

# ***Dermatoses neutrophiliques***

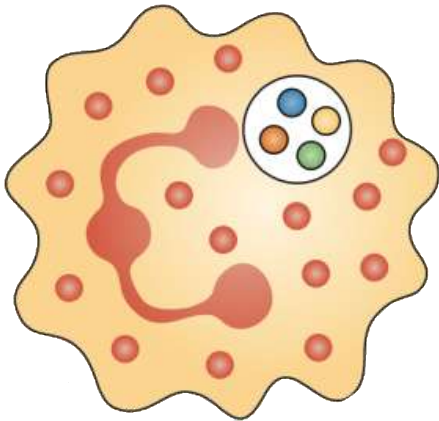
***Pr Denis Jullien***

*Hôpital E. Herriot*

*Lyon*

*denis.jullien@chu-lyon.fr*





## ***Dermatose neutrophilique :***

*Infiltration de la peau par des PNN  
d'aspect normal, sans cause  
infectieuse ...*

# Un spectre de maladies inflammatoires

## *Classification Anatomoclinique*

### **DN Superficielles - Pustulose sous-cornée (PSC)**

- Pemphigus à IgA
- Pustulose Amicrobienne des Plis
- Pustulose des colites inflammatoires, vasculites pustuleuses
- Pyodermite–pyostomatite végétante
- Psoriasis Pustuleux
- Acné fulminante / HS
- Autres pustuloses (pustulose aseptique de la barbe, ...)



### **DN Dermiques - Syndrome de Sweet (SS)**

- Hidradénite eccrine neutrophilique (HEN)
- Erythema elevatum diutinum (EED)
- Pyoderma gangrenosum végétant
- Dermatose Urticarienne Neutrophilique
- Lupus Neutrophilique



### **DN Profondes - Pyoderma gangrenosum (PG)**

- Panniculite neutrophilique
- Abscesses aseptiques
- Syndromes : PAPA, PASH, PAPASH, ...



# Cooccurrence et formes de passage



Sweet et PG atypiques (bulleux, hémorragiques) : ☛ **Hémopathie**

## Dermatoses neutrophiliques :

- PSC, SS, PG, ...

*chevauchement / transition*

**AEG, fièvre, polynucléose, ...**

## Atteintes profondes :

- Arthrite aseptique, ostéite, ostéomyélite
- Myosite
- Encéphalites, méningites
- Œil
- Poumon : infiltrat PNN, Bronchite, pleurésie
- Abscesses aseptiques profonds : Rate, foie, GGI, testicule, pancréas, poumon, ...

## Association maladies systémiques

Hémopathies / MA Inflammatoires / MA Immunes

## Explorations

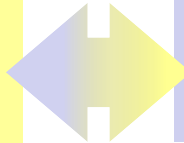
1° Dermatose  
Neutrophilique

2° Maladie  
Neutrophilique

3° Maladie  
Sous-jacente ?

# DN et Maladies auto-inflammatoires : chevauchement

Dermatoses Neutrophiliques



M. Auto-inflammatoires

SCHOLARLY REVIEW

BJD  
British Journal of Dermatology

## Are neutrophilic dermatoses autoinflammatory disorders?

T.K. Satoh, M. Mellett, E. Contassot and L.E. French

Department of Dermatology, University Hospital Zurich, Gloriastraße 31, Zurich 8091, Switzerland

### Summary

#### Correspondence

Lars E. French and Emmanuel Contassot.

E-mails: lars.french@usz.ch;

emmanuel.contassot@usz.ch

#### Accepted for publication

5 August 2016

#### Funding sources

None.

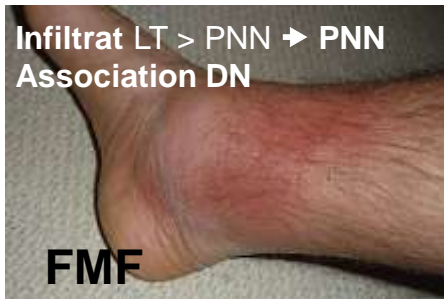
#### Conflicts of interest

None declared.

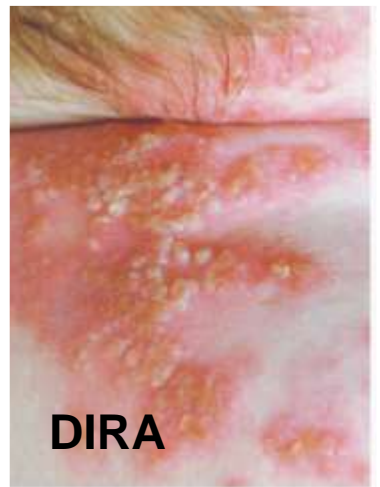
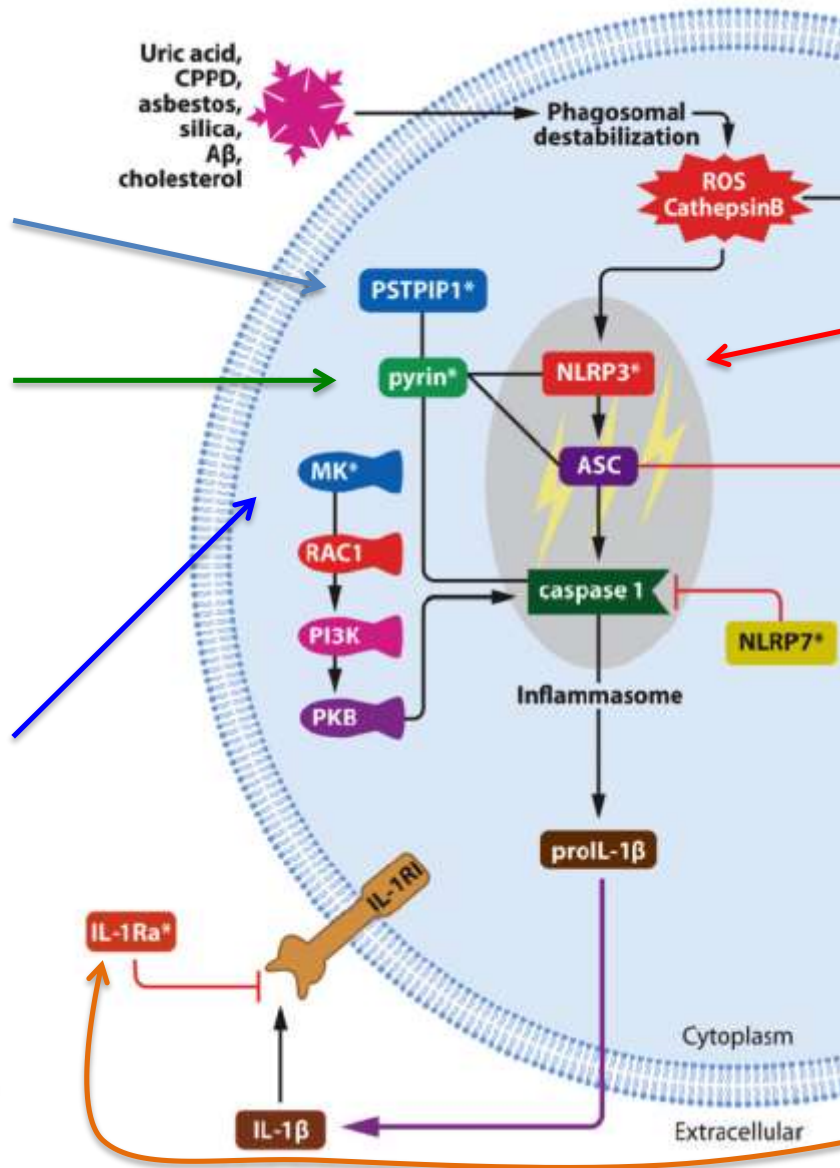
DOI 10.1111/bjd.15105

Neutrophils constitute essential players in inflammatory responses and are the first line of defence against harmful stimuli. However, dysregulation of neutrophil homeostasis can result in excessive inflammation and subsequent tissue damage. Neutrophilic dermatoses are a spectrum of inflammatory disorders characterized by skin lesions resulting from a neutrophil-rich inflammatory infiltrate in the absence of infection. The exact molecular pathophysiology of neutrophilic dermatoses has long been poorly understood. Interestingly, neutrophil-rich cutaneous inflammation is also a cardinal feature of several autoinflammatory diseases with skin involvement, the latter being caused by aberrant innate immune responses. **Overactivation of the innate immune system leading to increased production of interleukin-1 family members and 'sterile' neutrophil-rich cutaneous inflammation are features of both inherited autoinflammatory syndromes with skin involvement and an increasing number of neutrophilic dermatoses. Therefore, we propose that autoinflammation may be a cause of neutrophilic dermatoses.**

