



Thèse

2010

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

Manifestations stomatologiques du pyoderma gangrenosum : à propos d'un cas

Chariatte, Natacha

How to cite

CHARIATTE, Natacha. Manifestations stomatologiques du pyoderma gangrenosum : à propos d'un cas. Doctoral Thesis, 2010. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:12515

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:12515>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:12515](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:12515)



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**



**UNIVERSITÉ
DE GENÈVE**
FACULTÉ DE MÉDECINE

Section de Médecine Dentaire,
Division de Stomatologie, Chirurgie orale et
Radiologie dento-maxillo-faciale

Thèse préparée sous la direction du Professeur Jacky SAMSON

**" MANIFESTATIONS STOMATOLOGIQUES DU
PYODERMA GANGRENOSUM. A PROPOS D'UN CAS "**

Thèse
présentée à la Faculté de Médecine
de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine dentaire
par

Natacha CHARIATTE

de

Neyruz-sur-Moudon (VD)

Thèse n° 688

Genève

2010

Remerciements

J'aimerais exprimer ici toute ma reconnaissance au professeur Samson, mon directeur de thèse, sans qui ce travail n'aurait pu être mené à bien. Je souhaite le remercier pour sa gentillesse, sa disponibilité, ses conseils avisés et sa précieuse collaboration.

Je tiens aussi à remercier le Dr Lombardi pour l'iconographie de cette thèse, ainsi que pour ses grandes connaissances en histopathologie et la patience dont il fait preuve lors de ses explications.

Finalement, je souhaite remercier Mmes Longo et Paruzzolo pour leur aide dans les travaux de recherche d'article, de mise en page et de dactylographie.

à Vincent

Résumé

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une affection rare, se traduisant par une ou plusieurs ulcération(s) aseptiques, à fond purulent, à bords surélevés et sous-minés, à extension rapide et évolution chronique.

Le PG, souvent associé à des pathologies spécifiques, est rattaché aux dermatoses neutrophiliques.

Les atteintes buccales du PG sont rares et, dans la majorité des cas, elles sont accompagnées par des lésions cutanées. En effectuant une revue de la littérature, on a retrouvé 21 cas de PG buccal publiés entre 1961 et 2009.

Les lésions buccales sont constituées initialement par des plaques érythémato-pustuleuses qui se nécrosent en leur centre, donnant naissance à une ulcération profonde. Leur taille est variable et elles peuvent intéresser toute la muqueuse buccale.

Comme pour le PG cutané, les corticostéroïdes et la ciclosporine constituent le traitement de première intention.

Enfin, on présente un cas où c'est l'atteinte buccale douloureuse qui a conduit au diagnostic de PG.

Table des matières

1. Introduction	3
2. Epidémiologie	4
3. Aspect clinique et maladies associées	4
3.1. Classification du PG en 4 types	6
3.1.1. PG ulcéreux	6
3.1.2. PG pustuleux	7
3.1.3. PG bulleux	8
3.1.4. PG végétant	8
3.2. Classification du PG en 3 types	9
3.2.1. PG classique	9
3.2.2. PG atypique	9
3.2.3. PG péristomal	9
4. Histopathologie	9
5. Etiopathogénie	10
6. Démarche diagnostique	12
7. Diagnostic différentiel	13
8. Traitement	15
8.1. Traitements locaux	15
8.1.1. Corticothérapie intra-lésionnelle	15
8.1.2. Corticothérapie topique	15
8.1.3. Tacrolimus en pommade	16
8.1.4. Acide 5-aminosalicylique topique	16
8.2. Traitements systémiques	16
8.2.1. Traitements systémiques de 1 ^{ère} intention	16
8.2.1.1. Corticostéroïdes	16
8.2.1.2. Ciclosporine	17
8.2.1.3. Tacrolimus	17
8.2.2. Traitements systémiques de 2 ^{ème} intention ou traitements adjuvants	17
8.2.2.1. Autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs	17
8.2.2.2. Sulfones et autres antimicrobiens	19
8.2.2.3. Autres traitements	20
8.3 Prise en charge du PG	22
9. Pronostic	22
10. Présentation des 21 cas de PG buccal retrouvés dans la littérature	23
11. Présentation d'un nouveau cas de PG buccal	28
12. Conclusion	32
13. Bibliographie	33

1. Introduction

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une affection rare qui se traduit cliniquement par une ou plusieurs ulcérations douloureuses ayant une bordure inflammatoire avec clapiers purulents. Leur extension est rapide et leur évolution chronique. Le PG est maintenant rattaché aux dermatoses neutrophiliques.

La description princeps a été réalisée par Louis Brocq en 1908 sous le terme de « phagédénisme géométrique ». Le terme phagédénisme (φάγειν, manger ; ἄδην, abondamment) a été proposé pour décrire des ulcérations qui ont tendance à s'étendre en surface et en profondeur [48]. En 1930, Brunsting, Goeckermann et O'Leary lui donnèrent son appellation actuelle. Ils décrivirent des ulcérations nécrotiques, extensives, douloureuses, à bords bleutés et sous-minés, entourées d'une aréole érythémateuse chez 5 patients, dont 4 étaient atteints de rectocolite ulcéreuse [13]. Ils pensaient que cette pathologie était liée à une infection et avaient remarqué qu'elle était fréquemment accompagnée d'une rectocolite ulcéreuse. Des études ultérieures ont élargi le concept clinique du PG et identifié d'autres maladies associées. Dans la plupart des cas, le PG est associé avec une maladie intestinale inflammatoire chronique, une maladie rhumatismale, une hémopathie ou une néoplasie.

Le terme « pyoderma » avait déjà été utilisé pour désigner « une infection purulente de la peau due à des germes pyogéniques ». Le terme « gangrenosum » y était adjoint pour la première fois, afin de souligner le caractère ulcéreux et nécrosant de cette dermatose [35]. Ce terme aurait dû être considéré comme impropre, car il a été rapidement démontré que le PG n'est ni infectieux, ni gangréneux.

En 1983, Caughmann et al., en rapportant le cas d'un patient atteint de myélofibrose qui présentait des lésions concomitantes de PG et du syndrome de Sweet ont suggéré qu'il existait probablement un continuum clinique entre ces deux dermatoses [21]. En 1991, Wallach proposait de réunir sous le terme de dermatose neutrophilique, l'erythema elevatum diutinum, le PG, la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson, le syndrome de Sweet et les autres dermatoses caractérisées par un infiltrat cutané aseptique, à polynucléaires neutrophiles morphologiquement normaux [87]. Cette entité nosologique a été établie sur la base de caractères communs : infiltrat inflammatoire cutané à polynucléaires neutrophiles, formes de passage ou association de plusieurs dermatoses chez un même patient et association fréquente avec les mêmes maladies systémiques.

