

Association inédite entre sclérodémie systémique et pyoderma gangréneux

Unprecedented association between systemic scleroderma and pyoderma gangrenosum

RKIOUAK A., EL KASSIMI I., SAHEL N., ZAIZAE M. et SEKKACH Y.

Service de Médecine interne, Hôpital militaire d'Instruction Mohammed V, Rabat, Maroc

RÉSUMÉ

Le *pyoderma gangrenosum* (PG) est une dermatose neutrophilique rare et méconnue caractérisée par une ulcération stérile progressive, douloureuse et nécrosante. C'est un diagnostic d'exclusion, se présentant classiquement par des lésions inflammatoires et douloureuses prises à tort pour un processus infectieux ou ischémique. Nous rapportons le cas d'une association inédite entre sclérodémie systémique et PG.

Une femme âgée de 45 ans est hospitalisée pour des érosions douloureuses, rapidement extensives de la jambe gauche. La patiente souffrait d'une sclérodémie systémique depuis 10 ans. L'examen a montré un ulcère nécrotique au niveau du tiers inférieur de la jambe gauche. Les prélèvements microbiologiques étaient négatifs. L'étude histologique de la lésion révélait un aspect fortement évocateur de PG. L'évolution était favorable avec de fortes doses de corticoïdes jusqu'à la cicatrisation des lésions.

Le PG est un diagnostic d'élimination, de mécanismes physiopathologiques hypothétiques. Il s'associe souvent à des pathologies inflammatoires, systémiques, néoplasiques ou hématologiques. À notre connaissance, l'association de PG et de sclérodémie systémique a été rarement décrite dans la littérature. À ce jour, en absence de consensus sur le traitement, les corticoïdes systémiques donnent de bon résultat.

Notre cas est une observation originale d'une association inédite entre sclérodémie systémique et PG. Cette observation est en faveur d'un mécanisme physiopathologique similaire entre ces deux entités ou de la mise en jeu d'un dérèglement du système immunitaire.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 488-493

Doi : 10.30637/2021.20-006

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare neutrophilic dermatosis characterized by progressive, painful and necrotizing sterile ulceration. It is a diagnosis of exclusion, presenting itself classically by inflammatory and painful lesions wrongly taken for an infectious or ischemic process. We report the case of a novel association between systemic scleroderma and GP.

A 45-year-old woman was hospitalized for painful, rapidly stretching erosions of the left leg. The patient had systemic scleroderma for 10 years. The examination showed a necrotic ulcer at the lower third of the left leg. Microbiological samples were negative. The histological study of the lesion revealed a strongly suggestive aspect of PG. The course was favorable with high doses of corticosteroids until the lesions were healed.

PG is a diagnostic of elimination, of hypothetical physiopathological mechanisms. It is often associated with inflammatory, systemic, neoplastic or haematological pathologies. To our knowledge, the association of PG and systemic scleroderma has rarely been described in the literature. To date, in the absence of therapeutic consensus, systemic corticosteroids are doing well.

Our case is an original observation of a novel association between systemic scleroderma and GP. This observation is in favor of similar physiopathological mechanism between these two entities, or about a disruption of the immune system.

Rev Med Brux 2021 ; 42 : 488-493

Doi : 10.30637/2021.20-006

Key words : *pyoderma gangrenosum, systemic sclerosis, corticosteroids*

INTRODUCTION

Le *Pyoderma gangrenosum* (PG) est une dermatose neutrophilique rare, se présentant classiquement par des ulcérations cutanées inflammatoires et douloureuses, souvent prises à tort pour des lésions infectieuses ou ischémiques. Le cadre des dermatoses

neutrophiliques a été récemment individualisé en groupant le syndrome de Sweet, le *Pyoderma gangrenosum*, la pustulose sous-cornée, l'*erythema elevatum diutinum*, l'hydradénite ecchrine neutrophilique et des entités plus rares comme les abcès aseptiques. Elles ont été décrites isolément les unes des autres mais ont suffisamment des points en commun (tableau 1).

