

MS1022021

Mémoire de Fin d'Etudes

**Pour l'obtention du Diplôme National de
Spécialité en**

Dermatologie-Vénérologie

PYODERMA GANGRENOSUM

Expérience du Service de Dermatologie-Vénérologie
du Centre Hospitalier Ibn Sina

Présenté par :

Dr. Sanae SIALITI

Sous la direction du :

Pr Mariame MEZIANE

Année 2021

Remerciements

*À tous mes professeurs : Pr Senouci, Pr Hassam, Pr Boui, Pr Benzekri,
Pr Ismaili, Pr Meziane, Pr AitOughroui, Dr Elmeknassi, Dr Bouhllab,
Dr Berbich.*

*Pour l'aide et les conseils prodigués durant tout notre parcours, pour
nous avoir appris le sens de la rigueur, du sérieux et de la persévérance.*

*Vous nous avez assistés avec patience pendant toutes ces années
d'études, avec le souci de nous inculquer le savoir-faire de notre métier.
Nous avons pu apprécier avec grande admiration vos qualités humaines
et professionnelles.*

Nous vous serons pour toujours reconnaissants.

Table des matières

Table des matières

Liste des tableaux	7
Liste des figures	8
Abréviations	10
I. Introduction	12
Objectifs de l'étude	14
II. Patients et Méthodes	16
1. Population étudiée	16
2. Recueil et analyse des données.....	16
III. Résultats	22
1. Epidémiologie	22
1.1. Répartition selon le sexe	22
1.2. Répartition selon l'âge	22
1.3. Répartition par année	23
1.4. Durée d'hospitalisation	24
1.5. L'ancienneté des lésions	24
2. Caractéristiques cliniques	24
2.1. Formes cliniques.....	24
2.2. Localisation des lésions	24
2.3. Phénomène de pathergie	24
3. Caractéristiques biologiques	32
3.1. Bilan de première intention	32
3.2. Bilan de deuxième intention	32
4. Caractéristiques radiologiques	33
5. Caractéristiques histologiques	34
6. Comorbidités associées au PG	36
6.1. Comorbidités classiques : MICI, rhumatismes inflammatoires, hémopathies	37
6.2. Comorbidités non classiques	39
6.3. Chronologie diagnostique des comorbidités par rapport au PG.....	42
7. Traitements	44
7.1. Thérapeutique administrée.....	44
7.2. Durée moyenne du traitement	50
7.3. Complications liées aux traitements	50
8. Évolution.....	50
IV. Discussion	Erreur ! Signet non défini.

1. Historique	55
2. Épidémiologie	55
3. Physiopathologie	56
3.1. Influence génétique.....	57
3.2. Dysfonction neutrophilique.....	60
3.3. Altération de l'immunité et inflammation	60
3.4. Apoptose kératinocytaire	61
4. Caractéristiques cliniques	63
4.1. Formes cliniques	64
4.2. Localisation des lésions	68
4.3. Autres formes cliniques.....	68
4.4. Phénomène de pathergie	70
4.5. Manifestations extra-cutanées	71
5. Caractéristiques biologiques	75
6. Caractéristiques histologiques	75
7. Caractéristiques radiologiques	79
8. Comorbidités associées	82
8.1. Comorbidités classiques	82
8.2. Comorbidités non classiques	85
9. Prise en charge	88
9.1. Traitements locaux.....	88
9.2. Traitements systémiques	91
9.3. Agents biologiques	97
9.4. Traitement chirurgical.....	103
10. Pronostic.....	103
Conclusion.....	105
Résumé	107
Références bibliographiques	113

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des cas de PG

Tableau 2 : Facteur à l'origine du phénomène de pathergie.

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats cliniques

Tableau 4 : Résultats concernant les comorbidités classiques en fonction du sexe

Tableau 5 : Résultats des sous-groupes de comorbidités classiques en fonction de l'âge

Tableau 6 : Comorbidités cardiovasculaires, néoplasies solides, pathologies digestives, autres dermatoses, vascularites, autres.

Tableau 7 : Résultats montrant l'année du diagnostic du PG et de la comorbidité associée ainsi que l'écart de temps entre les deux.

Tableau 8 : Résultats des différents traitements systémiques administrés seuls ou en association aux corticoïdes per os

Tableau 9 : Répartition des patients ayant nécessité un traitement adjuvant

Tableau 10 : Principaux syndromes associant plusieurs pathologies auto-inflammatoires cutanées et extra cutanées.

Tableau 11 : Critères diagnostiques du pyoderma gangrenosum

Tableau 12 : Manifestations extra-cutanées associées au pyoderma gangrenosum

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et histologiques des principales formes du PG

Tableau 14 : Tableau comparatif des grandes études de comorbidités classiques liées au PG ; aspects démographiques, cliniques, biologiques, histologiques

Tableau 15 : Tableau comparatif des grandes études de comorbidités liées au PG ; comorbidités

Tableau 16 : Affections éventuellement associées au PG

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge (en %)

Figure 3 : Nombre de cas hospitalisés selon l'année

Figure 4 : Grosse pustule sur le site de l'injection intraveineuse réalisée sur l'avant-bras droit.

Figure 5 : Large nappe ulcérée, à surface érythémateuse, recouverte d'un enduit fibrineux et entourée d'un bourrelet violacé inflammatoire creusé de clapiers purulents.

Figure 6 : Ulcération de PG à fond fibrineux, entourée d'une bordure violacée, surélevée et creusée de clapiers purulents (collection).

Figure 7 : Plaques verruqueuses érythémato-violacées et croûteuses de l'abdomen

Figure 8 : PG végétant fait de multiples lésions végétantes érythémato-violines sur les régions pubienne et fessière

Figure 9 : Répartition des taux de PNN (en e/mm^3)

Figure 10 : Résultats des principaux aspects histologiques

Figure 11 : Répartition des patients selon le type d'infiltrat inflammatoire sur l'histologie

Figure 12 : Image histologique d'un PG ulcéreux révélant un infiltrat inflammatoire du derme à prédominance PNN. (HE ; 20X)

Figure 13 : Coupe histologique montrant un infiltrat inflammatoire dermique à PNN avec lésions de vasculite focale. (HE ; 20X)

Figure 14 : Répartition par classes d'âge des cas de PG selon la présence ou pas d'une maladie associée

Figure 15 : Répartition selon les doses de corticothérapie per os

Figure 16 : Répartition des cas selon le traitement systémique administré

Figure 17 : Répartition des patients selon l'évolution

Figure 18 : Cicatrice cribriforme de la cuisse chez un patient atteint de PG ulcéreux

Figure 19 : Cicatrice cribriforme et dyschromique du sein gauche

Figure 20 : modèle schématique résumant la mutation de la protéine PSTPIP1 et son implication dans la survenue du PG dans les syndromes PAPA et PASH.

Figure 21 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du PG montrant une bordure surélevée caractéristique secondaire à un infiltrat dermique dense fait de PNN, et des cellules inflammatoires profondes dans le derme, conférant à cette même bordure son aspect rouge-violacé

Figure 22 : Pyoderma gangrenosum de forme pustuleuse ; pustules non folliculaires et érosions post-pustuleuses regroupées sur un placard érythémateux.

Figure 23 : PG bulleux fait d'une grosse bulle tendue à contenu hémorragique

Figure 24 : PG ulcéreux de la cuisse droite mesurant 15x12cm avant et après détersion de la fibrine avec application de pansements et initiation de corticoïdes per os à 1mg/kg/j

Figure 25 : Cicatrisation complète d'un PG ulcéreux après 1mois de corticoïdes per os à 1mg/kg/j

Figure 26 : Traitement du PG à base d'agents biologiques ciblant diverses cytokines

Figure 27 : Différents traitements systémiques et agents biologiques classés par cible thérapeutique

Figure 28 : Algorithme de prise en charge du PG

Abréviations

ADO	Antidiabétique oral
AINS	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
CRP	Protéine C réactive
DDS	4,4'-diaminodiphenylsulfone
DHFR	Dihydrofolate réductase
DLQI	Dermatology life quality index
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
GRE	Glucocorticoids-Responsive-Elements
HTA	Hypertension artérielle
MGUS	Gammapathie monoclonale de signification indéterminée
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MTHFR	Méthylène tétrahydrofolate réductase
NFS	Numération formule sanguine
PASI	Psoriasis Area Severity Index
PG	Pyoderma gangrenosum
PGA	Physician Global Assessment
PGS	Pyoderma gangrenosum superficiel
PNN	Polynucléaires neutrophiles
PPV	Prix publique de vente
PR	Polyarthrite rhumatoïde
RCUH	Rectocolite ulcéro-hémorragique
RP	Rhumatisme psoriasique
SMP	Syndrome myéloprolifératif
SPA	Spondylarthrite ankylosante
VS	Vitesse de sédimentation

Introduction

I. Introduction :

Le pyoderma gangrenosum est une affection rare faisant partie des dermatoses neutrophiliques, avec le syndrome de Sweet, la pustulose sous cornée de Sneddon Wilkinson et bien d'autres.

Maladie décrite pour la 1^{ère} fois en 1908 par Louis Brocq sous le terme de « phagédénisme géométrique » en référence à des ulcérations s'étendant en surface et en profondeur [1], puis nommée par Brunsting et al. en 1930 [2].

Le pyoderma gangrenosum touche principalement les sujets entre la troisième et la sixième décennie sans prédominance liée au sexe [3], mais peut se voir également dans 4% des cas chez l'enfant ou le nourrisson [4]. Son incidence est estimée à 3 à 10 cas par million d'habitants par an selon Langan et al [5].

Cliniquement, la forme classique correspond à une pustule évoluant vers une ulcération nécrotique douloureuse à fond fibrineux, avec une bordure violacée creusée de clapiers purulents, s'étendant de façon centrifuge. Il existe d'autres formes cliniques moins fréquentes ; bulleuse, pustuleuse et superficielle végétante. La forme péristomale étant plus rare. Au niveau biologique, le PG s'accompagne souvent d'une hyperleucocytose à PNN et d'un syndrome inflammatoire fait d'une élévation de la CRP et d'une accélération de la VS.

Sur le plan histologique et dans sa forme précoce, le pyoderma gangrenosum se caractérise généralement par un infiltrat inflammatoire centré sur le derme, à prédominance lymphocytaire, avec une zone centrale de nécrose et des images de vasculites sur son pourtour. Les lésions évoluent progressivement vers un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles, s'associant alors à des ulcérations de l'épiderme, des thrombus localisés, ainsi que des micro-abcès [6], cependant, aucun signe histologique n'est spécifique du PG.

Cette maladie peut s'associer dans 30 à 75% des cas selon les études à d'autres pathologies, telle qu'une MICI, un rhumatisme inflammatoire ou une hémopathie maligne [7].

La physiopathologie est multifactorielle, mais il semble que le patrimoine génétique du patient est impliqué dans l'altération de la réponse immunitaire et la surproduction de cytokines, ce qui est responsable de la formation d'un infiltrat neutrophilique et de la survenue d'une inflammation systémique [8].

L'absence de critère diagnostique pathognomonique fait du PG un diagnostic d'élimination, suivant un faisceau d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, histologiques et thérapeutiques. Ceci dit, il existe un ensemble de critères diagnostiques principaux et secondaires proposés par Von Den Driesch en 1977 et révisés par Al Ghazal [9].

Le traitement repose sur la cicatrisation de l'ulcération, le soulagement de la douleur, le contrôle de l'inflammation et la prise en charge de la maladie sous-jacente. A ce jour, il n'existe pas de traitement codifié pour le PG, et plusieurs facteurs doivent être pris en considération avant la mise en route d'un traitement, à savoir la localisation de la lésion, la taille, le nombre, la présence ou non de pathologies associées, le coût ainsi que les effets secondaires liés au traitement. À la lumière des nouvelles données physiopathologiques, les nouvelles thérapeutiques ciblées constituent une voie prometteuse.

Objectifs de l'étude

Devant l'absence de données épidémiologiques nationales suffisantes, de standardisation de la prise en charge diagnostique et de consensus thérapeutique du pyoderma gangrenosum, nous avons souhaité réaliser ce travail qui a pour principal objectif de décrire les données démographiques, les caractéristiques cliniques et paracliniques, détailler les principales pathologies et comorbidités associées, ainsi que le mode évolutif et la thérapeutique des patients hospitalisés pour cette pathologie dans le service de dermatologie de l'hôpital Ibn Sina de Rabat en comparant nos données à celles d'autres études de la littérature.

Il a également pour objectif d'analyser nos attitudes diagnostiques et thérapeutiques usuelles au service afin de les améliorer et proposer une meilleure prise en charge de nos patients.

Patients et méthodes

II. Patients et Méthodes

1. Population étudiée

Une étude rétrospective, observationnelle et descriptive, était menée sur une période de 16 ans (Janvier 2005- Décembre 2020). Tous les dossiers archivés des patients hospitalisés pour une première poussée ou une rechute de pyoderma gangrenosum dans le service de dermatologie et vénérologie du centre hospitalo-universitaire Ibn Sina ont été colligés.

Les patients inclus dans l'étude répondaient aux critères diagnostiques principaux et secondaires modifiés selon Al Ghazal et al [9]. Ainsi, pour être inclus, les patients devaient satisfaire à :

- Deux critères majeurs, à savoir un aspect clinique compatible (pustule stérile ou ulcère à bords violacés mal limités), et l'exclusion des diagnostics différentiels (infectieuses et auto-immunes notamment).

- Deux critères mineurs, dont :

- Un aspect histologique compatible (infiltrat de PNN dermique, vasculite).

- Une pathologie associée compatible (MICI ou rhumatisme inflammatoire par exemple),

- L'échec d'un traitement classique d'ulcère,

- La réponse à un traitement immunosuppresseur,

- Un phénomène de pathergie,

- Le caractère douloureux des lésions.

28 dossiers répondaient aux critères de sélection et donc ont pu être exploités. Il n'y avait pas de critère de non-inclusion ou d'exclusion.

2. Recueil et analyse des données

Une fiche d'exploitation (Annexe 1) préétablie a été remplie de façon rétrospective à partir du dossier médical de chaque patient inclus. Nous avons collecté les données suivantes :

- Caractéristiques démographiques (âge, sexe, origine géographique, niveau socio-économique)

- Antécédents médicaux (personnels et familiaux) et comorbidités significatives incluant :
 - Pathologies classiquement associées au PG : MICI, rhumatisme inflammatoire, hémopathies malignes.
 - Comorbidités cardiovasculaires (diabète, hypertension artérielle et obésité définie par un Indice de Masse Corporelle supérieur à 30 kg/m²)
 - Néoplasie connue
 - Prise médicamenteuse
 - Grossesse ou prise de contraceptifs oraux
 - Autre dermatose inflammatoire (Psoriasis)
 - Autre dermatose neutrophilique (Sd de Sweet, Pustulose sous-cornée)
 - Pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques
- Caractéristiques anamnestiques (date de début des symptômes, délai entre l'apparition de la symptomatologie et l'établissement du diagnostic de PG)
- Caractéristiques cliniques (aspect clinique des lésions à savoir le siège, le nombre, la taille, la bordure, le fond, la peau péri-lésionnelle).
- Caractéristiques histologiques (infiltrat inflammatoire à PNN, infiltrat lymphocytaire, infiltrat polymorphe, granulome, vascularite, présence ou non de signes de malignité)
- Anomalies biologiques (anémie définie par un taux inférieur à 12g/dL chez la femme et 13g/dL chez l'homme ; une hyperleucocytose à PNN par un taux de PNN supérieur à 7.5 G/L ; une CRP élevée par un taux supérieur à 10 mg/L ; une VS accélérée au-delà de 15mm chez l'homme et 20mm chez la femme)
- Bilan à la recherche de maladie associée : EPP, AAN, radiographie pulmonaire, TDM thoraco-abdomino-pelvienne.
- Données thérapeutiques (soins, traitements locaux, traitements systémiques)
- Données évolutives (durée d'hospitalisation, complications possibles, devenir du patient après sa sortie).

Les données ont été saisies et traitées sur Microsoft Office Excel 2019 Pro.

Fiche d'exploitation

N° fiche :

I. Identité :

Nom : Âge :

Prénom : Sexe :

Origine : Motif de consultation :

Date d'hospitalisation : Niveau socio-économique :

Durée d'hospitalisation : Numéro d'hospitalisation :

II. Antécédents :

ATCDs médicaux :

- Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)
 - Maladie de Crohn : oui / non
 - Rectocolite ulcérohémorragique (RCUH) : oui / non
 - Autre : oui / non, si oui : préciser
- Rhumatisme inflammatoire (RI) :
 - Polyarthrite rhumatoïde (PR) : oui / non
 - Rhumatisme psoriasique : oui / non
 - Spondylarthrite ankylosante : oui / non
 - Autre : oui / non, si oui : préciser
- Néoplasie :
 - Hémopathie maligne : oui / non
 - Cancer solide : oui / non
- Dermatoses inflammatoires :
 - Psoriasis : oui / non
 - Sd de sweet : oui / non
- Comorbidités cardiovasculaires :
 - HTA : oui / non
 - Diabète : oui / non
 - Obésité : oui / non
 - Tabagisme actif : oui / non

- Maladies auto-immunes : oui / non

ATCDs Chirurgicaux

ATCDs familiaux

III. Histoire de la maladie :

Date d'apparition des symptômes

Délai entre début de la symptomatologie et le diagnostic

Facteur déclenchant (traumatisme, intervention chirurgicale, piqûre d'insecte, autre)

Signes généraux associés (fièvre, asthénie)

IV. Critères cliniques :

Signes fonctionnels (douleur, prurit)

Nombres de lésions : unique / multiples

Taille des lésions (cm)

Aspect clinique : ulcéré / bulleux / superficiel / pustuleux / autre : préciser

Localisation(s) : membre supérieur / membre inférieur / tronc / face et cou / région pubienne et fessière/ péristomale / sur cicatrice / autre : préciser

Phénomène de pathergie : oui / non, si oui : préciser

Association de plus d'une forme clinique

V. Bilan biologique :

- Anémie (Hémoglobine < 13 g/dL chez l'homme et < 12 g/dL chez la femme) : oui / non
- Hyperleucocytose à PNN (Globules blancs > 10 G/L, PNN > 7.5 G/L) : oui / non
- Elévation de la CRP (> 10 mg/L) : oui / non
- Accélération de la VS au-delà de 15mm chez l'homme et 20mm chez la femme : oui / non
- Electrophorèse des protéines plasmatiques

VI. Histologie

- Infiltrat de PNN / vascularite / autre : préciser

- Recherche corps Leishman
- Absence de signes de malignité

VII. Imagerie

- Radiographie thoracique
- TDM thoraco-abdomino-pelvienne

VIII. Durée d'hospitalisation

IX. Thérapeutique

- Traitements locaux
 - Pansements
 - Dermocorticoïde en précisant la classe
- Traitements systémiques en précisant la posologie
 - Corticothérapie (per os ou bolus)
 - Méthotrexate
 - DDS
 - Colchicine
 - Thalidomide
- Biothérapie
- Durée du traitement

X. Evolution

- Favorable sans traitement
- Favorable sous traitement
- Rechute
 - Si oui :
 - Délais :
 - Circonstances :
 - Traitement :
 - Évolution :
- Complications
 - Si oui lesquelles :
- Séquelles
 - Si oui lesquelles :
- Indéterminée

Résultats

III. Résultats

1. Epidémiologie :

1.1. Répartition selon le sexe :

Nous avons colligé 28 patients : 13 femmes (46%) et 15 hommes (54%), soit une légère prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 1,15 (Figure 1).

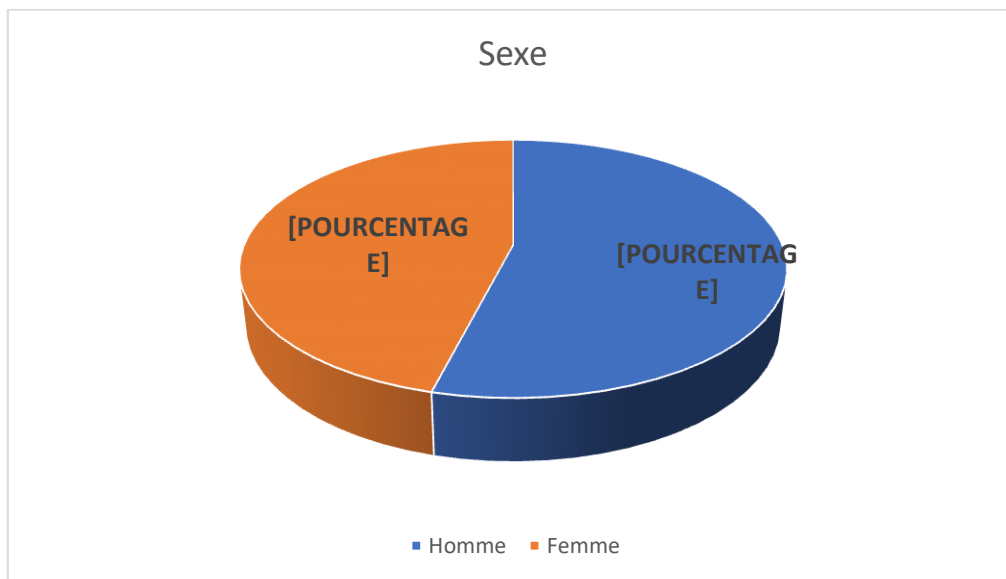


Figure 1 : Répartition des patients selon le sexe

La répartition des cas selon l'âge et le sexe montrait que la plupart des patients d'âge adulte étaient des hommes avec un taux de 73,3% contre une prédominance féminine chez les patients âgés.

1.2. Répartition selon l'âge :

L'âge moyen était de 40 ans avec des extrêmes allant de 2 ans à 84 ans. Les hommes étaient légèrement plus âgés que les femmes avec un âge moyen de 40,73 ans versus 38,84 ans.

La tranche d'âge la plus touchée était celle de 20-39 ans, suivie de celle de 40-59 ans (figure 2)

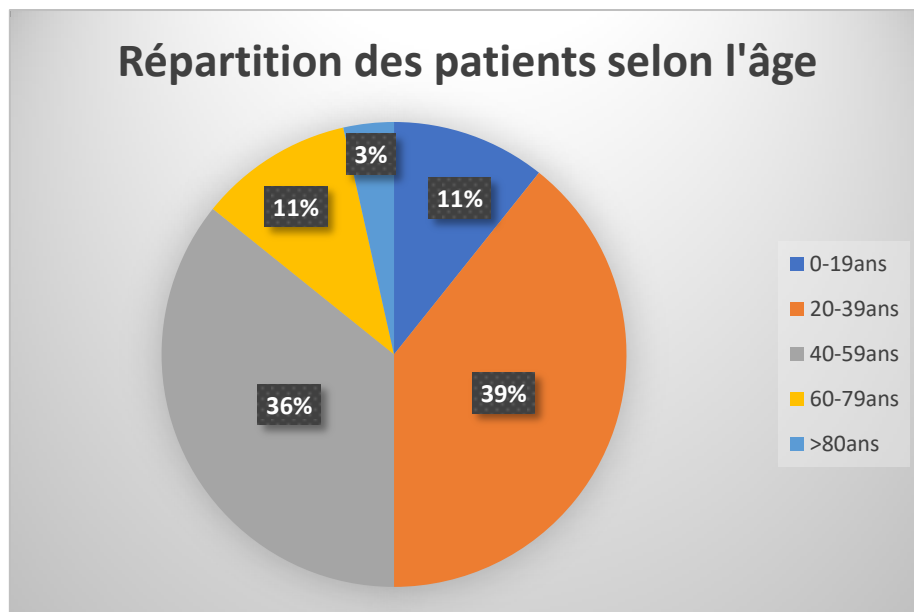


Figure 2 : Répartition des patients selon l'âge (en %)

1.3. Répartition par année :

La moyenne de cas par an était comprise entre 1 et 2 avec un maximum de 9 cas ces 4 dernières années, à savoir entre 2017 et 2020 (Figure 3).

