

Association inhabituelle entre une hépatite auto-immune et un *pyoderma gangrenosum*. A propos d'un cas

Unusual association between auto-immune hepatitis and *pyoderma gangrenosum*. A case report

X. Vandemergel¹, M. Lefebvre², I. Focant³, L. Marot⁴ et D. Ilisei¹

¹Département de Médecine interne générale, Groupe Jolimont, ²Service de Médecine interne, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL, ³Service de Rhumatologie, Groupe Jolimont, ⁴Département d'Anatomie pathologique, Cliniques universitaires Saint-Luc, UCL

RESUME

Le *Pyoderma gangrenosum* (PG) est une affection rare appartenant au groupe des dermatoses neutrophiliques. Cette entité est associée à l'existence de maladies systémiques et auto-immunes, mais exceptionnellement à une hépatite auto-immune. Nous rapportons l'observation d'une patiente âgée de 40 ans atteinte d'une hépatite auto-immune (HAI) de type 1 depuis 12 ans admise pour une lésion ulcéreuse du membre inférieur gauche. L'histologie confirmera l'existence d'un *pyoderma gangrenosum*.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 95-8

ABSTRACT

Pyoderma gangrenosum is an uncommon neutrophilic dermatosis that presents as an inflammatory and ulcerative disorder of the skin. This entity is associated with systemic diseases and autoimmune diseases but exceptionally with autoimmune hepatitis. We report the case of a 40 year-old woman diagnosed with type 1 autoimmune hepatitis 12 years earlier and admitted for the appearance of an ulcerative lesion in the left leg. Histology confirmed *pyoderma gangrenosum*.

Rev Med Brux 2017 ; 38 : 95-8

Key words : *autoimmune hepatitis, pyoderma gangrenosum.*

INTRODUCTION

Le *pyoderma gangrenosum* (PG) est une entité clinique rare, souvent méconnue, se présentant habituellement sous la forme d'une lésion inflammatoire et ulcéreuse de la peau¹. Le diagnostic survient fréquemment de manière tardive après des traitements antibiotiques voire chirurgicaux tout-à-fait délétères. C'est pourquoi il nécessite une excellente coordination entre les différents spécialistes médicaux (internistes généraux, rhumatologues, infectiologues, dermatologues). Dans plus de 50 % des cas, il existe une maladie systémique sous-jacente^{2,3}, le plus souvent des maladies inflammatoires du tube digestif, des arthrites inflammatoires (rhumatoïdes et séro-négatives) et des hémopathies malignes. L'association du PG avec une hépatite auto-immune (HAI) est quant à elle

exceptionnelle. La description princeps de cette association a été rapportée par Byrne *et al.* en 1976⁴. Deux études rétrospectives ont retrouvé un lien entre ces deux entités^{5,6}.

CAS CLINIQUE

Une patiente âgée de 40 ans est hospitalisée dans notre service de Médecine interne pour la mise au point d'une lésion ulcéreuse du membre inférieur gauche dans un contexte d'auto-immunité connu (HAI).

L'histoire clinique de la patiente est marquée par une HAI diagnostiquée en 2002 sur base biologique : augmentation des transaminases prédominant sur les GPT jusqu'à 15 x la normale, une VS augmentée à 32 mm/h, une hypergammaglobulinémie avec IgG à

1990 mg/dl et un facteur anti-nucléaire positif avec une identification de type SSA et U1-RNP. Les anticorps anti-muscle lisse étaient négatifs. Les sérologies virales B et C étaient également négatives. La biopsie hépatique démontrait une atteinte A3 F2 au score METAVIR (A ; activité, F ; fibrose). La patiente se plaignait lors du diagnostic d'une asthénie et de douleurs d'allure inflammatoire des petites articulations. Il existait un substrat auto-immunitaire familial avec un frère atteint de spondylarthrite ankylosante. La patiente a d'abord été traitée par Méthylprednisolone à la dose de 16 mg en association avec de l'Azathioprine (50 mg puis 100 mg) avec une excellente évolution biologique ayant permis l'arrêt de la corticothérapie après 4 mois de traitement. Par la suite, plusieurs essais d'arrêt de l'Azathioprine ont été tentés mais à chaque fois avec une récurrence biologique de l'hépatite. A noter une séroconversion positive des anticorps anti-muscle lisse en juin 2014.