La publication d'observations de plus en plus nombreuses a montré que les patients atteints d'une dermatose neutrophilique pouvaient également présenter des infiltrats à polynucléaires neutrophiles aseptiques dans d'autres organes que la peau. Ainsi une nouvelle dimension a été ajoutée à ce concept et le terme de « maladie neutrophilique » proposé par Wallach et al. présente de plus l'avantage de souligner le caractère systémique de ces dermatoses [88].

2. Epidémiologie

On ne dispose pas de données épidémiologiques précises en raison de la rareté de cette affection et du manque d'études sur de grandes séries de cas. Dans la littérature, on ne retrouve que 3 études comportant plus de 40 patients [7,32,67].

L'incidence générale est estimée entre 3 et 10 cas par an, par million d'habitants [93]. Le pic d'incidence se situe entre 25 et 55 ans, mais le PG a été rapporté dans tous les groupes d'âge. Certaines études retrouvent une prépondérance féminine avec un sex ratio de 2:1 [32] alors que d'autres estiment que les deux sexes sont touchés de façon identique. Les cas chez les enfants et les adolescents sont rares : ils représentent 4% des cas. Le PG est alors généralement associé à une maladie systémique (maladie inflammatoire du tube digestif ou immunodéficiences) [67] et comporte plus souvent des atteintes génitales et péri-anales [16]. Le PG a été rapporté occasionnellement chez des personnes âgées.

Dans une étude [7], faite aux USA, on retrouve une prédominance ethnique : plus de 70% des cas de PG toucheraient des Blancs mais il s'agit probablement d'un biais de recrutement car cette différence n'apparaît dans aucune autre étude.

Le PG se développe de façon prédominante sur les membres inférieurs (75-80%), et sur les membres supérieurs (77%) dans les formes atypiques [7].

3. Aspect clinique et maladies associées

Le PG est une dermatose neutrophilique rare, non infectieuse, dite réactionnelle. Il est caractérisé dans sa forme typique par des ulcérations, dont les bords arrondis et inflammatoires forment un bourrelet périphérique ferme, sous-miné par des pertuis purulents, avec une croissance centrifuge et une évolution serpiginieuse, parfois térébrante. L'ulcération se recouvre d'un matériel purulent qui devient rapidement nauséabond en raison de la surinfection. La douleur est variable et il n'y a pas d'adénopathie ni de lymphangite associées. Les signes d'accompagnement sont absents ou discrets, le plus souvent on observe une hyperthermie dont l'évolution est parallèle à celle du PG [48]. L'ulcération peut apparaître après un traumatisme (phénomène de pathergie).

Le plus souvent, le PG apparaît sur les membres inférieurs avec une préférence pour les zones pré-tibiales mais il peut toucher tout le revêtement cutané-muqueux. De nombreuses autres localisations ont été rapportées : le thorax, les mains, le tronc, la tête, le cou, autour d'une stomie, les voies aéro-digestives supérieures, les yeux, la muqueuse génitale... [93].

L'accumulation extracutanée de polynucléaires neutrophiles peut compliquer l'évolution du PG. Les lésions extracutanées ne contiennent pas de microorganismes pathogènes : ce sont des abcès à polynucléaires neutrophiles stériles. Les organes le plus souvent touchés sont les poumons [12] mais des cas intéressant le squelette (ostéomyélite multifocale stérile) [59,95], la cornée [90], le foie et la rate [83], le cœur [57], les muscles squelettiques (myosite neutrophilique) [53] et le système nerveux central [86] ont également été rapportés. Toutes ces manifestations extracutanées sont rares mais elles tendent à confirmer que le PG est une maladie systémique, caractérisée par un infiltrat tissulaire à base de polynucléaires neutrophiles, avec une prépondérance pour la peau [66].

Le PG est maintenant rattaché aux dermatoses neutrophiliques qui comportent 5 entités principales : le syndrome de Sweet, le PG, la pustulose sous-cornée, l'érythema elevatum diutinum et l'hidradénite eccrine neutrophilique. Il existe dans la littérature de nombreuses observations qui laissent supposer qu'il existe un continuum entre les différentes dermatoses neutrophiliques, avec des formes de passage et des associations.

Environ 50% des patients atteints d'un PG présentent une maladie associée. D'abord les maladies inflammatoires intestinales chroniques : la rectocolite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont retrouvées respectivement dans 10-15% des cas. Toutefois, au cours de l'évaluation d'une maladie de Crohn ou d'une rectocolite ulcéreuse, moins de 3% des patients développent un PG [93]. Les premiers rapports soulignaient la relation entre le PG et l'activité des maladies inflammatoires intestinales chroniques et suggéraient même que les lésions cutanées pouvaient régresser après résection chirurgicale de la partie de l'intestin atteinte [16]. Maintenant, on sait que le PG peut précéder la maladie inflammatoire intestinale chronique ou apparaître à n'importe quel stade de la maladie, même après une colectomie. Chez la plupart des patients, les poussées évolutives de l'affection intestinale sont fréquemment accompagnées par une aggravation des lésions cutanées. Toutefois, le PG ne présente pas une évolution strictement parallèle à celle de la maladie intestinale et il peut persister pendant une longue période alors que la maladie intestinale est quiescente [71].

Le PG est associé, dans plus de 30% des cas, à une affection rhumatismale, principalement à l'arthrite rhumatismale. Dans ce cas, il a en général un moins bon pronostic que les autres PG : dans une étude portant sur 2 ans, 78,9% des PG guérissent contre seulement 23,4% des PG associés à une arthrite [23]. Il existe une affection rhumatismale particulière qui est toujours associée à un PG : c'est celle du syndrome PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne). Cette maladie rare, autosomique dominante, est caractérisée par une arthrite destructrice non axiale, un acné kystique sévère et un PG [75]. Ce syndrome est secondaire à la mutation du gène PSTPIP1 (proline serine threonine phosphatase-interacting protein 1) qui est impliqué dans la régulation de la réponse inflammatoire. Le syndrome a été décrit pour la première fois en 1997 par Lindor et al. [51]. Il appartient au groupe des maladies auto-inflammatoires héréditaires, comme la fièvre méditerranéenne familiale, le syndrome hyper-IgD et les cryopyrinopathies (urticaire familiale au froid, syndrome de Muckle Wells et CINCA syndrome) [39]. Les mécanismes moléculaires par lesquels les mutations du gène PSTPIP1 provoqueraient le syndrome PAPA ne sont pas totalement élucidés, mais il semble que la PSTPIP1 hyperphosphorylée se lie plus avidement à la pyrine, ce qui diminuerait l'effet « freinateur » de la pyrine sur l'activité de l'inflammasome, et entraînerait une augmentation du taux d'IL-1 β par activation de la caspase-1 [10].