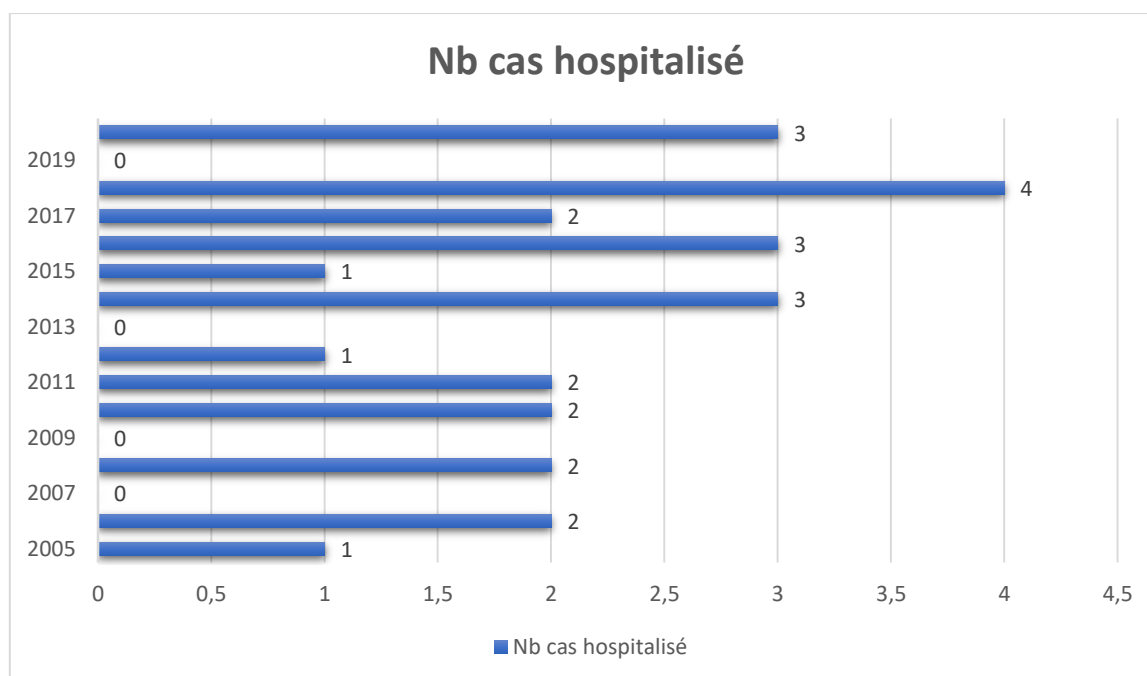


Figure 3 : Nombre de cas hospitalisés selon l'année

1.4. Durée d'hospitalisation :

La durée moyenne d'hospitalisation était de 30 jours avec des extrêmes allant de 4 à 68 jours.

1.5. L'ancienneté des lésions :

Le délai moyen entre le début des symptômes et le moment où le diagnostic du pyoderma gangrenosum a été établi était de 13,5 mois avec des variantes allant de 20 jours à 5 ans.

2. Caractéristiques cliniques :

Les résultats concernant les caractéristiques cliniques sont présentés sur le tableau 1. L'atteinte lésionnelle était multifocale dans 68% des cas et aucun patient ne présentait plus d'une forme clinique.

2.1. Formes cliniques

La présentation clinique la plus observée était l'ulcération typique du PG (figures 4, 5) avec un taux de 82%, suivie de la forme végétante (11%) (figures 6,7), puis des formes pustuleuse et bulleuse avec un taux de 3,5% chacune. Nous avons retrouvé une lésion initiale à type de pustule chez une patiente (figure 8).

Quelle que soit la présentation clinique, les lésions étaient constamment douloureuses à des degrés variables.

2.2. Localisation des lésions :

La localisation préférentielle des lésions était le membre inférieur dans 75% des cas. Les autres localisations étaient l'extrémité céphalique avec la face dans 7,14%, le tronc dans 14,28%, le membre supérieur dans 17,85%, la région pubienne et fessière dans 7,14%.

2.3. Phénomène de pathergie :

La survenue de lésion de PG sur cicatrice d'intervention chirurgicale était notée dans 10,71% des cas. Un phénomène de pathergie était retrouvé dans 53,6% des cas, absent dans 39,3% des cas et non précisé dans 7,1%.

Le tableau 2 détaille le facteur déclenchant du phénomène de pathergie.

	Total n (%) (N= 28)	Hommes n (%) (N= 15)	Femmes n (%) (N= 13)
Nombre de lésions			
Unique	9 (32,14)	4 (26,66)	5 (38,46)
Multiples	19 (67,85)	11 (73,33)	8 (61,53)
Aspect clinique			
Ulcéreux	23 (82)	12 (80)	11 (84,6)
Végétant	3 (11)	3 (20)	0 (0)
Bulleux	1 (3,5)	0 (0)	1 (7,7)
Pustuleux	1 (3,5)	0 (0)	1 (7,7)
Localisation			
Membre inférieur	21 (75)	12 (80)	9 (69,23)
Membre supérieur	5 (17,85)	3 (20)	2 (15,38)
Tronc	4 (14,28)	2 (13,33)	2 (15,38)
Extrémité céphalique et cou	2 (7,14)	1 (6,66)	1 (7,7)
Région pubienne et fessière	2 (7,14)	1 (6,66)	1 (7,7)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des cas de PG

Facteur déclenchant	Total n (%) (N= 15)	Hommes n (%) (N= 6)	Femmes n (%) (N= 9)
Piqûre d'insecte	4 (26,6)	2 (33,2)	2 (22,23)
Injection intramusculaire	1 (6,7)	0 (0)	1 (11,1)
Points de feu	1 (6,7)	1 (16,7)	0 (0)
Cicatrice d'intervention chirurgicale	2 (13,3)	1 (16,7)	1 (11,1)
Cicatrice de césarienne	1 (6,7)	0 (0)	1 (11,1)
Cicatrice de zona	1 (6,7)	1 (16,7)	0 (0)
Indéterminé	5 (33,3)	1 (16,7)	4 (44,47)

Tableau 2 : Facteur à l'origine du phénomène de pathergie.

Patient n°	Âge (années)/	Type de PG	Ancienneté	Comorbidités
-------------------	----------------------	-------------------	-------------------	---------------------

	sexe		du PG	associées
1	34/F	Ulcéreux	5 mois	--
2	35/H	Ulcéreux	3 mois	SPA
3	44/H	Ulcéreux	20 ans	--
4	27/F	Ulcéreux	6 semaines	Diabète
5	23/F	Ulcéreux	1 an	Sd Meadows
6	12/H	Ulcéreux	1 an	--
7	29/F	Ulcéreux	3 mois	--
8	60/H	Superficiel	5 ans	HTA
9	2/H	Ulcéreux	1 mois	Takayasu
10	84/H	Bulleux	1 mois	Néoplasie de l'endomètre
11	24/F	Ulcéreux	2 mois	--

12	44/F	Ulcéreux	6 semaines	Crohn
13	76/H	Ulcéreux	6 mois	Myélome multiple
14	31/H	Ulcéreux	4 mois	SPA
15	48/H	Superficiel	3 mois	Pancréatite chronique
16	44/H	Ulcéreux	4 mois	--
17	35/F	Ulcéreux	5 ans	Takayasu
18	56/F	Ulcéreux	5 mois	PR
19	29/H	Ulcéreux	2 ans	SPA
20	23/F	Ulcéreux	10 mois	--
21	51/F	Pustuleux	1 an	Crohn
22	62/F	Ulcéreux	5 ans	HTA

23	55/H	Ulcéreux	10mois	HVC
24	40/H	Ulcéreux	2 ans	Rhumatisme psoriasique
25	41/H	Ulcéreux	20 jours	--
26	37/H	Ulcéreux	2 ans	SPA
27	13/F	Ulcéreux	1 mois	--
28	57/H	Superficiel	3 mois	--

Tableau 3 : Récapitulatif des résultats cliniques



**Figure 4 : Large nappe ulcérée, à surface érythémateuse, recouverte d'un enduit fibrineux et entourée d'un bourrelet violacé inflammatoire creusé de clapiers purulents.
(Collection du service)**



Figure 5 : Ulcération de PG à fond fibrineux, entourée d'une bordure violacée, surélevée et creusée de clapiers purulents (collection du service).



Figure 6 : Plaques verruqueuses érythémato-violacées et croûteuses de l'abdomen (collection du service).



Figure 7 : PG végétant fait de multiples lésions végétantes érythémato-violines sur les régions pubienne et fessière (collection du service)



Figure 8 : Grosse pustule sur le site de l'injection intraveineuse réalisée sur l'avant-bras droit. (Collection du service)

3. Caractéristiques biologiques :

3.1. Bilan de première intention

On trouvait une anémie dans 57% des cas ; une hyperleucocytose à PNN dans 75% des cas avec une extrême allant de 3800 à 20000 e/mm³ (figure 9) ; une élévation de la CRP dans 67,8% des cas, une VS accélérée dans 71,4% des cas et non précisée pour 5 cas soit 17,8%.

3.2 Bilan de deuxième intention

L'électrophorèse des protéines plasmatiques retrouvait un syndrome inflammatoire chez 13 patients (46,4%), une gammopathie monoclonale chez un patient (3,5%). Elle était sans anomalies chez 6 patients (21,4%) et non réalisée chez 8 patients (28,6%).

Le bilan immunologique à la recherche d'une maladie auto-immune ou connectivite a été réalisé chez 4 patients uniquement, comprenant une recherche des anticorps antinucléaires, des ANCA et ASCA, ainsi que l'anticorps anti CCP. Il était négatif chez ces 4 patients.

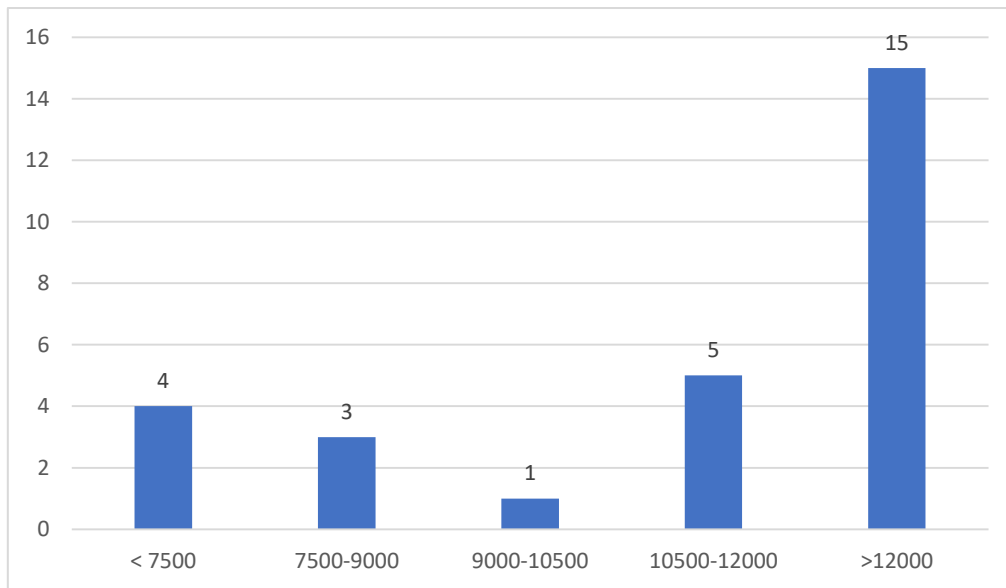


Figure 9 : Répartition des taux de PNN (en e/mm³)

4. Caractéristiques radiologiques :

Une radiographie thoracique a été réalisée chez l'ensemble de nos patients dans le cadre du bilan pré-thérapeutique. Aucun cas de tuberculose pulmonaire active n'a été détecté, cependant, un patient présentait une image de poumon emphysémateux dans le cadre de sa bronchopneumopathie chronique obstructive.

Une TDM Thoraco-abdomino-pelvienne a été réalisée chez 20 patients (72%) et était sans particularités chez 12 patients. A l'inverse, nous avons identifiés des anomalies scannographiques chez 8 patients répartis comme suit :

- La découverte fortuite d'un hamartome splénique chez une patiente
- Des séquelles de BPCO chez un patient et de tuberculose pulmonaire chez un autre
- Des micronodules pulmonaires d'allure bénigne chez un patient
- Une pancréatite chronique chez un patient non connue auparavant
- Des adénomégalies inguinales d'allure bénigne chez une patiente
- Une atteinte de l'aorte thoracique et de ses branches chez deux patients.

5. Caractéristiques histologiques :

Une biopsie cutanée était réalisée chez la totalité de nos patients. L'épiderme était remplacé par une ulcération associée à un infiltrat dermique à PNN dans 89,3% des cas (figure 10). Des signes de vascularite étaient retrouvés dans 25% des cas (figure 11), une bulle sous-cornée et une pustule sous-cornée étaient retrouvés chacune chez 2 patients. Dans 32% des cas, on trouvait d'autres signes histologiques plus ou moins associés : nécrose fibrinoïde (4 cas), infiltrats lymphocytaires (2 cas), histiocytaires (2 cas), plasmocytaires (1 cas), ou polymorphe (4 cas) ; ulcération non spécifique (1 cas), granulome (2 cas), thrombus fibrineux (1 cas) (Figures 12, 13).

Les aspects histologiques suivants n'étaient retrouvés chez aucun de nos patients : micro abcès épidermiques à PNN et bourgeon charnu.

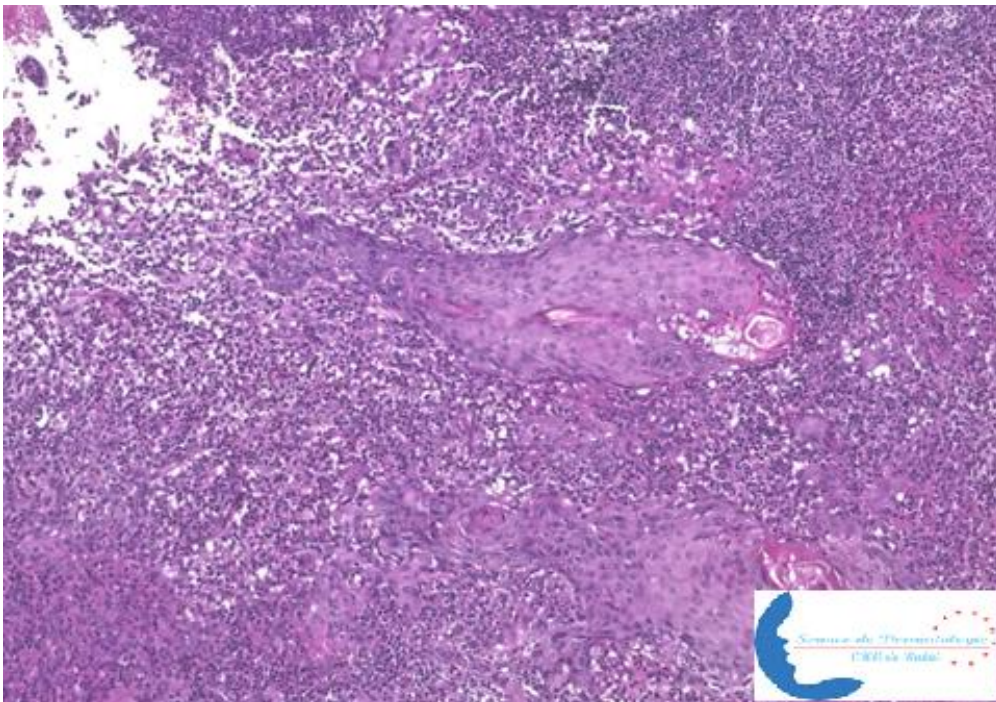


Figure 10 : Image histologique d'un PG ulcéreux révélant un infiltrat inflammatoire dermique à prédominance PNN (HE ; 20X)

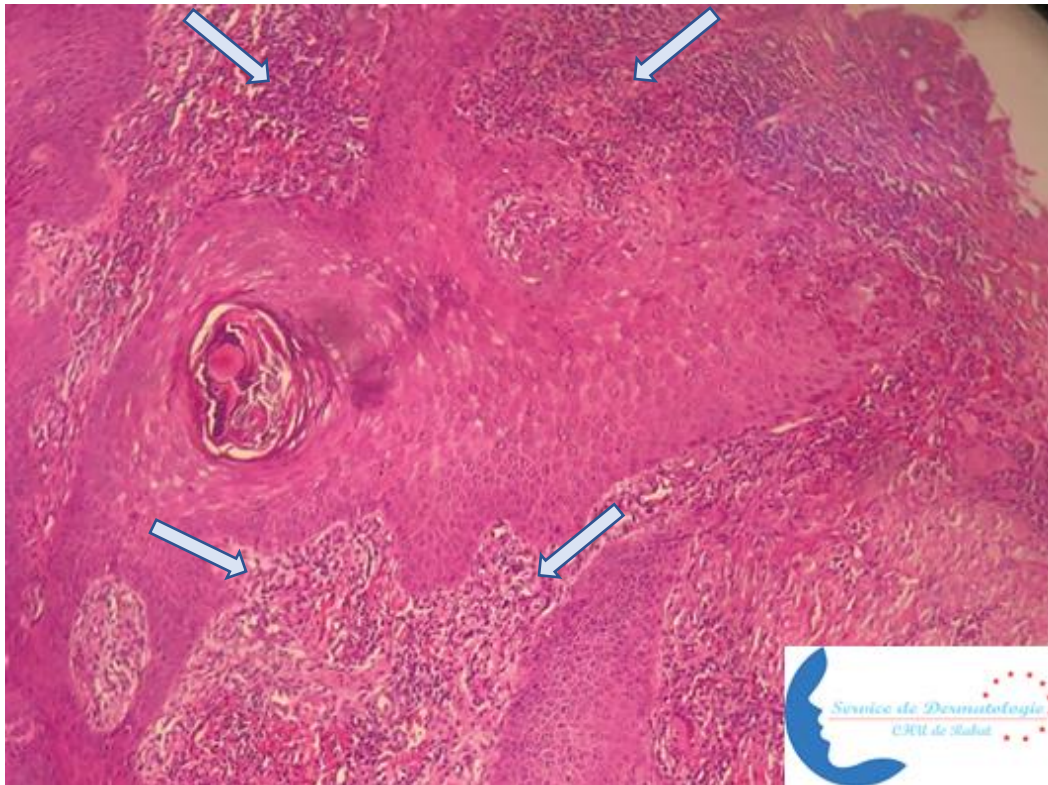


Figure 11 : Coupe histologique montrant un infiltrat inflammatoire dermique à PNN avec lésions de vasculite focale. (HE ; 20X)

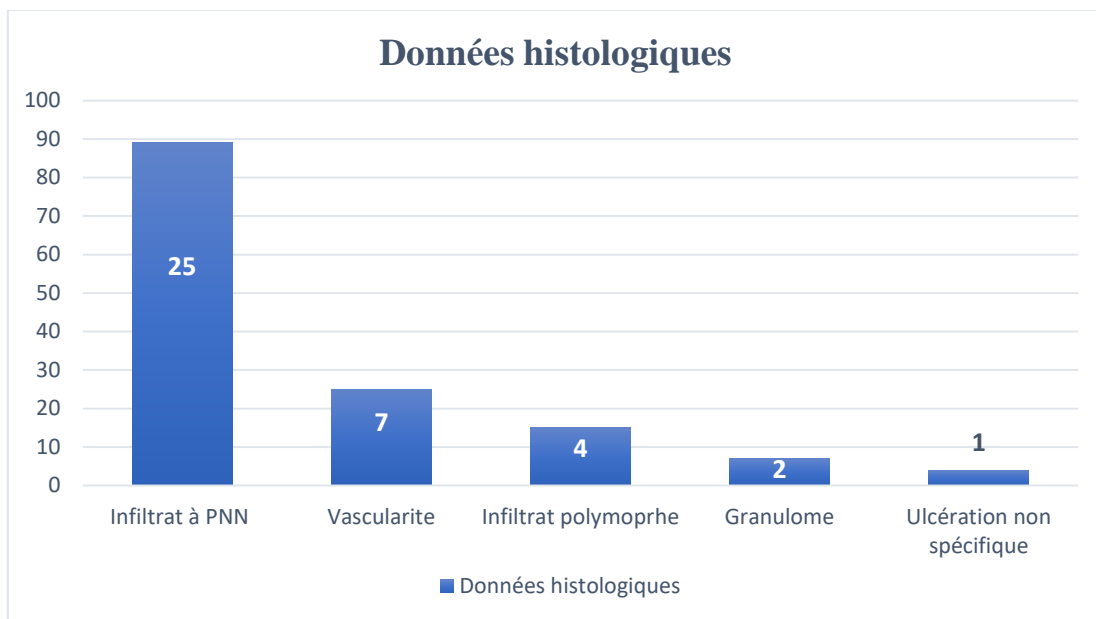


Figure 12 : Résultats des principaux aspects histologiques

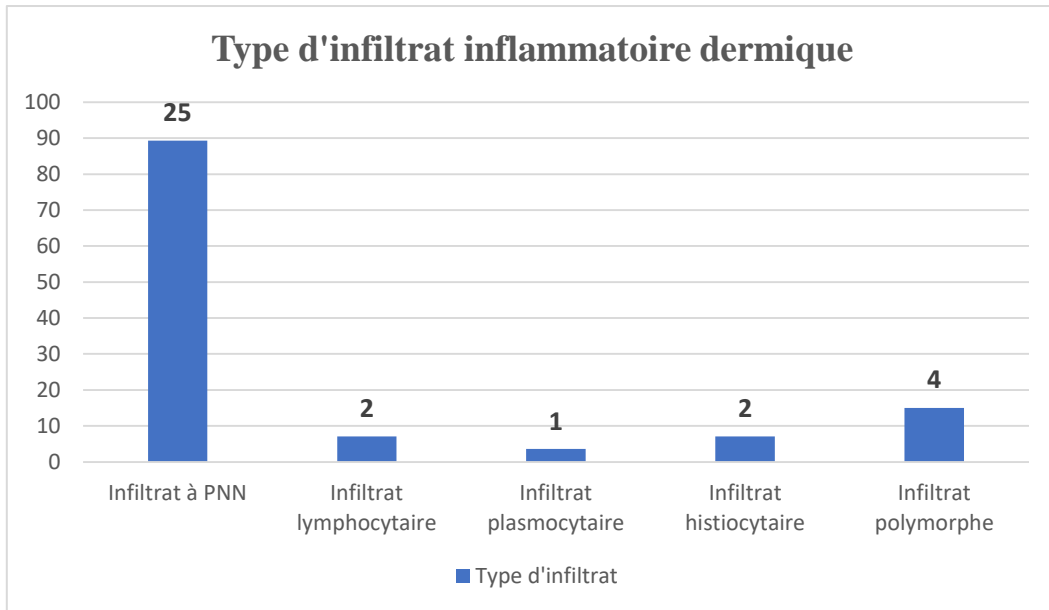


Figure 13 : Répartition des patients selon le type d'infiltrat inflammatoire sur l'histologie

6. Comorbidités associées au PG :

Le PG était associé à une comorbidité chez 78,6% des patients versus 21,4% sans pathologie associée. On notait une différence selon l'âge entre les patients présentant une pathologie associée au PG ou non. Dans la tranche d'âge de 30 à 49 ans, 72,7% des cas présentaient une pathologie associée, contre 100% dans les tranches d'âge supérieures à 50 ans (figure 14).