Tableau 1

Principales dermatoses neutrophiliques, classées en fonction de la localisation de l'infiltrat, de l'histologie et du tableau clinique.

Entité clinique	Localisation, Histologie	Clinique
Syndrome de Sweet	<ul style="list-style-type: none"> - Derme superficiel ; - Infiltrat mononucléé à prédominance neutrophilique, sans signe de vasculite leucocytoclasique ; - Exsudat hématique et un œdème dermique superficiel. 	<ul style="list-style-type: none"> - Eruption cutanée brutale en plaques ou nodules érythémateux douloureux ; - Altération de l'état général ; - Fièvre récurrente ; - Polyarthralgies ; - Hyperleucocytose neutrophilique.
Erythema elevatum diutinum	<ul style="list-style-type: none"> - Derme, vaisseaux ; - Vasculite leucocytoclasique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Plaques rouges, parfois violacées, surélevées, symétrique d'évolution chronique rarement nécrotiques et bulleuses ; - Les lésions anciennes : teinte xanthomisée ; - Siégeant s sur les faces d'extension des articulations (mains, pieds, coudes, genoux).
Hidradénite ecchrine neutrophilique	<ul style="list-style-type: none"> - Derme, glandes ecchrines ; - Infiltrat neutrophilique, œdème dermique ; - Nécrose des glandes sudorales ecchrines et de leurs canaux excréteurs. 	<ul style="list-style-type: none"> - Survenue aiguë, plaques bien limitées surélevées, rouges ou violacées ; - Evolution spontanément vers la guérison ; - Relation chronologique avec une maladie maligne.
Panniculite neutrophilique	<ul style="list-style-type: none"> - Hypoderme, lobules adipeux ; - Infiltrat neutrophilique des lobules adipeux de l'hypoderme. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nodules inflammatoires ; - Nombre et de siège variables ; - Souvent associée à un syndrome myélodysplasique.
Pyoderma Gangrenosum	<ul style="list-style-type: none"> - Derme et hypoderme ; - Infiltrat dermique profond de polynucléaires neutrophiles ; - Absence de vasculite ; - Ulcération nécrotique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Pustule transitoire, s'ulcère et se creuse ; - Ulcération surélevée en un bourrelet - Partie interne creusée, sous-minée de pertuis purulents ; - Siège : membres inférieurs, tous les tégument peuvent être atteints ; - Isolé ou associé à une maladie générale.

L'incidence du PG est mal connue et le traitement mal codifié. La présentation clinique est souvent impressionnante et conduit à des séquelles majeures, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce. La recherche étiologique est menée en fonction de la clinique et de la biologie. Le PG peut être isolé ou associé à une maladie générale (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), polyarthrite rhumatoïde (PR), déficit immunitaire, leucémies, tumeurs solides...). L'association du PG à la sclérodémie systémique (SSc) semble rare et peu connue, seules trois observations ponctuelles étant rapportées dans la littérature. Nous rapportons l'observation d'une patiente souffrant d'une sclérodémie systémique ayant présenté un PG et discutons, à travers une revue de la littérature, des liens physiopathologiques possibles entre les deux entités.

OBSERVATION

Une patiente âgée de 45 ans, femme au foyer, était suivie dans le service de médecine interne pour une

sclérodémie systémique évoluant depuis 9 ans, remplissant les critères de classification de la sclérodémie systémique ACR/EULAR 2013 et associant un phénomène de Raynaud avec des tégangiectasies, une sclérose cutanée distale, une fibrose interstitielle bilatérale pulmonaire et un bilan immunologique positif (anticorps antinucléaires et anti-Scl70 positifs). La capillaroscopie était en faveur d'une microangiopathie organique sans mégacapillaire. Par ailleurs, elle ne présentait aucune atteinte cardiaque, digestive ou rénale. La patiente consultait pour une érosion douloureuse et rapidement extensive au niveau de la jambe gauche. L'examen cutané objectivait de multiples pustules qui fusionnaient progressivement en laissant apparaître des ulcérations nécrotiques dont la plus grande mesurait 4 cm de diamètre, au niveau de la face externe de la jambe gauche avec bordure inflammatoire (figure). Les prélèvements microbiologiques de ces ulcérations sont revenus négatifs. La biopsie de l'ulcération montrait une infiltration extensive du derme par des neutrophiles avec des zones abcédées, s'étendant en