Une relation existe également avec certaines affections onco-hématologiques, comme les syndromes myélodysplasiques, les leucémies myéloïdes, et les gammopathies monoclonaux bénignes [20]. Le Tab. 1 rappelle les différentes maladies associées, certaines d'entre elles sont rapportées si rarement que leur association pourrait être fortuite. Dans le PG atypique, les maladies associées sont plus souvent des maladies lymphoprolifératives que des maladies intestinales inflammatoires chroniques. Un PG peut apparaître après la prise de médicaments : par exemple, des cas de PG ont été rapportés récemment après la prise de propylthiouracil [41], de pegfilgrastim [92], de gefinib [72] ou de sunitinib [36].

Associations fréquentes	
Maladies intestinales inflammatoires chroniques	- rectocolite ulcéreuse - maladie de Crohn
Affections rhumatologiques	- arthrite rhumatoïde séropositive - monoarthrite séronégative - spondylarthropathies - arthrite secondaire (psoriasis, maladies intestinales inflammatoires chroniques)
Affections hématologiques	- leucémie myéloïde aiguë ou chronique - gammapathie monoclonale de type IgA - polycythemia vera - hémoglobinurie paroxystique nocturne - macroglobulinémie - lymphomes
Associations peu fréquentes	
Anomalies de l'immunité humorale ou cellulaire	- défauts du complément - hypogammaglobulinémie - VIH, hépatite C - traitement par G-CSF ou interféron
Tumeurs solides	- côlon - vessie, prostate - sein, ovaire - poumons
Divers	

Tab. 1 - Affections éventuellement associées au PG d'après Carron et al. [20].

3.1. Classification du PG en 4 types

Powell et al. ont proposé de distinguer 4 formes de PG selon leurs aspects cliniques et histologiques : PG ulcéreux, PG pustuleux, PG bulleux et PG végétant [68]. Chaque type qui présente en général une évolution différente et qui apparaît associé de façon préférentielle à certaines maladies, requiert souvent une approche thérapeutique différente. La forme du PG permet donc d'orienter la recherche de la maladie associée. Toutefois, deux formes de PG peuvent coexister chez un même patient et parfois une forme peut évoluer vers une autre. Cependant, une forme de PG a tendance à prédominer.

3.1.1. PG ulcéreux

Le PG ulcéreux ou forme classique est constitué par une grande ulcération très douloureuse, à croissance centrifuge, avec des bords sous-minés, violacés et un fond purulent. Il touche essentiellement des adultes de 25 à 55 ans [26]. La lésion initiale est constituée par des pustules inflammatoires ou des nodules qui donnent rapidement naissance à une nécrose. Le processus s'étend jusqu'au derme, provoquant la nécrose de l'épithélium sus-jacent [25]. Le

PG ulcéreux touche le plus souvent les membres inférieurs et le tronc, mais il peut intéresser n'importe quelle zone du revêtement cutané-muqueux. De rares cas ont été rapportés sur la vulve, le pénis, la tête, le cou, le thorax, les paupières, la sclère, la muqueuse buccale, la langue, le pharynx et le larynx. Le PG ulcéreux peut apparaître après une intervention chirurgicale, 25% des patients relatent une histoire d'événement précipitant [4]. Le PG péristomal se développe autour d'une stomie après résection intestinale, principalement pour une maladie de Crohn. Après la guérison, la lésion laisse une cicatrice atrophique, cribiforme, ayant un aspect caractéristique qui permet un diagnostic rétrospectif. La lésion est le plus souvent unique, mais il n'est pas rare d'observer plusieurs lésions [66].

L'aspect histologique n'est pas spécifique. Sur une lésion jeune, on observe un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire et intramural avec, en périphérie, des polynucléaires neutrophiles et une nécrose fibrinoïde. Sur les lésions plus âgées, la présence d'abcès et d'un épithélium sous-miné [25].

Dans 70% des cas, le PG ulcéreux est associé à une maladie systémique : dans plus de 30% des cas à une arthrite (arthrite rhumatoïde, arthrite séronégative), dans plus de 30% des cas à une maladie intestinale inflammatoire chronique (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn), dans 10% des cas à une gammapathie monoclonale (surtout de type IgA) et dans moins de 10% des cas à une tumeur maligne [25].

3.1.2. PG pustuleux

Initialement présenté comme une forme abortive du PG classique, le PG pustuleux a été décrit pour la première fois par O'Loughlin et Perry [60]. Ils ont démontré son association avec des maladies intestinales inflammatoires chroniques et ils ont présenté 2 cas de patients atteints d'une rectocolite ulcéreuse en phase active avec une éruption pustuleuse diffuse sans progression vers une ulcération. Le PG pustuleux est caractérisé par de multiples pustules stériles de 0,5 à 2 mm de diamètre, entourées d'un halo érythémateux, touchant le tronc et les faces d'extension de l'extrémité des membres. Les lésions ont souvent une disposition symétrique et elles sont associées à de la fièvre et des arthralgies [25]. Le PG pustuleux peut évoluer en PG ulcéreux ou coexister avec lui [26].

Histologiquement le PG pustuleux comporte un œdème sous-épithélial avec un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles dans le derme et une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la couche sous-cornée. L'aspect histologique varie en fonction du stade évolutif de la lésion [25].

Le PG pustuleux est associé à une maladie dans 70% des cas, le plus souvent une maladie intestinale inflammatoire chronique. Les phases d'éruption coïncident fréquemment avec les poussées d'activité de la maladie et les lésions peuvent régresser avec le contrôle de la maladie inflammatoire.

Pour certains auteurs, la pyostomatite végétante représenterait un PG pustuleux intéressant la cavité buccale [16]. Elle est caractérisée par de multiples pustules qui, après élimination de leur toit, donnent des érosions ressemblant à des « traces d'escargot » [25]. Cette affection est le plus souvent associée à une maladie inflammatoire intestinale chronique en phase aiguë.