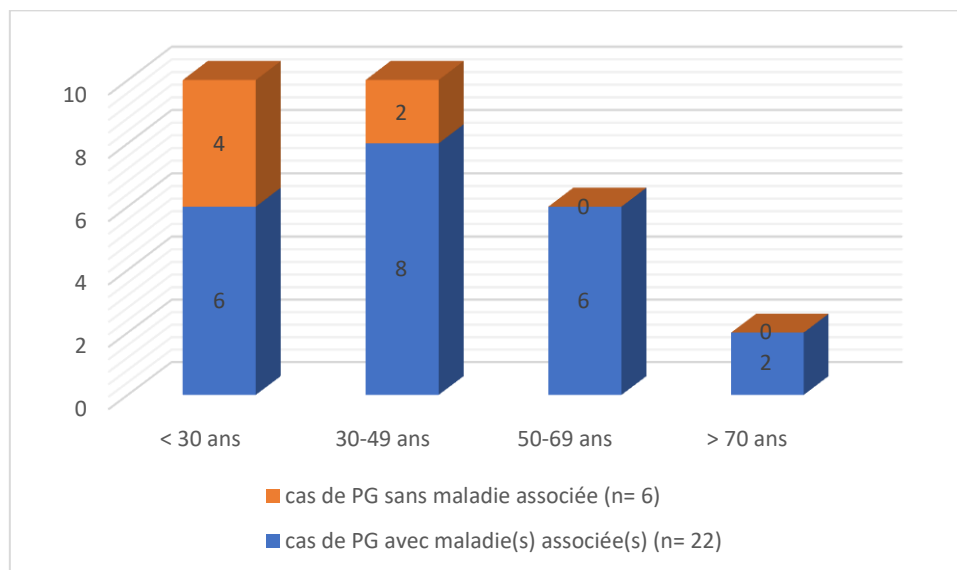


Figure 14 : Répartition par classes d'âge des cas de PG selon la présence ou pas d'une maladie associée

Nous avons scindé ces comorbidités en deux groupes ; comorbidités classiques incluant les MICI, les rhumatismes inflammatoires et les hémopathies, et les comorbidités non classiques.

6.1. Comorbidités classiques : MICI, rhumatismes inflammatoires, hémopathies :

Les comorbidités classiques du PG étaient présentes chez 32% de nos patients, soit 9 cas sur un total de 28 patients (tableaux 4, 5).

Les rhumatismes inflammatoires étaient retrouvés dans 33,3% des cas soit 6 patients, avec 3 cas de SPA et 2 cas de rhumatisme psoriasique chez des patients hommes, et un cas de PR chez une patiente de sexe féminin. La moyenne d'âge pour le groupe des rhumatismes inflammatoires était de 38ans avec une extrême allant de 29 à 56 ans.

Une MICI était retrouvée dans 11% des cas, soit uniquement 2 patientes atteintes de maladie de Crohn âgées respectivement de 44 et 51 ans. Aucun cas de RCUH ni d'entéropathie inflammatoire indéterminée n'était rapporté.

On décrivait une seule hémopathie maligne à type de myélome multiple chez un patient de 76 ans. Il n'y avait pas de leucémie, de syndrome myéloprolifératif ou de gammopathie indéterminée.

	Total n (%) (N= 9)	Hommes n (%) (N= 6)	Femmes n (%) (N= 3)
MICI			
Crohn	2 (22,2)	0 (0)	2 (66,6)
RCH	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Entérocolopathies indéterminées	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Rhumatisme inflammatoire			
SPA	3 (33,3)	3 (50)	0 (0)
PR	1 (11,1)	0 (0)	1 (33,3)
Rhumatisme psoriasique	2 (22,2)	2 (33,3)	0 (0)
Hémopathie			
Gammapathie monoclonale (Myélome multiple)	1 (11,1)	1 (16,6)	0 (0)
Leucémie	0 (0)	0 (0)	0 (0)
SMP	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gammapathie indéterminée	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 4 : Résultats concernant les comorbidités classiques en fonction du sexe

Pathologie associée		Âge (ans)	Chronologie du diagnostic
Crohn	Patiente 1	44	Avant le PG
	Patiente 2	51	Avant le PG
SPA	Patient 3	35	Avant le PG
	Patient 4	31	Avant le PG
	Patient 5	29	Avant le PG
PR	Patiente 6	56	Avant le PG
Rhumatisme psoriasique	Patient 7	40	Avant le PG
	Patient 8	37	Après le PG
Myélome multiple	Patient 9	76	Après le PG

Tableau 5 : Résultats des sous-groupes de comorbidités classiques en fonction de l'âge

6.2. Comorbidités non classiques :

Des comorbidités non classiques ont également été rapportées (Tableau 6). On notait des comorbidités cardiovasculaires, endocriniennes, digestives (autres que MICI), néoplasiques, auto-immunes et infectieuses.

Concernant les comorbidités cardiovasculaires et endocriniennes, notre travail a permis de colliger 3 patients âgés respectivement de 84, 51 et 62 ans présentant une HTA, 2 patients avec un diabète type 2, 5 patients avec un tabagisme actif non sevré, une patiente avec une cardiomyopathie du post-partum connue également sous le nom du syndrome de Meadows, et deux cas de vascularite de Takayasu révélées par le PG. Aucun de nos patients n'était obèse. Un seul cas de néoplasie solide à type d'adénocarcinome de l'endomètre était rapporté chez une patiente 84 ans. Pour ce qui est des pathologies digestives autres que les MICI, 2 patients présentaient chacun une hépatite virale B et C, et un patient avait une pancréatite chronique. Nous avons également colligé un cas de comorbidité infectieuse à type d'arthrite tuberculeuse.

Concernant les dermatoses associées au PG, 2 patients présentaient un psoriasis et un patient un syndrome de Sweet (dermatose neutrophilique).

Il existait d'autres comorbidités moins classiques, et qui ne rentraient pas dans une catégorie bien définie ; un cas d'hamartome splénique, une anémie inflammatoire mal tolérée probablement aggravée par l'atmosphère inflammatoire du PG, ayant nécessité une transfusion de 3 culots globulaires.

A noter qu'aucun cas de maladie inflammatoire systémique à type de Behçet ou de maladie de Horton n'a été détecté.

Le tableau suivant regroupe les différentes comorbidités non classiques.

Comorbidités non classiques	Total n (%) (N= 22)	Hommes n (%) (N=14)	Femmes n (%) (N= 9)
Cardiovasculaires			
Tabagisme	5 (21,73)	5 (35,71)	0 (0)
HTA	4 (17,39)	1 (7,14)	3 (33,3)
Diabète de type 2	2 (8,69)	1 (7,14)	1 (11,1)
Cardiomyopathie du post-partum	1 (4,34)	0 (0)	1 (11,1)
Takayasu	2 (8,69)	1 (7,14)	1 (11,1)
Néoplasie solide			
Endomètre	1 (4,34)	0 (0)	1 (11,1)
Pathologies digestives autres que MICI			
HVB	1 (4,34)	1 (7,14)	0 (0)
HVC	1 (4,34)	1 (7,14)	0 (0)
Pancréatite chronique	1 (4,34)	1 (7,14)	0 (0)
Infectieuses			
Arthrite tuberculeuse	1 (4,34)	1 (11,1)	0 (0)

Autres dermatoses associées			
Psoriasis	2 (8,69)	2 (14,3)	0 (0)
Syndrome de Sweet	1 (4,34)	0 (0)	1 (11,1)
Autres			
Hamartome splénique	1 (4,34)	0 (0)	1 (11,1)
Anémie mal tolérée	1 (4,34)	0 (0)	1 (7,14)

Tableau 6 : Comorbidités cardiovasculaires, infectieuses, néoplasies solides, pathologies digestives autres que MICI, autres dermatoses associées, autres.

6.3. Chronologie diagnostique des comorbidités par rapport au PG

Le PG avait révélé une pathologie associée dans 11% des cas (3 patients), il s'agissait d'un rhumatisme psoriasique, d'un myélome multiple et d'une artérite de Takayasu. A l'inverse, il est apparu dans l'évolution d'une maladie de Crohn dans 7% des cas (2 patients), d'un rhumatisme inflammatoire dans 18% des cas (5 patients), et d'une artérite de Takayasu dans un 3,5% des cas (1 patient).

La moyenne entre l'établissement des diagnostics de PG et de comorbidité associée était de 3,4 ans. L'écart de diagnostic entre le PG et la comorbidité était variable, allant de quelques mois (patient 9, Tableau 7) à plusieurs années (7 ans pour le patient 3 et 8 ans pour le patient 10).

Pathologie associée		Année diagnostic PG	Année diagnostic de la comorbidité	Ecart en année entre les deux pathologies
Crohn	Patiente 1	2011	2008	3 ans
	Patiente 2	2006	2005	1 an
SPA	Patient 3	2017	2010	7 ans
	Patient 4	2015	2011	4 ans
	Patient 5	2010	2007	3 ans
PR	Patiente 6	2006	2004	2 ans
Rhumatisme psoriasique	Patient 7	2016	Avant le PG, mais année non précisée	Non précisé
	Patient 8	2018	2020	2 ans
Myélome multiple	Patient 9	Janvier 2007	Juillet 2007	6 mois
Takayasu	Patient 10	2012	2020	8 ans
	Patiente 11	2007	Avant le PG, mais année non précisée	Non précisé

Tableau 7 : Résultats montrant l'année du diagnostic du PG et de la comorbidité associée ainsi que l'écart de temps entre les deux.

7. Traitements :

7.1. Thérapeutique administrée

Différents traitements ont été administrés en fonction de l'aspect clinique, la localisation, l'âge, le terrain sous-jacent ainsi que la (les) comorbidité(s) associée(s).

7.1.1. Traitements locaux :

- Soins locaux

Tous nos patients ont reçu des soins locaux à base de pansement adapté après une détersion physique et/ou chimique de la fibrine et un nettoyage de la lésion par sérum physiologique ou polyvidone iodée, excepté un patient qui est sortie contre avis médical.

- Dermocorticoïdes

Les dermocorticoïdes ont été appliqués chez 5 patients selon les schémas suivants :

- Seuls chez une patiente en 1^{ère} intention permettant l'obtention d'une cicatrisation totale au bout d'un mois.
- En association aux corticoïdes per os chez 3 patients.
- En association avec du thalidomide chez une patiente suivie pour maladie de Crohn.

Il s'agissait de dermocorticoïde de classe forte (Hydrocortisone acéponate) dans deux cas pour hyper-bourgeonnement de l'ulcération, avec l'obtention d'un affaissement quelques semaines plus tard, et de classe très forte (Propionate de clobétasol) dans 3 cas, avec dégression progressive sur plusieurs semaines.

7.1.2. Traitements généraux :

Différents traitements ont été administrés chez nos patients. Sur un total de 27 cas, 59% ont reçu de la corticothérapie per os seul, 7,5% ont reçu du méthotrexate injectable, 11% ont reçu de la DDS, 7,5% du thalidomide, 4% de la colchicine et 7,5% une biothérapie (figure 15).

Une antibiothérapie orale à base de flucloxacilline ou d'amoxicilline + acide clavulanique était utilisée en cas de lésions surinfectées.

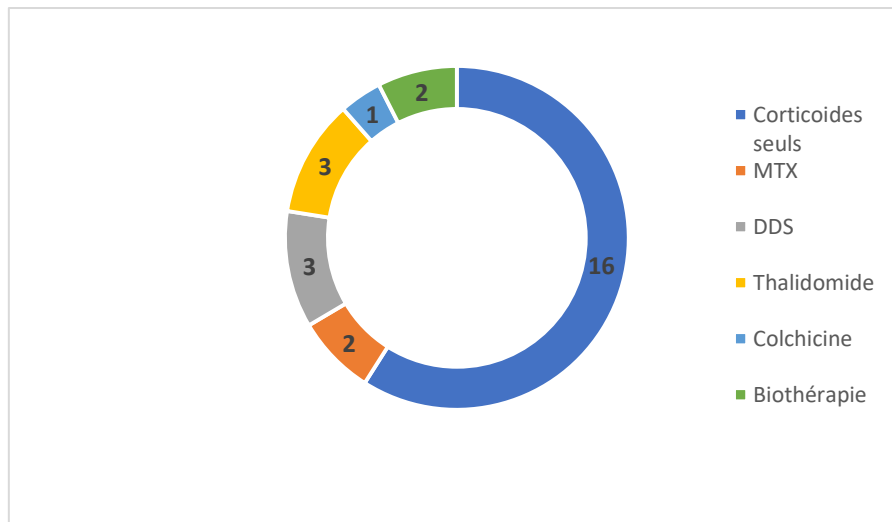


Figure 15 : Répartition des cas selon le traitement systémique administré

- Corticothérapie

La corticothérapie per os à base de Prednisone a été administré seule chez 15 patients selon les posologies suivantes :

- 0,5mg/kg/j chez un patient devant l'absence de confirmation histologique du PG
- 0,7mg/kg/j chez une patiente âgée de 84ans et hypertendue.
- 1mg/kg/j chez 13 patients avec dégression progressive jusqu'à cicatrisation complète.

La corticothérapie per os à base de Prednisone a été administré en association aux dermocorticoïdes seuls chez 2 patients à la dose de 1mg/kg/j.

La corticothérapie per os à base de Prednisone a été administrée en association avec d'autres traitements immunosuppresseurs, immunomodulateurs ou agents biologiques chez 7 patients selon les posologies suivantes (figure 16) :

- 0,7mg/kg/j chez deux cas présentant respectivement des comorbidités à type de myélome multiple et SPA.
- 1mg/kg chez 4 patients
- 1,5mg/kg/j chez un cas avec dégression progressive sur 3 mois jusqu'à cicatrisation totale au bout d'une année, puis remis sous 1mg/kg/j suite à une rechute 8 ans plus tard.

Aucun patient n'a nécessité de bolus de méthylprednisolone devant la bonne évolution sous voie orale. Certains patients présentaient plusieurs tares limitant le recours au bolus intraveineux.

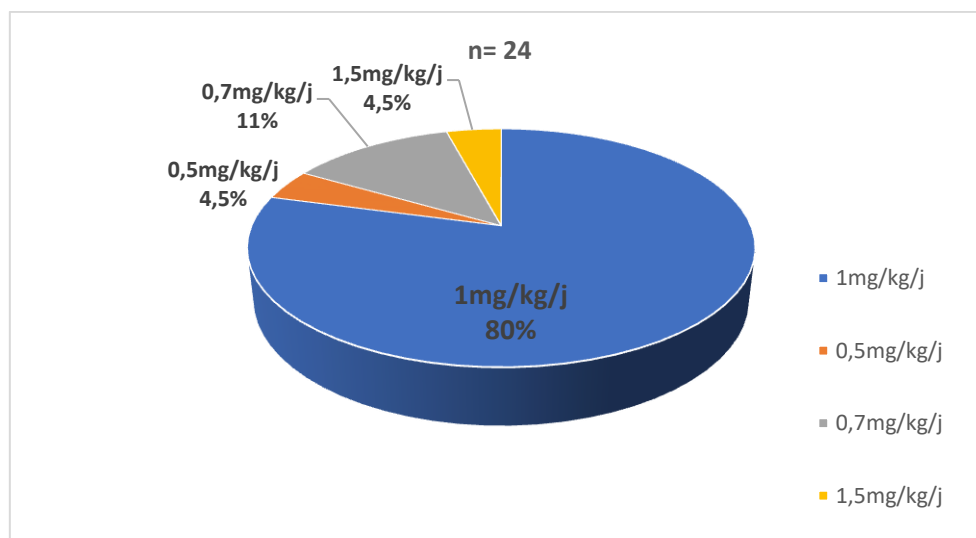


Figure 16 : Répartition selon les doses de corticothérapie per os

- Dapsone

La dapsone a été administrée à la posologie de 150mg en association à la corticothérapie chez un patient devant l'absence d'amélioration clinique, et seule à la posologie de 100mg/j dans 2 cas :

- Un patient présentant un trouble bipolaire sous traitement antipsychotique, limitant l'administration de corticothérapie générale, devant le risque d'exacerbation du trouble psychiatrique.
- Un patient suivi pour SPA sous AINS contre-indiquant l'association de corticoïdes par voie générale.

- Méthotrexate

Le méthotrexate a été administré chez deux patients en association à la corticothérapie, présentant tous les deux une rechute et l'association d'une artérite de Takayasu. Il a été prescrit à la posologie de 15mg/semaine.

- Colchicine

La colchicine a été administrée chez un patient en association à la corticothérapie devant l'absence d'amélioration des lésions et la présence de contre-indication aux autres traitements systémiques.

- Thalidomide

Le thalidomide a été mis en route chez deux patients dont l'un était diagnostiqué atteint d'un myélome multiple, et qui a reçu en parallèle du cyclophosphamide et dexaméthasone après son transfert en médecine interne. Les deux étaient mis sous corticothérapie initialement pour le PG à raison de 1mg/kg/j et 0,7mg/kg/j.

Un patient suivi pour psoriasis sévère avec PASI à 45, DLQI à 23 et PGA à 3 a bénéficié d'injection sous-cutanée de Sécukinumab (anti-interleukine 17) disponible à l'hôpital selon le protocole de 300mg/semaine pendant 1 mois puis 150mg/mois.

Un patient atteint de la maladie de Takayasu était candidat à l'Adalimumab (Humira*) agissant aussi bien sur le PG que sur la vascularite.

Devant l'absence d'amélioration sous corticothérapie seule après au moins 4 semaines, 7 patients (soit 25%) ont nécessité l'association d'un traitement adjuvant. Ils présentaient également pour la plupart au moins une comorbidité associée, avec une moyenne d'âge de 42 ans et des lésions multifocales (Tableau 8).

Traitement	Total	Hommes	Femmes
<i>Méthotrexate</i>			
Seul	0	0	0
En association aux corticoïdes	2	1	1
<i>DDS</i>			
Seul	1	1	0
En association aux corticoïdes	2	2	0
<i>Colchicine</i>			
Seul	0	0	0
En association aux corticoïdes	1	1	0
<i>Thalidomide</i>			
Seul	1	0	1
En association aux corticoïdes	1	1	0
<i>Biothérapie</i>			
Seul	0	0	0
En association aux corticoïdes	2	2	0

Tableau 8 : Résultats des différents traitements systémiques administrés seuls ou en association aux corticoïdes per os

Patient	Âge	Comorbidité	Traitement	Indication	du
---------	-----	-------------	------------	------------	----

(sexe)	(ans)			traitement adjuvant
Homme	44	RAS	Corticothérapie + Thalidomide	Non précisée
Homme	60	HTA Tabagisme chronique actif	Corticothérapie + DDS	Absence d'amélioration sous cortico seule
Homme	10	Artérite de Takayasu	Corticothérapie + MTX + #TNF α	-Cicatrisation lente -Agir sur la maladie de Takayasu
Homme	76	Myélome multiple	Corticothérapie + Thalidomide+ Cyclophosphamide	-Traitement du myélome
Femme	35	Artérite de Takayasu	Corticothérapie + MTX	-Agir sur la maladie de Takayasu
Homme	29	SPA Tabagisme chronique actif	Colchicine+ Corticothérapie	-Absence d'amélioration et contre-indication aux autres traitements systémiques
Homme	37	Psoriasis sévère Tabagisme chronique actif	Corticothérapie + Anti IL17	-Agir sur l'atteinte sévère du psoriasis

Tableau 9 : Répartition des patients ayant nécessité un traitement adjuvant

7.2. Durée moyenne du traitement :

La durée moyenne du traitement était de 1,61 année avec des extrêmes allant de 6 semaines à 5 ans. Il est à noter que la durée totale du traitement n'a pas pu être précisée chez 4 patients qui ne se sont plus présentés en consultation des anciens malades, déclarés ainsi « perdus de vue ».

7.3. Complications liées aux traitements

Il s'agissait essentiellement de complications prévisibles et mineures à type de déséquilibre du diabète, aggravation des chiffres tensionnels ou encore une anémie.

Un patient aux antécédents de SPA et mis sous AINS a présenté une anémie à 8g/dL à J11 de traitement par DDS. La conduite à tenir était d'arrêter le traitement par la dapsone et d'introduire la Prednisone à raison de 0,7mg/kg/j.

Trois patients suivis pour HTA ont présenté une aggravation des chiffres tensionnels systoliques sous corticothérapie, ayant nécessité un ajustement thérapeutique de leurs traitements ; soit une augmentation de la posologie chez une patiente et association d'un second traitement anti-hypertenseur chez deux patientes.

Une patiente connue diabétique type 2 a eu un déséquilibre glycémique malgré son traitement ADO, ayant nécessité l'association d'une insuline pour rééquilibrage diabétique.

Le patient suivi pour SPA sous colchicine puis mis sous corticothérapie en association n'a pas présenté de diarrhée ni d'effet secondaire lié à la prise du traitement.

Aucun des deux patients mis sous méthotrexate n'a présenté d'effets secondaires à type d'anémie, de neutropénie, de cytolyse hépatique ou d'insuffisance rénale.

8. Évolution

Le suivi était clinique et biologique chez 26 patients. L'évolution était favorable à type de rémission complète sans récurrence chez 17 patients soit 61% des cas, émaillée de rechutes chez 8 patients soit 28% des cas et fatale chez deux patientes soit 7% des cas. Un patient a refusé le traitement, il est sorti contre avis médical et a été perdu de vue (4%).

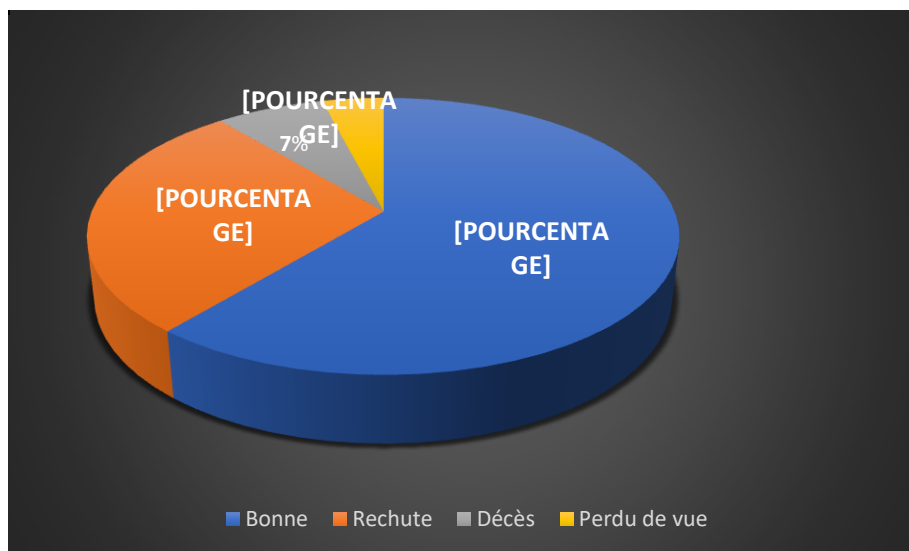


Figure 17 : Répartition des patients selon l'évolution

La cicatrisation des lésions était totale chez 10 patients (soit 35,7% des cas) mis sous corticothérapie seule à la posologie de 1mg/kg/j. Les lésions ont cicatrisé au cours de l'hospitalisation au bout de 10 jours chez un patient et de 32 jours chez un autre. Etant donné le caractère rétrospectif de notre étude, le délai de cicatrisation n'était pas précisé chez les 25 patients restants.