profondeur dans l'hypoderme, sans granulome ni lésions vasculaires concluant à un *Pyoderma gangrenosum*. Une endoscopie digestive haute et basse et les analyses biologiques et morphologiques ont écarté les maladies systémiques fréquemment associées au PG (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthropathies, hémopathies malignes).

Figure

Ulcérations profondes à bordure inflammatoire faisant 4 cm de diamètre de la de la jambe externe gauche.



La patiente, avant de retenir le diagnostic de PG, a d'abord été traitée par voie topique avec des glucocorticoïdes et des crèmes antibiotiques sans amélioration. Une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg/j per os) a été instaurée, malgré la crainte d'une crise rénale sclérodermique. L'évolution était favorable avec régression de la lésion et cicatrisation au bout de 4 semaines de traitement. Une dégression progressive des doses de prednisone a été entreprise jusqu'à l'arrêt après une durée totale de 6 mois.

DISCUSSION

Le PG reste un diagnostic d'élimination avec des données biologiques et histologiques non spécifiques. Des critères diagnostiques, auxquels répondaient la patiente, ont été proposés (tableau 2)¹, notamment, la présence du critère majeur et 5 critères mineurs qui sont :

- Multiples pustules précédant l'apparition des ulcérations ;
- Les prélèvements microbiologiques négatifs ;
- Présence de 3 ulcérations sur la jambe ;
- Erythème périphérique et sensibilité d'ulcération ;
- Evolution favorable sous corticothérapie en 4 semaines.

Plusieurs affections peuvent être confondues avec un PG, entraînant un retard de diagnostic, un traitement inapproprié, voire une intervention chirurgicale non justifiée. La forme clinique ulcérée est la plus fréquente, réalisant une ulcération à bords surélevés, inflammatoires, avec souvent des « clapiers purulents ». L'aspect histologique évocateur n'est pas pathognomonique et comprend un infiltrat dermique dense et profond constitué de polynucléaires neutrophiles, sans vasculite, associé à une ulcération d'aspect nécrotique. Le diagnostic de certitude ne peut être porté qu'après confrontation anatomo-clinique et élimination d'une dermatose infectieuse après réalisation de prélèvements microbiologiques locaux. L'étiologie du PG reste inconnue, idiopathique dans 25-50 % des cas, mais une anomalie immunologique sous-jacente peut exister en raison de sa fréquente association avec certaines maladies auto-immunes².

Dans près de la moitié des cas, il existe une association pathologique communément rencontrée dans les dermatoses neutrophiliques³, en particulier une MICI, une néoplasie (hémopathie maligne, cancer solide) ou une maladie systémique (PR, lupus érythémateux). Le PG peut également s'inscrire dans le cadre de syndromes auto-inflammatoires tels que le syndrome PAPA (Arthrite Pyogène, *Pyoderma gangrenosum* et Acné) et le syndrome PASH (*Pyoderma gangrenosum*, Acné, Hidradénite Suppurée)⁴. L'association avec une SSc a été exceptionnellement décrite dans la littérature. *Pyoderma gangrenosum* (PG) peut être causé par une réaction médicamenteuse ; 52 cas de PG d'origine médicamenteuse ont été signalés à ce jour dans la littérature⁵. Les principaux médicaments rapportés étaient l'imatinib, le propylthiouracile, l'interféron, l'énoxaparine, l'érythropoïétine, l'étanercept, la ciprofloxacine, l'infliximab, l'adalimumab et le lénalidomide.

