

Pyoderma gangrenosum, une étiologie d'ulcère chronique méconnue?

Drs PATRICE ZAUGG^a, NATHALIE KOCH^a, PAOLO ERBA^a et Pr WASSIM RAFFOUL^a

Rev Med Suisse 2016; 12: 318-21

Nous rapportons le cas d'une patiente de 65 ans suivie depuis plus de quatre ans pour un ulcère de jambe, chez qui une rare combinaison de *pyoderma gangrenosum* (PG) et d'un cancer du sein a été diagnostiquée. Il s'agit d'une atteinte cutanée peu fréquente, généralement associée à une maladie systémique: digestive, rhumatologique ou maligne. Le diagnostic est essentiellement clinique et la prise en charge poursuit deux objectifs: éliminer toute autre cause d'ulcère cutané et déterminer s'il existe une maladie concomitante susceptible d'être traitée. Un frotti bactériologique ainsi qu'une biopsie doivent être effectués. Le traitement consiste en l'application locale de corticoïdes et en thérapie systémique par corticoïdes ou par agents immunosuppresseurs.

Pyoderma gangrenosum, an etiology of chronic ulcer disregarded?

We report the case of a 65 years old patient followed for more than 4 years for a leg ulcer in whom a rare combination of pyoderma gangrenosum with breast cancer was diagnosed. This is a rare skin disease, usually associated with systemic disease: digestive, rheumatological or malignant. The diagnosis is mainly clinical. Taking patient diagnostic management has two objectives: to eliminate other causes of skin ulcer and determine whether there is a concomitant illness that can be treated. Bacteriological swab and a biopsy should always be performed. The treatment consists of topical corticosteroids and systemic therapy with corticosteroids or immunosuppressive agents.

INTRODUCTION

L'ulcère cutané (*ulcus*) se définit comme une perte de substance qui concerne l'épiderme et la couche papillaire du derme qui peut s'étendre dans le tissu sous-cutané et apparaît toujours en présence de tissus sous-jacents pathologiques. Ceci différencie un ulcère d'une plaie car celle-ci est une perte de substance infligée à un tissu sain.¹

Les lésions ulcéreuses des membres inférieurs qui sont des symptômes et non des diagnostics peuvent avoir des origines diverses et multiples: vasculaires dans la majorité des cas (artériel ou veineux), immunologiques (syndrome de Sweet, dermatose pustuleuse sous-cornée, *pyoderma gangrenosum* (PG)), infectieuses (tuberculose, mycobactérie, syphilis, leishmanioses, herpès), néoplasique (carcinome basocellulaire, carcinome spinocellulaire, Marjolin...) et paranéoplasiques

(lymphome). Cependant, la grande majorité d'entre eux est constituée par les ulcères apparaissant dans le cadre de l'évolution d'une pathologie vasculaire sous-jacente, artérielle ou veineuse, macro ou microangiopathique.

L'étiologie de l'ulcère va définir la prise en charge thérapeutique. Les examens complémentaires tels que bilan angiologique, frotts bactériologique, sérologies ou biopsie cutanée permettent en général d'établir le diagnostic.

En résumé, pour tout ulcère non expliqué par des troubles vasculaires, une biopsie des berges de l'ulcère doit être effectuée pour une étude histologique et bactériologique.

Lorsque les examens cliniques et paracliniques n'ont pas permis de poser un diagnostic étiologique, le clinicien se doit d'évoquer le diagnostic d'exclusion que représente le PG.

Il n'existe aucun test pathognomonique mais il est crucial de ne pas aggraver ces lésions par une intervention chirurgicale, cette dernière pouvant entraîner une réaction de pathergie¹ (exacerbation des lésions cutanées lors de traumatismes mineurs, par exemple, sites de biopsies ou piqûres).

La prise en charge du PG repose exclusivement sur un traitement systémique de corticoïdes associés ou non à d'autres immunomodulateurs. La chirurgie n'a de place que pour des débridements minimes de parties nécrotiques, limitant de ce fait les surinfections bactériennes. Elle devrait se faire uniquement chez un patient ayant déjà débuté une corticothérapie systémique au vu du risque de réactions pathergiques.