La cicatrisation était plus lente chez les patients présentant au moins une comorbidité associée avec un taux de 43% (12 patients) malgré la mise en route précoce du traitement, et ceci indépendamment de la molécule utilisée.

Sur les 17 patients avec une bonne évolution mais lente, 4 ont rechuté après cicatrisation totale et arrêt du traitement, et 4 autres ont récidivé sans que les lésions n'aient complètement cicatrisé.

26 patients ont gardé au moins une cicatrice rétractile, cribriforme et/ou une dyschromie résiduelle au niveau des lésions cutanées (figures 18, 19).

Un patient ayant un PG diagnostiqué à l'âge de 2 ans et demi a présenté une nouvelle lésion étendue de la cuisse droite 8 ans après. Cette rechute a révélé une artérite de Takayasu devant un tableau d'hypertension artérielle avec asymétrie tensionnelle aux 4 membres, un thrill carotidien droit, une abolition des pouls périphériques à gauche et fémoraux en bilatéral, et une atteinte de la crosse de l'aorte avec sténose complète de l'artère sus-clavière gauche sur l'angioscanner thoracique.

Dans notre étude, nous avons déploré deux cas de décès :

- Une patiente a nécessité un transfert en réanimation pour prise en charge d'un choc cardiogénique faisant suite à une cardiomyopathie du post-partum, et qui est décédée 48h après.
- Une patiente suivie pour adénocarcinome de l'endomètre a bien évolué initialement sous corticothérapie à 1mg/kg/j, 5 mois plus tard, elle est décédée suite à un choc septique à point de départ urinaire.



**Figure 18 : Cicatrice cribriforme de la cuisse chez un patient atteint de PG ulcéreux
(Collection du service)**



Figure 19 : Cicatrice cribriforme et dyschromique du sein gauche

Discussion

1. Historique :

Le PG a été décrit pour la première fois en 1908 par Brocq sous le nom de « phagédénisme géométrique ». La lésion ulcéreuse observée chez 14 patients était présentée comme suit : « Tuméfaction des téguments au niveau du bord ; aréole rouge périphérique ; crête culminante linéaire (comme tracée au compas) ; en dedans de laquelle se trouve l'ulcération taillée à pic, en falaise plus ou moins abrupte ; cette falaise porte dans ses parois de petits abcès miliaires formant cavernules. » Les ulcères évoluaient de manière centrifuge. Les examens bactériologiques étaient non spécifiques et l'histologie montrait un infiltrat à polynucléaires neutrophiles. Les auteurs émettaient l'hypothèse pathogénique d'un processus spécial dû à une infection microbienne locale, non syphilitique, surajoutée le plus souvent à un autre processus morbide primitif.

Plus tard en 1930, Brunsting et al. [2] ont décrit le même type d'ulcération chez cinq patients, dont quatre atteints d'une rectocolite ulcéro-hémorragique. Dans ces quatre cas, les poussées de PG étaient rythmées par les poussées digestives. Le patient restant souffrait d'une pleurésie purulente chronique. Les auteurs ont dénommé la lésion cutanée « pyoderma gangrenosum », car ils croyaient à une origine infectieuse streptococcique et staphylococcique.

D'autres auteurs l'ont encore appelé « pyodermite phagédénique », « phagedena geometrica » ou « dermatitis ulcerosa » [10].

2. Épidémiologie :

Le pyoderma gangrenosum est une maladie rare dont l'incidence reste difficile à déterminer car la plupart des cas rapportés dans la littérature concernent des séries limitées de patients ou des cas isolés. A ce jour, l'incidence générale est estimée entre 3 et 10 cas/millions d'habitant/an [11], ainsi, sur une durée de 53 ans d'exercice, 180 cas seulement de PG ont été diagnostiqués à la Mayo Clinic de Rochester aux Etats-Unis [8], ce qui concorde avec les résultats de notre travail, ayant colligé 28 cas sur une durée de 16 ans.

Le PG peut survenir à tout âge avec un pic d'incidence variant entre 40 et 59 ans [12], et seulement 4% des cas sont retrouvés chez les enfants et adolescents [3]. Dans ce cas, le PG est généralement associé à une maladie systémique inflammatoire (essentiellement les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), une hémopathie maligne, une infection à HIV, ou se

voit dans d'autres situations d'immunodéficience (enfants sous chimiothérapie), contrairement à l'adulte qui peut être indemne de toute pathologie sous-jacente associée dans 50% des cas.

La majorité des études menées sur le PG révèlent une légère prédominance féminine avec un sexe ratio de 2 :1, cependant il existe dans la littérature une série de cas avec prédominance masculine chez des sujets âgés présentant une hémopathie maligne ou un cancer solide associé [13], comme c'est le cas de notre étude qui retrouve 15 hommes atteints pour 13 femmes avec un sexe ratio H/F à 1,15.

3. Physiopathologie :

La physiopathologie du PG demeure complexe et partiellement élucidée. Les mécanismes physiopathologiques du PG restent pour l'instant très hypothétiques. Près de la moitié des cas concernent des patients présentant des pathologies inflammatoires systémiques ou onco-hématologiques.

Actuellement, le PG n'est plus considéré comme une dermatose isolée mais comme la manifestation cutanée d'une maladie inflammatoire généralisée médiée par l'immunité, et faisant partie d'un spectre de dermatoses neutrophiliques.

Les hypothèses initiales [2] plaidaient en faveur d'une infection bactérienne chez un hôte immunodéprimé, de la présence d'auto-anticorps circulants ou encore du phénomène de Shwartzman [14], ce qui a été infirmé par la suite. La présence de dépôts protéiques au niveau des parois capillaires dans les lésions de pyoderma gangrenosum font évoquer la possibilité d'une réaction à complexes immuns circulants de type Arthus, qui est une réaction nécrotique d'hypersensibilité semi-retardée.

Grâce aux avancées scientifiques récentes, il a été admis que la pathogénie du PG résulte d'une prédisposition génétique à une altération de l'immunité innée et adaptative, responsable de l'activation de complexes immuns nommés "inflammasome" et entraînant une sécrétion élevée de cytokines qui à leur tour influent sur le chimiotactisme des PNN dont la fonction est altérée, ce qui entraîne par la suite une infiltration neutrophilique des tissus cutané et extra-cutanés [15].

3.1. Influence génétique

De Filippis [16] suggère une prédisposition héréditaire chez les patients atteints, et qui serait secondaire à différentes mutations de gènes responsables de formes syndromiques (tableau 10) associant le pyoderma gangrenosum à des maladies inflammatoires rhumatologiques et à d'autres manifestations cutanées (acné, hidradénite suppurée).

Il existerait un nombre de locus associé à une susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et aux rhumatismes inflammatoires que l'on retrouve également dans le PG (MUC17, MMP24, WNK2, DOCK9, PRMD1, et NDIFIP1), ainsi certains auteurs évoquent des réactions croisées à certains antigènes présents au niveau intestinal et cutané.

Certaines similitudes génétiques existent entre les MICI et le PG ; dans les deux, nous retrouvons des médiateurs accrus du chimiotactisme neutrophilique codés par le même gène présent sur le locus IL-8RA ainsi qu'un inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase 3 [17].

Ces médiateurs pourraient être impliqués dans l'activation des polymorphonucléaires neutrophiles (PMN) et leur chimiotactisme. Un cas décrit de PG associé à une mutation du gène PSTPIP1 situé sur le chromosome 15 illustre ce phénomène.

Cette mutation est liée à la survenue d'un PG sévère dans sa forme syndromique (syndromes PAPA et PASH). A l'état normal, la pyrine inhibe l'activation de l'inflammasome, en cas de mutation, son effet anti-inflammatoire est inhibé, ce qui entraîne la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (IL-1b, IL-6, IL-8, et le TNFa) qui amplifient la réponse inflammatoire (figure 20).

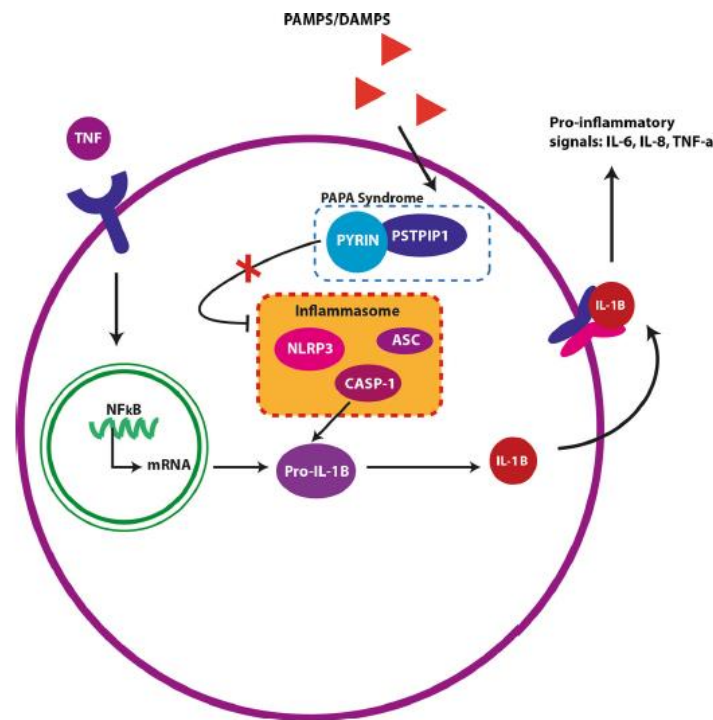


Figure 20 : modèle schématique résumant la mutation de la protéine PSTPIP1 et son implication dans la survenue du PG dans les syndromes PAPA et PASH [15].

La caractérisation génétique a suscité beaucoup d'intérêt pour de multiples raisons, d'une part pour connaître le profil génétique et mettre en place un protocole de surveillance ainsi qu'un traitement adapté à chaque cas. Prenons l'exemple des patients avec mutation au niveau du gène MTHFR codant pour l'enzyme Méthylène tétrahydrofolate réductase impliqué dans la conversion de l'homocystéine en méthionine à l'aide du cofacteur pyridoxal 5-phosphate. Des mutations au niveau de ce gène entraîneraient la production d'une protéine défectueuse empêchant la liaison du cofacteur pyridoxal 5-phosphate à son enzyme et réaliser son rôle normal de métabolisme de la méthionine qui conduit à des concentrations d'homocystéine très augmentées dans le sang et l'urine, et est responsable de multiples complications. La supplémentation en grandes quantités de cofacteurs (acide folique (pyridoxine) et vitamine B12) permet d'optimiser l'activité des enzymes du métabolisme de la méthionine : ~ 50% des patients répondront aux fortes doses de B6.

Un autre exemple est celui des patients présentant un PG associé à un syndrome myélodysplasique. L'identification de mutations au niveau du gène JAK2 chez ces patients justifie l'introduction d'un traitement avec le thalidomide qui a montré son efficacité dans le ralentissement de l'évolution de la maladie, ou encore un anti-JAK2.

Ainsi, chez les patients présentant un PG réfractaire aux corticoïdes et aux traitements immunosuppresseurs et/ou immunomodulateur, une analyse génétique devrait être envisagée chaque fois que c'est possible, afin d'instaurer un traitement approprié.

L'autre intérêt de la génétique dans le PG est d'établir une corrélation génotype-phénotype, c'est-à-dire qu'en cas de doute diagnostique entre un PASH (PG, acne and suppurative Hidradenitis) avec les autres maladies auto inflammatoires présentant un chevauchement de signes cliniques, comme PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne) et PAPASH (pyogenic arthritis and PASH). Le test génétique permettrait d'établir le diagnostic de certitude s'il révèle par exemple une mutation au niveau du gène *PSTPIP1*, présente uniquement en cas de PG associé au PAPA syndrome. Ce gène *PSTPIP1* (Proline-serine threonine phosphatase-interacting protein 1) est localisé sur le chromosome 15q. Il code pour la CD2-binding protein 1, qui via le transport de pyrine, inhibe habituellement l'inflammasome et la formation de cytokines. Ces découvertes physiopathologiques ouvrent de nouvelles perspectives thérapeutiques axées sur les voies des interleukines (anti-interleukine-1, anti-interleukine-17) [15].

Nom	Associations
PAPA syndrome	PG, acné et arthrite purulente stérile
PASH syndrome	PG, acné et hidradénite suppurée
PAPASH syndrome	PG, acné, arthrite purulente stérile, hidradénite suppurée
PASS syndrome	PG, acné, hidradénite suppurée et spondyloarthropathie
PsAPASH	PG, acné, arthrites psoriasiques, hidradénite suppurée

Tableau 10 : principaux syndromes associant plusieurs pathologies auto-inflammatoires cutanées et extra cutanées [18].

3.2. Dysfonction neutrophilique

Le PG est considéré comme l'une des rares dermatoses neutrophiliques caractérisée par une infiltration aseptique de PNN accompagnée d'une inflammation systémique. Il existe une association fréquente entre le PG et certaines maladies inflammatoires à type de MICI, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, hépatite auto-immune ou encore des hémopathies malignes comme la leucémie myéloïde. A l'origine de cette inflammation, on note une altération du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des mastocytes, une altération de la phagocytose et un déficit de l'adhésion des glycoprotéines sur les polynucléaires [19].

Il se produit une extravasation de polynucléaires des vaisseaux par un processus où se succèdent attraction, roulage, adhésion à l'endothélium et traversée de la paroi vasculaire. Ces différents stades correspondent à une séquence d'interactions entre différentes molécules. Par exemple, l'expression trop précoce ou trop élevée de l'intégrine $\alpha 4$ augmente la migration extracellulaire des polynucléaires. Ceci peut se produire sous l'influence de cytokines comme les facteurs de croissance des granulocytes, l'IL-8 ou le TNF α . Plusieurs travaux ont suggéré que des modalités particulières d'expression des molécules d'adhésion pourraient être impliquées dans la pathogénie des dermatoses neutrophiliques. Des anomalies dans l'oscillation métabolique des intégrines comme CD11c/CD18 ont été mises en évidence dans les polynucléaires neutrophiles d'une patiente atteinte de PG [20], et un déplacement anormal de neutrophiles a été décrit chez un patient atteint de PG avec une surexpression accrue des intégrines CCR3 et CCR4 ainsi qu'une dérégulation de leur signalisation [8].

3.3. Altération de l'immunité et inflammation :

S'appuyant sur les preuves du dysfonctionnement des neutrophiles, l'ensemble de données scientifiques favorisent l'hypothèse selon laquelle le PG est une maladie auto-inflammatoire systémique résultant d'une immunité innée dérégulée. Aussi, l'association aux maladies inflammatoires et l'élévation des marqueurs biologiques de l'inflammation dans le sang plaident en faveur d'un processus auto-inflammatoire systémique.

Certains auteurs parlent de TRECID (TNF- α related chronic inflammatory diseases) qui représente une famille de pathologies inflammatoires dues à un dérèglement cytokinique et répondant aux anti-TNF- α . Le psoriasis, les MICI, et les rhumatismes inflammatoires sont également inclus dans ce spectre [21]. Puisqu'elles partagent probablement les mêmes

cascades cytokiniques, il est donc logique d'observer une association fréquente entre ces maladies et le PG. Le Psoriasis et le PG présentent par exemple tous les deux une surexpression d'interleukines 1, 17 et 23 et du TNF- α [22]. D'ailleurs, selon certains auteurs le phénomène de Pathergy retrouvé dans le PG serait expliqué par la survenue d'une réponse inflammatoire altérée, exagérée et incontrôlable à des stimuli non spécifiques [23].

La présence d'une expansion clonale des lymphocytes T a été signalée dans des lésions de PG, ce qui soutient la possibilité d'une réponse immune anormale des lymphocytes T. Le caractère clonal de l'infiltrat a été prouvé même en absence d'hémopathie, suggérant une réponse exagérée à un stimulus antigénique inconnu [24].

L'inflammation joue un rôle important : des études d'expression des cytokines dans les lésions cutanées du PG ont montré que l'interleukine-1 et son récepteur, l'interleukine-8, l'interleukine-17, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF), les chimiokines CXCL1/2/3, CXCL16 et les métalloprotéinases 2 et 9 étaient significativement surexprimés par rapport à une peau saine [8]. Toutes ces cytokines amplifient la réponse inflammatoire et le recrutement de neutrophiles ; elles invitent à classer le PG, comme les autres dermatoses neutrophiliques, parmi les maladies auto-inflammatoires

L'interleukine 8 qui est un facteur du chimiotactisme des PNN a été retrouvé dans le lit de l'ulcère, quant aux lymphocytes CD3+ et CD163+, ils ont été détectés à des taux élevés au niveau de la bordure. Ceci reflète l'implication majeure des lymphocytes T et des macrophages dans la signalisation anormale des cytokines.

L'inflammasome est un complexe protéique oligomérique impliqué dans l'immunité innée et souvent exprimé dans les cellules myéloïdes et les kératinocytes. La plateforme de l'inflammasome serait hyperactivée [17]. Il s'agit d'une plateforme moléculaire promouvant la prolifération et la maturation des cytokines pro-inflammatoires et le chimiotactisme des PNN. L'inflammasome peut être activé par des facteurs tels que stress, infection... Parfois, le facteur déclenchant n'est pas identifié.

3.4. Apoptose kératinocytaire :

La mort des kératinocytes est un puissant déclencheur de l'inflammation cutanée.

Les cellules apoptotiques libèrent des ligands endogènes (DAMP) qui activent les récepteurs de type Toll (TLR) localisés à la surface des cellules immunitaires innées, telles que les cellules de Langerhans, qui provoquent une inflammation de la peau. L'apoptose

kératinocytaire se produit par la liaison du TNF- α à son récepteur de type 1 (TNFR1). En conséquence, la libération de DAMP par les kératinocytes apoptotiques potentialise encore plus la production de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules immunitaires, ce qui entretient cette inflammation. Ce processus cyclique anormal contribue à l'apparition et/ou à la persistance de l'ulcération cutanée chez les patients atteints de PG.

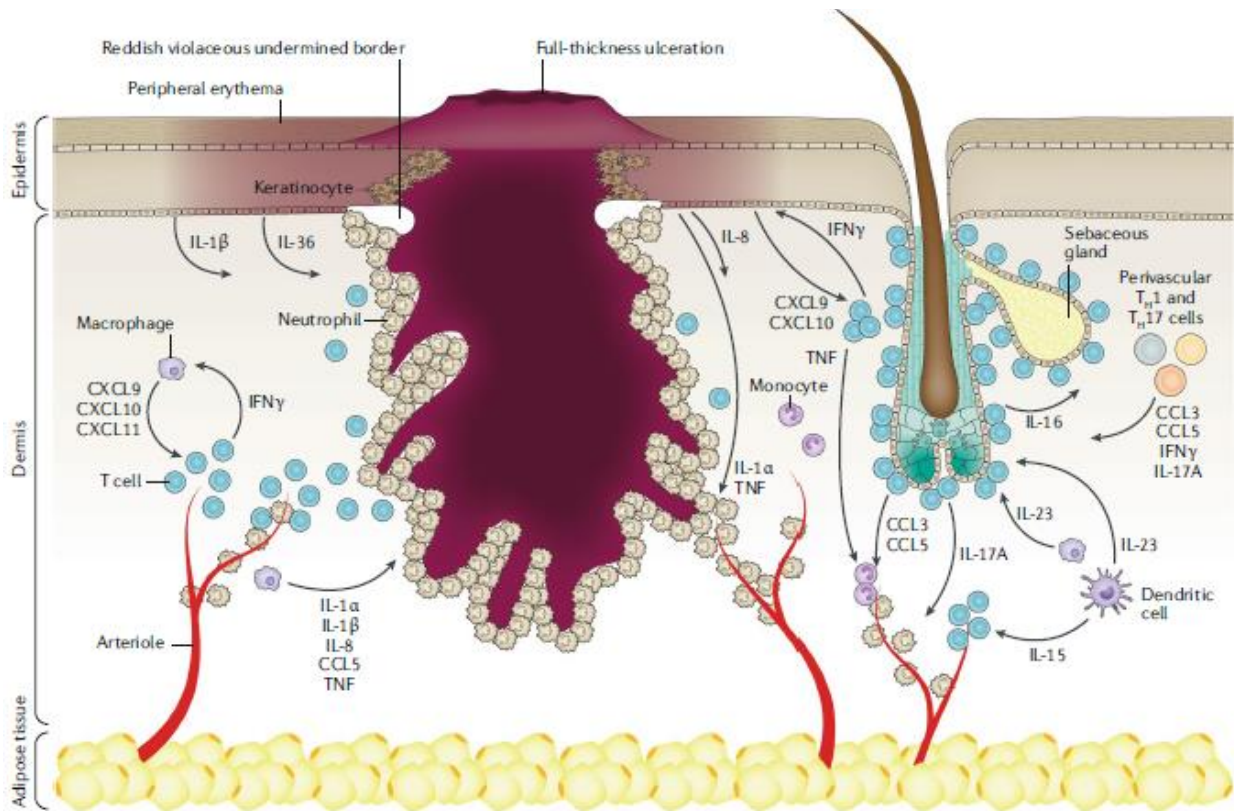


Figure 21 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie du PG montrant une bordure surélevée caractéristique secondaire à un infiltrat dermique dense fait de PNN, et des cellules inflammatoires profondes dans le derme, préférant à cette même bordure son aspect rouge-violeté [25]

4. Caractéristiques cliniques :

Le diagnostic du pyoderma gangrenosum est un diagnostic d'élimination et repose essentiellement sur la clinique. Les critères diagnostiques proposés actuellement n'ont pas été validés mais restent utiles afin d'éliminer les nombreux diagnostics différentiels (tableau 11).

Critères majeurs	Ulcération primitive stérile avec bords sous-minés typiques Exclusion des diagnostics différentiels (ulcérations vasculotrophiques, infectieuses, vasculitiques)
Critères mineurs	Histologie du bord montrant une infiltration dermique riche en neutrophiles avec signes de vasculite Maladie associée (entéropathie inflammatoire, polyarthrite, hémopathie, paraprotéïnémie) Réponse à un traitement systémique immunosuppresseur et pas de réponse à un traitement local conventionnel d'ulcère Phénomène de pathergie Douleur VAS sup 4

Tableau 11 : Critères diagnostiques du pyoderma gangrenosum [9]

Parallèlement aux autres études sur le PG, nous constatons une supériorité de la forme clinique ulcéreuse (82%), avec une localisation préférentielle aux membres inférieurs (75%) et une tendance à la multiplicité lésionnelle (68%).