La SSc est une connectivite rare caractérisée par un processus de fibrose, une vasculopathie et de multiples atteintes viscérales faisant la sévérité de cette maladie. Cette pathologie se caractérise par une auto-immunité entraînant une dysfonction des cellules endothéliales et des fibroblastes. Certaines prédispositions génétiques et expositions environnementales ont été suggérées pour expliquer, en partie, ces dysfonctionnements cellulaires. Cliniquement, la maladie est marquée par une grande hétérogénéité, suggérant des variations physiopathologiques. Trois cas associant PG et SSc ont été rapportés dans la littérature (tableau 3).

Tableau 2

Critères diagnostiques du *Pyoderma gangrenosum*.

Critère majeur	
Infiltration du bord de l'ulcère au niveau du derme et de l'hypoderme par des neutrophiles.	
Critères mineurs	
1-	Exclusion d'une origine infectieuse,
2-	Pathergie,
3-	Antécédents de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ou d'arthrite inflammatoire,
4-	Antécédents de papule, de pustule, ou ulcération vésiculaire dans les quatre jours précédant l'apparition de <i>Pyoderma gangrenosum</i> ,
5-	Erythème périphérique, qui mine la frontière, et sensibilité au point d'ulcération,
6-	Ulcération multiples, dont au moins 1 sur la partie antérieure de la jambe,
7-	Cicatrice cribiforme ou en forme de « papier ridé » sur les ulcères guéris,
8-	Diminution de la taille de l'ulcère, dans le mois suivant le début de la prise de médicaments immunosuppresseurs.

Le diagnostic positif requiert le critère majeur et 4 des 8 critères mineurs (sensibilité 86 % et spécificité de 90 %).

Tableau 3

Caractéristiques des différents cas rapportés dans la littérature d'association sclérodémie et PG.

Patients	Age (année/sexe)	Type de PG	Localisations	Durée d'évolution	Traitement
Cas N° 1 ⁶	73 ans/F	Ulcération profonde	Peri stomie abdomen	1 mois	Prednisolone
Cas N° 2 ⁷	61 ans/H	Multiples ulcération	Scrotum	1 mois	Prednisolone
Cas N° 3 ⁸	54 ans/F	Ulcération unique	Tibiale gauche	5 mois	Prednisolone Cyclosporine
Notre cas	45 ans/F	Multiples pustules, ulcération	Jambe gauche	1 mois	Prednisolone

Une femme de 73 ans présentant une sclérodémie limitée ayant subi une chirurgie pour cancer du côlon et une stomie artificielle⁶ a développé un PG en péri-stomie, traité par prednisolone 10 mg par jour par voie orale. Un second patient⁷ de 61 ans, atteint d'une sclérodémie systémique et de PG scrotal depuis deux ans a été traité avec prednisolone et azathioprine. Un mois après, toutes les lésions avaient disparu. Un 3^e cas⁸ d'une femme de 54 ans, suivie pour une sclérodémie limitée depuis 10 ans a présenté une ulcération inflammatoire de la jambe gauche compatible avec un PG. L'évolution était favorable 5 mois plus tard sous prednisone (1 mg/kg) et cyclosporine (2 mg/kg). Notre cas comparativement aux autres, a présenté des lésions cutanées ulcéreuses chez une femme jeune qui présentait une sclérodémie systémique. Le début a été marqué par des pustules au niveau de la jambe et l'évolution était spectaculaire sous corticothérapie.

Marzano *et al.* ont mis en évidence un profil auto-inflammatoire dans le PG, représenté par une surexpression de cytokines et des amplificateurs des cytokines pro-inflammatoire, l'IL-1b et ses récepteurs, le TNF-alpha, l'IL-8, l'IL-17 et la métalloprotéinase 9⁹. En outre, l'interleukine-8 (IL-8) qui est surexprimée dans les ulcères du PG, provoque une ulcération semblable au cours de xénogreffe de la peau avec l'IL-8 humaine¹⁰.

