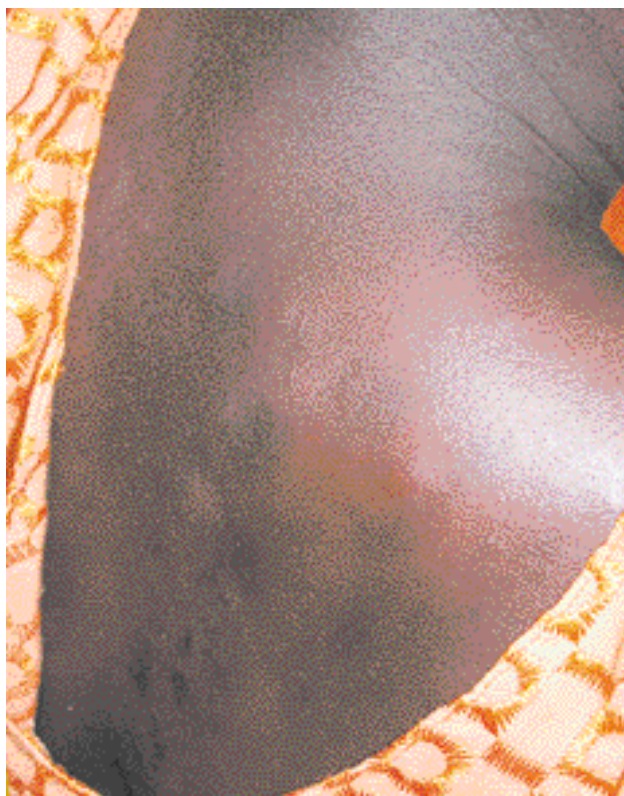


Figure 8 - ENL diffus (coll JJM).



Figure 9 - Desquamation réactionnelle (coll MC Marrot).

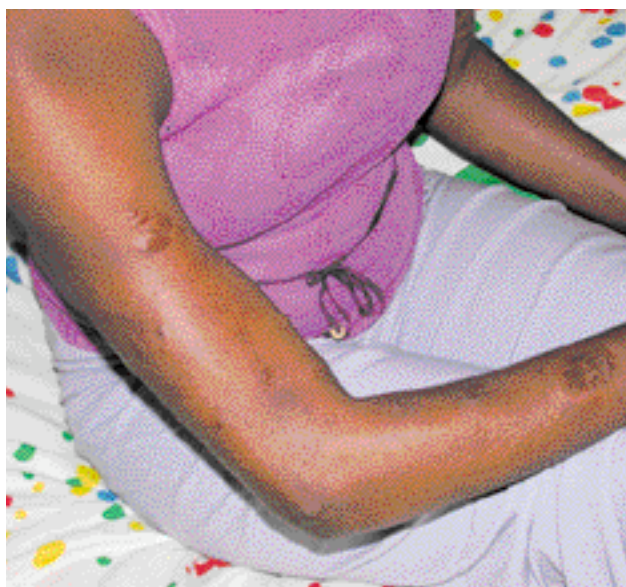


Figure 11 - Séquelles d'ENL nécrotique (coll JJM).

sible (Fig. 12). La forme clinique dite phénomène ou réaction de Lucio qu'on décrit surtout en Amérique du sud et qui s'exprime par l'inflammation douloureuse de l'infiltration lépromateuse quasi-diffuse puis l'évolution purpurique puis ulcéro-nécrotique de ces vastes placards, est très probablement une variante de réaction de type 2 dont le pronostic est sévère en terme de mortalité ou de séquelles cutanées ou neurologiques (16-19). Le contexte de lèpre lépromateuse,



Figure 10 - Séquelles pigmentaires d'ENL (coll JJM).



Figure 12 - ENL nécrotique (coll Pr St andré).

cette topographie, l'absence d'évolution biligénique (ou ecchymotique) permettent assez facilement de faire la distinction clinique avec l'érythème noueux classique (Fig. 13).