Le phénomène de pathergie est décrit chez 15 patients sur 28 (54%), soit plus de la moitié des cas, un taux plus élevé que celui rapporté dans la littérature (de 10 à 30%). Il peut survenir après des traumatismes d'intensité variable qui vont de la piqûre d'insecte à l'intervention chirurgicale [3]. La survenue du PG sur des lésions inflammatoires préexistantes de la peau n'a pas été démontrée.

Il existe trois autres formes cliniques individualisées que la forme ulcéreuse ; la forme bulleuse, la forme pustuleuse et la forme superficielle granulomateuse ou végétante qui restent exceptionnelles. Contrairement à Gillard [18], nous constatons que les PG atypiques (pustuleux et superficiels) surviennent plus chez des sujets d'un certain âge (60, 48, 51 et 57 ans).

4.1. Formes cliniques :

4.1.1. PG ulcéreux

Les caractéristiques cliniques du PG dans notre série sont comparables aux résultats de la littérature avec une large prédominance de la forme ulcérée classique [26, 5]. Le début se fait soit par un nodule douloureux qui s'ulcère en son centre, soit par une grosse pustule entourée d'un halo inflammatoire. L'ulcération qui, en quelques jours, atteint plusieurs centimètres, a un aspect caractéristique ; les bords sont réguliers, circulaires, formant une nette saillie autour de la lésion ; ce bourrelet, signe essentiel du diagnostic, est plus ou moins élevé, d'aspect inflammatoire rouge violacé. Le versant externe rejoint la peau saine en pente douce ; l'autre versant surplombe l'ulcère d'une façon abrupte, il est creusé de clapiers purulents. La base de l'ulcère est souvent sous-minée, témoignant d'une extension inflammatoire précoce sous-cutanée, et le fond est souvent recouvert de croûtes noirâtres de nécrose, de dépôts de fibrine et/ou de pus. L'ulcération s'accroît rapidement en superficie, excentriquement et régulièrement, pouvant devenir circonférentielle avec une taille variable allant jusqu'à des dizaines de centimètres. En profondeur, l'ulcère peut parfois atteindre les structures sous-jacentes et arriver au fascia.

La peau péri-lésionnelle est d'aspect érythémateux, infiltrée, et volontiers indurée. La douleur est variable, parfois intense. Paradoxalement, il n'y a ni adénopathie ni lymphangite [27].

L'évolution se fait vers des cicatrices cribriiformes atrophiques pouvant présenter un degré variable de fragilité cutanée. Ces cicatrices ont une valeur diagnostique car permettent d'évoquer le diagnostic du PG de façon rétrospective. Les lésions prédominent classiquement aux membres inférieurs ou au tronc, mais peuvent s'observer sur l'ensemble de la surface cutanée.

Les patients atteints de PG ulcéreux ont souvent des pathologies systémiques associées, en particulier les arthrites et les MICI. Des gammopathies monoclonales, habituellement à IgA, sont également observées chez environ 10 % des patients. Par ailleurs, l'association à des néoplasies sous-jacentes est de plus en plus souvent rapportée.

Devant un PG ulcéreux, il existe de multiples diagnostics différentiels :

- D'origine infectieuse ; gangrène, cellulite, gomme syphilitique, mycobactérioses typiques et atypiques, blastomycose, cryptococcose, mycose profonde, amibiase cutanée
- D'origine tumorale ; carcinome épidermoïde
- D'origine vasculaire ; angiodermite nécrotique, ulcère veineux, ulcère artériel, vascularites nécrosantes ou granulomateuses, syndrome des antiphospholipides
- D'origine toxique médicamenteuses, halogénides
- Maladies systémiques : Maladie de Behçet, artérite de Takayasu
- Autres pathomimie, nécrobiose lipéidique ulcérée, lymphomes cutanés et autres néoplasies.

4.1.2. PG pustuleux

C'est en 1978 que le concept de PG pustuleux a été introduit en tant que forme abortive du PG classique. La pustule initiale n'évolue pas vers un ulcère. Cette forme se caractérise par l'apparition d'une papule érythémateuse évoluant en pustule stérile en 24 à 48 heures. Les pustules sont d'une taille de 0,5 à 2 mm, entourées d'un halo inflammatoire et sont généralement douloureuses avec une disposition symétrique et associées à de la fièvre et des arthralgies (figure 21). Elles peuvent siéger sur l'ensemble du tégument, avec une prédilection pour la partie supérieure du tronc et les faces d'extension des extrémités. Les lésions ont souvent une disposition symétrique et elles sont associées à de la fièvre et des arthralgies. Le PG pustuleux peut évoluer en PG ulcéreux ou coexister avec.

L'entité désignée sous le nom de pyostomatite végétante, caractérisée par l'apparition de plusieurs pustules enchâssées au niveau des muqueuses buccales et évoluant vers des excoriations superficielles et des érosions « en traînée d'escargot », est considérée par certains auteurs comme la forme orale du PG pustuleux [28].

Les lésions surviennent fréquemment lors d'une poussée sévère de MICI, ce qui était le cas chez notre patiente suivie pour une maladie de Crohn, et qui a présenté une forme pustuleuse. D'ailleurs les phases d'éruption coïncident fréquemment avec les poussées d'activité de la maladie et les lésions peuvent régresser si la maladie inflammatoire est contrôlée.

Les autres pustuloses aseptiques posent un problème de diagnostic différentiel avec cette forme comme la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson, le psoriasis pustuleux, en plus de la pseudo-folliculite de la maladie de Behçet, et les pustules septiques. Ce sont les prélèvements microbiologiques combinés à l'étude histopathologique qui permettent de trancher.

4.1.3. PG bulleux :

Le PG bulleux a été reconnue pour la première fois comme entité clinique distincte en 1972, lorsque Perry et Winkelmann ont rapporté trois observations de patients leucémiques qui ont présenté des lésions bulleuses et érosives, douloureuses, et que les auteurs ont considéré comme une variante du PG [29].

Il se traduit initialement par des papules violacées, vésiculo-pustule ou bulle flasque de grande taille et à contenu hémorragique.

Le plus souvent, il s'agit de bouquets vésiculeux, contenant un liquide de couleur jaune paille, intéressant le dos des mains, les bras ou l'extrémité céphalique, d'autres localisations atypiques peuvent se voir comme chez le cas de notre patiente de 84 ans, qui a présentée ces lésions au niveau de la paroi abdominale sur la cicatrice de cure d'hernie étranglée. Ces vésicules s'étendent rapidement pour former des bulles coalescentes à contenu clair lactescent ou purulent (Figure 23), évoluant par vagues, avec un halo érythémateux et une nécrose centrale. Les lésions bulleuses sont douloureuses et évoluent souvent par poussées alternant des phases de rémission, avec apparition secondaire de lésions érosives circulaires concentriques. La perte du toit de la bulle donne naissance à une érosion douloureuse [30] responsable d'un ulcère superficiel douloureux à base mucopurulente, moins destructif que le PG ulcéreux. L'érythème inflammatoire périlésionnel est plus important que dans le PG classique.

L'âge moyen de début est plus tardif que dans la forme classique et est de 52,2 ans dans la littérature, et cette forme de PG siège essentiellement aux membres inférieurs.

Tout PG bulleux doit faire rechercher une hémopathie maligne à type de leucémie, de polyglobulie vraie, ou de myélodysplasie, ainsi qu'une MICI et ceci quel que soit l'âge du patient [31]. Notre patiente présentait comme comorbidité associée un cancer solide à type d'adénocarcinome utérin.

Il ne faut pas confondre cette variante du PG avec des bulles infectieuses (impétigo, ecthyma) ou encore des iodides ou bromides. Il existe une multitude de diagnostics différentiels à ne pas méconnaître en cas de PG bulleux :

- Dermatose bulleuse auto-immune
- Syndrome de Sweet bulleux
- Piqûre d'insecte ou d'arthropode
- Érythème polymorphe bulleux
- Érythème pigmenté fixe bulleux
- Herpès chez un patient immunodéprimé

4.1.4. PG superficiel granulomateux ou végétant :

Enfin, la forme superficielle granulomateuse ou végétante a été rapporté chez 3 de nos patients, soit 11% des cas, localisée respectivement à l'abdomen, les poignets et la jambe. Il s'agit d'une variante chronique du PG, indolore et non agressive. Ce sous-groupe de PG a été identifié dans les années quatre-vingt chez des patients présentant une forme locale chronique, évoluant lentement, sans pathologie systémique sous-jacente. Elle atteint en général les adultes et touche en premier le tronc ou le dos, avec des cas décrits sur les membres, la face et le scrotum. Le PG végétant se caractérise cliniquement par une ulcération superficielle unique peu douloureuse constituant une plaque érythémateuse unique, rarement multiple, avec une bordure végétante, moins violacée et non sous-minée, reposant sur une base non purulente. Cette forme évolue lentement et est à développement exophytique.

L'un de nos 3 patients avec forme superficielle avait pour particularité des lésions végétantes multiples siégeant à l'abdomen, aux fesses et à la région pubienne.

Cette forme est souvent diagnostiquée tardivement en raison de sa présentation clinique trompeuse et la présence de granulomes à l'histologie, la faisant confondre avec une leishmaniose verruqueuse, une tuberculose verruqueuse, une mycobactériose atypique, une pyodermite végétante, une mycose profonde ou encore une blastomycose pyoderma-like. Les autres diagnostics différentiels sont le granulome à corps étranger, surtout de matériel de suture, les vasculites granulomateuses, les sarcoïdes ulcéreuses, ou des infections cutanées comme la sporotrichose ou l'amibiase [32].

4.2. Localisation des lésions :

La survenue du pyoderma gangrenosum aux membres inférieurs est source de difficulté diagnostique compte tenu de la fréquence des ulcères de cause vasculaire et d'aspect inflammatoire à ce niveau [33], il est peu courant d'évoquer d'emblée le diagnostic d'un PG du membre inférieur. D'ailleurs dans deux études récentes portant sur les ulcères chroniques de jambes [34, 35], le PG n'était retrouvé que dans 2,8 et 3% des cas.

Concernant les localisations autres qu'aux membres inférieurs, nos résultats concordent avec ceux de la littérature avec un taux de 17,85% vs 16% pour les membres supérieurs, 14,28% vs 19% pour le tronc, 7,14% vs 7,8% pour la région céphalique, et 7,14% vs 7% pour la région pubienne. À noter que ces localisations ne sont pas typiques pour les ulcères, ce qui rend le diagnostic de PG plus aisé à évoquer.

4.3. Autres formes cliniques

Callen [36] et quelques auteurs [6] ont proposé une classification différente que celle comportant les 4 formes cliniques décrites précédemment. Elle comporte 3 formes cliniques majeures de PG ; le PG classique, le PG atypique et le PG péristomal.

4.3.1. PG atypique

Le PG atypique se traduit par des érosions à bordure bleutée, bulleuse. Il touche essentiellement les membres supérieurs, la tête et le cou.

4.3.2. PG péristomal

Le PG péristomal se caractérise par des ulcérations qui se développent autour des stomies et elles ressemblent à celles du PG classique. Il représente environ 15% des cas de PG et s'observe surtout chez les patients ayant une MICI.

Les ulcérations présentent un aspect clinique très similaire au PG ulcéreux "classique", à la différence que des zones de peau saine peuvent être présentes au sein de l'ulcération.

Ces lésions sont douloureuses et interfèrent avec l'adhésion de la poche de stomie à la paroi abdominale, ce qui risque d'entraîner une mauvaise étanchéité de la poche et augmenter ainsi le risque d'irritation cutanée par le contenu de la stomie.

Aucun cas de PG péristomal n'a été retrouvé dans notre série, ceci s'explique par l'hospitalisation des patients porteurs de MICI avec stomies dans des services de chirurgie ou de gastro-entérologie, et non en dermatologie.

Les formes de l'enfant sont également très rares (3-4%). Un cas dans notre série était âgé de 2 ans. Il avait développé un pyoderma au décours d'une varicelle. Les formes pédiatriques sont quasiment similaires à celle de l'adulte avec néanmoins une atteinte ano-génitale plus fréquente.

4.3.3. Localisations génitales

- *Vulvaire*

Le PG de la vulve ne diffère du PG ulcéreux que de par la localisation de l'ulcération. Face à ces lésions ulcéreuses génitales, le principal diagnostic différentiel à évoquer est celui de maladie de Behçet.

Le principal diagnostic différentiel de cette variante clinique est le carcinome épidermoïde vulvaire, et montre là encore l'importance d'un examen histopathologique avant tout geste chirurgical. En effet, une excision de la lésion prise à tort pour une tumeur risquerait d'entraîner une extension des lésions de PG du fait du phénomène de pathergie.

- *Pénienne - scrotale*

Le PG peut se localiser chez l'homme au niveau du frein de la verge, du gland, ou encore du scrotum. Il s'agit souvent de la forme ulcéreuse avec son caractère douloureux et son absence de réponse aux traitements usuels qui doivent faire évoquer le diagnostic de PG.

4.3.4. PG Mammaire

La localisation mammaire du PG est très rare, et est le plus souvent secondaire à un traumatisme ou à un geste chirurgical (biopsie, chirurgie de réduction mammaire) à ce niveau. Ces lésions sont souvent prises au début pour des infections de site opératoire ou des cellulites cutanées. Notre patiente décédée d'une cardiomyopathie du post-partum présentait des cicatrices cribiformes au niveau mammaire.

4.3.5. PG paranéoplasique

Cette entité fut décrite pour la première fois en 1993 par Duguid et al [37] chez 4 patients atteints de syndromes myéloprolifératifs et de PG. Cliniquement, on note une prévalence plus marquée de la forme bulleuse. Les principales autres tumeurs malignes décrites en association au PG sont les myélodysplasies, les lymphomes, et les tumeurs solides à type de carcinomes coliques, vésicaux, prostatiques, mammaires, bronchiques, ovariens, surrénaliens ou de tumeurs carcinoïdes.

4.3.6. PG induit par les médicaments

Wang JY et al. [38] ont discuté dans leur travail 52 cas rapportés dans la littérature de PG induits par différentes molécules, tel que les inhibiteurs de la tyrosine kinase, le propylthiouracile, Le G-CSF ou facteur de croissance hématopoïétique granulocytaire humain, l'isotrétinoïne, les anti-TNF α , le lévamisole ou encore la cocaïne.

Cette forme de PG est considérée comme un effet secondaire des plus rares.

L'aspect clinique se caractérise par l'apparition de nodules ou de pustules douloureuses, progressant en quelques jours voire quelques semaines vers un ulcère dont la base est nécrotique, parfois purulente avec une bordure surélevée, déchiquetée et creusée de clapiers purulents. La peau péri-lésionnelle est érythémateuse et le phénomène de pathergie semble jouer un rôle dans la survenue des PG induits par des injections, comme c'est le cas d'une patiente ayant développé un PG suite à l'injection de toxine botulinique à visée esthétique [39].

Sous traitement précoce et approprié, l'évolution se fait vers la guérison en laissant des cicatrices cribriformes et dyschromiques.

4.3.7. PG familial

Il a été décrit seulement 8 cas dans la littérature de familles où deux membres ou plus étaient atteints de PG. Cette forme clinique suggère l'intervention d'un terrain génétique prédisposant.

4.4. Phénomène de pathergie :

Chez plus d'un quart des patients présentant un PG ulcéreux, l'anamnèse retrouve une notion de traumatisme antérieur sur le site d'apparition des lésions, ce qui est décrit comme

étant le phénomène de pathergie. La survenue de PG post-opératoire sur la cicatrice chirurgicale est expliquée par ce phénomène, souvent ces formes sont diagnostiquées tardivement car le premier diagnostic évoqué est une surinfection de la cicatrice d'intervention traitée à tort par une antibiothérapie.

Notre travail illustre parfaitement ce phénomène par la survenue de PG sur une cicatrice de zona chez notre patient, et sur cicatrice d'intervention chirurgicale et de césarienne chez deux autres patientes.

4.5. Manifestations extra-cutanées :

Des manifestations extra-cutanées ont été rapportés dans le PG ; elles résulteraient d'un infiltrat neutrophilique au niveau de ces organes. Un état fébrile avoisinant les 40° peut se voir dans 70% des cas. Nous retrouvons également une atteinte articulaire à type de polyarthralgies des grosses articulations avec et sans atteinte radiologique, une atteinte oculaire, une atteinte cardiaque, une atteinte respiratoire, une atteinte neurologique et une atteinte rénale (Tableau 12).

Dans notre série aucun patient ne présentait des manifestations extra-cutanées associées, ceci dit, la présence d'une sténose de l'aorte a été retrouvée chez notre patient suivi pour PG et artérite de Takayasu. Il nous paraît plus probable que cette atteinte vasculaire soit liée à l'artérite découverte que faisant partie des manifestations extra-cutanées du PG.

Cependant, il reste difficile de trancher avec certitude entre des manifestations systémiques extra-cutanées secondaire au PG et des atteintes liées aux possibles comorbidités associées.

Type d'atteinte	Manifestation clinique ou radiologique
Articulaire	Arthralgies des grosses articulations
Oculaire	Conjonctivite Kératite Épisclérite Rétinopathie vasculaire
Cardiaque	Sténose de l'aorte Aortite Cardiomégalie Sd coronarien Myocardite
Pulmonaire	Dyspnée Toux Pleurésie Sd interstitiel ou alvéolaire
Rénale	Insuffisance rénale
Neurologique	Encéphalite Méningite Céphalées Troubles de conscience Épilepsie

Tableau 12 : Manifestations extra-cutanées associées au pyoderma gangrenosum



Figure 22 : Pyoderma gangrenosum de forme pustuleuse ; pustules non folliculaires et érosions post-pustuleuses regroupées sur un placard érythémateux [40]



Figure 23 : PG bulleux fait d'une grosse bulle tendue à contenu hémorragique [23]

5. Caractéristiques biologiques :

Il existe généralement un syndrome inflammatoire biologique dans le PG fait d'une hyperleucocytose à prédominance PNN, une élévation de la CRP, une accélération de la VS et parfois même d'une anémie inflammatoire. Dans certains cas, on note également la présence d'une hypoglobulinémie. A l'inverse, il n'existe pas d'altération du système du complément et aucun complexe immunitaire circulant ni anticorps n'ont été détectés.

Nos résultats biologiques présentent quelques particularités comparées aux autres études (Tableau 14) ; une hyperleucocytose à prédominance de PNN a été retrouvée chez 75% de nos patients, un taux plus élevé que dans l'étude d'Al Ghazal [9] et Jöckenhöfer [34]

Cette hyperleucocytose à PNN définit le spectre des dermatoses neutrophiliques dont fait partie le pyoderma gangrenosum, cependant elle peut manquer dans un tiers des cas et n'est pas indispensable pour retenir le diagnostic.

Il existe également une anémie dans près de la moitié des cas (49% dans l'étude de Gillard [18]) probablement expliquée dans la majeure partie des cas par les pathologies associées au PG : anémie inflammatoire sur maladie chronique inflammatoire, anémie carencielle sur entéro-colopathie, anémie centrale sur hémopathie. 57% de nos patients présentaient une anémie survenue au décours du PG ou ancienne mais aggravée par cette atmosphère inflammatoire.

Lors d'un bilan d'ulcère chronique, l'élévation de la CRP et l'accélération de la VS permettent de s'orienter vers une maladie neutrophilique. Une cause infectieuse devra bien évidemment être écartée par des prélèvements soigneux. Le bilan biologique du PG devra également rechercher une anomalie à l'EPP orientant vers une hémopathie sous-jacente, ou une élévation du taux d'AAN en rapport avec une connectivité associée.

6. Caractéristiques histologiques :

Les données histologiques du PG ne sont pas spécifiques et varient en fonction du stade, du type de lésion et du site de la biopsie. Bien que la réalisation systématique de biopsie soit controversée de nos jours, en raison du risque d'aggravation des lésions par phénomène de pathergie et en l'absence de critère histologique pathognomonique, elle demeure cependant

utile pour éliminer les autres causes potentiellement graves d'ulcérations, notamment tumorales. Ainsi, une biopsie cutanée a été réalisée chez la totalité de nos patients, alors que les auteurs américains n'y ont procédé que dans 65% des cas en moyenne dans leurs 3 études [18].

Quel que soit la forme de PG, la biopsie cutanée peut montrer une zone centrale nécrosée, avec un infiltrat inflammatoire à PNN. Dans notre étude, nous retrouvons un infiltrat à PNN (figure 21) dans la grande majorité des cas (89,3%) comme c'est le cas chez Gillard (89%) [18]. Il existe aussi une réaction vasculaire périphérique « Sweet-like », c'est-à-dire constituée par un infiltrat lymphocytaire périvasculaire avec en périphérie un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles, on peut également observer une leucocytoclasie dans 40 % des cas [41]. En général, la nécrose fibrinoïde peut manquer [31]. Elle était présente chez 4 patients dans notre série. Dans les lésions récentes du PG ulcéreux ou dans l'aréole érythémateuse de l'ulcération, l'infiltrat lymphocytaire périvasculaire est plus modéré et est associé à une turgescence des cellules endothéliales.

Le centre de l'ulcération montre un infiltrat cellulaire composé en majorité de polynucléaires neutrophiles, avec souvent la présence d'abcès, comme c'est le cas chez 71,4% de nos patients. Dans certains cas, sur le bord de la base de la lésion, il y a une atteinte vasculaire avec dépôts de fibrine sur les parois, thromboses et extravasion de globules rouges, mais le processus pathogénique initial n'est probablement pas une vasculite neutrophilique ; il s'agirait plutôt d'une lésion vasculaire secondaire à une intense réaction inflammatoire [42].

Il convient de préciser qu'il existe des particularités histopathologiques propres à chaque sous-groupe de PG. Dans le PG pustuleux, on retrouve des dépôts neutrophiles sous-cornés, d'infiltrat neutrophilique périfolliculaire, et d'œdème sous-épidermique associé à un infiltrat neutrophilique dense du derme.

L'aspect histopathologique des lésions de PG bulleux est variable. Les biopsies du fond de l'érosion révèlent en général un infiltrat inflammatoire dermique dense à prédominance neutrophile, et la présence de micro-abcès. Les biopsies des bulles intactes montrent un derme papillaire fortement œdématié évoluant vers la formation de bulles sous-épidermiques, dont le toit présente, selon le stade de développement de la lésion, un degré variable de dégénérescence.

Il a été également décrit la présence de bulles en intra-épidermique, avec présence de cellules épidermiques nécrosées et acantholytiques à l'intérieur de la bulle, cet aspect étant

plus souvent retrouvé dans les lésions anciennes, et survient comme conséquence de la dégénérescence épidermique. Il peut être observé des dépôts fibrineux au niveau des parois des vaisseaux cutanés, ainsi qu'une extravasation de globules rouges. A noter que l'immunofluorescence directe est négative permettant d'éliminer les dermatoses bulleuses auto-immunes.

Chez notre patiente présentant une forme bulleuse, nous avons biopsié une lésion ancienne, ce qui pourrait expliquer le remaniement inflammatoire aigu ulcéré riche en PNN.

L'aspect histologique classique du PG superficiel est caractérisé par la présence de granulomes, avec trois zones : un abcès central entouré d'une couronne d'histiocytes et de cellules géantes et une zone externe avec des lymphocytes et des plasmocytes [43].