# Maladies Auto-inflammatoires & infiltrat neutrophilique

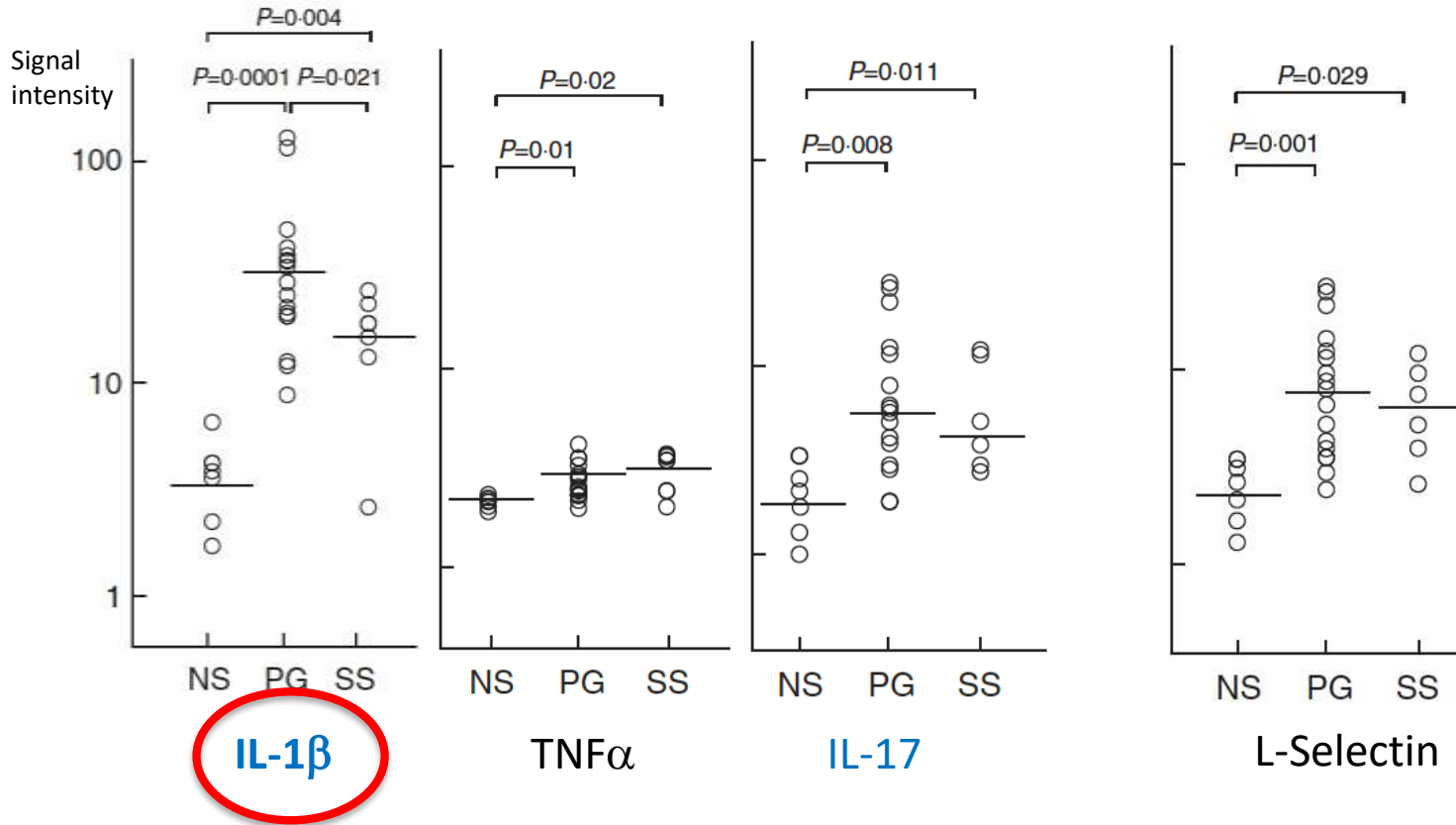


## IL-1 $\beta$ Activation Disorders



# DN conventionnelles (PG, SS) - Physiopathologie

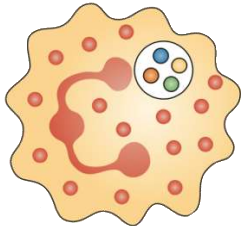
L'IL-1b est élevé dans les principales dermatoses neutrophiliques « classiques »



- ↑ IL-12
- ↑ CXCL 8, 1-3, 16,
- ↑ RANTES, MMP 2 / 9, TIMP 1-2



# DN superficielles



Les dermatoses neutrophiliques en fonction de la localisation de l'infiltrat.

|  |   |
|--|---|
| <i>Épiderme</i>  | PSC<br>Pemphigus à IgA<br>PG pustuleux<br>PG bulleux  |
| <i>Derme</i>   | SS<br>PG végétant<br>Dermatite rhumatoïde<br>neutrophilique<br>Dermatose urticarienne<br>neutrophilique |
| Vaisseaux<br>Glandes sudorales eccrines                | EED<br>HEN  |
| <i>Derme et hypoderme</i>                              | PG ulcéré   |
| <i>Hypoderme (lobules et cloisons inter-adipeuses)</i> | Panniculite neutrophilique  |
| <i>Tissus plus profonds</i>                            | Abcès aseptiques  |

# Pustulose sous cornée de Sneddon et Wilkinson Pemphigus à IgA / DN Intra-Epidermique à IgA

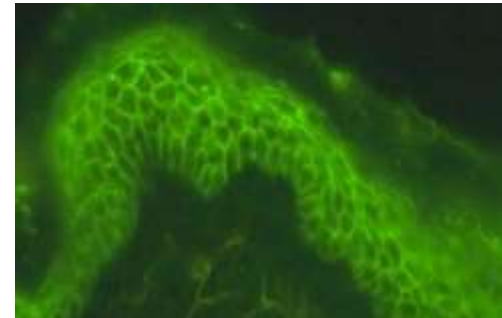
- **Femmes > 40 ans (PSC) / Tous les âges (P IgA)**

Evolution Chronique par poussées

- NFS normale
- IFD : Négative (PSC) ou IgA (P IgA)

- **Atteinte extra-cutanées :**

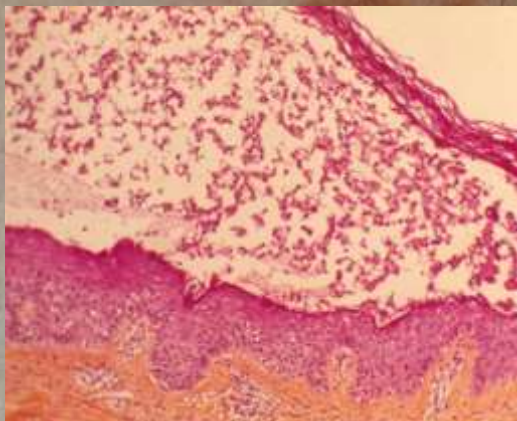
Abcès Aseptiques Digestifs, Arthrites, ↑ Enz Hépatiques,  
Glomérulonéphrite Sclérosante



- **Association :**

- PSC : **Gammopathie IgA**, Lymphomes, LLC, SMD, MyM,  
T. solides (C Pulm, thymome, ..), Inf. Pulm Mycopl  
PR, MICI, SJS, LES, M Thyroïde, SAPHO, SEP, ...
- P IgA : **Gammopathie IgA**, LyB, MyM, Cryoglobulines,  
M Coeliaque, Crohn

# ***Pustulose sous cornée de Sneddon Wilkinson***



*Pustule uniloculaire sous cornée  
Infiltrat derm. Périvasc. à PNN  
IFD négative*

**Vésiculo-pustules flacides** ► hypopion / squames annulaires  
base inflammatoire, tronc, grands plis (arciforme)

# PSC & Pemphigus à IgA : Traitement

- 1ère intension : **Dapsone** :
  - Débuté à 75-100 mg/j
  - Puis si nécessaire ►  $\uparrow \leq 3\text{mg/kg/j}$  (☛ tolérance hématologique)
  - Une fois contrôle obtenu  $\downarrow$  progressive à dose minimale d'entretiens
  - Dose d'entretiens prolongée parfois nécessaire (25-50 mg/j ou 1j/2)
- 2cd intension : **Acitrétine** : **10-30 mg/j** (seule ou combiné à la Dapsone)
- Alternatives (en cas de résistance)
  - Photothérapie (PUVA, Re-PUVA, **NB-UVB**)
  - **Anti-TNF $\alpha$**  : Etanercept, Infliximab
  - Corticoïdes systémiques (?) : réservés au contrôle des poussées +++
- Autres : Colchicine, MTX , tacalcitol, cyclines, Vit E, CyA, MMF, Échanges plasmatiques
  - **Formes Localisées : Propionate de clobétazole 0,05%**

# Pustulose amicrobienne des plis

**Crickx B**, Diego ML, Guilleuven L, PiccardC, Grossin M, Bélaïch S: Pustulose amicrobienne et lupus érythémateux systémique. Journées Dermatol Paris, March 6–9, 1991, communication No 11.