L'atteinte neurologique (qui peut être isolée et donc de diagnostic différentiel difficile avec la réaction inverse) comporte une névrite hypertrophique dont le risque d'évolution déficitaire sensitivo-motrice est possible mais habituellement moins sévère que lors des réactions d'inversion (Fig. 14). Les signes viscéraux plus rares, souvent sous-estimés, pouvant également être isolés ou révélateurs, se traduisent par une uvéite antérieure (iridocyclite), une (épi-)sclérite, une kératite, un glaucome secondaire ou même une orbitopathie inflammatoire (20), des arthrites réactionnelles, une rhinite avec épistaxis, des adénopathies, une orchio-épididymite, une glomérulonéphrite aiguë ou chronique extra-membraneuse ou membrano-proliférative avec un risque d'amylose en cas de récurrences négligées ou mal contrôlées par les traitements (21-23).

Les mécanismes précis de l'ENL sont encore mal connus. La lyse des bacilles de Hansen, favorisée notamment par le traitement, est suspectée. Elle entraînerait une réaction immunologique avec formation de complexes immuns circulants (CIC), cascade cytokinique impliquant notamment le Tumor necrosis factor alpha (TNF $\alpha$ ) et l'interleukine 2 (IL-2) ainsi qu'une stimulation des lymphocytes T CD8 (11, 24). La symptomatologie cutanée, ophtalmique, nerveuse, articulaire et rénale, équivalente de maladie sérique (ou phénomène d'Arthus) (25) s'expliquerait par le dépôt des CIC sur les petits vaisseaux objectivable en immunofluorescence (Tableau II). On ne retrouve pas le cortège syndromique avec exanthème de la réaction d'Herxheimer observée après antibiothérapie de la syphilis (surtout secondaire) ou de la borreliose de Lyme.

Histologiquement, il s'agit d'une vascularite aiguë leucocytoclasique d'évolution nécrosante comme on l'observe dans le cadre de la péri-artérite noueuse (Fig. 15). Le granulome lépromateux est de type régressif avec des macrophages vacuolisés spumeux. Il existe un important infiltrat inflammatoire à prédominance de polynucléaires neutrophiles, périvasculaire dermique profond et volontiers hypodermique septal puis lobulaire. L'endothélium, la nécrose fibrinoïde, la thrombose concèdent, selon une intensité variable, les artérioles et veines de petits et moyens calibres (26). La conjonction de macrophages spumeux et de polynucléaires neutrophiles sur un frottis doit faire pratiquer une coloration de Ziehl-Neelsen afin d'objectiver des bacilles acido-alcool-résistants et d'évoquer le diagnostic d'ENL (27). En effet l'examen bacilloscopique au niveau des lésions cutanées montre un index bacillaire positif mais faible avec des bacilles granuleux.

Sur le plan biologique, il existe volontiers une leucocytose prédominant sur les polynucléaires neutrophiles avec une CRP modérément augmentée ainsi qu'une élévation de l'amyloïde A sérique (28), une lymphocytose très variable avec augmentation des lymphocytes B et baisse des lymphocytes T CD8, parfois une thrombocytose (29). Les CIC ne sont pas toujours objectivés ; par contre la baisse du complément C3 est fréquente ainsi qu'une fluctuation des



Figure 13 - Erythème noueux sarcoïdosique (coll JJM).



Figure 14 - ENL nécrotique avec griffe cubitale (coll JJM).

Tableau II - Comparaison entre l'ENL, la périartérite noueuse et la maladie sérique.