3.1.3. PG bulleux

En 1972, Perry et Winkelmann ont décrit une nouvelle forme de PG chez 3 patients atteints d'une leucémie, caractérisée par des ulcérations superficielles douloureuses [63]. Le PG bulleux se traduit initialement par des bouquets de vésicules, contenant un liquide de couleur jaune paille, intéressant le dos des mains, les bras ou l'extrémité céphalique ; ces vésicules s'étendent rapidement pour former des bulles coalescentes, évoluant par vagues, avec un halo érythémateux et une nécrose centrale. La perte du toit de la bulle donne naissance à une érosion douloureuse [66].

Histologiquement on observe un œdème important dans le derme superficiel avec la présence de bulles sous-épithéliales et un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles dans le derme et, en fonction du stade de la lésion, une nécrose épithéliale [25]. Il existe un recouvrement clinique et histologique important entre le PG bulleux et le syndrome de Sweet. Pour certains auteurs, ces deux affections constituent des variantes d'une réaction cutanée qu'il vaudrait mieux classer sous le terme de dermatose neutrophilique [4].

Le PG bulleux est associé dans 70% des cas à une maladie, le plus souvent une hémopathie. Il a été rapporté chez des patients atteints de leucémie, de polyglobulie vraie, de myélodysplasie, de maladie intestinale inflammatoire chronique et chez des individus sains. Tout PG, en particulier s'il s'agit d'un PG bulleux, doit faire suspecter une hémopathie maligne quel que soit l'âge du patient [26]. L'association fréquente entre le PG bulleux et le syndrome de Sweet lors de troubles myéloprolifératifs suggèrent un mécanisme pathogénique commun. Le développement d'un PG bulleux chez les patients atteints d'une leucémie ou d'une polyglobulie vraie est considéré comme un signe pronostique péjoratif.

3.1.4. PG végétant

Wilson-Jones et Winkelmann ont décrit le PG végétant, caractérisé par une ulcération superficielle, le plus souvent unique, chronique, constituant une plaque érythémateuse [91]. L'ulcération est plus superficielle, les bords sont moins violacés et non sous-minés, et la base habituellement non purulente. C'est une variante chronique, non douloureuse et non agressive de PG. Elle atteint en général les adultes et touche en premier le tronc, mais des cas ont été rapportés sur la face, les membres et le scrotum [4].

Histologiquement, il est caractérisé par une hyperplasie pseudo-épithéliomateuse, la présence de nombreux histiocytes dans l'infiltrat constitué principalement de polynucléaires neutrophiles, une éosinophilie tissulaire et la formation de granulomes intra et sous-épithéliaux. En raison de cet aspect, il est parfois appelé pyoderma superficiel granulomateux [25].

Il est le plus souvent idiopathique ; on retrouve une maladie associée dans moins de 20% des cas. Les lésions répondent assez bien au traitement de première intention et le pronostic est généralement bon.

3.2. Classification du PG en 3 types

Callen et al. [17] et quelques auteurs [7] ont proposé une classification différente de celle exposée précédemment. Elle comporte 3 formes cliniques majeures de PG : le PG classique, le PG atypique et le PG péristomal.

3.2.1. PG classique

C'est le plus fréquent. Il comporte des ulcérations qui touchent préférentiellement les membres inférieurs. Les maladies les plus fréquemment associées sont les maladies intestinales inflammatoires chroniques et l'arthrite rhumatoïde.

3.2.2. PG atypique

Il se traduit par des érosions ; ces ulcérations superficielles possèdent un bord bleuté, bulleux. Il touche essentiellement les membres supérieurs, la tête et le cou. Les maladies les plus fréquemment associées sont la leucémie myéloïde, les syndromes myélodysplasiques, les anémies réfractaires et les protéinémies à IgA.

3.2.3. PG péristomal

Les ulcérations se développent autour des stomies et elles ressemblent à celles du PG classique. Il représente environ 15% des cas de PG [11]. Le PG péristomal survient le plus souvent chez les patients ayant une maladie intestinale inflammatoire chronique.

Au total, environ 50% des patients avec un PG ont une maladie systémique sous-jacente. Le phénomène de pathergie (développement de lésions cutanées sur le site des traumatismes) est commun aux 3 types de PG.

4. Histopathologie

L'histopathologie du PG n'est pas spécifique et varie en fonction du stade, du type de lésion et du site de la biopsie.

Dans toutes les formes de PG, la biopsie cutanée montre une zone centrale nécrosée, avec un infiltrat inflammatoire à polynucléaires neutrophiles et une réaction vasculaire périphérique « Sweet-like », c'est-à-dire constituée par un infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire et intramural avec en périphérie un infiltrat composé de polynucléaires neutrophiles; on peut observer une leucocytoclasie dans 40% des cas [93]. En général, il n'y a pas de nécrose fibrinoïde associée [26]. Dans les lésions récentes ou dans l'aréole érythémateuse de l'ulcération, l'infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire est plus modéré et il est associé à une turgescence des cellules endothéliales. Le centre de l'ulcération montre un infiltrat cellulaire composé en majorité de polynucléaires neutrophiles, souvent avec présence d'abcès. Dans certains cas, sur le bord de la base de la lésion, il y a une atteinte vasculaire avec dépôts de fibrine sur les parois, thromboses et extravasion de globules rouges, mais le processus pathogénique initial n'est probablement pas une vasculite neutrophilique ; il s'agirait plutôt d'une lésion vasculaire secondaire à une intense réaction inflammatoire [4]. L'immunofluorescence n'apporte aucun élément pour la compréhension de la pathogénèse du PG [4].

Dans le PG pustuleux, il y a une accumulation de polynucléaires neutrophiles dans la couche sous-cornée, un œdème sous-épidermique et un infiltrat à polynucléaires neutrophiles périfolliculaire ainsi qu'un dense infiltrat à polynucléaires neutrophiles dans le derme [4].

Dans le PG bulleux, des vésicules ou des bulles se forment à différents niveaux entre la couche sous-cornée et le derme superficiel, associées à un dense infiltrat de polynucléaires neutrophiles dans le derme et à la formation de microabcès [4].

Dans le PG végétant, l'aspect histopathologique est particulier : on observe une réaction de type granulome palissadique, des abcès à polynucléaires neutrophiles et la présence de trajets fistuleux, faisant suspecter une infection [4].