- Femmes 93%, 30 ans (12-63); évolution par poussée
- Pustules intra-épidermique spongiforme ► érosions
- Atteinte des plis, scalp (alopécie), visage
- **Association : Lupus, Sharp, ..**

- Présence AAC

- **TTT :**

**Prednisone 0,5-1mg/kg,**

Dapsone 50-100mg,

Cyclosporine 3-3,5 mg/kg/J

Colchicine 1mg

IL1- RA, anti-TNF, anti-IL12/23

- **M Auto-inflammatoire**

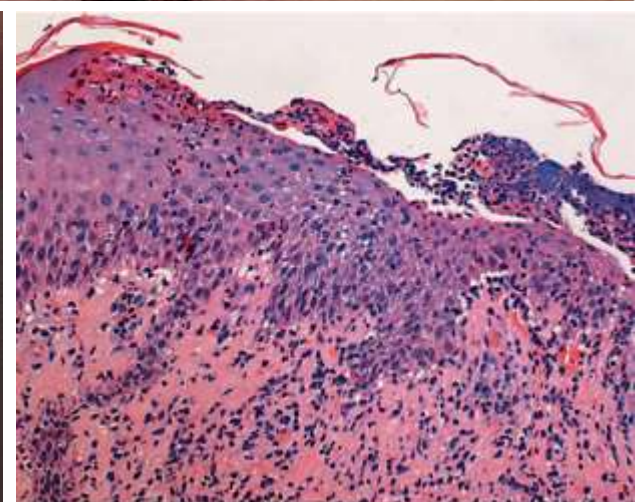
↑ IL-1, TNF,

|   |                    |
|---|--------------------|
| Systemic lupus erythematosus  | 17 (27%)           |
| Sharp syndrome  | 5 (8%)             |
| Sjögren's syndrome  | 4 (6%)             |
| Crohn's disease   | 3 cases            |
| Hashimoto's thyroiditis   | 2 cases            |
| Autoimmune erythroblastopenia   | 2 cases            |
| Antiphospholipid syndrome   | 1 case             |
| Ulcerative haemorrhagic<br>rectocolitis   | 1 case             |
| Myasthenia  | 1 case             |
| Graves' disease   | 1 case             |
| Coeliac disease   | 1 case             |
| Subacute cutaneous lupus<br>erythematosus   | 1 case             |
| Autoimmune hepatitis  | 1 case             |
| Idiopathic thrombocytopenic<br>purpura  | 1 case             |
| Palindromic rheumatism  | 1 case             |
| Antinuclear factors or soluble<br>extractable nuclear antibodies<br>with no autoimmune disease<br>established to date | 21 cases, i.e. 33% |



## Pustulose aseptique des plis

*Lupus, SJS, Sharp, ...*

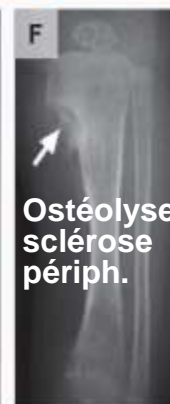


E : Pustule sous-cornée

D : PNN > L

# DIRA: déficit en IL-1 Récepteur Antagoniste

Chez 9 enfants issus de 6 familles, AR mutations IL1RN code récepteur antagoniste de L'IL-1 (IL-1Ra) qui inhibe l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$



## Début néonatal

Pas de fièvre

### manifestations initiales :

- détresse foetale
- Rash pustuleux
- lésions muqueuses orales
- douleurs à la mobilisation
- gonflements articulaires

### Manifestation évolutives :

- pustulose parfois généralisées
- hyperkératose
- Anomalies unguéales (pits)
- Vasculite
- Lésions osseuses

- Ostéomyélite plurifocale
- Périostite

...

↑ VS CRP +++

➔ Décès de 3 enfants  
 défaillance viscérales multiples, fibrose interstitielle pulmonaire

# DITRA: déficit en IL-36 Récepteur Antagoniste

16 membres issus de 9 familles Tunisiennes multiplex ayant un **Psoriasis Pustuleux Généralisé de transmission autosomique récessive**

1 mutation non sens du gène IL36RN qui code le récepteur antagoniste de L'IL-36 (IL-36Ra) qui inhibe l'IL-36 $\alpha$ , l'IL-36 $\beta$  et l'IL-36 $\gamma$  ► perte de fonction



**F déclenchant** : infections, règles, grossesse

**Peau des patients** :  $\uparrow$  IL36 $\alpha/\beta/\gamma$

**Kératinocytes des patients vs HK normaux**

+ IL36 $\alpha/\beta/\gamma$  OU

+ Poly(I:C) *agoniste TLR3* ~ infection

►  $\uparrow$  IL8, IL36 $\gamma$

Chez 5 patients non apparentés ayant un **Psoriasis Pustuleux Généralisé**  
2 mutations non sens du gène IL36RN qui code le récepteur antagoniste de L'IL-36 (IL-36Ra) qui inhibe l'IL-36 $\alpha$ , l'IL-36 $\beta$  et l'IL-36 $\gamma$  ► perte de fonction