Agent étiologique	Erythème noueux lépreux Bacille de Hansen (LL, BL)	Périartérite noueuse Hépatite virale B (HVC, VIH)	Maladie sérique Transfusion de sérum hétérologue, prise de médicaments (céphalosporines, sulfamides...)
Facteurs favorisants ou déclenchants	Polyantibiothérapie Grossesse, vaccination, VIH		
Signes dermatologiques	Noueurs ou papulo-nodules inflammatoires non biligéniques prédominant aux membres, pouvant toucher la face et le tronc	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Purpura infiltré d'évolution nécrotique</li> <li>• Nodules hypodermiques sur les trajets vasculaires</li> <li>• Livedo</li> <li>• Nécroses acrales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• exanthème maculo-papuleux</li> <li>• urticaire</li> <li>• desquamation palmo-plantaire</li> </ul>
Atteinte viscérale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre, AEG</li> <li>• Iridocyclite</li> <li>• Arthrites</li> <li>• Orchi-épididymite</li> <li>• Glomérulonéphrite</li> <li>• Névrite hypertrophique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AEG, amaigrissement, fièvre</li> <li>• Mono ou polyneuropathie</li> <li>• Myalgies diffuses</li> <li>• Orchite</li> <li>• Iridocyclite, sclérite, vascularite rétinienne</li> <li>• Insuffisance rénale</li> <li>• HTA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre</li> <li>• Polyarthralgies</li> <li>• Douleurs abdominales</li> <li>• Protéinurie réversible</li> </ul>
Biologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularite leucocytoclasique, macrophages spumeux, BAAR++</li> <li>• +/- CIC</li> <li>• Baisse C3</li> <li>• Lymphopénie T8</li> <li>• TNF<math>\square</math>, IL-2 <math>\uparrow</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularite nécrosante, infiltrat inflammatoire polymorphe, rares granulomes</li> <li>• p-ANCA (10%)</li> <li>• Polynucléose neutrophile</li> <li>• +/- hyperéosinophilie</li> <li>• TNF<math>\square</math>, IL-2 <math>\uparrow</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vascularite non spécifique, absence de leucocytoclasie</li> <li>• CIC ++</li> </ul>

taux d'immunoglobulines notamment IgM anti-PGL1 (phenolic glycolipid) (30, 14). On retrouve parfois une protéinurie. Les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires (ANCA) ont été recherchés dans la lèpre et on retrouve effectivement des anticorps de type A, non spécifique, sans corrélation significative avec le statut réactionnel de la maladie ou son caractère multibacillaire même si leur fréquence y est plus élevée (31).

Le traitement de l'ENL qui doit être initié sans délai (32), a été longtemps dominé par la corticothérapie générale et/ou le thalidomide (33-36). D'efficacité assez variable, avec parfois dans les formes sévères des cortico- ou des thalidomido-dépendances ou résistances (37) imposant la majoration des posologies et donc du risque toxique, ces médicaments restent de maniement complexe sur le terrain d'endémie du fait de la prévalence des infections et parasitoses (tuberculose, infection par le VIH, anguillulose) et en raison des difficultés d'observance d'une contraception efficace. En conséquence, le thalidomide (à raison de 400 mg/j) est plutôt réservé à l'homme jeune (38-41). Les corticoïdes sont utilisés dans les formes sévères après un contrôle radiologique pulmonaire et un traitement d'épreuve antiparasitaire par albendazole et/ou ivermectine. Il importe d'utiliser des doses d'emblée élevées (1 à 2 mg/kg/j) avec une dégression dont les modalités sont toujours discutées, assez rapide initialement dès l'obtention de la rémission pour certains (37), très lente sur plusieurs mois pour d'autres ; la durée du traitement est également très variable. D'autres protocoles de corticothérapie (bolus), des thérapeutiques immunosuppressives (azathioprine, cyclosporine...) ont été aussi utilisés (42, 43). La clofazimine (Lamprène) a également un effet favorable sur l'ENL à la dose de 300 mg/j durant plusieurs

mois (37, 44-46.). L'association des diverses thérapeutiques permet l'épargne cortisonique et une potentialisation dans les formes sévères.

Se fondant sur le rôle probable du TNF $\square$  dans les phénomènes inflammatoires au cours des réactions lépreuses et notamment dans le processus de vascularite leucocytoclasique de l'ENL (47), les molécules anti-cytokiniques sont testées dans cette indication. La pentoxifylline qui a au moins le mérite de ne pas présenter d'effets secondaires notables, semble relativement efficace sous réserve d'être prescrite à doses suffisantes (400 mg x 3/j au minimum) et durant une période prolongée avec arrêt progressif (4 mois environ) (48-53). L'avenir repose sur les nouvelles molécules anti-TNF $\square$  (54) mais les produits actuellement disponibles comportent