Les autres éléments histologiques fréquents sont l'hyperplasie épidermique pseudo-épithéliomateuse, des zones de vasculite focale, un tissu de granulation et la présence de polynucléaires éosinophiles, ce qui concorde parfaitement avec les résultats histologiques chez nos 3 patients avec forme superficielle végétante. Pour certains auteurs, le PGS semble être une réaction locale de la peau contre un corps étranger parfois non identifié ou contre du tissu normal, alors considéré comme étranger par une réaction immunitaire altérée [44].

Le tableau suivant récapitule les différents aspects clinico-histologiques en fonction des diverses formes cliniques.

Type de PG	Manifestations cliniques	Aspects anatomopathologiques
Ulcéreux	Ulcération avec une bordure à clapiers, entourée d'un halo érythémateux, à base purulente, très douloureuse, augmentant rapidement de taille. Nécessite habituellement un traitement immunosuppresseur par voie systémique.	<ul style="list-style-type: none"> • Présence au centre de la lésion d'abcès neutrophiliques, avec en périphérie un infiltrat vasculaire lymphocytaire.
Pustuleux	Pustules douloureuses de 0.5 à 2 cm de diamètre sur une peau saine, avec un halo érythémateux, qui disparaissent avec la prise en charge adaptée de la MICI qui y est souvent associée.	<ul style="list-style-type: none"> • Pustules sous-cornées, infiltrat neutrophilique péri-folliculaire, infiltrate neutrophilique dense du derme, oedème sous-épidermique.
Bulleux	Vésicules douloureuses augmentant rapidement de taille jusqu'à la coalescence et la formation de bulles qui évoluent par vagues, avec nécrose centrale et érosion. Halo périphérique érythémateux. Nécessite un traitement immunosuppresseur par voie systémique, et est souvent de mauvais pronostic si associé à une leucémie.	<ul style="list-style-type: none"> • Formation de bulles sous-épidermiques et de vésicules intra-épidermiques inflammatoires, avec un infiltrat neutrophilique du derme.
Végétant ou superficiel	Plaques érythémateuses suintantes d'évolution chronique. Ulcération ou érosion superficielle peu douloureuse, sans bordure minée, évoluant lentement, en général unique, pouvant être à développement exophytique végétatif. Bonne réponse aux thérapies locales le plus	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, formation d'abcès neutrophiliques au niveau du derme, travées sinusales, formations granulomateuses en palissade

	souvent, ou à une thérapie systémique peu agressive.	
--	--	--

Tableau 13 : Caractéristiques cliniques et histologiques des principales formes du PG

7. Caractéristiques radiologiques :

Aucun examen radiologique n'a été réalisé dans les différentes études rapportées dans la littérature.

Il n'existe pas de consensus quant à la réalisation d'un bilan systématique à la recherche d'une comorbidité associée. Ceci-dit, en cas de récurrence ou de localisations atypiques, il nous semble judicieux de réaliser en plus d'une NFS et d'une CRP, un bilan à minima comportant une EPP, une radiographie thoracique et une TDM thoraco-abdomino-pelvienne afin de déceler une pathologie sous-jacente.

Auteur et année d'étude	Powell et al. 1985 [3]	Ben-nett et al. 2000 [6]	Binus et al. 2011 [45]	Langan et al. 2012 [5]	Al Ghazal et al. 2013 [9]	Jöcken-hofer et al. 2015 [34]	Jöcken-hofer et al. 2016 [21]	Gillard et al. 2016 [18]	Notre travail 2021
Nombre de cas	86	86	103	313	259	1227	121	126	28
Pays	USA	USA	USA	UK	Allemagne	Allemagne	Allemagne	France	Maroc
Période d'étude	1970-1983	1986-1998	2000-2007	1992-2008	2010-2011	2012	1999-2011	2000-2015	2005-2020
Nombre de centres	1	2	2	UK data-base	20	DRG data-base	3	9	1
Sex ratio	1 :1	1 :1,3	1 :3	1 :1,4	1 :1,2	1 :1,5	1 :2	1 :2,6	1 :0,86
Age moyen (range) (ans)	71 (7-71)	48 (2-83)	52 (22-88)	59 (10-80)	58 (21-95)	-	60 (18-96)	59 (11-99)	40 (2-84)
Agés comparatifs H/F (ans)	-	-	51 vs 52	-	-	-	61 vs 59	51 vs 62	41 vs 39
Nombre de lésions :									
Unique	-	-	35%	-	-	-	-	39,5%	32,2%
Multiples			65%					60,5%	67,8%
Loc. : *									
-Mb inf	78,0%	47,7%	77,7%	74,0%	-	-	71,9%	83,3%	75,0%
-Mb sup	3,5%	7,0%	8,7%	16,0%	-	-	5,0%	7,9%	17,8%
-Tronc	12,0%	1,2%	11,7%	19,0%	-	-	4,1%	13,2%	14,3%
-Face/cou	3,5%	1,2%	7,8%	-	-	-	3,2%	3,5%	7,1%
-Pubis/	-	7,0%	-	-	-	-	1,7%	3,5%	7,1%

fesses									
Pathergie	27,0%	30,0%	31,0%	-	-	38,8%	28,1%	27,0%	53,6%
Anémie	-	-	-	-	45,6%	11,7%	47,1%	49,3%	57,0%
PNN élevés	-	-	-	-	45,2%	-	49,6%	47,1%	75,0%
CRP élevée	-	-	-	-	69,9%	-	40,5%	87,0%	67,8%
Histologie :									
-% de BP	67%	65%	65%	-	-	-	-	92,6%	100%
-Infiltrat à PNN	-	62,8%	12,0%	-	-	-	-	89,0%	89,3%
-Vasculite	-	2,3%	-	-	-	-	-	5,0%	25%

*Le total peut être supérieur à 100% compte tenu de l'atteinte multifocale possible.

Abréviations : USA : United States of America ; UK : United Kingdom (bases de données anglaise : the General Practice Research Database) ; DRG : Diagnosis Related Groups (base de données allemande) ; H : hommes ; F : femmes ; nb. : nombre ; loc. : localisation ; Mb inf : Membre inférieur ; Mb sup : Membre supérieur ; BP : Biopsie

Tableau 14 : Tableau comparatif des grandes études de comorbidités liées au PG ; aspects démographiques, cliniques, biologiques, histologiques [18]

8. Comorbidités associées :

8.1. Comorbidités classiques :

Une maladie associée, similaire à celles observées au cours d'autres études était retrouvée chez 32,1% de nos patients, ce qui est conforme aux données de la littérature, où la fréquence d'associations pathologiques classiques est comprise entre 25,8% à 53,2% (Tableau 15).

La répartition par classe d'âge des PG avec maladies associées est globalement homogène et laisse penser qu'un cas sur trois quel que soit son âge présente ou présentera une pathologie associée classique.

Les résultats concernant les MICI varient en fonction des études avec un taux allant de 9,3% à 36%. Nous avons retrouvé 7,1% de cas de MICI, ce qui est légèrement inférieur aux données de la littérature (9,3% à 36%) avec comme particularité l'absence de cas de RCH. La prédominance de femmes atteintes de maladies de Crohn dans notre étude est un fait établi sur les MICI en général. Généralement, le PG est plus associé à la RCH (5-12%) qu'à la maladie de Crohn.

Dans une revue de la littérature, DeFilippis et al [16] ont passé en revue 208 articles décrivant 823 cas de PG ; jusqu'à présent, la corrélation entre la survenue du pyoderma gangrenosum et l'activité des MICI est controversée.

Les premiers rapports soulignaient la relation entre le PG et l'activité des maladies intestinales inflammatoires chroniques et suggéraient même que les lésions cutanées pouvaient régresser après résection chirurgicale de la partie de l'intestin atteinte [46]. Maintenant, on sait que le PG peut précéder la maladie intestinale inflammatoire chronique ou survenir à n'importe quel stade de la maladie, même après une colectomie.

Notre proportion de rhumatismes inflammatoires est modérée (21,4%), ce qui n'est pas différent de données de la littérature suggérant l'association du PG dans 30% des cas à une affection rhumatismale. Cependant, nous avons remarqué que la SPA reste de loin le rhumatisme le plus fréquent dans notre série, contrairement aux autres avec une supériorité de la polyarthrite rhumatoïde suivi du rhumatisme psoriasique. Nous n'avons pas trouvé

d'association syndromique entre PG, rhumatismes inflammatoires et dermatoses inflammatoires type PASS, PAPASS ou PAPASH syndromes.

Nous observons un faible taux d'hémopathie (3,6% des cas) comme Langan [5] (3,9% des cas), Al Ghazal [9] (3,9% des cas) et Jockenhöfer [34] (4% des cas), avec un seul patient atteint de myélome multiple, contrairement aux études de Bennett [6], Binus [45] et Gillard [18] avec un taux élevé de 24,6% (Tableau 15).

Ceci peut être dû au fait que le développement d'une hémopathie peut survenir longtemps après le pyoderma et que le suivi de ces malades à long terme n'est pas toujours possible dans notre contexte.

Sur une étude de 31 cas [47] Le PG précédait la maladie associée dans 26% des cas, chez des patients âgés uniquement de moins de 50 ans. Dans notre série, 39% des patients présentaient une comorbidité classique avant l'apparition du PG. Le délai de survenue de la pathologie associée était de moins de 24 mois dans 83% des cas (principalement des MICI et des hémopathies), ce délai était de 54 mois chez 5 patients ayant présenté une pathologie classique (MICI, rhumatismes inflammatoires, hémopathie) après le PG.

Auteur	Powel l et al. [37]	Ben- nett et al. [6]	Binus et al. [45]	Langan et al. [5]	Al Ghazal et al. [9]	Jöcken- hofer et al. [34]	Jöcken- hofer et al. [21]	Gillard et al. [18]	Notre travail
Nombre de cas	86	86	103	313	259	1227	121	126	28
Comorbidités classiques	-	50%	-	33%	25,8%	-	30,6%	53,2%	32,1%
MICI :	36%	20,9%	34%	20,2%	9,3%	-	9,9%	23,8%	7,1%
Crohn	-	9,3%	16,5%		2,7%	4,5%	4,1%	15,1%	7,1%
RCH	-	11,6%	17,5%		6,6%	4,2%	5,8%	7,1%	-
Rhumatisme inflammatoire	37%	18,6%	29,1%	11,8%	11,3%	5,2%	14,1%	7,1%	21,4%
PR	-	11,6%	9,7%	-	9,3%	-	12,4%	5,6%	3,6%
RP	-	-	5,8%	-	1,2%	-	0,8%	0,8%	7,1%
SPA	-	-	-	-	0,8%	-	-	-	10,7%
Hémopathie	13%	15,1%	20,4%	3,9%	3,9%	4%	6,6%	24,6%	3,6%
Leucémies	1,2%	-	1,9%	2%	1,2%	1,1%	0,8%	6,3%	-
SMD	-	3,5%	1,9%	-	-	-	-	8,7%	-
MGUS	9,3%	7%	9,7%	-	-	2,5%	0,8%	1,6%	-
Myélome multiple	1,2%	2,3%	1%	-	0,8%	-	-	1,6%	3,6%
Waldenström	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**Tableau 15 : Tableau comparatif des grandes études de comorbidités classiques liées au
PG [18]**

8.2. Comorbidités non classiques :

Notre étude révèle la présence d'autres comorbidités associées au PG en dehors des maladies classiques sus-décrites. Le tabagisme chronique actif vient en tête de liste avec un taux de 18%, concordant avec les données de la littérature (14,3% - 38,8%) [35], suivi de 14,3% de cas d'HTA, versus 36,5% à 57,9% dans l'étude de Gillard [18] et Jöckenhofer [34], pour une prévalence en population générale marocaine de 33,6% selon le site officiel du gouvernement [48].

Nos résultats sur le diabète de type 2 (7,1%) sont plus faibles que dans les autres études (25 à 30%) et demeurent inférieurs à la prévalence du diabète de type 2 en population générale (10,6%), avec un âge variable (27 et 55 ans). De même, nous observons un taux plus faible (3,6%) de cancer solide comparé aux résultats de 4,7 à 14% des autres études. La localisation retrouvée est le cancer de l'endomètre, rarement décrite dans la littérature où prédominent les localisations suivantes : colorectal, sein, poumon, prostate, sphère ORL, et peau.

Comme Binus [45] (6,8%), nous observons autant d'hépatites virales avec un taux de 7,1% avec un taux de 3,5% d'hépatite virale B, concordant avec la prévalence en population générale (de 2 à 7%) et un taux de 3,5% d'hépatite virale C, qui à l'inverse est supérieur à celui en population générale (de 1 à 2,5%). Nos données se basant sur les antécédents médicaux des patients ainsi que les résultats des sérologies virales effectuées dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, nous n'avons dépisté aucun cas d'hépatite virale B ou C.

Nous obtenons des résultats similaires aux autres études au sujet du psoriasis (7,1% pour 4 à 10,7%) mais supérieurs à la prévalence du psoriasis au Maroc qui est de 1,5% [49]. Nous ne rapportons que 3,6% de syndrome de Sweet, un chiffre d'interprétation difficile, car le pourcentage de dermatoses neutrophiliques et particulièrement du syndrome de Sweet au Maroc reste méconnu.

L'association du PG à une artérite de Takayasu demeure exceptionnelle. Sur 1435 patients diagnostiqués atteints d'une maladie de Takayasu à Pékin, seuls 2 patients âgés de 28 et 17 ans ont développé un pyoderma gangrenosum [50]. Subséquemment, notre étude présente une double particularité ; celle d'avoir colligé deux patients présentant cette association sur un total de 28, soit un taux assez supérieur à celui retrouvé dans la littérature (7,1%), et la survenue de cette vascularite chez un enfant de 10 ans, ce qui est encore plus rare.

Enfin, notre travail a rapporté l'association d'un hématome splénique, d'une pancréatite chronique et d'une arthrite tuberculeuse, qui sont probablement des associations fortuites, compte tenu de l'absence de données similaires dans la littérature ainsi que la probable inexistence de lien pathogénique entre eux.

Dans le PG atypique, les maladies associées sont plus souvent des maladies lymphoprolifératives que des maladies intestinales inflammatoires chroniques. A noter que certains cas de PG peuvent apparaître après la prise de médicaments. Par exemple, des cas ont été rapportés récemment après la prise de propylthiouracile, de pegfilgastrim, de gefinib ou de sunitinib [19].

Le tableau suivant rappelle les différentes maladies associées, certaines d'entre elles sont rapportées si rarement que leur association pourrait être fortuite.

Associations fréquentes
<p>Maladies intestinales inflammatoires chroniques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Crohn • RCH <p>Affections rhumatologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • PR séropositive • Monoarthrite séronégative • SPA • Arthrite secondaire (psoriasis, MICI) <p>Affections hématologiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leucémie myéloïde aigüe ou chronique • Gammopathie monoclonale de type IgG ou IgA • Lymphomes • Syndromes myéloprolifératifs • MGUS
Associations peu fréquentes
<p>Tumeurs solides</p> <ul style="list-style-type: none"> • Côlon • Sein, Ovaire • Poumon • Prostate, Vessie • Sphère ORL <p>Vascularites et collagénoses</p> <ul style="list-style-type: none"> • Artérite de Takayasu • Granulomatose de Wegener • Lupus érythémateux systémique • Vasculite nécrosante <p>Divers</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabète • Dysthyroïdie • Autres

Tableau 16 : Affections éventuellement associées au PG [37, 24]

9. Prise en charge :

A ce jour, il n'existe que deux essais contrôlés randomisés concernant le traitement du pyoderma gangrenosum, qui de surcroît, sont basés sur des séries de cas et des publications peu documentées [51]. Auparavant, la physiopathologie n'était que partiellement élucidée, ce qui explique une prise en charge thérapeutique reposant essentiellement sur une base empirique, ceci dit, grâce aux avancées de biologie moléculaire, l'établissement du profil génétique des patients a permis dans certains cas de proposer un traitement adapté aux patients réfractaires aux molécules usuelles.

Il n'en demeure pas moins qu'à ce jour, il n'y a pas de guidelines en matière de traitement, et que la décision thérapeutique dépend de la gravité du PG, d'une éventuelle pathologie associée et des effets secondaires liés à ce même traitement. L'identification et la prise en charge précoce des lésions permettent de limiter les séquelles fonctionnelles et esthétiques.

Une enquête Allemande menée auprès d'experts en plaies et ulcères a révélé que 11 % des patients PG ont reçu exclusivement un traitement topique ; 22,7 %, uniquement un traitement systémique ; et 66,2 %, un traitement topique combiné à un traitement systémique [52].

9.1. Traitements locaux

Les traitements locaux ont plusieurs objectifs ; un effet antalgique, une détersion de la fibrine afin d'optimiser le lit de cicatrisation, ainsi que la prévention ou le traitement d'une surinfection bactérienne (figure 24). Les pansements adhésifs ou caustiques, ou encore les débridements chirurgicaux ou les greffes de peau sont déconseillés en raison du risque de pathergie.

9.1.1. Soins des ulcérations

Les principes de base pour le soin des lésions de PG sont la prévention de tout traumatisme ou irritation de la surface de la lésion et de toute surinfection. Lors de l'évaluation initiale d'un PG ulcéreux, il est important de noter le site, la taille, la forme et la profondeur de la ou des différentes lésions.

L'optimisation des soins apportés aux lésions de PG et le soulagement de la douleur due à celle-ci constitue la base de la prise en charge thérapeutique de cette affection, en particulier dans les formes mineures où elle peut suffire pour obtenir la guérison.

Les ulcères devront être nettoyés délicatement par une solution de sérum physiologique. L'usage de solution de permanganate de potassium dilué au 1/10000^{ème} peut être utile si la lésion est très exsudative avec un aspect de colonisation bactérienne de surface. Dans tous les cas, il est préférable de faire tiédir ces solutions avant de les utiliser afin de réduire l'irritation lors de l'application cutanée.



Figure 24 : PG ulcéreux de la cuisse droite mesurant 15x12cm avant et après détersion de la fibrine avec application de pansements et initiation de corticoïdes per os à 1mg/kg/j

La détersion physique et/ou chimique de fibrine est délicate et nécessite une réalisation soignée, afin de permettre un bourgeonnement de l'ulcère mais sans pour autant être agressive et créer un phénomène de pathergie, qui entretiendrait les lésions et aggraverait la destruction tissulaire. Elle peut se faire à l'aide d'une curette ou par l'application de

pansements à base d'Alginate. Pour certains auteurs, les agents de déterision chimique sont à éviter car risquent d'aggraver l'inflammation si appliqués en phase de granulation.

Le type de pansement à utiliser varie en fonction de l'ulcération ; en cas de lésion faiblement exsudative, il faudra privilégier les hydrocolloïdes car non adhérents et donc non traumatique lors des changements de pansement. Les hydrocellulaires sont plus adaptés quand l'exsudat est plus important. Ces pansements permettent d'assurer un environnement humide favorable à la cicatrisation, préviennent la surinfection et soulage la sensation douloureuse. Ils doivent être changé régulièrement durant la phase aigüe en raison de l'exsudat qui est souvent important à ce stade, ensuite ils pourront être gardés 48 à 72h une fois l'inflammation initiale diminuée.

La protection des lésions de PG par un pansement épais à plusieurs couches est importante. En cas de lésion sur un membre, par exemple, un arceau peut être utile et permet de diminuer les risques de traumatisme des lésions de PG. L'usage d'un agent lubrifiant au niveau de la peau saine adjacente, et le non recours à des pansements adhésifs augmente le confort du patient et permet d'éviter les phénomènes d'irritation cutanée.

Notre attitude de soins locaux concorde avec les données de la littérature ; nous avons réalisé des soins locaux chez 96% de nos patients. Les plaies ont été nettoyées avec du sérum physiologique et la déterision a été limitée aux ulcérations avec une fibrine fortement adhérente. Aucun débridement chirurgical n'a été réalisé et les lésions étaient couvertes de pansements actifs.

9.1.2. Traitements topiques et injections intra-lésionnelles

Les traitements locaux peuvent être utilisés seuls dans les formes minimales (formes superficielles ou pustuleuses ou en cas d'ulcère peu étendu et superficiel), en l'absence de pathologies associées. Ils peuvent également être associés aux traitements systémiques dans les formes plus graves. Les principaux traitements topiques utilisés dans le PG sont les dermocorticoïdes, la cyclosporine ou le tacrolimus. Il existe également d'autres traitements beaucoup moins utilisés comme le peroxyde de benzoyle, la ciclosporine en intra-lésionnel et le chromoglycate disodique.

Nous avons eu recours exclusivement aux dermocorticoïdes en cas de PG sévère en association avec un traitement systémique ou en cas de lésions minimales à modérées.

Les dermocorticoïdes, en particulier les dérivés fluorés, agissent sur l'inflammation de la peau péri-lésionnelle et réduisent l'hypergranulation du fond des ulcères observée dans certains cas. Les lésions de petite taille, isolées et chroniques constituent la principale indication aux dermocorticoïdes.

Les injections intra-lésionnelles bi-hebdomadaires de diacétate de triamcinolone (à la dose de 40 mg/mL) au niveau des bordures des lésions ont montré leur utilité chez certains patients [53]. Malheureusement, nous ne disposons pas de ce traitement au Maroc.

Quant au tacrolimus, il a démontré son efficacité à la concentration de 0,3% en application biquotidienne pendant 4 semaines, avec une dégression progressive chez 10 patients présentant un PG péristomal [54]

Dans certaines variantes tel que le PG péristomal où il existe un risque accru d'exacerbation après révision chirurgicale, l'injection intra-lésionnelle de corticoïdes semble efficace.

D'autres traitements topiques ont été rapportés incluant le cromoglycate de sodium, la nicotine, la dapsonne topique ou encore l'acide 5-aminosalicylique [15].

L'utilisation de patches de nicotine en topique a également été décrite comme étant efficace chez certains patients. Il est possible que la nicotine puisse avoir une action anti-inflammatoire en cas d'ulcération cutanéomuqueuse. Jusqu'à ce jour, il n'existe pas de preuve scientifiquement établie pouvant recommander l'usage de ce traitement dans cette indication.

9.2. Traitements systémiques

La plupart des patients atteints de PG nécessitent un traitement systémique pour contrôler leur maladie, prévenir la survenue de nouvelles lésions et éviter les complications.

9.2.1. Traitements immunosuppresseurs

- Corticostéroïdes :

Le traitement de première intention se base principalement sur la corticothérapie générale (1-2 mg/kg/j de prednisone) permettant une amélioration rapide des lésions dans les formes plus étendues (figure 25).

Leurs actions anti-inflammatoire et immunosuppressive ainsi que leur prix abordable (boite de 20cp dosés à 20mg à 45,80dh PPV) en font le traitement de choix dans le PG.

Les corticoïdes agissent sur les cytokines et les médiateurs de l'inflammation par action directe sur la transcription via les GRE et exerce un effet immunosuppresseur liée à l'immunophiline P59.