**PBMCs des patients vs PBMCs normales**

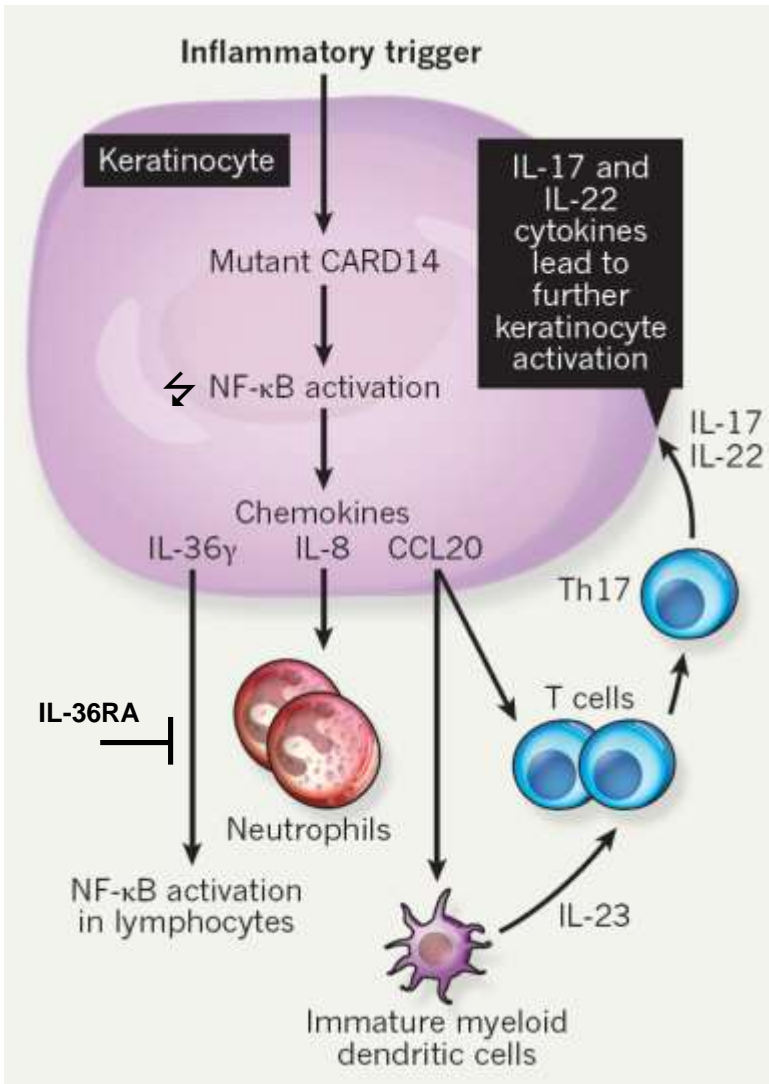
+ IL36 $\alpha$

►  $\uparrow$  IL1 $\alpha$ , IL6, IL8, TNF $\alpha$

**Psoriasis Pustuleux Généralisé / DITRA : maladie auto-inflammatoire**

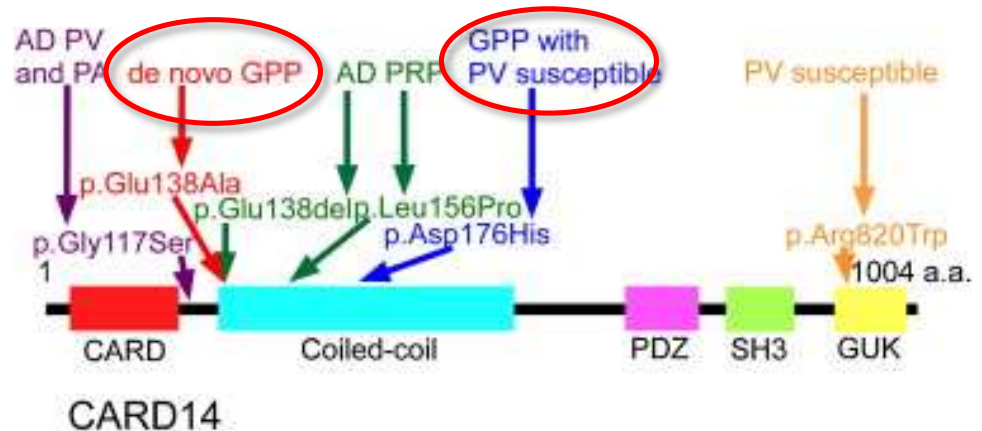


# Psoriasis Médié par CARD14 (CAMPS): Différents variants associés à ≠ phénotypes



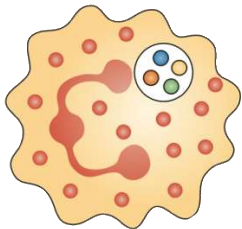
- ▶ CARD14 porteur de la susceptibilité au PV au sein de PSORS2
- ▶ Nombreux variants « gain de fonction » de CARD14
  - ➔ susceptibilité à différents phénotypes « psoriasiques » :

- GPP de novo
- GPP + PV
- PV
- PV Autosomique Dominant
- PRP AD
- PsA AD



# DN dermiques

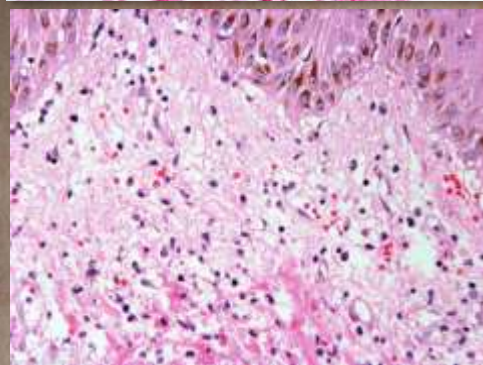
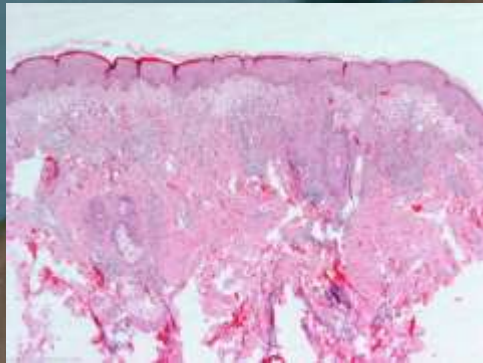
Les dermatoses neutrophiliques en fonction de la localisation de l'infiltrat.



|  |   |
|--|---|
| <i>Épiderme</i>  | PSC<br>Pemphigus à IgA<br>PG pustuleux<br>PG bulleux  |
| <i>Derme</i>   | SS<br>PG végétant<br>Dermatite rhumatoïde<br>neutrophilique<br>Dermatose urticarienne<br>neutrophilique |
| Vaisseaux<br>Glandes sudorales eccrines                | EED<br>HEN  |
| <i>Derme et hypoderme</i>                              | PG ulcéré   |
| <i>Hypoderme (lobules et cloisons inter-adipeuses)</i> | Panniculite neutrophilique  |
| <i>Tissus plus profonds</i>                            | Abcès aseptiques  |

# Dermatose fébrile aiguë à neutrophiles (SS)

- **Fréquente** 3 cas /10<sup>6</sup> h/an, F > H
- **Prodromes** : pseudo grippal ou infection ORL  
*conjonctivite, rhinopharyngite / Fièvre, arthralgies, myalgies*
- ↑ PNN, ✱ inconstant
- Atteinte extra-cutanées : **fréquents si hémopathie (50%)**  
Abscesses Aseptiques (TD, Foie, Pancréas, Rate), Arthrites, Myosite,  
↑ Enz Hépatiques, pulmonaire, pleurale, oculaire, encéphalite,  
rein, cardiaque, anévrisme Ao, ..
- Association : **Idiopathique +++** *poussée unique post infectieuse*
  - **10-20%** : **LAM**, LLC, Lymphomes, SMD, MM, T solides (GénitoU, ...)
  - **Crohn**>RCH, **PR**, Behçet, LES, PCA, Hashimoto, Basedow, ..
  - **Mdct** (G-CSF, AZA, ATRA, bortezomid, ..)



### **Histologie *bordure active***

infiltrat  $\pm$  dense de PNN matures dans derme superficiel et moyen

Œdème, absence de vasculite leucocytoclasique  $\pm$  Lymph & PNE, œdème endothélium

### **DANF (SS) :**

**Papulo-nodules** érythémateux / violacés à surface mamelonnée, bords nets, diffus, douloureux

- *Visage, cou, bras face postéro-externe,*
- *Jambes : nodules dermo-hypodermiques*
- *Annulaire (extension centrifuge  $\pm$  Guérison centrale)*
- *Localisé : DN du dos des mains*

# Dermatose fébrile aiguë à neutrophiles (SS)

Formes associées aux hémopathie myéloïdes 🧨\* - 20%

- **LAM, Sd Myélodysplasiques ++**
- Pas de prodromes
- Lésions cutanées atypiques
  - *bulleuse, nécrotiques*
  - *panniculites*
  - **cellulite-like**
- Atteintes muqueuses
- Anomalies biologiques :
  - **Anémie, macrocytose isolée**
  - Absence d'hyperleucocytose
  - leucopénie, thrombopénie
- **Atteinte neutrophilique extracutanée**
- Récidives fréquentes



**Myélogramme**

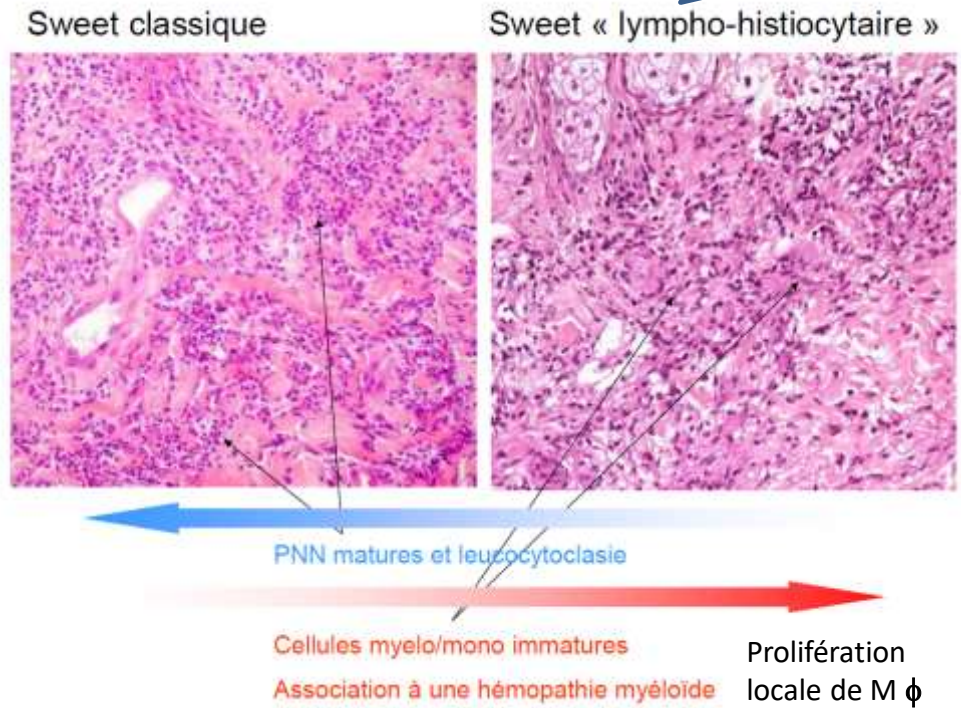
**Association hémopathie lymphoïdes : lymphomes, LLC**

# « Sweet » Lymphohistiocytaire

Un diagnostic différentiel, plutôt qu'un endotype

☛ Myélodysplasie / hémopathies lymphoïdes

- **C Histiocytaires**  
CD68 + CD163+ MPO± **M2-like M $\phi$**
- *Lymphocytes*
- **PNN +/-**