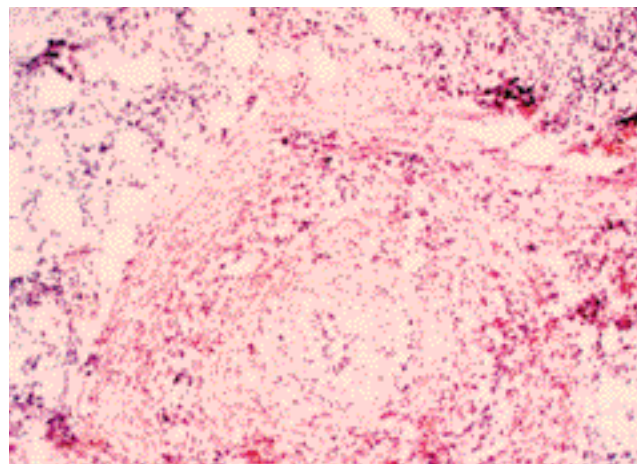


Figure 15 - Vascularite d'ENL (coll IMTSSA).

trop de risque d'immunodépression pour les zones d'endémie lépreuse, généralement situées sous les tropiques.

L'évolution spontanée de l'ENL est généralement gravée de récurrences multiples ou peut même aboutir au décès en cas d'immunodépression sévère notamment lors de sida (55) ; sous traitement elle est le plus souvent favorable mais les formes dépendantes ou résistantes au traitement ne sont pas rares.

La réalisation d'études multicentriques évaluant les mécanismes immunologiques intimes des réactions lépreuses, comparant les diverses thérapeutiques et testant les mesures prophylactiques est donc fondamentale car la gravité de la lèpre repose surtout sur les séquelles neurologiques qui résultent de l'inflammation nerveuse survenant lors des cascades cytokiniques réactionnelles ■