Un dysfonctionnement du polynucléaire neutrophile PNN a été noté au cours de PG¹¹. L'implication des PNN

au cours de la sclérodémie reste encore à préciser. Ils pourraient participer au dysfonctionnement des CE et des fibroblastes via une production excessive de FRO et d'IL-6¹². Les concentrations d'IL-17 sont significativement plus élevées au niveau du sang périphérique, des lésions cutanées de fibrose et des lésions pulmonaires de patients sclérodermiques par rapport aux sujets sains¹³. Une infiltration précoce de macrophages et de PNN, au niveau du derme des patients a été mise en évidence, principalement dans les formes de sclérodermies diffuses¹⁴. Il existe au cours de la sclérodémie un défaut de l'homéostasie des lymphocytes B avec une expression accrue de CD19, et d'autre part une expression diminuée de CD22, impliqué dans la régulation négative de CD19¹⁵. Les lymphocytes T semblent impliqués dès la phase précoce de la maladie par une infiltration précoce de type CD4+ dans le derme des patients, dont l'importance semble liée à la durée d'évolution de la maladie et au score de fibrose¹⁶.

De multiples facteurs, tels que la prédisposition génétique, des agents infectieux non définis ou des phénomènes paranéoplasiques pourraient déclencher ou maintenir ces anomalies. De nombreuses anomalies, en commun entre les deux entités, de la régulation immunitaire ont été constatées :

- Dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles et surexpression de l'IL-6 et de l'IL-17 qui seraient responsables d'une hyper-réactivité lors des

processus inflammatoires ;

- Altérations du chimiotactisme des PNN avec déficit d'adhésion des glycoprotéines ;
- Altérations de la phagocytose.

Ces données vont dans le sens d'un terrain physiopathologique similaire entre PG et sclérodémie.

De nombreux traitements ont été proposés mais les corticoïdes et la ciclosporine constituent en général le traitement de première intention. Aucun anti-TNF- α n'a montré une efficacité supérieure dans le traitement du PG, malgré une diminution de la protéine C-réactive (CRP) et de certaines cytokines et cellules immunitaires (IL-1, IL-6)¹⁷. Les rapports de cas dans la littérature démontrent une résolution partielle ou complète des lésions de PG avec l'ustekinumab (Antagonistes de l'IL-12 et de l'IL-23)^{18,19}. Trois patients atteints de PG, associés à la maladie de Crohn et à l'arthrite inflammatoire, ont reçu le tofacitinib (inhibiteur oral des JAK 1 et 3), conduisant à une résolution complète chez deux patients et une amélioration des symptômes chez le

troisième en 3 mois¹⁹. Le ruxolitinib, inhibiteur de JAK-2, a été utilisé chez une femme de 64 ans souffrant de polycythemia vera et PG. Une amélioration des lésions de PG a été observée à partir de la 10^e semaine et une guérison complète après 4 ans²⁰. Notre patiente a d'abord été traitée par voie topique avec des glucocorticoïdes et crèmes antibiotiques mais sans amélioration. Une corticothérapie à forte dose (1 mg/kg) a été instaurée, avec une évolution favorable à partir de la 2^e semaine et cicatrisation au bout d'un mois.

Notre cas de SSc en association avec le PG illustre une association inédite qui n'a été rapporté que dans trois cas auparavant. L'existence de quelques liens physiopathologiques et immunologiques entre les deux pathologies renforce l'idée que la sclérodémie est une affection qui peut éventuellement être associées au PG. Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic à long terme reste imprévisible avec des récurrences fréquentes.