Dans les PG associés à une maladie de Crohn, on peut retrouver des granulomes épithélio-giganto-cellulaires sans nécrose caséuse. Ils siègent au sein de la zone la plus dense de l'infiltrat à polynucléaires neutrophiles et sont associés à une nécrose concomitante des fibres de collagène (dermolyse neutrophile); dans les lésions cutanées, certains auteurs ont décrit des réactions tissulaires comparables à celles du granulome annulaire, manifestation souvent associée à une maladie de Crohn dite "métastatique" [26].

En résumé, une ulcération, associée à une bordure épithéliale sous-minée et à un dense infiltrat inflammatoire composé de polynucléaires neutrophiles sans signe d'infection ou de vasculite leucocytoclasique, doit faire suspecter un PG.

5. Etiopathogénie

L'étiologie du PG reste inconnue. Brunsting considérait le PG comme un processus infectieux. En réalité, les lésions initiales sont stériles mais, à terme, les ulcérations sont le plus souvent surinfectées par des staphylocoques ou des streptocoques. Le traitement de l'infection favorise la guérison de l'ulcération, mais la surinfection n'est pas impliquée dans la pathogénie du PG. Elle peut, par contre, favoriser l'extension de la destruction tissulaire, l'apparition d'une cellulite ou d'une septicémie.

L'association du PG avec des maladies ayant une base immunologique comme les maladies intestinales inflammatoires chroniques, les paraprotéïnémies, l'arthrite rhumatoïde, et la réponse favorable du PG aux traitements immunomodulateurs, suggèrent une étiologie d'origine immunitaire. Bien que plusieurs anomalies immunitaires aient été décrites chez les patients atteints d'un PG, ces observations doivent être interprétées avec prudence, en raison du faible nombre de cas étudiés. La pathogénèse et les éléments initiateurs diffèrent très vraisemblablement en fonction de la maladie associée, mais le processus aboutit toujours à un infiltrat constitué de polynucléaires neutrophiles et à une destruction tissulaire. Il n'y a pas de dysfonctionnement immunitaire commun à tous les patients ou à la plupart d'entre eux.

Le phénomène de pathergie suggère une réponse inflammatoire altérée, exagérée et incontrôlée, déclenchée par des stimuli non spécifiques [71]. Les anomalies immunologiques décrites comprennent des anomalies de l'immunité cellulaire, de l'immunité humorale et du complément, la présence de dépôts de complexes immuns et l'existence de facteurs circulants influençant la fonction lymphocytaire [9]. Une hypersensibilité retardée altérée a été retrouvée chez plusieurs patients. De nombreuses anomalies de la régulation de la fonction immunitaire ont été rapportées :

- dysfonctionnement des polynucléaires neutrophiles et surexpression de l'IL-8 et de l'IL-16 qui seraient responsables d'une hyper-réaction lors des processus inflammatoires, néoplasiques ou traumatiques;
- altérations du chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles et des mastocytes;
- altérations de la phagocytose;
- déficit de l'adhésion des glycoprotéines sur les polynucléaires;
- association à une gammapathie monoclonale bénigne, surtout de type Ig A, qui diminue le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles in vitro.

Les polynucléaires sortent des vaisseaux par un processus où se succèdent attraction, roulement, adhésion à l'endothélium, traversée de la paroi vasculaire. Ces différents stades correspondent à une séquence d'interactions entre différentes molécules. Par exemple, l'expression trop précoce ou trop élevée de l'intégrine $\alpha 4$ augmente la migration extracellulaire des polynucléaires. Ceci peut se produire sous l'influence de cytokines comme les facteurs de croissance des granulocytes, l'IL-8 ou le TNF α . Plusieurs travaux ont suggéré que des modalités particulières d'expression des molécules d'adhésion pourraient être impliquées dans la pathogénie des dermatoses neutrophiliques. Des anomalies dans l'oscillation métabolique des intégrines comme CD11c/CD18 ont été mises en évidence dans les polynucléaires neutrophiles d'une patiente atteinte de PG [77].

L'étude des dépôts de complexes immuns aboutit à des résultats contradictoires. Dantzig n'a pas trouvé de dépôts d'IgG, d'IgA, d'IgM, d'IgE ou de C3 dans 2 cas de PG [30], alors que Su et al. ont trouvé des dépôts de C3 et d'IgM dans le derme papillaire et réticulaire, ce qui leur fait suspecter que la vasculite lymphocytaire jouerait un rôle dans la propagation de la lésion [80]. Toutefois, il est possible que ces dépôts ne constituent qu'un épiphénomène du processus inflammatoire.

L'amélioration rapide du PG sous ciclosporine suggère que les lymphocytes T sont impliqués dans la pathogénèse du PG car l'inhibition de leur activation constitue le principal mécanisme d'action de la ciclosporine, entraînant une importante réduction de production de l'IL-2. La cible de la ciclosporine est considérée comme étant le « nuclear factor of activated T cell » (NF-AT). Ce facteur de transcription sensible à la ciclosporine est exprimé dans les lymphocytes T, B et NK, les mastocytes, les monocytes et les macrophages mais il n'est pas présent dans les polynucléaires neutrophiles [9]. Par ailleurs, la ciclosporine peut aussi inhiber la phagocytose des monocytes et des polynucléaires neutrophiles, et la production de superoxydants par les polynucléaires neutrophiles.

Certains considèrent que le polynucléaire neutrophile est « une cellule obéissante », commandée par les autres cellules du système immunitaire ; les lymphocytes T seraient responsables de l'activation des polynucléaires neutrophiles [88].

Le G-CSF pourrait également jouer un rôle car plusieurs cas de PG sont survenus chez des patients recevant du G-CSF. Ce rôle avait déjà été évoqué avec l'apparition d'un syndrome de Sweet spontané après augmentation de G-CSF sérique [88].

Enfin, un antigène-cible non identifié pourrait être présent dans la peau des patients atteints de PG. Das et al. ont mis en évidence un antigène-cible dans la rectocolite ulcéreuse retrouvé à la fois dans le côlon, la peau et l'épithélium des voies biliaires, ce qui leur a fait suspecter un lien entre la pathogénèse de la rectocolite ulcéreuse, du PG et de la cholangite sclérosante [31].

6. Démarche diagnostique

Le diagnostic est essentiellement clinique, car il n'y a pas de marqueur spécifique, sérologique ou histologique, pour le PG. L'aspect histopathologique est non spécifique et varie en fonction du type de PG, du stade évolutif et de la localisation. C'est surtout un diagnostic d'exclusion.

L'anamnèse est essentielle pour mettre en évidence une éventuelle maladie sous-jacente. Il faut rechercher les symptômes d'une arthrite, d'une maladie intestinale inflammatoire chronique ou d'un processus malin. L'histoire de la maladie est essentielle (douleur, aspect et progression de la lésion précédant l'ulcération, notion de traumatisme) ainsi qu'un examen précis des lésions (nombre, taille, localisation, marges, profondeur).