## RÉFÉRENCES

- 1 - MANANDHAR R, LE MASTER JW, ROCHE PW - Risk factors for erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1999; **67** : 270-278.
- 2 - ALIOUA Z, SBAI M, ELHAOURI M *et Coll* - Lèpre histioïde avec érythème noueux lépreux. *Acta Leprol* 2003; **12** : 107-111.
- 3 - KAUR S, DHAR S, SHARMA VK, RAY R - Erythema nodosum leprosum in a case of histoid leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993; **61** : 292-293.
- 4 - SEHGAL VN, SRIVASTAVA G, GAUTAM RK, KORANNE RV - Erythema nodosum leprosum in histoid leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1984; **52** : 543-544.
- 5 - BECX-BLEUMINK M, BERHED - Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy: experience in the leprosy control program of the All Africa Leprosy and Rehabilitation Training Center (ALERT) in Ethiopia. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1992; **60** : 173-184.
- 6 - DE RIJK AJ, GABRE S, BYASS P, BERHANU T - Field evaluation of WHO-MDT of fixed duration at ALERT, Ethiopia : the AMFES project-II. Reaction and neuritis during and after MDT in PB and MB leprosy patients. *Lepr Rev* 1994; **65** : 320-332.
- 7 - SAUNDERSON P, GEBRE S, BYASS P - ENL reactions in the multibacillary cases of the AMFES cohort in central Ethiopia: incidence and risk factors. *Lepr Rev* 2000; **71** : 318-324.
- 8 - VAN BRAKEL WH, KHAWAS IB, LUCAS SB - Reactions in leprosy: an epidemiological study of 386 patients in West Nepal. *Lepr Rev* 1994; **65**(**4**): 190-203.
- 9 - SCOLLARD DM, SMITH T, BHOOPAT L *et Coll* - Epidemiologic characteristics of leprosy reactions. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1994; **62** : 559-567.
- 10 - BOBIN P, MILLAN J - Réactions lépreuses. In « SANSARRICQ H - La lèpre ». Ellipses ed, Paris, 1995, pp 96-101.
- 11 - BRITTON WJ - Immunology of leprosy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1993; **87** : 508-514.
- 12 - ROSE P, WATERS MF - Reversal reactions in leprosy and their management. *Lepr Rev* 1991; **62** : 113-121.
- 13 - SEHGAL VN - Reactions in leprosy. Clinical aspects. *Int J Dermatol* 1987; **26** : 278-285.
- 14 - SEHGAL VN, GAUTAM RK, SHARMA VK - Immunoprofile of reactions in leprosy. *Int J Dermatol* 1986; **25** : 240-244.
- 15 - BOBIN P - Lèpre. *Encycl Méd Chir - Mal Infect* 1999, 8-038-F-10, 17p.
- 16 - BERNADAT JP, FAUCHER JF, HUERRE M - Lèpre lépromateuse diffuse révélée par une vascularite cutanée : le phénomène de Lucio. *Ann Dermatol Venerol* 1996; **123** : 21-23.
- 17 - PURSLEY TV, JACOBSON RR - Lucio's phenomenon. *Arch Dermatol* 1980; **116** : 201-204.
- 18 - REA TH, RIDLEY DS - Lucio's phenomenon: a comparative histological study. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1979; **47** : 161-166.
- 19 - VAZQUEZ-BOTET M, SANCHEZ JL - Erythema nodosum leprosum. *Int J Dermatol* 1987; **26** : 436-437.
- 20 - DHALIWAL U, MOHANTY S, BHATTACHARYA SN - Erythema nodosum leprosum and orbital involvement. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2003; **71** : 10-13.
- 21 - AUBRY P, BARABÉ P, DARIE H - Les manifestations viscérales dans la lèpre. *Med Afr Noire* 1985; **32** : 345-349.
- 22 - DRUTZ DJ, GUTMAN RA - Renal manifestations of leprosy glomerulonephritis, a complication of erythema nodosum leprosum. *Am J Trop Med Hyg* 1973; **22** : 496-502.
- 23 - Mc ADAM KP, ANDERS RF, SMITH SR *et Coll* - Association of amyloidosis with erythema nodosum leprosum reactions and recurrent neutrophil leucocytosis in leprosy. *Lancet* 1975; **2** : 572-573.
- 24 - SEHGAL VN, BHATTACHARYA SN, SHAH Y *et Coll* - Soluble interleukin-2 receptors: levels in leprosy and during and after type 1 (lepra) and type 2 (ENL) reactions. *Lepr Rev* 1991; **62** : 262-268.
- 25 - WEMAMBU SN, TURK JL, WATERS MF, REES RJ - Erythema nodosum leprosum: a clinical manifestation of the Arthus phenomenon. *Lancet* 1969; **2** : 933-935.
- 26 - MURPHY GF, SANCHEZ NP, FLYNN TC *et Coll* - Erythema nodosum leprosum: nature and extent of the cutaneous microvascular alterations. *J Am Acad Dermatol* 1986; **14** : 59-69.
- 27 - ANSHU GANGANE N, VAGHA S, SAMAL N - Cytodiagnosis of erythema nodosum leprosum. A case report. *Acta Cytol* 2002; **46** : 386-388.
- 28 - HUSSAIN R, LUCAS SB, KIFAYET A *et Coll* - Clinical and histopathological discrepancies in diagnosis of erythema nodosum leprosum reactions classified by assessment of acute phase proteins SAA and CRP. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1995; **63** : 222-230.
- 29 - REA TH - Elevated platelet counts and thrombocytosis in erythema nodosum leprosum. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 2002; **70** : 167-173.
- 30 - BHARGAVA P, KULDEEP CM, MATHER NK - Recurrent erythema nodosum leprosum precipitated by anti-leprosy drugs. *Int J Lepr* 1996; **64** : 458-459.