La patiente se présente une première fois aux urgences suite à l'apparition depuis 4 semaines d'une papule cutanée noire d'environ 5 mm de diamètre sur le membre inférieur gauche, traitée dans un premier temps par Clindamycine par le médecin traitant mais sans amélioration. Une cellulite est également suspectée aux urgences et la patiente est mise sous amoxicilline/acide clavulanique. Une expansion de la lésion et l'apparition d'une poly-arthralgie des petites articulations (orteils, chevilles, genoux, doigts, poignets, coudes et épaules) sans signe clinique de synovite incite la patiente à se représenter aux urgences. La patiente est alors hospitalisée dans notre service de médecine interne. Son traitement habituel comprend de l'Azathioprine (100 mg/j). La lésion cutanée est une ulcération nécrotique bien délimitée par un bord surélevé violacé sur la face antéro-latérale de la jambe gauche, douloureuse spontanément (figure).



Figure : Aspect de la lésion à l'admission.

La prise de sang montre une leucopénie discrète. L'ionogramme, l'urée, la créatinine et les enzymes hépatiques sont normaux. L'électrophorèse des protéines met en évidence un profil polyclonal avec élévation des taux d'IgG (25 gr/l) et IgM (3,4 gr/l). On constatait l'absence de chaînes légères kappa et lambda sériques, le facteur rhumatoïde était négatif.

Les FAN étaient positifs (1/640) (avec identification anti-SSA et anti-U1RNP). Les ANCA étaient négatifs, les anticorps anti-muscle lisse positifs (1/640), les anticorps-antiendomysium également négatifs ainsi que les sérologies Borrelia, hépatite C et VIH. Il existait une protection contre l'hépatite B.

La biopsie est réalisée rapidement. Elle met en évidence un épiderme ulcéré sur une grande partie du prélèvement. Dans la partie non ulcérée, l'épiderme est légèrement hyperplasique. Au regard de l'ulcération, on constate dans le derme un infiltrat péri-vasculaire et interstitiel très dense composé en majeure partie de polynucléaires neutrophiles. L'infiltrat s'observe jusqu'à la jonction dermo-hypodermique, sans signe franc de vasculite.

L'Echographie-Doppler artériel et veineux du membre inférieur ne révèle pas de macroangiopathie. L'échographie cardiaque transthoracique et transoesophagienne sont sans particularité. Quant au PET-scan, il ne révèle pas d'argument pour une vasculite mais une lésion inflammatoire cutanée au niveau du membre inférieur gauche.

Les hémocultures restent stériles, le frottis ne révèle que du *Staphylococcus epidermidis* et la radiographie de la jambe gauche ne montre pas de signe d'ostéite.

L'aspect clinique et histologique est donc compatible avec un PG, les causes les plus fréquentes d'ulcération ayant été exclues.

La patiente fut traitée par Tacrolimus topique puis par petites doses de corticoïdes (méthylprednisolone, 4 mg per os) avec une excellente évolution clinique.

DISCUSSION

Le PG est une dermatose neutrophilique rare, souvent méconnue, avec une incidence de 3 à 10 cas/million/an, un âge moyen d'apparition entre 40 et 60 ans et une nette prédominance chez le sexe féminin (3/1)^{1,2,7}. Il fut décrit pour la première fois en 1930 par Brunsting *et al.*⁴

Il se présente classiquement sous la forme d'une ulcération de la peau. Le plus souvent l'éruption primaire est une papule ou une pustule inflammatoire qui évolue vers un ulcère profond, rapidement expansif avec fond nécrotique et bords surélevés violacés typiquement au niveau des membres inférieurs. Il en existe 4 autres formes cliniques et histologiques plus rares (la forme proliférante, la forme pustuleuse, la forme bulleuse et la forme vésiculo-pustuleuse).

Le PG étant un diagnostic d'exclusion, une origine vasculaire (un ulcère veineux ou artériel et une vascularite), infectieuse ou maligne doit d'abord être suspectée devant ce tableau. Les autres diagnostics sont rarissimes (morsure d'araignée recluse brune, nécrobiose lipoïdique ulcérée, blastomycosis-like

pyoderma,...). Les diagnostics différentiels sont repris dans le tableau 1.