Les caractéristiques cliniques du PG ont été décrites pour la première fois par Brunsting en 1930.² Le PG reste à ce jour une pathologie relativement rare avec environ 700 cas publiés dans la littérature, dont une analyse rétrospective de 259 patients en Allemagne.³⁻⁷ L'incidence est évaluée à 0,3-1/100 000 personnes/année.⁸ Il touche principalement les patients entre 30 et 50 ans et reste rare chez les enfants (3 à 4%).⁹ La lésion peut débuter par une simple pustule accompagnée d'un érythème inflammatoire. Une progression rapide en ulcère douloureux avec des signes systémiques tels un état fébrile, un malaise, des myalgies ou des arthralgies est parfois retrouvée. Des variantes atypiques bulleuses ou végétatives ont également été décrites. On les retrouve plus fréquemment sur les membres inférieurs mais elles peuvent également toucher d'autres parties du corps.^{7,10}

Cette pathologie fait partie des dermatoses neutrophiliques ayant comme caractéristiques un infiltrat inflammatoire composé essentiellement de polymorphonucléaires. On compte

^a Service de chirurgie plastique reconstructive et de la main, CHUV, 1011 Lausanne
patrice.zaugg@chuv.ch | nathalie.koch@chuv.ch
paolo.erba@chuv.ch | wassim.raffoul@chuv.ch

parmi les autres formes cliniques de dermatoses neutrophiliques, la dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), l'hidradénite ecchrine neutrophilique, l'*erythema elevatum diutinum* et la dermatose pustulaire sous-cornée (syndrome de Sneddon-Wilkinson).¹¹ L'étiologie reste inconnue mais, dans plus de la moitié des cas, on retrouve une association avec des maladies systémiques telles que les maladies inflammatoires digestives (rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) ou maladie de Crohn),^{12,13} les pathologies rhumatologiques (arthrite)¹⁴ ou les maladies malignes (leucémie, myélome, tumeurs solides).^{2,15,16}

Le but de cet article est de présenter l'association rare d'un PG à une tumeur solide (ici un cancer du sein dépassé) pour illustrer l'importance diagnostique de cette entité pathologique afin d'éviter des aggravations iatrogènes.

Description du cas

Nous rapportons l'observation d'une patiente de 65 ans, arrivée au stade terminal d'un cancer du sein dépassé avec métastases osseuses et hépatiques, sans autre comorbidité associée (cancer du sein non opéré selon la volonté de la patiente, cette dernière refusant également une prise en charge pharmacologique).

De façon concomitante à l'apparition du cancer, la patiente développe une lésion ulcéreuse de la malléole interne gauche (**figure 1**). Aucun diagnostic étiologique n'est posé et l'ulcère est traité initialement par l'application de pansements topiques dans différents centres de soins, sans amélioration. Devant une évolution défavorable et des douleurs difficilement gérables, une prise en charge chirurgicale est demandée, raison pour laquelle la patiente est adressée au service de chirurgie plastique. Le bilan sanguin fait état d'une absence de leucocytose avec une CRP à 24 mg/l. L'examen bactériologique révèle la présence de germes contaminants (bacille Gram négatif type proteus, staphylocoque doré et flore anaérobie). Le bilan angiologique est dans la norme. L'histopathologie conclut à un remaniement cicatriciel sans signe de malignité ni de vasculite, mais mentionne un infiltrat diffus de polymorphonucléaires. Malgré l'absence de diagnostic précis et, au vu de l'amélioration de l'état nutritionnel, essentiel pour la cicatrisation, un débridement chirurgical est réalisé dans le but de préparer la plaie à une greffe de peau. L'évolution est défavorable avec une augmentation de la taille de la lésion faisant suspecter le diagnostic de PG. Un traitement par corticoïdes topiques est alors débuté. L'évolution montre l'apparition d'un tissu de granulation et une épithélialisation des bords de la plaie. Une greffe de peau mince est alors effectuée (**figure 2**), permettant une cicatrisation de la plaie en deux semaines.

DISCUSSION

L'étiologie et la pathogenèse du PG restent actuellement incompréhensibles même si des anomalies du système immunitaire ont été décrites. Le PG est une atteinte cutanée rare caracté-

FIG 1

Ulcération large typique avec ses bords violacés



risée par une ulcération bourgeonnante de couleur rouge à violacée avec des bords bien délimités mais irréguliers qui ne guérit pas avec des traitements conventionnels. La plaie est souvent couverte de dépôts jaunâtres faisant faussement penser à du pus d'où le nom *pyoderma* (**figure 1**).