- 31 - FREIRE BF, FERRAZAA, NAKAYAMA E *et Coll* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in the clinical forms of leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; **66** : 475-482.
- 32 - MALIN AS, WATERS MF, SHEHADE SA, ROBERTS MM - Leprosy in reaction: a medical emergency. *BMJ* 1991; **302** : 1324-1326.
- 33 - BRITTON WJ - The management of leprosy reversal reactions. *Lepr Rev* 1998; **69** : 225-234.
- 34 - JOLLIFFE DS - Leprosy reactional states and their treatment. *Br J Dermatol* 1977; **97** : 345.
- 35 - SAMPAIO EP, KAPLAN G, MIRANDA A *et Coll* - The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifestation of erythema nodosum leprosum. *J infect Dis* 1993; **168** : 408-414.
- 36 - WATERS MF - An internally-controlled double blind trial of thalidomide in severe erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 1971; **42** : 26-42.
- 37 - SCHREUDER PAM, NAAFS B - Chronic recurrent ENL, steroid dependent : long term treatment with high dose clofazimine. *Lepr Rev* 2003; **74** : 386-389.
- 38 - OKAFOR MC - Thalidomide for erythema nodosum leprosum and other applications. *Pharmacotherapy* 2003; **23** : 481-493.
- 39 - PEARSON J, VEDAGIRI M - Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with thalidomide: a double blind controlled trial. *Lepr Rev* 1969; **40** : 111-116.
- 40 - PETERING H, KIEHL P, VOGELBRUCH M *et Coll* - Erythema nodosum leprosum unter Chemotherapie: Erfolgreiche Behandlung mit Thalidomid. *Hautarzt* 2001; **52** : 966-969.
- 41 - SAMPAIO EP, HERNANDEZ MO, CARVALHO DS, SARNO EN - Management of erythema nodosum leprosum by thalidomide: thalidomide analogues inhibit *M. leprae*-induced TNF alpha production *in vitro*. *Biomed Pharmacother* 2002; **56** : 13-9.
- 42 - GIRDHAR A, CHAKMA JK, GIRDHAR BK - Pulsed corticosteroid therapy in patients with chronic recurrent ENL: a pilot study. *Indian J Lepr* 2002; **74** : 233-236.
- 43 - MAHAJAN VK, SHARMA NL, SHARMA RC, SHARMA A - Pulse dexamethasone, oral steroids and azathioprine in the management of erythema nodosum leprosum. *Lepr Rev* 2003; **74** : 171-174.
- 44 - HELMY HS, PEARSON JM, WATERS MF - Treatment of moderately severe erythema nodosum leprosum with clofazimine- a controlled study. *Lepr Rev* 1971; **42** : 167-177.
- 45 - IMKAMP FM - The treatment of corticosteroid-dependent lepromatous patients in persistent erythema nodosum leprosum with clofazimine. *Lepr Rev* 1973; **44** : 127-130.
- 46 - MISHRA B, GIRDHAR BK - Limitations of clofazimine in the treatment of lepra reactions. *Indian J Lepr* 1986; **58** : 73-78.
- 47 - KHANOLKAR-YOUNG S, RAYMENT N, BRICKELL PM *et Coll* - Tumour necrosis factor alpha synthesis is associated with the skin and peripheral nerve pathology of leprosy reversal reactions. *Clin Exp Immunol* 1995; **99** : 196-202.
- 48 - CHATTERJEE M, JAISWAL AK - Does pentoxifylline find a place in the armamentarium of leprologists in type II reaction. *Indian J Lepr* 2002; **66** : 329-334.
- 49 - DE CARSALADE GY, ACHIRAFIA, FLAGEUL B - Pentoxifylline in the treatment of erythema nodosum leprosum. *J Dermatol* 2003; **30** : 64-68.
- 50 - DE CARSALADE GY, ACHIRAFIA, FLAGEUL B - Efficacité de la pentoxifylline dans le traitement de l'érythème noueux lépreux : résultats d'une étude ouverte. *Acta Leprologica* 2003; **12** : 117-122.
- 51 - MOREIRA AC, KAPLAN G, VILLAHERMOSA LG *et Coll* - Comparison of pentoxifylline, thalidomide and prednisolone in the treatment of ENL. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1998; **66** : 61-65.
- 52 - NERY JA, PERISSE AR, SALES AM *et Coll* - The use of pentoxifylline in the treatment of type 2 reactional episodes in leprosy. *Indian J Lepr* 2000; **72** : 457-467.
- 53 - SAMPAIO EP, MORAES MO, NERY JA *et Coll* - Pentoxifylline decreases *in vivo* and *in vitro* tumour necrosis factor alpha (TNF-Alpha) production in lepromatous leprosy patients with erythema nodosum leprosum. *Clin Exp Immunol* 1998; **111** : 300-308.
- 54 - LOCKWOOD DN - The management of erythema nodosum leprosum: current and future options. *Lepr Rev* 1996; **67** : 253-259.
- 55 - SILVA N, SANTANA SF, ARAUJO F *et Coll* - Leprosy and AIDS: report of a fatal case and literature review. *Braz J Infect Dis* 1997; **1** : 95-101.