CONCLUSION

L'association entre sclérodémie systémique, connectivité rare et *pyoderma gangrenosum*, maladie rare d'étiologie obscure, est exceptionnelle mais ne semble pas fortuite. Notre observation est originale étayant l'existence de mécanismes physiopathologiques en commun entre ces deux entités. C'est un argument fort en faveur de l'incrimination du dérèglement immunitaire.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Maverakis E, Ma C, Shinkai K, Fiorentino D, Callen JP, Wollina U *et al.* Diagnostic Criteria of Ulcerative Pyoderma Gangrenosum. *JAMA Dermatology*. 2018;154(4):461.
2. U. Wollina, G. Haroske. Pyoderma gangrenosum. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23:50-6.
3. Al Ghazal P, Herberger K, Shaller G, Strölin A, Hoff NP, Goerge T *et al.* Associated co-morbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:136.
4. Marzano A V, Trevisan V, Gattorno M, Ceccherini I, De Simone C, Crosti Pyogenic C. arthritis, pyoderma gangrenosum, acne, and hidradenitis suppurativa (PAPASH): a new auto-inflammatory syndrome associated with a novel mutation of the PSTPIP1 gene *JAMA Dermatology*. 2013;149: 762-4.
5. Wang JY, French LE, Shear NH, Amiri A, Alavi A. Drug-Induced Pyoderma Gangrenosum: A Review. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2017;19(1):67-77.
6. Fujikura M, Ohtsuka T, Oyamada Y. Systemic sclerosis in association with peristomal pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol*. 2007;157:609-35.
7. Karimifar M, Salesi M. Scleroderma and pyoderma gangrenosum. *Int J Med Sci*. 2010;2:318-21.
8. Feld J, Bergman R, Weltfriend S, Zisman D. Pyoderma gangrenosum in a patient with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2012;39(1):197.
9. Marzano AV, Cugno MV, Trevisan V, Fanoni D, Venegoni L, Berti E *et al.* Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases *Clin Exp Immunol*. 2010;162:100-7.
10. Oka M, Berking C, Nesbit M, Satyamoorthy K, Schaidler H, Murphy G *et al.* Interleukin-8 over expression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest*. 2000;80:595-604.
11. Lebrun D, Robbins A, Hentzien M, Toquet S, Plee J, Durlach A *et al.* Two case reports of pyoderma gangrenosum and systemic lupus erythematosus: A rare but non fortuitous association. *Medicine*. 2018;97:34.
12. Barnes TC, Spiller DG, Anderson ME, Edwards SW, Moots RJ. Endothelial activation and apoptosis mediated by neutrophil-dependent interleukin 6 trans-signalling: a novel target for systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2011;70:366-72.
13. Didier K, Robbins A, Antonicelli F, Pham BN, Giusti D, Ser-vettaz A. Actualités dans la physiopathologie de la sclérodémie systémique : vers de nouvelles opportunités thérapeutiques. *Rev Med Interne*. 2019;40(10):654-63.

14. Ishikawa O, Ishikawa H. Macrophage infiltration in the skin of patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1992;19:1202-6.
15. Soto L, Ferrier A, Aravena O, Fonseca E, Berendsen J, Biere A *et al.* Systemic Sclerosis patients present alterations in the expression of molecules involved in B-Cell regulation. *Front Immunol.* 2015;6:496.
16. Roumm AD, Whiteside TL, Medsger TA, Rodnan GP. Lymphocytes in the skin of patients with progressive systemic sclerosis. Quantification, subtyping, and clinical correlations. *Arthritis Rheum.* 1984;27: 645-53.
17. McKenzie F, Cash D, Gupta A. Biologic and small-molecule medications in the management of pyoderma gangrenosum. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(3):264-76.
18. Patel F, Fitzmaurice S, Duong C, He Y, Fergus J, Raychaudhuri SP, Garcia MS, Maverakis E. Effective strategies for the management of pyoderma gangrenosum. A comprehensive review. *Acta Derm Venerol.* 2015;95(5):525-31.
19. Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the Treatment of Pyoderma Gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17(5):991-3.
20. Nasifoglu S, Heinrich B, Welzel J. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. *Br J Dermatol.* 2018;179(2):504-505.

Travail reçu le 5 février 2020 ; accepté dans sa version définitive le 18 novembre 2020.

Correspondance :
A. RKIOUAK
Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V
BP 10100 - Rabat, Maroc
E-mail : arkiouak@yahoo.fr