Un diagnostic précoce est important afin d'éviter les phénomènes de pathergies aboutissant à des séquelles plus importantes.

Nous rapportons le cas d'une rare association de PG avec un cancer du sein métastatique. La revue de la littérature montre une association à des tumeurs solides dans seulement dix cas selon les études de Powell,⁵ von den Driesch,⁶ Bennett⁷ et Al Ghazal et dans 22 cas selon l'étude retrospective de Al Ghazal (cancers mammaire, pulmonaire, prostatique, ovarien, colorectal ou laryngé, glioblastome ou mélanome).³

Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion essentiellement basé sur la clinique et l'association à d'autres maladies systémiques qui est présente dans environ 50% des cas.⁴ C'est le cas chez notre patiente puisque l'ulcère ne présentait aucune spécificité et un microbiome mixte contaminant comme dans tous les ulcères. De même, l'histologie a montré un infiltrat de polymorphonucléaires retrouvé très souvent dans les plaies contaminées. L'association à une tumeur solide (8,5%) reste rare comparée

FIG 2

Evolution dix jours après la greffe de Thiersch



à la fréquence de son association à des maladies digestives (22,5%)^{17,18} ou articulaires auto-immunes (18,5%). Il existe également quelques associations décrites avec des désordres hématologiques (syndromes myélodysplasiques,¹⁹ leucémies myéloïdes,²⁰ thrombocytémie essentielle²¹). L'association à un cancer du sein a été décrite occasionnellement dans la littérature.²²⁻²⁴ Toutefois, le PG reste une complication redoutée dans la chirurgie du sein (réduction mammaire, mastopexie, reconstruction mammaire)²⁵⁻³⁰ comme dans toutes les autres chirurgies. A noter que lors de lésions mammaires, la plaque aréolo-mammelonnaire est toujours respectée.

Une maladie systémique doit être recherchée activement lors du diagnostic de PG. Le diagnostic différentiel des lésions cutanées ulcérées inclut les vasculites, les insuffisances artérielle ou veineuse, les maladies infectieuses, les morsures d'insectes et les lésions néoplasiques. Un bilan angiologique, un frotti bactériologique et une biopsie cutanée doivent être effectués. L'histologie, qui n'est pas spécifique, révèle un infiltrat inflammatoire à prédominance de polymorphonucléaires, des thrombus localisés ainsi qu'une nécrose de l'épiderme. L'immunohistochimie peut retrouver des dépôts périvasculaires d'IgM et de C3.³¹ A noter qu'il n'existe aucun test de laboratoire pathognomonique.^{32,33}

Le PG est plus fréquemment décrit aux membres inférieurs.⁴ Plus rarement, on le retrouve au niveau des stomies^{34,35} des organes génitaux externes^{36,37} et de la muqueuse buccale^{38,39} (à différencier d'une maladie de Behçet). Une autre variante orale du PG est la pyostomatite végétante.⁴⁰

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT

Le traitement adéquat doit être mis en place le plus tôt possible afin de limiter les séquelles fonctionnelles ou esthétiques. A noter qu'il n'existe aucun traitement spécifique, raison pour laquelle différentes approches simultanées peuvent être instaurées. En association à des traitements classiques de plaies, des agents antimicrobiens topiques sont utiles pour diminuer la charge bactérienne. Une oxygénothérapie hyperbare a été décrite avec succès.⁴¹ Les corticoïdes locaux ou en

injection intralésionnelle ont également démontré leurs bénéfices.⁴² Lorsque le traitement local est insuffisant, une thérapie systémique par corticoïdes peut être débutée (méthylprednisolone 0,5-1 mg/kg/jour). Il est néanmoins important de tenir compte des effets secondaires induits par le traitement.^{43,44} Lors de non-réponse aux corticoïdes, un traitement par agents immunosuppresseurs peut être entrepris: azathioprine, cyclophosphamide, chlorambucil, ciclosporine A, tacrolimus et mycophénolate mofétil. Dernièrement, des agents immunomodulateurs ont été prescrits avec succès (thalidomide, infliximab).