Tableau 1 : Diagnostics différentiels du PG [d'après 15,16]

- 1. Pathologies vasculaires**
 - a. Ulcère sur insuffisance artérielle
 - b. Ulcère sur insuffisance veineuse
 - c. Embole non septique
 - d. Syndrome des anticorps Antiphospholipide
 - e. Vasculite livédoïde
 - f. Vasculites
 - i. Cryoglobulinémie
 - ii. Vasculite à ANCA
 - iii. Nodulite rhumatoïde
 - iv. Artérite de Takayasu
 - v. Vasculite leucocytoclasique
 - vi. Maladie de Behçet
- 2. Pathologies malignes**
 - a. Cancer cutané épidermoïde et baso-cellulaire
 - b. Atteinte cutanée associée aux hémopathies malignes (Angiocentric T-cell lymphoma, Anaplastic large-cell T-cell lymphoma, Mycosis fungoides bullosa, Unspecified lymphoma, Leukemia cutis)
 - c. Histiocytose X (Langerhans cell histiocytosis)
- 3. Pathologies infectieuses**
 - a. Bactéries : mauvaise évolution d'une cellulite et d'un érysipèle, ecthyma, syphilis, gangrène
 - b. Champignons : Sporotrichose, Aspergillose, Cryptococcose, Zygomycose, Penicillium marneffeii
 - c. Mycobactérie typique et atypique, lèpre
 - d. Parasites : Amébiase, schistosomiase, leishmaniose
 - e. Virus : Herpes simplex type 2
- 4. Autres**
 - a. Drug-induced and exogenous tissue injury
 - b. Syndrome de Munchausen
 - c. Ulcère induit par l'Hydroxycarbamide
 - d. Bromoderma
 - e. Loxoscelisme (morsure d'araignée recluse brune)
 - f. Blastomycosis-like pyoderma
 - g. Nécrobiose lipoïdique nécrosante
 - h. Maladie de Behçet.

La pathogénèse du PG reste peu claire. Il semble bien établi qu'il s'agit d'une dysfonction du système immunitaire inné (chimiotactisme défectueux, hyperréactivité des neutrophiles et des monocytes, activation neutrophilique focale entraînant les dommages tissulaires, hypersécrétion d'IL-8 et de TNF alpha)^{8,9}. Une présentation inhabituelle du PG est parfois observée après un traumatisme mineur ou sur une plaie chirurgicale (chirurgie cardiaque, césarienne,...) témoignant d'un phénomène de pathergie¹⁰⁻¹². Ce qui implique que la biopsie bien qu'indispensable doit se réaliser de manière la moins traumatisante possible et que tout autre acte chirurgical est à proscrire.

Les principales associations décrites sont les pathologies gastro-intestinales (maladies inflammatoires du tube digestif, tumeur du colon, syndrome carcinoïde, diverticulite), les pathologies rhumatologiques (polyarthrite rhumatoïde, arthrites séro-négatives, arthrite psoriasique, spondylarthrite ankylosante) et les pathologies hématologiques (gammopathies monoclonales, myélome multiple, syndrome myéloprolifératifs, lymphomes, leucémie)^{6,7,13}.

Les critères diagnostiques sont repris dans le tableau 2.

Tableau 2 : Critères diagnostiques du PG [15], sans être validés sont définis en

- 1. Critères majeurs**
 - a. Apparition d'une lésion ulcéro-nécrotique douloureuse rapidement évolutive avec un bord irrégulier, violacée, mal défini avec augmentation > 50 % dans 1 mois
 - b. Exclusion d'autres causes d'ulcération cutanée ce qui fait de la biopsie un examen indispensable
- 2. Critères mineurs**
 - a. Histoire suggestive de phénomène de pathergie ou de constatation clinique de cicatrices cribiformes.
 - b. Maladie systémique associée
 - c. Anatomopathologie : infiltration dermique neutrophilique stérile +/- inflammation mixte +/- vasculite lymphocytaire
 - d. Réponse au traitement (réponse rapide aux corticoïdes systémiques)

Le diagnostic requiert les 2 critères majeurs et au moins deux critères mineurs.

Vu le manque de données, il n'y a pas de guidelines pour le traitement du PG. Le premier choix comprend les corticoïdes locaux pour le PG de sévérité légère à moyenne et un inhibiteur des calcineurines en topique en cas d'échec. Pour les PG sévères, l'administration de glucocorticoïdes systémiques voire Tacrolimus per os sont parfois nécessaires.