Les effets indésirables liés à leur utilisation sont nombreux ; diabète cortico-induit, hypertension artérielle, dyslipidémie, ostéoporose, hypercatabolisme protidique, hypokaliémie, élévation du risque infectieux, ulcère digestif et moins souvent des troubles psychiatriques. Ces effets secondaires prévisibles justifient la réalisation d'un bilan pré-thérapeutique incluant une kaliémie sanguine, une sérologie virale de l'hépatite B et de l'hépatite C, un examen parasitologique des selles 3 jours de suite à la recherche d'une anguillulose, une coproculture, une radiographie thoracique ainsi qu'un quantiféron à la recherche de tuberculose pulmonaire.

La réponse est le plus souvent rapide avec une diminution conséquente de la douleur dès les premières 24h, limitant la progression des lésions et prévenant l'apparition de nouvelles, ainsi, lorsque le PG est contrôlé, nous procédons à une réduction progressive de la posologie jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien variant selon les auteurs. Cependant, une dégression rapide (>10mg/semaine) ou un arrêt précoce du traitement peuvent entraîner un effet rebond [55], comme c'est le cas de la patiente F.E qui a rechuté quelques semaines après la diminution rapide de la dose de corticothérapie, ayant nécessité une augmentation de la posologie.

Pour certains auteurs, dès que le processus pathologique est maîtrisé et que la cicatrisation commence, il est nécessaire d'associer un traitement adjuvant par voie systémique dans un but d'épargne cortisonique.

Le recours au bolus de méthylprednisolone à la posologie de 1g/j pendant 3-5 jours permet d'obtenir une rémission rapide des cas de PG qui ne répondent pas à la corticothérapie per os, cependant son indication doit être bien évaluée au vu des complications susceptibles d'être sévères ; arythmie, réaction anaphylactique, anomalies électrolytiques, hypertension artérielle ou hyperglycémie.

Dans notre étude, la posologie était de 1mg/kg/j chez 80% des patients, et la cicatrisation obtenue au cours de quelques semaines à plusieurs mois, avec un délai plus long chez les

patients présentant des comorbidités classiques associées. Le traitement par corticoïdes était maintenu jusqu'à initiation de la granulation et épithélialisation de la bordure, et ceci pendant une durée moyenne de 1,61 années.



Figure 25 : Cicatrisation complète d'un PG ulcéreux après 1mois de corticoïdes per os à 1mg/kg/j

- Méthotrexate

Le méthotrexate est efficace dans le traitement du PG en association avec les corticostéroïdes. La posologie habituelle est comprise entre 10 et 30mg/semaine [36].

Le mécanisme d'action repose sur une immunomodulation par effets cytotoxiques sur les lymphocytes T et diminution de la densité intra-épidermique des cellules de Langerhans, en plus de ses propriétés antiprolifératives liée à l'inhibition de la DHFR.

Ce traitement existe sous forme de comprimés (non disponibles au Maroc) et injectable dont le flacon de 25mg est au prix de 47,10 dh avec un coût mensuel moyen de 188,40 dh si la posologie est de 25mg/semaine.

Le méthotrexate peut entraîner une asthénie, des nausées, une toxicité hématologique à type de cytopénie voire une pancytopenie, une insuffisance rénale, une cytolyse hépatique avec fibrose, une toxicité pulmonaire exceptionnelle, une baisse de la libido et un effet tératogène en cas de grossesse, d'où l'intérêt d'une contraception et d'un bilan pré-thérapeutique incluant une NFS, une fonction rénale, un dosage des transaminases et de β HCG.

Teitel [56] a rapporté le cas d'un PG réfractaire à de multiples traitements qui a rapidement régressé lorsqu'on a ajouté 15 mg/semaine de méthotrexate aux 60 mg/j de prednisone déjà prescrits ; la guérison complète a été obtenue en 2 mois. Le méthotrexate interviendrait dans l'inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et du chimiotactisme d'où son efficacité dans le traitement du PG. Deux patients de notre série présentaient un PG ulcéreux sévère associé à une maladie de Takayasu ; ils ont bénéficié d'un traitement par l'association méthotrexate-prednisone, ce qui a permis d'obtenir la cicatrisation et le contrôle de la vascularite conjointement.

- Ciclosporine

La ciclosporine est le traitement immunosuppresseur de choix en cas de PG réfractaire ou sévère, d'ailleurs, certains auteurs ont préconisé son utilisation en première intention chez

les patients avec une intolérance aux corticostéroïdes, un trouble psychiatrique ou une ostéoporose.

Un essai contrôlé randomisé a démontré qu'elle est aussi efficace que la corticothérapie per os à la posologie de 3 à 5mg/kg/j, et qu'elle permettrait d'obtenir une cicatrisation complète des lésions au bout de 3 à 6 mois en moyenne [57, 58], avec une amélioration clinique visible au bout de la 3^{ème} semaine en moyenne. Les effets secondaires potentiels peuvent être majeurs et sont à prendre en compte avant de démarrer le traitement ; il s'agit en premier de néphrotoxicité, suivie d'HTA, d'hépatotoxicité et d'atteinte du système nerveux central, ainsi qu'un risque plus élevé de développer un lymphome. Il est à noter que cette molécule a fait preuve de son efficacité en cas de PG associé à une MICI, particulièrement la RCH.

Dans notre étude, nous n'avons pas eu recours à ce traitement.

- *Azathioprine*

L'azathioprine est un antimétabolite couramment prescrit dans le traitement du pyoderma gangrenosum [59]. Le traitement est généralement initié avec des doses de 1 à 2 mg/kg/jour.

La dose peut être augmentée après quatre semaines de 0,5 mg/kg, sans dépasser généralement 3 mg/kg/jour. Lorsqu'il est efficace, une réponse est observée après 6 à 8 semaines de traitement.

- *Tacrolimus*

Le tacrolimus oral est un puissant immunosuppresseur agissant sur les lymphocytes T qui s'est avéré être efficace dans le traitement d'un enfant atteint de PG résistant en association avec l'infliximab [60]. Il pourrait supplanter la ciclosporine comme alternative de choix pour le traitement du PG si les études à venir valident son potentiel actuel.

9.2.2. Traitements non immunosuppresseurs

- *Diaminodiphénylsulfone (Dapsone)*

La dapsone est un traitement non immunosuppresseur de la classe des sulfones, qui permet généralement d'obtenir de bons résultats sur la cicatrisation des lésions. Son

mécanisme d'action repose sur l'inhibition du chimiotactisme et du système cytotoxique myéloperoxydase-H₂O₂-halide des polynucléaires neutrophiles, ainsi que la réduction des radicaux libres (H₂O₂, OH, O₂⁻). En cas de PG peu agressif ou de PG péristomal, la dapsone peut être utilisée en monothérapie avec de bons résultats [59, 61].

Elle est souvent prescrite en combinaison avec les corticoïdes per os à la posologie de 100 à 200mg/j, comme c'est le cas chez 2 patients dans notre série, ou en cas de contre-indication relative à la corticothérapie (patient suivi pour SPA sous AINS).

- Colchicine

L'efficacité de la colchicine dans le PG est peu documentée dans la littérature, on l'utilise à la posologie de 1 à 2 mg/j. Souvent, on n'y a pas recours du fait des complications digestives liées au traitement.

- Thalidomide

Des cas de PG récalcitrant avec bonne réponse au thalidomide ont été rapportés dans la littérature. Les doses variaient de 100 à 400mg/j pour une durée de traitement de 6 mois [59]. Cependant, le risque de survenue de neuropathie périphérique et de tératogénicité en limite l'utilisation.

- Minocycline

La posologie recommandée est de 200 à 300 mg/j en association avec des corticostéroïdes ou d'autres traitements. Une guérison partielle ou complète peut être obtenue mais la récurrence survient à la diminution ou l'arrêt du traitement. Bien que la minocycline soit généralement bien tolérée, quelques effets indésirables (réactions d'hypersensibilité systémiques ou cutanées, maladie sérique et lupus induit) ont été rapportés. Ce traitement n'a été utilisé chez aucun de nos patients.

- Autres

D'autres traitements utilisés dans le PG ont été rapportés, comme les immunoglobulines intraveineuses et le mycophénolate mofétil. Ce dernier a fait preuve de son efficacité comme traitement d'épargne cortisonique chez 84,6% des patients dans la série de Li et Kelly [62], prescrit à des dose allant de 1 à 3g/j.

9.3. Agents biologiques :

Il existe aujourd'hui un nombre croissant de preuves à l'appui de l'utilisation de biothérapies comme traitement du PG ciblant un certain nombre de cytokines (figures 26, 27), sauf qu'il n'y a pas de consensus sur la question de savoir si ces traitements doivent être administrés uniquement lorsque les autres traitements ont échoué, ou en première ligne dans les cas de PG sévère.

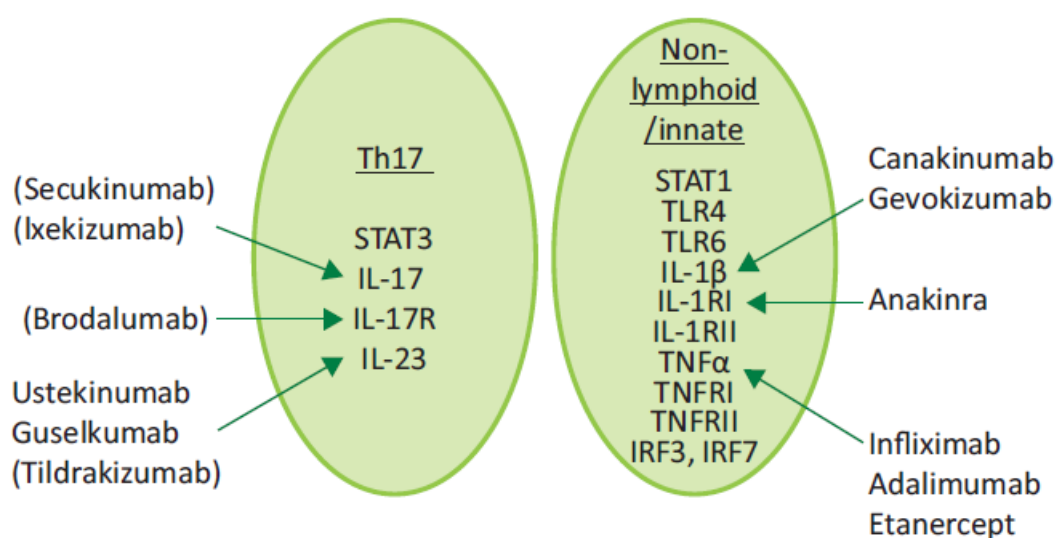


Figure 26 : Traitement du PG à base d'agents biologiques ciblant diverses cytokines [51]

9.3.1. Anti TNF- α

L'infliximab, anticorps monoclonal dirigé contre le TNF- α , est l'agent biologique qui dispose du plus grand nombre de preuves scientifiques pour appuyer son utilisation précoce en cas de PG sévère. Il est administré selon le protocole suivant : une première prise d'une dose de 5 mg/kg la première semaine, puis une deuxième prise 3 semaines après et enfin une troisième 7 semaines après l'administration de la dose initiale. L'infliximab a été évaluée dans un essai clinique incluant 30 cas de PG. Ils ont été randomisés pour recevoir soit 5mg/kg d'infliximab, soit un placebo, à la fin de l'étude (semaine 6), 69% des patients sous infliximab ont bien répondu et 21% étaient en rémission complète [51].

L'etanercept est une protéine de fusion utilisée en injection sous-cutanée à la dose de 50 mgx2/sem. L'adalimumab, premier anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre le TNF α s'est révélé efficace dans le traitement du PG. Il a été prescrit dans 2 cas. Dans le premier cas, la patiente a été traitée avec 80 mg/semaine d'adalimumab en injection sous-cutanée pendant 2 semaines, puis avec 40 mg/sem. Elle a répondu au traitement après 2 mois et a complètement guérie après 5,5 mois [63]. Dans le deuxième cas, la guérison a été obtenue en 5 mois avec 40 mg2x/mois d'adalimumab associé à de la prednisone (20 mg/j x 4 semaine) et à des injections intra-lésionnelles de triamcinolone [64].

Ben Abdallah [65] a rapporté dans une revue de la littérature incluant 222 études avec 365 patients l'efficacité des anti TNF α dans le PG sévère, en rechute sous immunosuppresseur. Bien que ceci ne soit pas statistiquement significative, il a été noté que les patients traités à l'etanercept avaient une réponse moins favorable. Le taux de réponse pour l'etanercept était de 83 %, contre 91% pour l'adalimumab et 87% pour l'infliximab. Le taux de réponse complète était de 53 % pour l'etanercept, contre 77% pour l'adalimumab et 68% pour l'infliximab.

Enfin, cette étude a révélé que la survenue d'effets secondaires liés aux biothérapies était plus notée avec l'infliximab, mais sans pour autant en limiter l'indication en raison de leur grande efficacité.

Dans notre série, le patient K.A suivi pour PG et maladie de Takayasu est candidat à un traitement par anti TNF- α à type d'adalimumab.

9.3.2. Inhibiteur de l'interleukine IL-12/IL23

L'ustékinumab est le seul inhibiteur de l'IL-23 qui améliorerait le PG. Quelques études ont démontré son efficacité mais d'autres sont nécessaires pour établir l'efficacité de cet agent biologique. Il est principalement indiqué en cas de PG sévère récalcitrant aux traitements immunosuppresseurs habituels, à la posologie habituelle de 90mg tous les deux mois en injection sous-cutanée [66].

9.3.3. Inhibiteur de l'interleukine IL-1

Le rôle des antagonistes de l'IL-1 dans la gestion du pyoderma gangrenosum est prometteur mais reste limitée par le manque d'études randomisées et de preuves.

- *Canakinumab*

Le canakinumab est un anticorps utilisé pour traiter des affections inflammatoires rares. Il agit en bloquant l'accès au récepteur du signal chimique interleukine 1 β (IL-1 β). Son utilisation est approuvée dans le syndrome périodique associé à la cryopyrine (CAPS) qui définit un groupe de maladies auto-inflammatoires caractérisées par des épisodes inflammatoires systémiques récurrents, en l'absence de toute infection ou maladie auto-immune.

Dans une étude récente de Kolios et al. [67] 5 patients avec une forme réfractaire de PG aux corticostéroïdes ont reçu une dose unique de 150mg de canakinumab, par voie sous-cutanée, aux semaines 0 et 2, et une dose variant de 150 à 300mg à la semaine 4. Il a été noté une diminution de la taille de l'ulcération chez quatre patients sur cinq, une amélioration du DLQI et du PGA ; 3 patients ont complètement cicatrisé à la semaine 16.

- Anakinra

L'anakinra est un antagoniste du récepteur de l'IL-1 utilisé pour traiter la PR et les cryopyrinopathies. Trois études de patients atteints de PG avec ou sans maladie associée et traités avec l'anakinra ont été publiées [68, 69]. Dans leur étude, Lipsker et Lenormand ont suggéré que l'anakinra semble être moins efficace dans le PG que les autres biothérapies [70]

- Gevokizumab

Le gevokizumab est un anticorps monoclonal expérimental dirigé contre la fraction bêta de l'interleukine 1. Il a fait preuve de son efficacité dans certaines affections comme la maladie de Behcet, le psoriasis pustuleux et le syndrome PAPA, mais n'a pas été rapporté comme traitement du PG seul ou associé à d'autres maladies inflammatoires telles que les MICI. Une étude de preuve de concept comprenant un petit nombre de tests sur un nombre limité de patients a été réalisé chez 6 cas de PG ; cinq en ont présenté une réponse assez significative au 28^e jour du traitement [15].

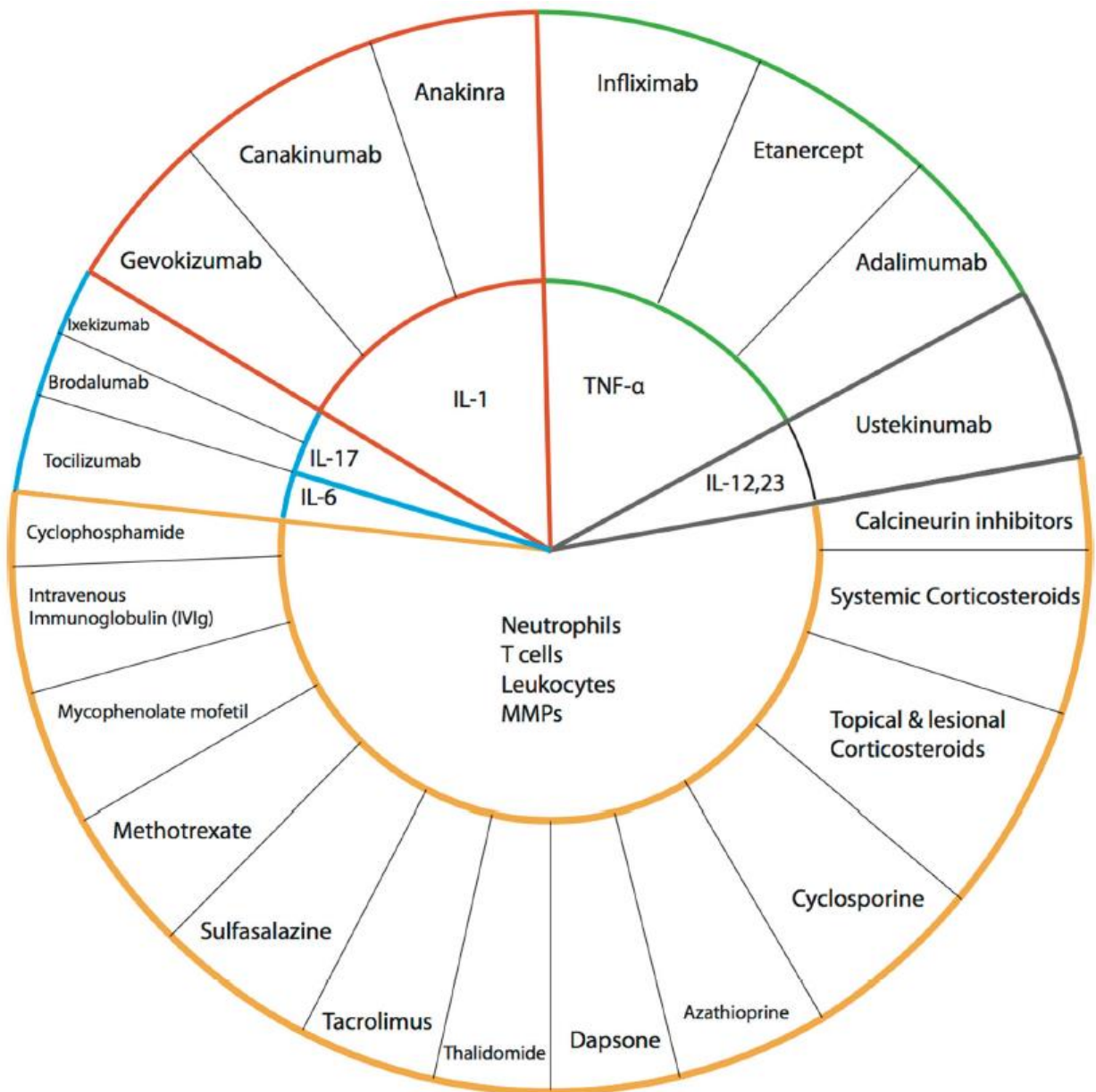


Figure 27 : Différents traitements systémiques et agents biologiques classés par cible thérapeutique [15]

IL ; interleukine, TNF ; facteur de nécrose tumorale, MMPs Les métalloprotéases matricielles

9.3.4. Autres agents biologiques :

Les nouvelles thérapies ciblées, incluant les anti-IL-6 (tocilizumab) et les anti-IL-17 (brodalumab, ixekizumab), sont susceptibles de faire l'objet de futures recherches. Le Ruxolitinib qui est un inhibiteur JAK1 et JAK2 a également démontré son efficacité chez une patiente de 84 ans avec PG réfractaire, ayant comme antécédent une polyglobulie de Vaquez et qui présentait une mutation de l'exon 12 du gène JAK2. Au bout de 10 semaines de traitement, le PG a totalement cicatrisé avec un recul de 4ans et sa maladie de Vaquez a été contrôlée [71].

La figure suivante illustre la stratégie thérapeutique du PG qui est adoptée en fonction de la sévérité clinique de la maladie. Peu importe la modalité choisie, il est nécessaire de garder le traitement jusqu'à l'obtention d'une cicatrisation totale des lésions. Une diminution rapide ou un arrêt précoce du traitement sont susceptibles d'engendrer un effet rebond avec rechute, en particulier chez les patients atteints de PG ulcéreux ou bulleux.

Le maintien d'un traitement d'entretien semble inévitable chez un tiers des patients présentant un PG ulcéreux pour éviter les récurrences. Pour les autres, l'arrêt du traitement est jugé au cas par cas, en fonction du terrain du patient, de la sévérité de la forme et de la présence ou non d'une comorbidité associée. Une surveillance rigoureuse et régulière est de mise, afin de déceler les éventuelles complications liées aux différents traitements et le risque potentiel d'une rechute, ou encore de la survenue d'une pathologie associée.

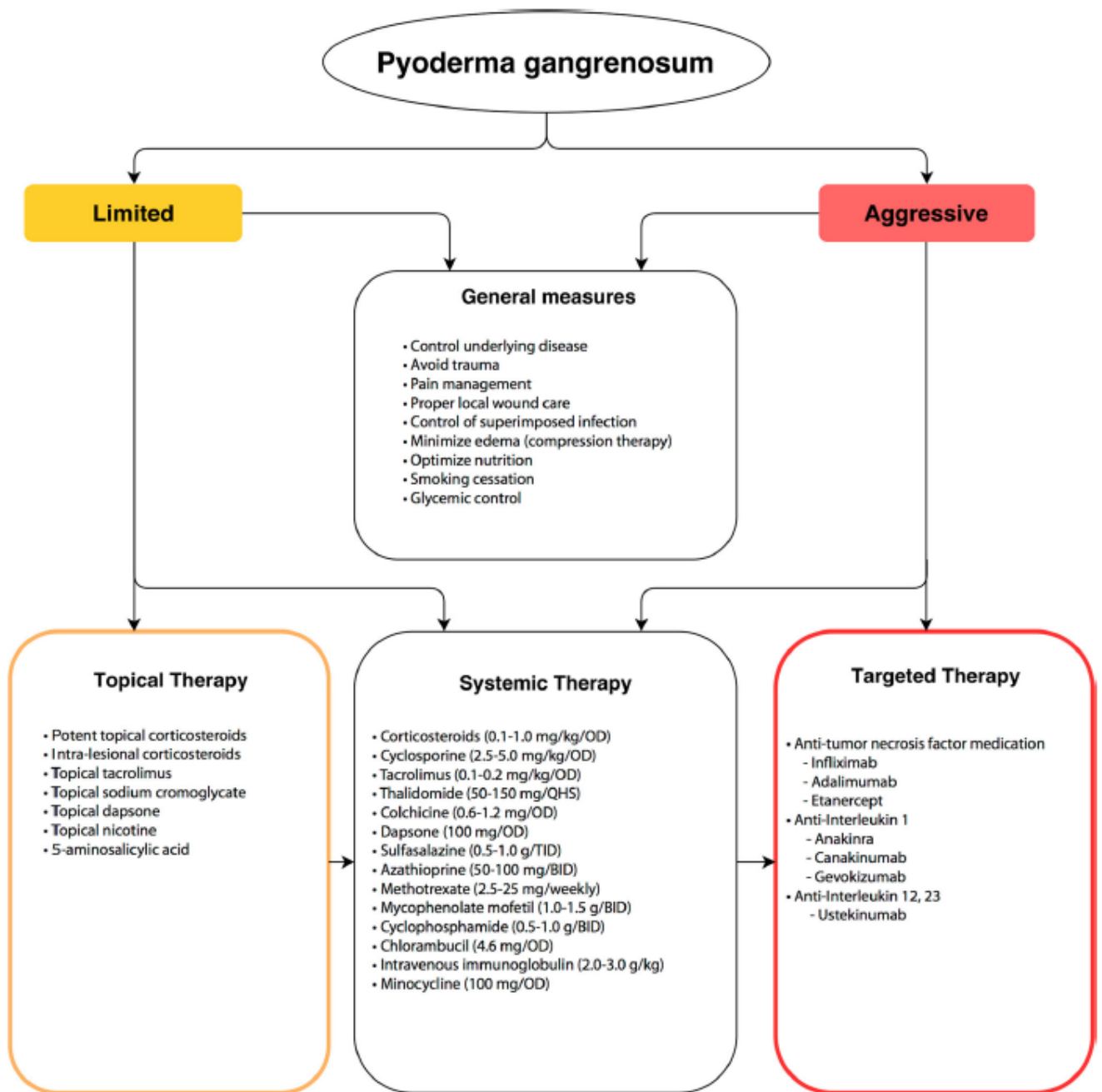


Figure 28 : Algorithme de prise en charge du PG [15]

BID ; deux fois par jour, OD ; une fois par jour, QHS ; tous les soirs, TID ; trois fois par jour

9.4. Traitement chirurgical

Bien que souvent controversé, le débridement chirurgical peut s'avérer nécessaire dans certains cas de larges débris nécrotiques ou de mise à nu des tissus musculo-aponévrotiques et ostéotendineux. Il sera réalisé soigneusement pour éviter toute aggravation secondaire.