CONCLUSION

Le PG est une entité mal connue et de ce fait probablement sous-diagnostiquée. Il se développe spontanément dans la majorité des cas, mais on le retrouve fréquemment après des traumatismes mineurs ou des interventions chirurgicales. Ces dernières années, on a retrouvé une tendance à une réaction inflammatoire généralisée avec une augmentation des cytokines pro-inflammatoires tel le TNF- α (TRECID: TNF- α related chronic inflammatory diseases),⁴⁵ raison pour laquelle le PG peut répondre favorablement aux agents immunomodulateurs.

Un diagnostic précoce est donc crucial pour guider la prise en charge thérapeutique et permet de limiter les séquelles fonctionnelles ou esthétiques que peut engendrer une réaction de pathergie.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

STRATÉGIE DE RECHERCHE ET CRITÈRES DE SÉLECTION

Une recherche PubMed des articles publiés depuis 1930 (2435 références) sur le thème du *pyoderma gangrenosum*. Une sélection des articles avec une revue rétrospective de cas et les publications récentes ont été pris en compte. Un sous-ensemble de critères a été utilisé avec comme mots-clés: *pyoderma*, revues, traitements, seins, dermatose neutrophilique.

1 Wolff K, Stingl G. Pyoderma gangrenosum. In Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K., Freeberg IM, Austen KF, eds. Dermatology in general medicine, 4th ed. New York: Mc Graw-Hill, 1993;1171-82.

2 Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary PA. Pyoderma gangrenosum: Clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. Arch Dermatol Syphilol 1930;22:655-80.

3 Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, 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.

4 Mlika RB, Riahi I, Fenniche S, et al. Report Pyoderma gangrenosum: A report of 21 cases. Int J Dermatol 2002;41:65-8.

5 Powell F, Schroeter A, Su W, Perry H. Pyoderma gangrenosum: A review of 86 patients. Q J Med 1985;55:173-86.

6 von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: A report of 44 cases with follow

up. Br J Dermatol 1997;137:1000-5.

7 Bennett M, Jackson J, Jorizzo J, 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.

8 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 2012;132:2166-70.

9 Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG, Esterly NB. Pyoderma gangrenosum in infants and children. Pediatr Dermatol 1994;11:10-8.

10 Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: Clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. Int J Dermatol 2004;43:790-800.

11 ** Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: Disease

mechanism and treatment. Curr Opin Hematol 2015;22:23-9.

12 Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extra-intestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. Am J Gastroenterol 2001;96:1116-22.

13 Papageorgiou KI, Mathew RG, Kaniorou-Larai MG, Yiakoumetis A. Pyoderma gangrenosum in ulcerative colitis: Considerations for an early diagnosis. BMJ 2005;331:1323-4.

14 Stolman LP, Rosenthal D, Yaworsky R, Horan F. Pyoderma gangrenosum and rheumatoid arthritis. Arch Dermatol 1975;111:1020-3.

15 Kanno T, Ito M, Tsuji H, Kawase N, Taki Y. A case of pyoderma gangrenosum involving the prostate gland after radiation therapy for prostate cancer. Hinyokika Kyo 2002;48:565-8.

16 Simon H, Metzges JP, Lucas B, Malhaire JP. Pyoderma gangrenosum and breast cancer: A new case. Ann Med Interne

2000;151:314-5.

17 Lees SS, Biro L, Price E. Pyoderma gangrenosum with carcinoid tumor. Cutis 1976;18:791-4.

18 Bayle-Lebey P, Periolo B, David JF, et al. Pyoderma gangrenosum paranéoplasique. Ann Med Interne 1995;146:585-7.

19 Tamaki K, Nakazawa T, Mamehara A, et al. Successful treatment of pyoderma gangrenosum associated with myelodysplastic syndrome using high-dose intravenous immunoglobulin. Intern Med 2008;47:2077-81.

20 Krauze E, Brzezińska-Wcisło L, Kamińska-Winciorek G, Wygledowska-Kania M, Sygula E. Pyoderma gangrenosum coexisting with acute myelogenous leukaemia. J Eur Acad Dermatol Venereol 2005;19:589-92.