# Dermatose fébrile aiguë à neutrophiles (SS)

## Formes médicamenteuses

< 5% SS, (exceptionnel pour PG)

- Facteurs de croissance granulocytaires
  - **G-CSF +++ (SS & PG)**, GM-CSF, Pegfilgrastim  
*Mais patients VIH ou avec maladie tumorale sous jacente ► FDR SS*
- Rétinoïdes : Acide tout-trans rétinoïque (ATRA) isotrétinoïne  
*Leucémie pro-myélocytaires*
- Antibiotiques : Minocycline, Triméthoprime-sulfaméthoxazole, nitrofurantoïnes, cotrimoxazol
- AINS : Celecoxib, diclofenac
- Autres
  - **SS** : Contraceptifs oraux, carbamazépine, bortezomib, diazépam, hydralazine, propyl thiouracil, furosémide, vaccin anti-pneumococcique, BCG, ...
  - **SS / PG** : MTX, Azathioprine

# Sweet médicamenteux – un cas clinique

**RCH** : IMUREL 2,5 mg/KG.

**J15** : pustules sur base érythémateuse

**J17** : T° 40°C, CRP 400, PNN 8 G/l



Arrêt IMUREL + CS : Evolution favorable

## Syndrome d'hypersensibilité à l'azathioprine

### **Clinique Sd Sweet / D Neutrophilique**

- Association MICI +++
- Délais 15 J; Si réintroduction : 1 J, parfois sévère ☠️ ► **Contre indication**
- Résolution à l'**arrêt** azathioprine < 1 sem

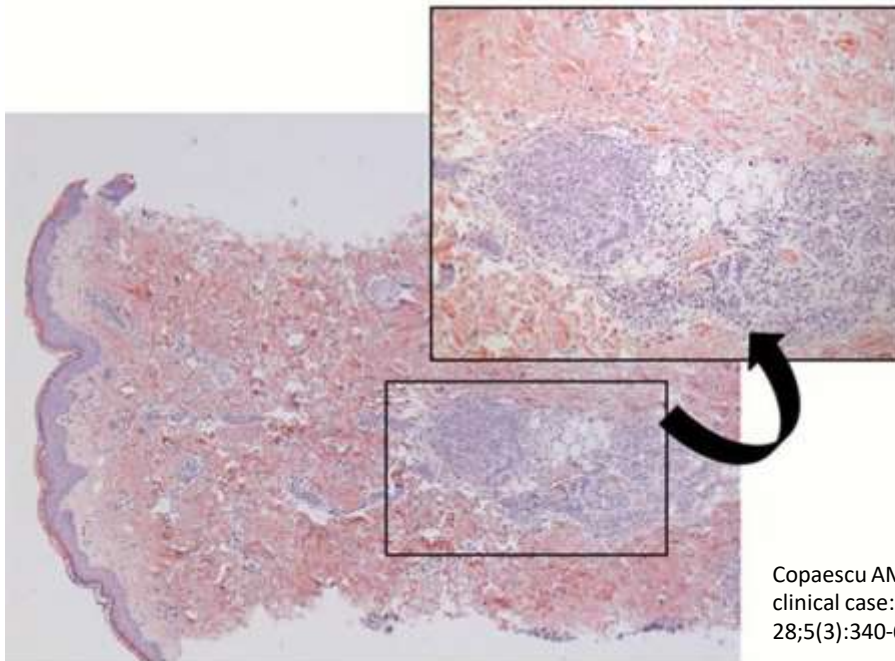


# Syndrome de Sweet : Traitement

- 1ère intension : **Prednisone +++** :
  - 0,5-1 mg/kg/j ► ↓ à 10mg/j en 4 à 6 Sem
  - ~ 1/3 récurrence à l'arrêt ► ttt prolongé (10-30 mg/j ou 1j/2, plusieurs sem/mois)
- Alternatives (ou association si cortico-résistance/dépendance)
  - Colchicine : 1,5 mg/j, en 3 prises sur 7J ► ↓ 0,5 mg/j pendant 3 sem
  - Dapsone
  - Indométacine : 150 mg/j S1 ► 100 mg/j S2-S3
- Autres :
  - Cyclosporine, Etreinate,, Cyclophosphamide, Thalidomide, Anti-IL-1, anti-TNF , ...
- Formes Localisées
  - Propionate de clobétazole 0,05%
  - Acétonide de Triamcinolone, injections intra-lésionnelles, 3-10 mg/ml x2/se

# Hidradénite neutrophilique eccrine

- Bénigne auto-résolutive
- infiltration sudorale eccrine neutrophilique + nécrose épithéliale sudorale
- plaques / papules infiltrées parfois annulaires  
*Extrémités, tronc, cou, région péri-orbitaire (aspect inflammatoire ++), face, oreilles, paumes, sensibles à la palpation*
- Fièvre associée
- Atteinte extra-cutanées : **aucunes**
- Associations :
  - Durant aplasie post Chimiothérapie dans
    - **LAM ++**, LMC, LLC, Lymphomes, Tumeurs solides
    - *cytarabine, daunorubicine, décitabine, G-CSF, cetuximab*
  - **Récurrence Hémopathie**
  - Infectieuses c/ ID
  - Idiopathique

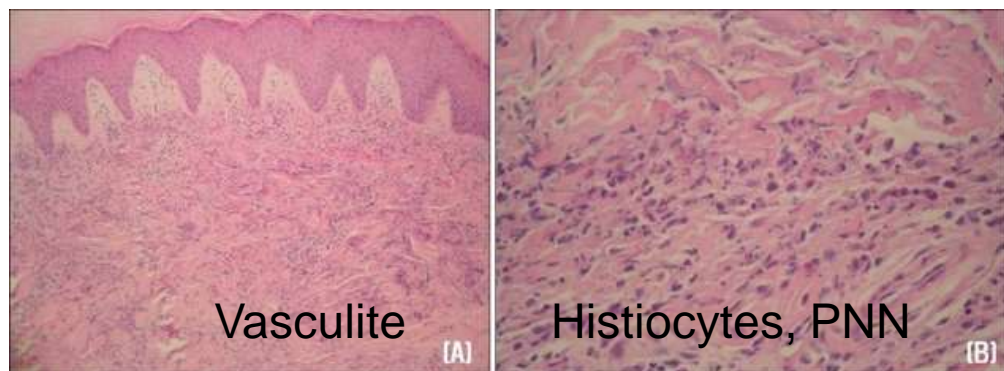


Copaescu AM, Castilloux JF, Chababi-Atallah M, Sinave C, Bertrand J. A classic clinical case: neutrophilic eccrine hidradenitis. *Case Rep Dermatol.* 2013 Sep 28;5(3):340-6.

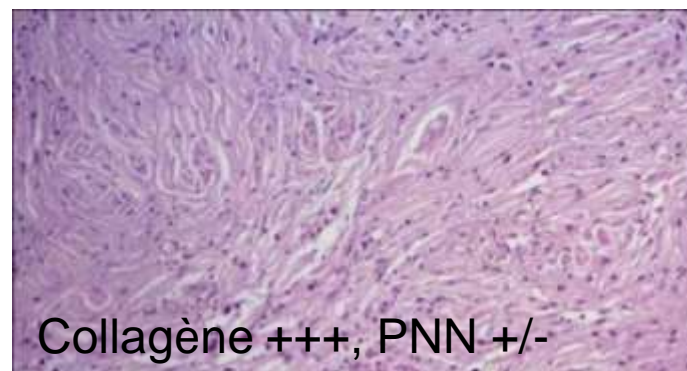
# Erythema Elevatum Diutinum

- 20-60 ans, H=F
- *Vasculite leucocytoclasique Chronique*
- *ANCA IgA*
- **lésions inflammatoires papulonodulaires** faces d'extension des articulations (dos des mains, coudes, genoux) , fesses, respect du tronc
  - ➔ Placards bulleux hémorragiques ulcérés
- Poussées ▶ Chronicité persistance **éléments durs fibreux** (jaunâtres)
- Atteinte extra-cutanées :
  - Arthralgies, GN sclérosante
  - Associations :
    - **Gammopathies IgA ++**, SMD, Vaquez,
    - Infectieuses VHB, VIH, streptocoque, ..
    - Maladie coeliaque, RCH, Crohn, PR, ..
- Traitement : **Dapsone** +++ *récidives fréquentes à l'arrêt*  
Efficacité ± lésions fibreuses