Bien qu'elle puisse provoquer une exacerbation de la lésion, une biopsie doit être réalisée systématiquement pour un examen histologique de routine, des colorations spéciales et une mise en culture. Elle n'a pas de valeur diagnostique, mais elle est essentielle pour exclure d'autres affections. Les examens complémentaires comportent un hémogramme, un bilan biologique, un bilan hépatique, une électrophorèse des protéines sériques et urinaires et une analyse urinaire. Ce bilan initial peut être complété par le dosage des anticorps anti-nucléaires, des ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibodies), des facteurs rhumatismaux et des anticorps anti-phospholipides. Il faut également réaliser une exploration gastro-intestinale pour rechercher une maladie inflammatoire intestinale chronique et une radiographie pulmonaire pour exclure une infection ou une maladie vasculaire systémique ayant une implication pulmonaire (Tab. 2).

Histoire complète de la maladie - douleur, progression rapide de l'ulcère et type de lésion précédant l'ulcération, traumatisme - rechercher les symptômes d'une éventuelle maladie associée - anamnèse médicamenteuse
Examen physique - aspect spécifique des ulcérations - description des lésions : localisation, type, taille, limites, profondeur - examen général
Biopsie cutanée (avec culture) pour éliminer les affections ressemblant à un PG
Examens de laboratoire pour identifier une maladie associée et éliminer les affections qui ressemblent au PG - formule sanguine, vitesse de sédimentation - chimie sanguine (examens pour évaluer les fonctions hépatique et rénale) - électrophorèse des protéines - recherche d'auto-anticorps (anticorps anti-phospholipides, ANCA...)
Examens en fonction du type de PG et de la maladie probablement associée - radiographie pulmonaire - études des fonctions veineuse et artérielle - endoscopie, ponction lombaire - CT-scan si des abcès profonds sont suspectés

Tab. 2 – Eléments diagnostiques selon Conrad et al. [25].

7. Diagnostic différentiel

Plusieurs affections peuvent être confondues avec un PG (Tab. 3), entraînant un retard de diagnostic, un traitement inapproprié, voire une intervention chirurgicale non justifiée. La fréquence des erreurs diagnostiques initiales est d'environ 10% [89]. Le diagnostic différentiel dépend du stade, du type et du site de la lésion. Weening et al. ont identifié 6 groupes de maladies pouvant simuler un PG [89] :

1. Certaines vasculites comme la périartérite noueuse, les vasculites où l'on retrouve des ANCA, la cryoglobulinémie mixte, le syndrome des anticorps antiphospholipides et la maladie de Behçet.
2. Certains troubles vasculaires occlusifs et quelques affections veineuses comme la vascularite livédoïde, le syndrome des anticorps antiphospholipides, la mutation du facteur V de Leiden, le polymorphisme de la méthylène tétrahydrofolate réductase et la calciphylaxie.
3. Certains processus malins comme le carcinome épidermoïde, le lymphome cutané, la leukemia cutis et les cancers métastatiques.
4. Certaines maladies inflammatoires comme la maladie de Crohn avec lésions cutanées et certaines maladies bulleuses auto-immunes.
5. Certaines infections comme les cellulites, les ulcérations herpétiques, l'ulcère de Buruli, les infections à mycobactéries atypiques, la syphilis secondaire, la tuberculose cutanée, la leishmaniose, la sporotrichose, les mycoses profondes et l'ecthyma gangrenosum.
6. Des traumatismes tissulaires exogènes dus à une pathomimie ou à des morsures d'insectes ou d'araignées.

Pour tous les PG	réaction médicamenteuse halogénides (iode et brome) dermatose factice néoplasmes cutanés
PG ulcéreux (phase d'état)	vasculites systémiques - granulomatose de Wegener - cryoglobulinémie mixte - périartérite noueuse - syndrome des anticorps anti-phospholipides - vasculopathie livédoïde infections - sporotrichose - amibiase - ulcération syphilitique - ecthyma gangrenosum - autres morsures d'insectes et d'araignées (arachnidisme nécrosant) néoplasmes ulcérations ischémiques
lésions initiales	maladie de Behçet panniculite processus malins : - lymphome primaire à cellules T - autres néoplasmes cutanés
PG pustuleux	vasculite pustuleuse nombreuses infections dont la septicémie à gonocoques folliculites : - herpétique - autres éruption médicamenteuse pustuleuse
PG bulleux	syndrome de Sweet morsures d'insectes et d'araignées (arachnidisme nécrosant) cellulite aiguë diverses dermatoses bulleuses
PG végétant	infections : - mycobactéries atypiques - sporotrichose néoplasmes cutanés

Tab. 3 – Résumé des différents diagnostics différentiels d'après Conrad et al. [25].

8. Traitement

Quand le doute persiste, il faut exclure formellement certains diagnostics avant d'entreprendre un traitement ; en particulier il faut éliminer une infection avant de commencer un traitement immunosuppresseur ou une corticothérapie. Il faut aussi investiguer une éventuelle maladie sous-jacente, car son traitement peut favoriser l'évolution du PG. Par exemple, dans l'association PG pustuleux – maladie intestinale inflammatoire chronique ou PG bulleux – hémopathie maligne, les affections associées présentent le plus souvent une évolution parallèle [25].

Il n'y a pas de traitement constamment efficace et bien codifié ; celui-ci doit être adapté à chaque patient en fonction de la gravité du PG, de l'éventuelle maladie systémique associée et de la toxicité des molécules utilisées.

8.1. Traitements locaux

Le traitement topique joue un rôle important lorsque l'ulcération est formée. Elle doit rester humide et propre, ce qui permet de réduire la symptomatologie et d'accélérer la réépithélialisation. Les pansements adhésifs ou caustiques, ou un débridement agressif doivent être bannis. Un débridement doux peut être effectué avec des compresses mouillées (sérum physiologique, solution de Burrow, nitrate d'argent à 0,5%, permanganate de potassium 1 : 32000). Les débridements chirurgicaux ou les greffes de peau sont déconseillés en raison du risque de pathergie. Toute intervention chirurgicale est réalisée sous traitement immunosuppresseur et seulement chez les patients ayant un PG stable ou en rémission. Ces interventions deviennent nécessaires face à une nécrose extensive ou à un risque d'atteinte de tissus vitaux, comme les tendons ou les ligaments. L'utilisation de greffe de peau reconstruite (Graftskin®) donne de bons résultats et elle évite en plus le risque de pathergie sur le site donneur [24]. Les traitements locaux peuvent être suffisants pour contrôler un PG récent ou peu agressif. Dans les formes plus sévères, le traitement local, associé au traitement systémique, conserve son importance car il agit sur la symptomatologie.