21 King KW, Murray A. Pyoderma gangrenosum in a patient with essential thrombocytopenia. J Cutan Med Surg 2000;4:107-9.

22 Labat JP, Simon H, Metzges JP, Lucas B,

- Malhaire JP. Pyoderma gangrenosum et cancer du sein: un nouveau cas. *Ann Med Interne* 2000;151:314-5.
- 23 Maigre M, Bouachour G, Varache N, Alquier P, Verret JL. Pyoderma gangrenosum pseudo-septicémique et cancer du sein. A propos d'un cas déclenché par une injection intramusculaire. *Rev Med Interne* 1991;12:452-4.
- 24 Baruch J, Julien M, Touraine R, Slaoui SE, Auffret P. Pyoderma gangrenosum postopératoire et cancer du sein. A propos d'une observation. *Chirurgie* 1989;115:142-5.
- 25 Lê Huu S, Spertini F, Roggero P, Egloff DV, Raffoul W. Pyoderma gangrenosum: A rare pathology or an omitted diagnosis? *Ann Chir Plast Esthet* 2009;54:82-7.
- 26 Apalla Z, Lallas A, Karteridou A, et al. Pyoderma gangrenosum complicating mammoplasty. *Int Wound J* 2013;10:237Y238.
- 27 Caterson SA, Nyame T, Phung T, et al. Pyoderma gangrenosum following bilateral deep inferior epigastric perforator flap breast reconstruction. *J Reconstr Microsurg* 2010;26:475-9.
- 28 Goshtasby PH, Chami RG, Johnson RM. A novel approach to the management of pyoderma gangrenosum complicating reduction mammoplasty. *Aesthet Surg J* 2010;30:186-93.
- 29 Grillo MA, Cavalheiro TT, da Silva Mulazani M, et al. Postsurgical pyoderma gangrenosum complicating reduction mammoplasty. *Aesthet Plast Surg* 2012;36:1347-52.
- 30 Segaran A, Mohammad M, Sterling JC, et al. Pyoderma gangrenosum arising in a breast reduction scar: Seven years post-procedure. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:370-2.
- 31 Su WP, Schroeter AL, Perry HO, Powell FC. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 1986;13:323-30.
- 32 Callen JP. Pyoderma gangrenosum and related disorders. *Dermatol Clin* 1990;7:1249-59.
- 33 Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:19.
- 34 Khurram Baig M, Marquez H, Noguera JJ, Weiss EG, Wexner SD. Topical tacrolimus (FK506) in the treatment of recalcitrant parastomal pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease: Report of two cases. *Colorectal Dis* 2004;6:250-3.
- 35 Lyon CC, Smith AJ, Beck MH, Wong GA, Griffiths CE. Parastomal pyoderma gangrenosum: Clinical features and management. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:992-1002.
- 36 Reed BG, Shippey S, Kremp A, Belin E. Vulvar pyoderma gangrenosum originating from a healed obstetric laceration. *Obstet Gynecol* 2013;122(2 Pt 2):452-5.
- 37 Fenske NA, Gern JE, Pierce D, Vasey FB. Vesiculopustular eruption of ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1983;119:664-9.
- 38 Paramkusam G, Meduri V, Gangeshetty N. Pyoderma gangrenosum with oral involvement – case report and review of the literature. *Int J Oral Sci* 2010;2:111-6.
- 39 Tsuboi H. Case of pyoderma gangrenosum showing oral and genital ulcers, misdiagnosed as Behcet's disease at first medical examination. *J Dermatol* 2008;35:289-92.
- 40 Van Hale HM, Rogers RS, Zone JJ. Pyostomatitis vegetans: A reactive mucosal marker for inflammatory disease of the gut. *Arch Dermatol* 1985;121:94-8.
- 41 Niezgodna JA, Cabigas EB, Allen HK, et al. Managing pyoderma gangrenosum: A synergistic approach combining surgical debridement, vacuum-assisted closure, and hyperbaric oxygen therapy. *Plast Reconstr Surg* 2006;117:24e-8.
- 42 Jennings JL. Pyoderma gangrenosum: Successful treatment with intralesional steroids. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:575-80.
- 43 ** Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:581-5.
- 44 Holt PJA, Davies MG, Saunders KC, et al. Pyoderma gangrenosum. *Medicine* 1980;59:114-33.
- 45 Alten R, Heiligenhaus A, Kekow J, et al. «TRECID», TNFalpha related chronic inflammatory diseases – a new multiple diseases bridging concept. *Müller-Ladner U. Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:2132-6.

* à lire

** à lire absolument