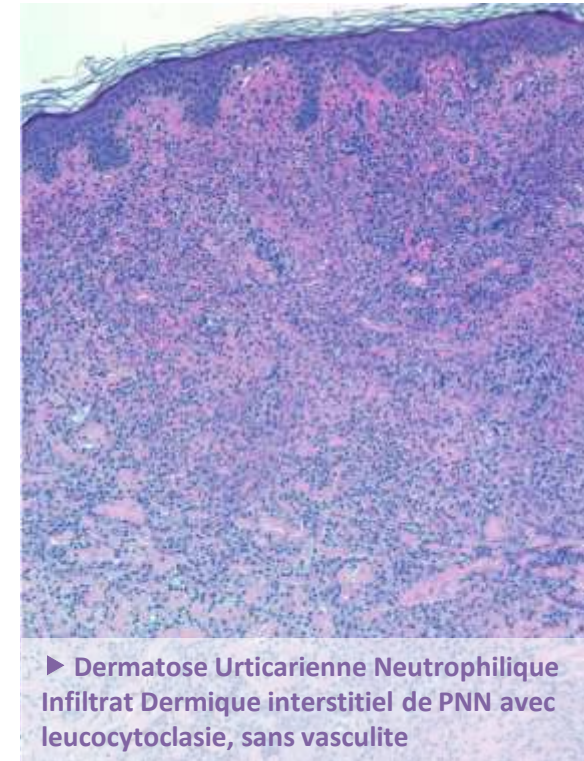
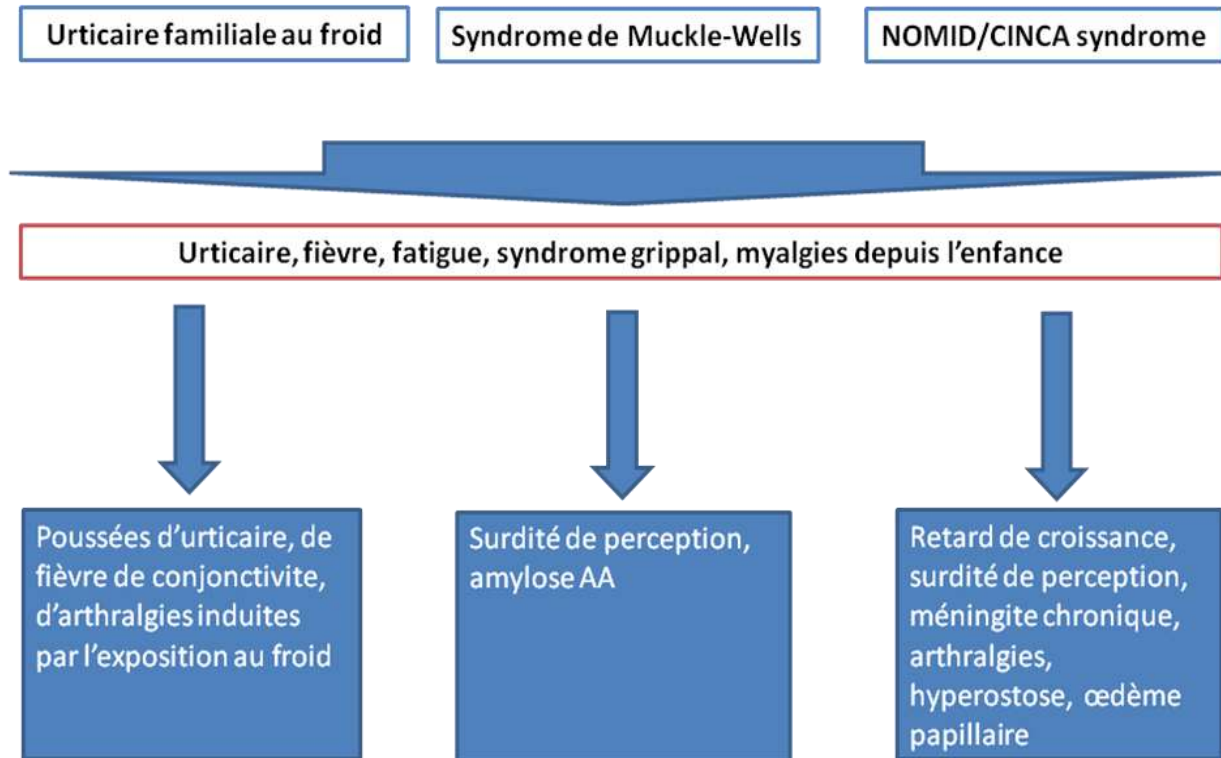
## EED Aigu



## EED Chronique



# CAPS (Cryopyrin - Associated Periodic Syndromes)



\*CINCA/NOMID [Chronic Infantile Neurological Cutaneous Articular syndrome/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disorder]

## Dermatose Urticarienne neutrophilique

Traitement *suspensif* : [anti-IL-1](#)

# Syndrome de Schnitzler

Décrit en 1972 puis publié en 1974 et 1989 par Liliane Schnitzler



Schnitzler's syndrome: Strasbourg diagnostic criteria

## Obligate criteria

Chronic urticarial rash +  
Monoclonal IgM or IgG

## Minor criteria

Recurrent fever  
Objective findings of abnormal bone remodeling  
with or without bone pain  
A **neutrophilic dermal infiltrate** on skin biopsy  
Leukocytosis and/or elevated CRP

**Definite diagnosis** if : 2 obligate criteria AND at least 2 minor criteria if IgM, and 3 minor criteria if IgG

**Probable diagnosis** if : 2 obligate criteria AND at least 1 minor criterion if IgM, and 2 minor criteria if IgG

Réponse anti-IL-1 (Anakinra/ IL1-RA , Canakinumab / anti-IL1b) *comme CAPS*

*Mais Adultes > 40 ans, NON familial*

► Syndrome auto-inflammatoire Acquis ? :

**mutations de NLRP3 restreintes à la lignée myéloïde (*mosaïcisme somatique*) chez certains patients**

# CANDLE Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature



Mutations **PSMB8** (protéasome)  
AR

Fièvre prolongée

**Plaques érythémato-violacées  
annulaires diffuses**

Lipodystrophie

Vasculopathie précoce

Signature IFN

PSMB8 ► "JMP" syndrome C/ adulte  
(joint contractures, muscle atrophy,  
microcytic anemia, and panniculitis-  
induced childhood-onset lipodystrophy)

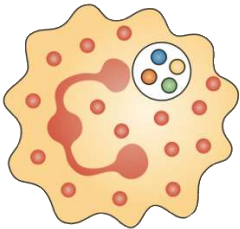


# DN profondes

## Dermo-hypodermiques

Les dermatoses neutrophiliques en fonction de la localisation de l'infiltrat.

|  |   |
|--|---|
| <i>Épiderme</i>  | PSC<br>Pemphigus à IgA<br>PG pustuleux<br>PG bulleux  |
| <i>Derme</i>   | SS<br>PG végétant<br>Dermatite rhumatoïde<br>neutrophilique<br>Dermatose urticarienne<br>neutrophilique |
| Vaisseaux<br>Glandes sudorales eccrines                | EED<br>HEN  |
| <i>Derme et hypoderme</i>                              | PG ulcéré   |
| <i>Hypoderme (lobules et cloisons inter-adipeuses)</i> | Panniculite neutrophilique  |
| <i>Tissus plus profonds</i>                            | Abcès aseptiques  |



# Pyoderma Gangrenosum (PG)

- **3F/1H, > 40 ans**
- Pustules / nodules ► ulcères, nécrose centrale, bordures minées, halo violacé ► cicatrices criblées
- Atteinte extra-cutanées :  
Nodules pulmonaires, trachéites nécrosantes, OMCR, polyarthrites, Abscès Aseptiques (TD, Foie, Pancréas, Rate) Myosite, ↑ Enz Hépatiques, oculaire, GN sclérosante, I rénale rapdt progressive (gammopathies), méninges, cardiaque, ...
- Association : **> 50%**
  - **RCH > Crohn ++ (41%), RIC (PR, SA, ...) PCA, .**
  - **Hémopathies (7%), H>F : LAM, Vaquez, Gammopathies IgA>G/M, myélofibrose, LMNH**

# Pyoderma Gangrenosum (PG)

- 4 types :
  - **PG ulcéreux** : *Gammopathies, MICI, PR*
  - **PG pustuleux** : *MICI*
  - **PG bulleux** : *Hémopathies*
  - **PG végétant / superficiel / granulomateux**
    - *Tronc – Traumatismes. Le plus souvent idiopathique*
    - *Granulome + nécrose, infiltration à PNN , plasmocytes , PNE*
- *Formes de chevauchement SS / PG* : 💣 *Hémopathies*
- *Formes topographiques* :
  - **Péristomale** : *F, après Chir MICI*
  - **Génitale** : *DD Behçet, évolution destructrice*
  - **Post-chirurgicale**
  - **Malin – agressif tête et cou** : *H, 💣 vascularite (Wegner, Takayasu)*