Un traitement immunosuppresseur est généralement suffisant pour contrôler le processus inflammatoire et obtenir la guérison, sans traitement antibiotique, même si la culture révèle une surinfection bactérienne [24]. Plusieurs traitements locaux ont été proposés, mais leur efficacité n'a jamais été confirmée par des études cliniques contrôlées.

8.1.1. Corticothérapie intra-lésionnelle

Elle peut stopper la progression et entraîner la guérison des lésions localisées ou débutantes. Elle peut également être associée à un traitement systémique. Le plus souvent, on utilise du diacétate de triamcinolone (5 mg/ml 2x/sem) injecté sur les bords de l'ulcération [38] ou de l'acétonide de triamcinolone. Il faut prendre garde de pas introduire des germes lors des injections et de ne pas interférer avec le processus de cicatrisation en effectuant des injections trop nombreuses.

8.1.2. Corticothérapie topique

Il y a peu de données sur son efficacité mais, à quelques exceptions près, elle est considérée comme inefficace.

8.1.3. Tacrolimus en pommade à 0,1% (Protopic®)

Ce macrolide immunosupresseur, isolé du *Streptomyces tsukubaensis*, a une grande biodisponibilité percutanée, une absorption systémique minimale et n'a pas de métabolite actif. Vidal et Alomar ont rapporté un cas de guérison d'un PG péristomal par monothérapie avec du tacrolimus topique [85].

8.1.4. Acide 5-aminosalicylique topique (5-ASA ou mésalazine)

Comme l'acide 5-aminosalicylique est efficace pour traiter l'inflammation et la destruction des tissus dans les maladies bulleuses auto-immunes, Sanders et Hulsmans ont appliqué de la crème à 5% sur les lésions de PG chez un patient ayant une maladie de Crohn : ils ont obtenu une guérison complète en 5 semaines [73].

Occasionnellement, d'autres molécules ont permis d'obtenir des résultats favorables : la ciclosporine intra-lésionnelle, le pimecrolimus, le cromoglyate de sodium topique, la moutarde nitrogène topique, la nicotine.

8.2. Traitements systémiques

8.2.1 Traitements systémiques de première intention

8.2.1.1. Corticostéroïdes

Ils constituent, pour la plupart des auteurs, le traitement de choix des PG résistants aux traitements locaux ; le plus souvent, ils sont traités par une corticothérapie systémique seule ou en combinaison avec des traitements adjuvants.

La corticothérapie systémique est particulièrement efficace dans le traitement du PG aigu progressant rapidement, mais aucun essai clinique n'a été réalisé pour contrôler son efficacité. En général, on prescrit initialement de la prednisone à la dose de 1-2 mg/kg/j. La réponse est le plus souvent rapide (24 heures) avec un arrêt de la progression des lésions existantes et la prévention de nouvelles lésions. Lorsque le PG est contrôlé, les doses sont réduites progressivement; la dose d'entretien varie considérablement selon les auteurs. Une diminution trop rapide de la dose (> 10mg/sem) ou un arrêt prématuré du traitement peuvent engendrer un effet de rebond [24]. Un traitement d'entretien prolongé est souvent nécessaire pour prévenir la récurrence. Des traitements adjuvants, comme la sulfapyridine ou la dapsone, sont utilisés en plus ou à la place des corticostéroïdes systémiques pour minimiser leurs effets secondaires ou pour diminuer le risque de rebond à l'arrêt de la corticothérapie.

La méthylprednisolone en pulse a été prescrite pour les PG qui ne répondent pas à la corticothérapie per os; dans de nombreux cas, elle a permis d'obtenir une régression rapide des lésions. Le traitement consiste en 1g de méthylprednisolone en perfusion IV 1x/j pendant 3-5 jours. Ce traitement entraîne une diminution de la douleur, de l'érythème et de la purulence en 24-48 h [38]. Une corticothérapie per os est prescrite après le traitement en pulse.

L'indication de la corticothérapie en pulse doit être bien évaluée car elle comporte des complications parfois sévères, voire fatales : arythmie, réaction anaphylactique, anomalies électrolytiques, hypertension artérielle ou hyperglycémie. Ce traitement doit donc être réservé aux PG réfractaires ou aux PG sévères, et il doit être administré sous monitoring cardiaque.

8.2.1.2. Ciclosporine

La ciclosporine est un des immunosuppresseurs les plus efficaces pour le traitement du PG. Plusieurs études ont montré son efficacité seule ou en association avec les corticostéroïdes [37,49,74], notamment pour obtenir le contrôle rapide d'un PG agressif. Quelques auteurs ont même préconisé son utilisation comme traitement systémique de 1^{ère} intention, pour les patients ayant une intolérance aux corticostéroïdes, une affection psychiatrique ou une ostéoporose.

Pour les PG sévères et/ou réfractaires, la dose efficace est de l'ordre de 2 à 3 mg/kg/j. Chez la plupart des patients on obtient une rémission durable à court terme avec une faible dose (< 5 mg/kg/j); les effets indésirables (atteinte rénale transitoire, hypertrichose, troubles gastro-intestinales et hypertension) sont en général modérés.

La ciclosporine représente également un traitement efficace pour la rectocolite ulcéreuse ; elle constitue donc un traitement de choix quand le PG est associé à une maladie intestinale inflammatoire chronique [19].

8.2.1.3. Tacrolimus

Le tacrolimus est un antibiotique de la famille des macrolides ayant des propriétés immunosuppressives comparables à celles de la ciclosporine, mais il est 10 à 100 fois plus puissant à doses équivalentes. La posologie recommandée est de 0,1-3 mg/kg/j [34]. Dans le même centre de soins, 9 patients ont été traités avec 0.15 mg/kg 2x/j et les auteurs ont obtenu des résultats encourageants [1,2,3]. Le tacrolimus apparaît également efficace pour le traitement de la maladie intestinale inflammatoire chronique associée. Les effets indésirables (néphrotoxicité, neurotoxicité, diabète, infections, augmentation du risque de malignité) sont mineurs dans les traitements à court terme.