La chirurgie des lésions de PG est particulièrement efficace chez les patients présentant une MICI associée qui ne répondent pas aux traitements systémiques seuls [72].

10. Pronostic

De façon générale, le pronostic du PG reste imprévisible sur le long terme avec un risque de rechute ou d'apparition d'une affection associée à tout moment. Certaines études [30] ont rapporté comme facteurs de mauvais pronostic un sexe masculin, un âge avancé et un PG bulleux, surtout s'il est associé à une hémopathie maligne. Il a été démontré que le type et la sévérité de la maladie associée influent sur le pronostic [73].

La plupart des patients présentent un épisode unique avec bonne évolution et régression sous traitement local et/ou systémique ; ils ne présenteront plus de nouvelle épisode et leur maladie sera parfaitement contrôlée.

Cependant, une faible proportion (28,6% dans notre étude) font des rechutes après le premier épisode dans un délai variable pouvant aller jusqu'à plusieurs années, comme c'est le cas chez le plus jeune patient de notre série qui a récidivé 8 ans après l'épisode initial.

Bien entendu, il est à noter que certains patients peuvent avoir une évolution chronique avec des poussées récurrentes, justifiant un traitement prolongé avec une surveillance régulière.

Enfin, Les patients ayant présenté un PG atypique nécessitent un suivi régulier pour dépister le développement éventuel de troubles myéloprolifératifs, même si ces troubles surviennent avant ou pendant le PG chez la plupart des patients [42].

Conclusion

Conclusion

Le pyoderma gangrenosum est une dermatose neutrophilique rare pouvant s'associer le plus souvent à des maladies inflammatoires et/ou systémiques.

Potentiellement sévère, cette maladie peut toucher les patients de tout âge avec une prédominance féminine, sans prédilection d'âge ni d'ethnie. Grâce aux avancées scientifiques récentes, sa physiopathologie est de mieux en mieux comprise avec une prédisposition génétique à l'altération du système immunitaire.

Les principales formes cliniques sont au nombre de quatre mais il existe de plus en plus de variantes individualisées grâce aux publications de séries de cas.

Concernant les comorbidités associées, nous pouvons conclure qu'indépendamment de l'âge et du sexe, un tiers des patients présente ou présentera une affection associée dans un délai très variable et qui reste indéterminé.

Les résultats de notre étude reflètent un contexte épidémiologique particulier par rapport à la plupart des séries. Ils confirment néanmoins la rareté de cette pathologie ainsi que la fréquence des pathologies associées, d'où la nécessité d'un bilan clinique et paraclinique exhaustif et d'un suivi régulier de ces patients pour dépister les pathologies associées qui peuvent être graves.

Malgré que le PG soit une entité bien connue, il n'en demeure pas moins que son diagnostic est souvent omis, ce qui devrait inciter à sensibiliser les praticiens à sa reconnaissance devant tout ulcère d'évolution chronique, d'aspect typique de PG et ne répondant pas aux soins usuels et aux antibiotiques, afin d'instaurer à temps le traitement et prévenir la survenue de complications.

Résumé

Résumé

Titre : Pyoderma gangrenosum

Auteur : Sialiti Sanae

Introduction :

Le pyoderma gangrenosum est une dermatose neutrophilique rare. Nous proposons à travers cette étude d'analyser les particularités démographiques, les différentes formes cliniques, les comorbidités associées ainsi que l'arsenal thérapeutique.

Matériels et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur une période de 16 ans. Les dossiers archivés des patients hospitalisés dans le service de dermatologie du CHU Ibn Sina ont été colligés. Les patients répondaient aux critères diagnostiques selon Al Ghazal. En cas d'absence de données histologiques, le diagnostic était retenu devant l'aspect clinique et évolutif caractéristiques d'un pyoderma. Les éléments suivants ont été recueillis : données épidémiologiques, anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives.

Résultats :

Nous avons colligé 28 patients. L'âge moyen était de 40 ans. La durée d'hospitalisation était de 30 jours. La forme clinique la plus fréquente était le PG ulcéreux dans 82% des cas, suivie des autres formes. La localisation préférentielle était les membres inférieurs dans 75% des cas suivi de celle des membres supérieurs. Une pathologie associée était retrouvée dans 78,6% des cas, versus 21,4% de PG "isolés" et seulement 32% des patients présentaient une comorbidité classique. Le traitement se basait sur la corticothérapie indiquée dans 86% des cas. L'évolution était favorable dans 61% des cas.

Discussion :

Nos résultats concordent avec la littérature sur l'âge moyen de survenue, la prédominance de la forme ulcéreuse, et les maladies associées. Des mécanismes physiopathologiques communs, sous-tendent probablement ces différentes pathologies, notamment par le biais de la voie du Th17. En raison de sa rareté, il existe peu d'essais randomisés concernant le traitement. Cependant, grâce aux avancées scientifiques, les thérapies ciblées ont démontré de leur efficacité, enrichissant l'arsenal thérapeutique.

Conclusion :

Ce travail représente la plus large étude marocaine sur le pyoderma gangrenosum. Les potentielles comorbidités doivent être prises en compte dans la décision thérapeutique du patient.

Mots clés :

Pyoderma gangrenosum, comorbidités, thérapies ciblés

Summary

Title : Pyoderma gangrenosum

Author : Sialiti Sanae

Introduction :

Pyoderma gangrenosum is a rare neutrophilic dermatosis. We propose through this study to analyze the demographic particularities, the different clinical forms, the associated comorbidities as well as the therapeutic armoury.

Materials and methods :

This is a retrospective study over a period of 16 years. We collected archived files of patients hospitalized for pyoderma gangrenosum in dermatology department of Ibn Sina University Hospital. The patients met the diagnostic criteria modified according to Al Ghazal. In the absence of histological data, the diagnosis was retained only if clinical and evolutionary aspects were characteristic of pyoderma. Following information was collected: epidemiological, anamnestic, clinical, paraclinical, therapeutic and evolutionary data.

Results :

We collected 28 patients. The mean age was 40 years. The length of hospital stay was 30 days. The most frequent clinical form was ulcerated PG in 82% of cases, followed by other forms. The preferred location was the lower limbs in 75% of cases followed by the upper limbs. An associated pathology was found in 78.6% of cases, versus 21.4% of "isolated" PGs, and only 32% of patients had a classical comorbidity. Systemic treatment was corticosteroid therapy, indicated in 86% of cases. The evolution was favorable in 61% of cases.

Discussion :

Our results are consistent with literature on the mean age of onset, the predominance of the ulcerative form, and comorbidities. Common pathophysiological mechanisms probably underlie these different pathologies, especially through the Th17 pathway. There are few randomized trials for the treatment of PG due to its rarity. However, thanks to scientific advances, targeted therapies have shown their efficacy enriching the therapeutic arsenal.

Conclusion :

This study is the largest Moroccan study of PG and its associated comorbidities. The potential associated comorbidities must be taken into account in the therapeutic strategy.

Key words :

Pyoderma gangrenosum, comorbidites, target therapies

ملخص

العنوان: تقرح الجلد الغنغريني

المؤلف: سناء السعليني

مقدمة

تقيح الجلد الغنغريني هو مرض جلدي نادر نادر. نقترح من خلال هذه الدراسة تحليل الخصائص الديموغرافية، والأشكال السريرية المختلفة، والأمراض المصاحبة والمصاحبة وكذلك الترسانة العلاجية

المواد والأساليب

تمت هذه الدراسة بأثر رجعي على مدة 16 عامًا. تم تجميع الملفات المؤرشفة للمرضى في المستشفى بسبب تقيح الجلد الغنغريني في قسم الأمراض الجلدية في مستشفى ابن سينا الجامعي. استوفى المرضى معايير التشخيص حسب الغزال. في حالة عدم وجود بيانات نسيجية، تم التشخيص بناءً على المظهر السريري والتقدمي الذي يميز تقيح الجلد. تم جمع العناصر التالية: البيانات الوبائية، السمية، السريرية، شبه السريرية، العلاجية والتطورية

نتائج

جمعنا 28 مريضاً. كان متوسط العمر 40 سنة وكانت مدة الإقامة في المستشفى 30 يوماً. لاحظنا أن الشكل السريري الأكثر شيوعاً هو التقرح في 82٪ من الحالات، تليها الأشكال الأخرى. كانت الأطراف السفلية في 75٪ من الحالات الأكثر تعرضاً للتقرح تليها الأطراف العلوية. تم العثور الاعتلال المشترك في 78.6٪ من الحالات، مقابل 21.4٪ من "المعزولة" و32٪ فقط من المرضى الذين يعانون من الاعتلال المشترك الكلاسيكي. اعتمد العلاج على الكورتيكوستيرويد المشار إليه في 86٪ من الحالات. كانت النتيجة مرضية في 61٪ من الحالات

مناقشة

تتوافق نتائجنا مع الأدبيات المتعلقة بمتوسط عمر ظهور المرض وهيمنة الشكل السريري المتقرح والأمراض المرتبطة به. ربما تكمن الآليات الفيزيولوجية المرضية الشائعة وراء هذه الأمراض المختلفة، لا سيما من خلال مسار السيتوكين 17. بسبب ندرته، هناك عدد قليل من التجارب الموجهة للعلاج. ومع ذلك، وبفضل التقدم العلمي، فقد ثبت أن العلاجات المستهدفة فعالة، وتثري الترسانة العلاجية

استنتاج

يمثل هذا العمل أكبر دراسة مغربية عن تقرح الجلد الغنغريني والأمراض المصاحبة المرتبطة به. يجب أن تؤخذ الأمراض المصاحبة المحتملة بعين الاعتبار في قرار علاج المريض

الكلمات الرئيسية

تقرح الجلد الغنغريني، الاعتلالات المشتركة، العلاجات المستهدفة

Bibliographie

Références bibliographiques :

- [1] : Farhi D, Wallach D, Avril M-F. Pyoderma gangrenosum is 100 years old: from Louis Brocq to the biologics era [in French]. *Rev Prat.* 2008; 58:457-461.
- [2] : Brunsting LA, Goeckerman WH, O’leary PA. Pyoderma (echthyma) gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol Syphilol.* 1 oct 1930;22(4):655-80.
- [3] : Powell FC, Schroeter AL, Su WP, et al. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985 May; 55 (217): 173-86
- [4] : Hali F, Khadir K, Chiheb S, Bouayad K, Mikou N, Benchikhi H. Pyoderma gangrenosum et maladie de Behçet : étude de deux observations pédiatriques. *Arch Pediatr* 2011;18:1320—3.
- [5] : Langan SM, Groves RW, Card TR, Gulliford MC. Incidence, Mortality, and Disease Associations of Pyoderma Gangrenosum in the United Kingdom: A Retrospective Cohort Study. *J Invest Dermatol.* sept 2012;132(9):2166-70.
- [6] : Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum: A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37-46
- [7] : Hafner J, Nobbe S, Partsch H, Lauchli S, Mayer D, Amann-Vesti B, et al. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis. *Arch Dermatol.* 2010 ;146(9) :961–8.
- [8] : Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2012 ;13 :191–211.
- [9] : Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff N-P, Goerge T, et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:136.
- [10] : NEC Scharz, MD Vignon-Pennamen. Pyoderma gangrenosum (pyodermite phagédinique). *Encyclopédie Médico-Chirurgicale.* 98-540A-10.

- [11] : Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Pyoderma gangrenosum. *Dermatology*. 2003;1:415-418.
- [12] : Sarah E. Sasor et Al. Pyoderma gangrenosum demographics, treatments, and outcomes: an analysis of 2,273 cases. *Journal of Wound Care North American Supplement*, vol 27 , No 1 , January 2018
- [13] : Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum : A report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000-5.
- [14] : Rostenberg Jr A. The Shwartzman phenomenon : A review with a consideration of some possible dermatological manifestations. *Br J Dermatol* 1953 Nov; 65 (11): 389-405
- [15] : Alavi A et al. Pyoderma Gangrenosum : An Update on Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Am J Clin Dermatol* (2017) 18:355–372
- [16] : E.M. DeFilippis,1 S.R. Feldman,123 W.W. Huang1. The Genetics of Pyoderma Gangrenosum and Implications for Treatment: A Systematic Review. *Br J Dermatol*. 2015 Jun ;172(6) :1487-1497
- [17] : Braswell SF, Kostopoulos TC, Ortega-Loayza AG. Pathophysiology of pyoderma gangrenosum (PG) : an updated review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(4):691–8.
- [18] : Gillard M. Comorbidités et aspects démographiques, cliniques et histologiques associés au Py- oderma Gangrenosum : un travail multicentrique descriptif sur 126 cas. *Sciences du Vivant [q-bio]*. 2017. dumas-01891453
- [19] : Chariatte N. Manifestations stomatologiques du pyoderma gangrenosum : à propos d'un cas. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2010, no. Méd. dent. 688
- [20] Shaya S, Kindzelskii AL, Minor J, Moore EC, Todd 3rd RF, Petty HR. Aberrant integrin (CR4; alpha(x)beta2; CD11c/CD18) oscillations on neutrophils in a mild form of pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;111:154-8.
- [21] : Jockenhöfer F, Herberger K, Schaller J, Hohaus KC, Stoffels-Weindorf M, Ghazal PA, et al. Tricenter analysis of cofactors and comorbidity in patients with pyoderma gangrenosum. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges*. 1 oct 2016;14(10):1023-30.
- [22] : Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. *Curr Opin Immunol*. 1 déc 2017;49:1-8.

- [23] : Konopka CL et al. Pyoderma Gangrenosum: A Review Article. J Vasc Bras. 2013 Mar ; 12(1):25-33
- [24] : Magro CM, Kiani B, Li J, Crowson AN. Clonality in the setting of Sweet's syndrome and pyoderma gangrenosum is not limited to underlying myeloproliferative disease. J Cutan Pathol. 2007; 34 : 526-534.
- [25] : E. Maverakis et Al. Pyoderma gangrenosum. Nat Rev Dis Primers. 2020 Oct 8 ; 6(1) : 81
- [26] : Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum : an updated review. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23: 1008-17.
- [27] : Amblard P. Pyoderma gangrenosum. Journal des Maladies Vasculaires. Volume 30, Supplement 1, March 2005, Page 16.
- [28] : Bylaite M, Ruzicka T. Oral pyoderma gangrenosum : response to infliximab. 2009,
- [\[29\]](#) : Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. Arch Dermatol. 1972 Dec ;106(6) :901-5.
- [30] : Powell FC, Collins S. Pyoderma gangrenosum. Clin Dermatol 2000;18:283-93.
- [31] : Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum : A review. J Cutan Pathol 2003 ;30 :97-107.
- [32] : Mitcov Milea M, Grosshans E, B. Cribier. Pyoderma granulomateux superficiel. Ann Dermatol Venereol 2004 ;131 :795-8
- [33] : Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. N Engl J Med 2002 ;347 :1412—8.
- [34] : Jockenhöfer F, Gollnick H, Herberger K, Isbary G, Renner R, Stücker M, et al. Aetiology, comorbidities and cofactors of chronic leg ulcers: retrospective evaluation of 1 000 patients from 10 specialised dermatological wound care centers in Germany. Int Wound J. 1 oct 2016 ;13(5) :821-8.
- [35] : Körber A, Klode J, Al-Benna S, Wax C, Schadendorf D, Steinstraesser L, et al. Etiology of chronic leg ulcers in 31,619 patients in Germany analyzed by an expert survey. J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG. févr 2011;9(2):116-21.

- [36] : Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum : an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007 ;33 :787-802
- [37] : C M Duguid et Al. Paraneoplastic pyoderma gangrenosum. *Australas J Dermatol* ; 1993; 34(1):17-22.
- [38] : Wang JY, French LE, Shear NH, Amiri A, Alavi A. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2018 Feb;19(1):67-77
- [39] : Owczarczyk-Saczonek A, Zdanowska N, Wańczyk-Dręczewska B, Wygonowska E, Placek W, Griffiths CC, Griffiths TW. Pyoderma gangrenosum-like lesions provoked by botulinum injections. *Dermatol Ther*. 2020 Mar;33(2):e13227.
- [40] : Anuset D, et al. Caractéristiques cliniques et traitement du pyoderma gangrenosum dans la Marne. *Ann Dermatol Venereol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.annder.2015.10.593>
- [41] : Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007 ;2:19.
- [42] : N. Chariatte et al. Pyoderma gangrenosum (1ère partie) : mise au point *Med Buccale Chir Buccale* 2011 ;17 :121-131
- [43] : Baline K, Khadir K, Chiheb S, Marnissi F, Benchikhi H. Pyoderma gangrenosum granulomateux profond : une forme originale de pyoderma gangrenosum ? *Ann Dermatol Venereol* 2015;142:340-5
- [44] : Thami GP, Kaur S, Punia RS, Kanwart AJ. Superficial granulomatous pyoderma: an idiopathic granulomatous ulceration. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:159-61.
- [45] : Binus AM., Qureshi AA., Li VW., Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. décembre 2011;165(6):1244-50.
- [46] : Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998 ;351 :581-5.
- [47] : Vacas AS, Torre AC, Bollea-Garlatti ML, Warley F, Galimberti RL. Pyoderma gangrenosum : clinical characteristics, associated diseases, and responses to treatment in a retrospective cohort study of 31 patients. *Int J Dermatol*. avr 2017;56(4):386-91.
- [48] : <https://www.sante.gov.ma/Pages/SanteNews.aspx?IDSnews=21>

- [49] : Ammar- khodja A, Benkaidali I, Bouadjar B, Serradji A, Titi A, Amal S, et al. Epimag : International Cross-Sectional Epidemiological psoriasis study in the Maghreb. *Dermatology* 2015; 231: 134-44
- [50] : Zhang and Jiao. Takayasu arteritis with pyoderma gangrenosum : case reports and literature review. *Zhang and Jiao BMC Rheumatology* (2019) 3 :45
- [51] : George C, Deroide F, Rustin M. Pyoderma gangrenosum - a guide to diagnosis and management . *Clin Med (Lond)*. 2019 May;19(3):224-228. doi: 10.7861/clinmedicine.19-3-224.
- [52] : Al Ghazal P, Dissemond J. Therapy of pyoderma gangrenosum in Germany : results of a survey among wound experts. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015 ; 13 : 317 – 24.
- [53] : F Goldstein, R Krain, J J Thornton. Intralesional steroid therapy of pyoderma gangrenosum. *J Clin Gastroenterol*. 1985 Dec ;7(6) :499-501.
- [54] : D Vidal, A Alomar. Successful treatment of periostomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol*. 2004 Feb ;150(2) :387-8
- [55] : Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996 ;34 :1047-60.
- [56] : Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996 ;57:326-8.
- [57] : K S Thomas et al. Comparison of the two most commonly used treatments for pyoderma gangrenosum : results of the STOP GAP randomised controlled trial. *BMJ* 2015 ;350 :h2958
- [58] : Rodríguez-Zúniga ~ MJM, Heath MS, Gontijo JRV, Ortega-Loayza AG. Pyoderma gangrenosum : A review with special emphasis on Latin America literature. *An Bras Dermatol*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.06.001>.
- [59] : Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003 ;4 :597-608.
- [60] : Crouse L, McShane D, Morrell DS, Wu EY. Pyoderma gangrenosum in an infant : A case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2018 ;00 :1–5

- [61] : Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment peristomal pyoderma gangrenosum. JAMA 2000 ; 284 :1546-8.
- [62] : Lee MR, Cooper AJ. Mycophenolate mofetil in pyoderma gangrenosum. J Dermatolog Treat. 2004 Sep;15(5):303-7.
- [63] : Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. Arch Dermatol 2007 ; 143 :306-8.
- [64] : Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, Qureshi AA. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol 2007 ;157 :1274-5.
- [65] : Ben Abdallah H, Fogh K, Bech R. Pyoderma gangrenosum and tumour necrosis factor alpha inhibitors : A semi-systematic review. Int Wound J. 2019 ;1–11.
- [66] : Jacqueline E Greb et al. High-dose ustekinumab for the treatment of severe, recalcitrant pyoderma gangrenosum. Dermatol Ther. 2016 Nov ;29(6) :482-483.
- [67] : Kolios AG, Maul JT, Meier B, Kerl K, Traidl-Hoffmann C, Hertl M, et al. Canakinumab in adults with steroid-refractory pyoderma gangrenosum. Br J Dermatol. 2015;173(5):1216–23.
- [68] : Acquitter M, Plantin P, Kupfer I, Auvinet H, Marhadour T. Anakinra improves pyoderma gangrenosum in psoriatic arthritis: a case report. Ann Intern Med. 2015;163(1):70–1.
- [69] : Lin Z, Hegarty JP, Lin T, Ostrov B, Wang Y, Yu W, et al. Failure of anakinra treatment of pyoderma gangrenosum in an IBD patient and relevance to the PSTPIP1 gene. Inflamm Bowel Dis. 2011 ;17(6): E41–2.
- [70] : Lipsker D, Lenormand C. Indications et modalités d'utilisation des antagonistes de l'interleukine (IL)-1 dans les dermatoses inflammatoires. Ann Dermatol Venerol. 2012;139(6–7): 459–67.
- [71] : S Nasifoglu , B Heinrich , J Welzel . Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. Br J Dermatol. 2018 Aug;179(2):504-505
- [72] : Alam M, Grossman ME, Schneiderman PI, Blume RS, Benvenisty AI. Surgical management of pyoderma gangrenosum: case report and review. Dermatol Surg. 2000; 26(11):1063-6.

[73] : Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum : an evidence-based review of literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273-83.