En ce qui concerne l'association du PG et de l'hépatite auto-immune (HAI), une quinzaine de cas sont rapportés depuis la première description de cette association par Byrne et al en 1976⁴. Néanmoins, deux études^{5,6} ont démontré qu'il existait une association claire entre l'HAI et le PG avec une prévalence de 2 % d'HAI dans leur cohorte de PG et une nette prédominance de l'HAI de type 1. Wat *et al.* ont tenté d'analyser et de caractériser l'association entre le PG et l'AIH à partir de ces 15 cas¹⁴. Outre une nette prédominance féminine (3,3:1), l'âge moyen du diagnostic de l'HAI était de 20 ans (de 3 à 51 ans) (28 ans dans le cas rapporté). Le PG est survenu après une longue histoire d'HAI (la durée moyenne d'apparition du PG était de 6,9 ans (0-12 ans) comme dans notre cas. Une autre caractéristique mais cette fois-ci non retrouvée chez nous est que l'HAI se déclare le plus souvent de manière fulminante chez les patients qui développeront plus tard un PG.

CONCLUSION

Le PG reste une cause rare d'ulcération cutanée mais à ne pas méconnaître au risque de le traiter de manière inadéquate par antibiotiques voire par des gestes chirurgicaux provoquant une extension des lésions via le phénomène de pathergie, ou encore de le traiter tardivement avec un risque d'extension plus profonde des lésions causant ainsi des séquelles esthétiques et même fonctionnelles.

En outre, la rareté de l'association entre le PG et l'HAI conduit peut-être à sa sous-estimation étant

donné la difficulté du diagnostic du PG et de l'HAL. L'importance d'une concertation collégiale demeure indispensable en cas de doute.

L'évolution de la maladie associée n'est pas toujours parallèle au PG. Le traitement est d'abord topique.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum: an updated review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002;23(9):1008-17.
2. von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol.* 1997;137(6):1000-5.
3. 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.* 2011;165(6):1244.
4. Byrne JP, Hewitt M, Summerly R. Pyoderma gangrenosum associated with active chronic hepatitis: report of two cases. *Arch Dermatol.* 1976;112:1297-301.
5. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med.* 1985;55:173-86.
6. 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.* 2011;165:1244-50.
7. Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. 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(1):37-46.
8. Adachi Y, Kindzelskii AL, Cookingham G, Shaya S, Moore EC, Todd RF *et al.* Aberrant neutrophil trafficking and metabolic oscillations in severe pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol.* 1998;111:259-68.
9. Oka M, Berking C, Nesbit M, Satyamoorthy K, Schaidler H, Murphy G *et al.* Interleukin-8 overexpression is present in pyoderma gangrenosum ulcers and leads to ulcer formation in human skin xenografts. *Lab Invest.* 2000;80:595-604.
10. Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum: Uncommon presentations. *Clin Dermatol.* 2005;23:612-20.
11. Rand RP, Olerud JE, Verrier ED. Pyoderma gangrenosum after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1993;55:1016-8.
12. Rönnau AC, von Schmiedeberg S, Bielfeld P, Ruzicka T, Schuppe HC. Pyoderma gangrenosum after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:502-4.
13. Ahronowitz I, Harp J, Shinkai K. Etiology and management of pyoderma gangrenosum: a comprehensive review. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13:191-211.
14. Wat H, Haber RM. Trends in the Association between Pyoderma Gangrenosum and Autoimmune Hepatitis: Case Report and Review of the Literature. *J Cutan Med Surg.* 2014;18(5):345-52.
15. Su WP, Davis MD, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790-800.
16. Moschella SL, Davis MD. Neutrophilic dermatoses. In: Bologna: JL, Jorizzo JL, Rapini RP (Eds). *Dermatology.* 2nd ed. Saint-Louis: Elsevier; 2008:380-383.

Correspondance et tirés part :

X. VANDEMERGEL
Groupe Jolimont
Service de Médecine interne
Rue Samiette 1
1400 Nivelles
E-mail : Xavier.Vandemergel@jolimont.be

Travail reçu le 5 janvier 2016 ; accepté dans sa version définitive le 28 septembre 2016.