# PG Ulcéreux

*Associé MICI, PR, Gammopathies monoclonales*



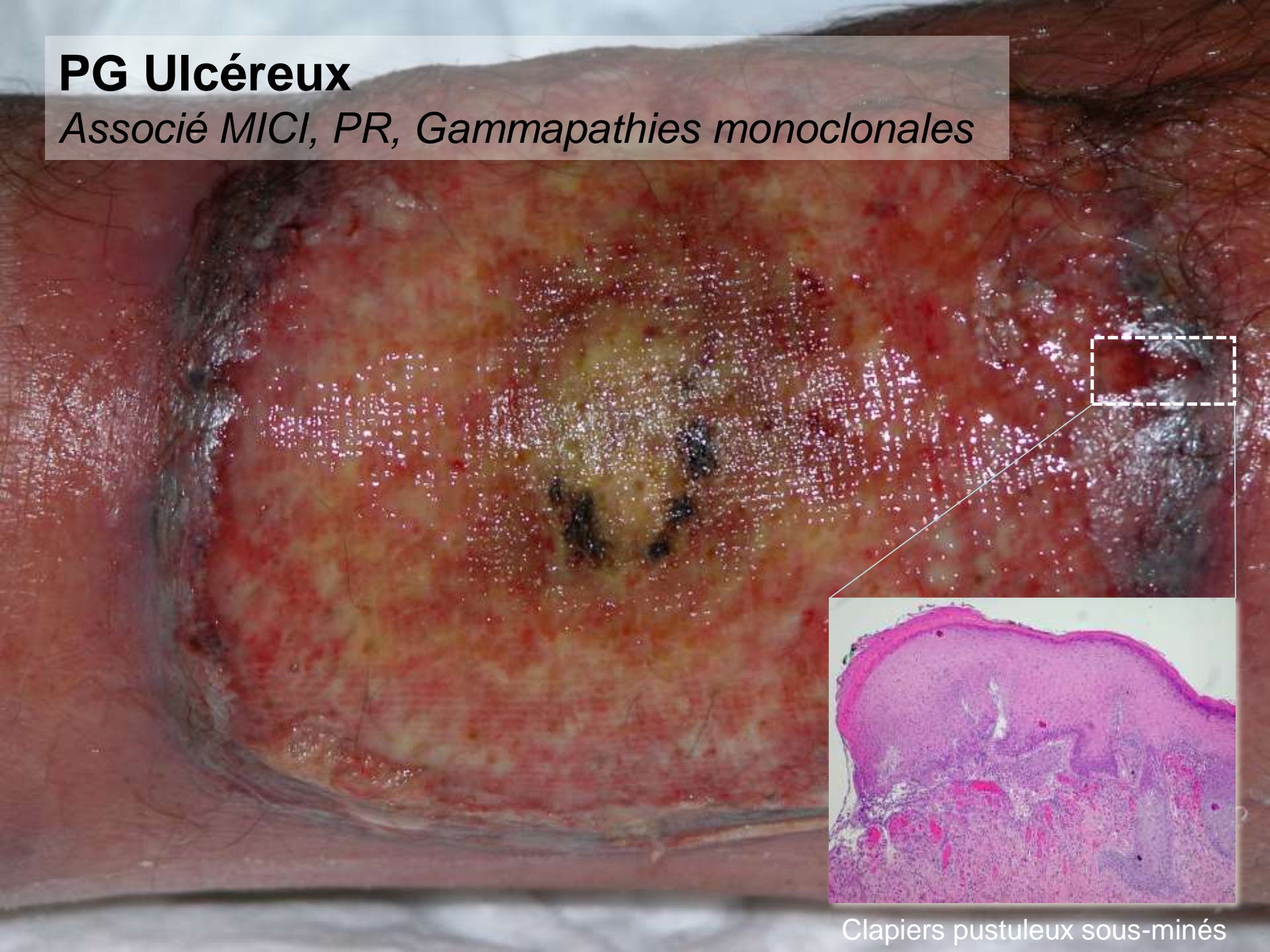
## Histologie

abcès à PNN au centre de la lésion

infiltrat angiocentrique lymphocytaire en périphérie

# PG Ulcéreux

*Associé MICI, PR, Gammopathies monoclonales*



Clapiers pustuleux sous-minés

# PG Pustuleux

*Associé à MICI évolutives*



## Histologie

pustules sous cornées

infiltrat dermique à PNN à prédominance périfolliculaire.

# PG Bulleux

Associé hémopathies +++ (Sd Myéloprolif. préleucémiques, LAM)

→ Mauvais Ptic, cancers solides



## Histologie

bulle sous épidermique ou vésicules intra-épidermiques (PSC)  
infiltrat dermique à PNN (SS)

# PG Malin tête et cou - séquelles

*HS, Takayasu*





# Pyoderma gangrenosum: A review and update on new therapies. Miller J et al. J Am Acad Dermatol 2010;62:646-54

**Table II.** Safety, efficacy, and overall rank of treatments for idiopathic pyoderma gangrenosum

| Rank | Safety                | Efficacy              | Cost (less expensive) | Overall rank          |
|------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 1    | Granulocyte apheresis | Prednisone            | Prednisone            | Prednisone            |
| 2    | IVIG                  | Infliximab            | Methotrexate          | Cyclosporine          |
| 3    | Alefacept             | Cyclosporine          | Dapsone               | Methotrexate*         |
| 4    | Etanercept            | Mycophenolate mofetil | Azathioprine          | Mycophenolate mofetil |
| 5    | Dapsone               | Adalimumab            | Mycophenolate mofetil | Dapsone               |
| 6    | Adalimumab            | Etanercept            | Cyclosporine          | Adalimumab            |
| 7    | Infliximab            | Cyclophosphamide      | Cyclophosphamide      | Infliximab            |
| 8    | Methotrexate          | Tacrolimus            | Tacrolimus            | Etanercept            |
| 9    | Thalidomide           | Alefacept             | Chlorambucil          | Thalidomide           |
| 10   | Mycophenolate mofetil | Chlorambucil          | Etanercept            | IVIG                  |
| 11   | Azathioprine          | IVIG                  | Adalimumab            | Alefacept             |
| 12   | Prednisone            | Granulocyte apheresis | IVIG                  | Granulocyte apheresis |
| 13   | Cyclosporine          | Thalidomide           | Infliximab            | Tacrolimus            |
| 14   | Tacrolimus            | Dapsone               | Thalidomide           | Cyclophosphamide      |
| 15   | Cyclophosphamide      | Methotrexate          | Granulocyte apheresis | Chlorambucil          |
| 16   | Chlorambucil          | Azathioprine          | Alefacept             | Azathioprine          |

Based on efficacy, safety, cost, and experience. There are no rigorous head-to-head trials comparing these treatments. Order of medications is based on available data and authors' opinions. In addition, it should be noted that this ranking is for idiopathic disease, as treatment of underlying disease will guide choice of therapy (ie, using infliximab in patient with Crohn disease). In addition, some of these drugs may be used in combination.

\*Best as adjunctive therapy.

# Traitements Topique du PG

*revue systématique MEDLINE & the Cochrane Controlled Trials Register.*

- Faible qualité des données
- Pas de données suffisante pour conclure pour :  
hyaluronic acid, becaplermin, intralesional corticosteroids, topical cyclosporine, mesalamine, topical nitrogen mustard, sodium cromoglycate, benzoyl peroxide, pimecrolimus
- meilleurs preuves d'efficacité disponibles pour : DC n= 46 et Tacrolimus n=26

**Table. Characteristics of Pyoderma Gangrenosum (PG) Lesions and Their Outcomes by Topical Agent Prescribed**

| <b>Characteristic</b>                                 | <b>Corticosteroids<br/>(n=46)</b> | <b>Tacrolimus<br/>(n=26)</b> |
|---|-----------------------------------|------------------------------|
| Peristomal PG   | 40                                | 14                           |
| Nonperistomal PG                                      | 6                                 | 12                           |
| Lesion size, mean (SD), cm                            | 2.4 (1.1) (n=17)                  | 3.6 (0.6) (n=11)             |
| Patients with complete healing,<br>No./Total No.      | 29/46                             | 18/26                        |
| Peristomal PG with complete<br>healing, No./Total No. | 24/40                             | 10/14                        |
| Other site PG with complete<br>healing, No./Total No. | 5/6                               | 8/12                         |
| Time to healing, mean (SD), wk                        | 9.8 (10.8) (n=28)                 | 5.8 (1.6) (n=18)             |

# Pyoderma Gangrenosum : Traitement

- Adapter au type de PG
  - PG ulcérés ou bulleux :
    - Corticoïdes à dose ++, Cyclosporine, anti-TNF $\alpha$  (PR, MICI),  $\pm$  Dapsone,
  - PG végétant :
    - Dapsone, faibles doses de corticoïdes, ttt locaux
  - PG localisé, précoce, et péristomale :
    - Propionate de clobétazole 0,05% / Tacrolimus 0,5%
    - Acétonide de Triamcinolone, intra-lésionnel, 3-6 mg/ml x2 /sem
- **Corticothérapie systémique**
  - Initier le traitement à forte dose pour contrôler (60-120 mg/j; bolus). Efficacité moindre si  $\uparrow$  dose dans un second temps.
  - Durée du traitement
    - Réduction très progressive SI la cicatrisation se poursuit.
    - Dans PG sévères CS maintenus à 1/3, 1/4 de la dose initiale associés aux autres ttt jusqu'à obtention de la cicatrisation.
- Soins locaux :
  - non traumatiques, non adhérents;  $\bullet^*$  surinfection  $\blacktriangleright$  AB
- Une maladie Chronique
  - ~ 50 % des patients ont besoin d'un ttt chronique pour éviter les récives  $\blacktriangleright$  gestion tolérance au long cours

Von Den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: A report of 44 cases with follow-up. Br J Dermatol 1997;137: 1000–5.

# Pyoderma Gangrenosum : Traitement

- Alternatives (ou association si cortico-résistance/dépendance)
  - **Infliximab** : 5 mg/Kg, 1 perfusion unique (RCT 2006, Brooklin et al.)  
Nombreux case reports et petites séries avec **anti-TNF $\alpha$**  (ETN, ADA, ...)
    - ▶ **Traitement de 1<sup>ère</sup> Ligne si PG associé à PR ou MICI**
  - Cyclosporine : 2-6 mg/kg/j, traitement initial (à combiner à d'autres produits lors de la décroissance)
- Autres :
  - Azathioprine, MMF, Cyclosporine, Cyclophosphamide, Chlorambucil, Tacrolimus, plasmaphérèses , Thalidomide, Sulfasalazine (4-6g/j), Dapsone, Clofazimine (200-300 mg/j), Minocycline, IgIV
  - **Anakinra, Ustekinumab, ...**

# PAPA, PASH, PAPASH, PASS, PsAPASH, ...

**PAPA syndrome** : Pyogenic Arthritis, PG, Acne Kystique

- ▶ mutations PSTPIP1
- ▶ Arthrite récurrente non Axiale destructrice, infiltrat PNN ++ synoviale, PG et acne kystique *prend le dessus à la puberté*
- ▶ Efficacité anti-TNF, Anti-IL-1 $\beta$ , IL1-RA



**PASH syndrome** : PG, Acne K, Suppurative Hidradenitis

- ▶ Absence mutations PSTPIP1 mais  $\uparrow$  nb CCTG microsatellite repeats dans la région promotrice de PSTPIP1 (associée au syndrome des abcès profonds et à la maladie de Crohn)
- ▶ Absence Arthrite
- ▶ IL1-RA efficace



**PAPASH syndrome** : PA, PG, Acne k, SH

- ▶ mutations PSTPIP1

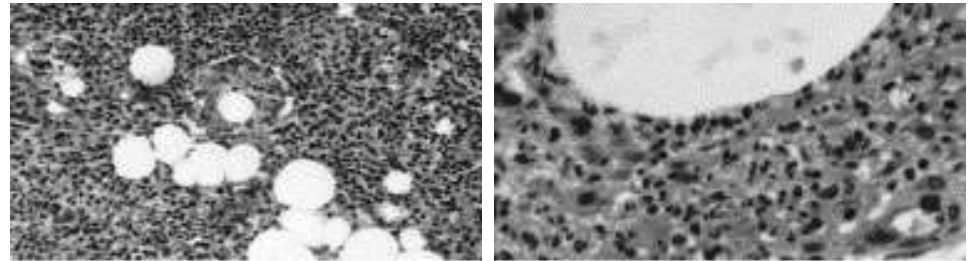


mutations **PSTPIP1**

- ▶  $\uparrow$  fixation Pyrine
- ▶  $\downarrow$  inhibition NLRP3 Inflammasome
- ▶  $\uparrow$  IL1- $\beta$  (PN et Monocytes)



# Panniculite neutrophilique



## Infiltrat lobulaire neutrophilique

**Table 1.** Diseases associated with neutrophilic panniculitis

---

Myelodysplastic syndromes  
Rheumatoid arthritis  
Sweet syndrome  
Behçet syndrome  
Bowel bypass panniculitis  
 $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency  
Infectious panniculitis

---

Traitement : CS, anti-IL-1, ...

# Bilan initial minimal

- Eliminer infection
- NFP, VS, CRP, ACAN, Fonction hépatique et rénale
- RP (TDM /IRM )
- Evaluations atteintes extracutanés (symptômes / bio)

|      | Articulations  | Poumons   | Os   | SNC                               | Œil   | Viscères<br>intra-abdominaux                             | Muscles, cœur,<br>etc.        |
|------|--|---|--|-----------------------------------|---|--|-------------------------------|
| DN   | PG, SS, EED, PSC   | SS, PG, EED,<br>abcès   | SS, PG, abcès  | SS, abcès                         | SS, PG, EED   | SS, PG, PSC, abcès                                       | SS, PG, EED,<br>abcès         |
| Type | Arthralgies<br>Polyarthrite<br>séronégative non<br>destructrice<br>Monoarthrite<br>aseptique | Infiltrats uni- ou<br>bilatéraux<br>Abcès<br>Épanchements<br>pleuraux | Ostéomyélite aseptique<br>chronique multifocale<br>et récidivante<br>Ostéite | Méningite<br>Encéphalite<br>Abcès | Épisclérite<br>Conjonctivite<br>Uvéite<br>Kératite ulcéralive<br>périphérique | Abcès : foie, rate,<br>ganglions, pancréas,<br>intestins | Myalgies<br>Myosites<br>Abcès |
| MA   | Maladie de Crohn   | Hémopathies<br>myéloïdes  | Hémopathies myéloïdes  | Hémopathies<br>myéloïdes          |   | Maladie de Crohn   | Hémopathies<br>myéloïdes      |

- En l'absence de signes d'appel :  
**PAS** de myélogramme, coloscopie.
  - Forme résistante / atypique, anomalies minimales NFS  
Myélogramme ...  
hémopathie encore biologiquement muette

# DN - Approche thérapeutique

- *Essais thérapeutiques RDZ contrôlés : n=1 !*
  - ▶ Traitements empiriques et variés
  - ▶ Continuum avec MAI → traitements ciblés
- **Éléments de décision:**
  - Médicament inducteur ?
  - Extension en profondeur des lésions
  - Altération de l'état général
  - Atteinte extra-cutanée ?
  - Maladie systémique associée ?
- Des Récidives fréquentes
  - ▶ Des traitements prolongés à dose d'entretien

**Sévérité**



# DN et Maladies auto-inflammatoires : chevauchement de traitements

## Corticoïdes

SS, PG, ...

## Dermoc, Tacrolimus

PSC, P. IgA, PAP, PG sup

## Disulone

PSC, P. IgA, EED

## Acitrétine

PSC, P. IgA

## Cyclosporine

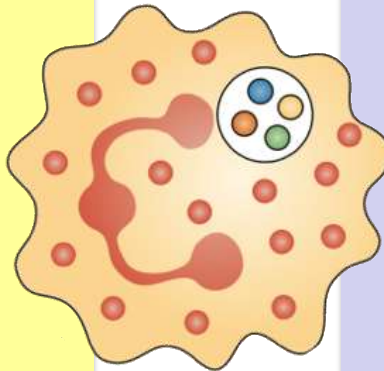
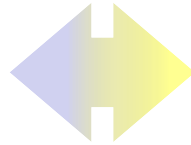
PG, SS

Colchicine, Indométacine, cyclines

Thalidomide

MTX, MMF, AZA, CYP

IVIG, re-PUVA, ...



## Anti-TNF $\alpha$

MICI, PR

## Anti-IL-1

MAI, DUN, Panniculite N, PAP

## Anti-IL-12/23

MICI

## Anti-IL-36

DITRA, PP

## Anti-IL-6 (?)

PR, MM

# Références

- Maalouf D, Battistella M, Bouaziz JD. Neutrophilic dermatosis: disease mechanism and treatment. Curr Opin Hematol. 2015 Jan;22(1):23-9.
- Filière Fai2R :  
Quand et comment explorer une dermatose neutrophilique, stratégie thérapeutique –présentation sonorisée  
<http://www.hificom.net/WebConfFiliere/WebConfFiliere6Juillet2017.m4v>