8.2.2 Traitements systémiques de 2^{ème} intention ou traitements adjuvants

Plusieurs médicaments peuvent être prescrits en combinaison avec les corticostéroïdes par voie systémique pour obtenir un contrôle rapide du PG et pour le maintenir en rémission lors de la diminution des doses des corticostéroïdes.

Les traitements adjuvants peuvent aussi être prescrits seuls pour un PG localisé ou non agressif. Les produits les plus communément prescrits sont des immunosuppresseurs, des agents antimicrobiens ayant des propriétés anti-inflammatoires et des immunomodulateurs. On n'a pas identifié de produits ou d'association de produits ayant une efficacité supérieure dans le traitement du PG. Il faut souvent effectuer plusieurs tentatives avant de trouver le traitement le plus efficace.

8.2.2.1 Autres traitements immunosuppresseurs ou immunomodulateurs

D'autres traitements immunosuppresseurs sont fréquemment prescrits en association ou comme traitement alternatif, pour diminuer les effets indésirables de la corticothérapie ou lorsqu'elle se révèle inefficace. Leur mode d'action n'est pas parfaitement élucidé, mais il semble qu'ils corrigent ou altèrent les anomalies immunologiques responsables du PG. En raison du risque d'effets indésirables sévères comme la myélosuppression; ces médicaments sont réservés aux formes sévères ou réfractaires.

- Azathioprine et mercaptopurine

L'azathioprine, un analogue de la purine, représente l'agent immunosuppresseur le plus utilisé pour traiter le PG. Le traitement commence habituellement avec des doses de 1-2 mg/kg/j (maximum 3 mg/kg/j) [38] ; si le traitement est efficace, une réponse est observée après 6-8 semaines. C'est un immunosuppresseur moins puissant que le cyclophosphamide, le chlorambucil ou la ciclosporine. Dans le traitement du PG, les résultats sont variables. L'azathioprine agit lentement : cette longue période de latence pourrait expliquer certains échecs rapportés. On observe souvent des récurrences après diminution ou arrêt de traitement; une prise en charge à long terme est souvent nécessaire.

La mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine, a été utilisée, seule ou en combinaison avec les corticostéroïdes, mais les effets indésirables sont plus fréquents qu'avec l'azathioprine.

- Mycophénolate mofétil (MMF)

C'est un des derniers immunosuppresseurs utilisés pour le traitement du PG. L'efficacité du mycophénolate mofétil en combinaison avec les corticostéroïdes et/ou la ciclosporine a été bien documentée dans plusieurs cas et dans un cas en monothérapie [29]. La posologie habituelle est la suivante : 1g x 2/j. Dans les effets indésirables, on retrouve un risque de tumeurs malignes, un risque d'infections opportunistes, des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, anorexie, douleurs abdominales, selles molles, douleurs anales), des effets hématologiques réversibles dose-dépendants (anémie, leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie), des symptômes génito-urinaires (miction impérieuse, dysurie, pyurie stérile) et des effets neuropsychiatriques (faiblesse, maux de tête, anxiété, dépression).

- Méthotrexate

Le méthotrexate est efficace dans le traitement du PG en association avec les corticostéroïdes. La posologie habituelle est comprise entre 10 et 30mg/sem [17]. Teitel a rapporté le cas d'un PG réfractaire à de multiples traitements qui a rapidement régressé lorsqu'on a ajouté 15 mg/sem de méthotrexate aux 60 mg/j de prednisone déjà prescrits ; la guérison complète a été obtenue en 2 mois [81]. Le méthotrexate interviendrait dans l'inhibition de la migration des polynucléaires neutrophiles et du chimiotactisme d'où son efficacité dans le traitement du PG.

- Agents alkylants

Trois agents alkylants (le cyclophosphamide, le melphalan, le chlorambucil), utilisés dans quelques cas, apparaissent efficaces. Ces médicaments ont la capacité de bloquer la réplication de l'ADN en formant des liaisons covalentes avec différentes substances nucléophiles. Ils sont aussi toxiques pour les cellules hématologiques et conduisent à une myélosuppression. A long terme, ils prédisposent aux néoplasies et favorisent la dissémination des cellules malignes.

Le cyclophosphamide, considéré comme un des plus puissants agents cytotoxiques et immunosuppresseurs, s'est montré efficace dans plusieurs cas de PG. La posologie recommandée varie entre 50 et 200 mg/j per os ou en pulse entre 500 et 1000 mg/m² IV sur 1h [38].

Quelques cas traités par pulses auraient présenté moins de récurrences à l'arrêt ou à la réduction du traitement. Le cyclophosphamide est également efficace comme agent adjuvant. Dans un cas, 20 mg/kg de cyclophosphamide en pulse 1x/mois associé à 2 mg/kg/j de ciclosporine et 0,6 mg/kg/j de prednisone ont permis d'obtenir la guérison complète en 3 mois d'un PG de la jambe [70]. Les effets indésirables sévères les plus fréquents sont une myélosuppression (le pic de leucopénie apparaît après 10-14 j de traitement) et une cystite hémorragique. Le risque de développement d'une tumeur maligne (tumeur vésicale, hémopathies, carcinomes épidermoïdes) apparaît plus élevé qu'avec l'azathioprine. Il existe d'autres effets indésirables : susceptibilité accrue aux infections, stérilité, troubles digestifs, lésions aphtoïdes, alopecie, et plus rarement hépatotoxicité, cardiotoxicité et fibrose pulmonaire.

Le chlorambucil est moins toxique mais il agit plus lentement que le cyclophosphamide. Il montre de bons résultats dans le PG à des doses de 2-4 mg/j [34].

8.2.2.2. Sulfones et autres antimicrobiens

Bien que le PG ne soit pas de nature infectieuse, certains antimicrobiens se sont révélés efficaces dans le traitement de PG. Ils altèrent la fonction des polynucléaires neutrophiles et possèdent un effet anti-inflammatoire.

- Sulfones

La sulfone la plus prescrite est la dapsone; elle a des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires. La posologie pour le PG est comprise entre 100 et 400 mg/j. Elle est souvent prescrite en combinaison avec des corticostéroïdes, mais la dapsone peut être efficace en monothérapie dans le PG peu agressif [38] ou dans le PG périostomal [44]. La dapsone associée à des pulses de méthylprednisolone a permis d'obtenir une guérison totale dans plusieurs cas de PG peu agressif [38].

Les sulfones et les sulfonamides comportent des effets indésirables, le plus souvent peu sévères, mais quelques uns peuvent être potentiellement mortels. Les principaux effets indésirables sont l'hémolyse, la méthémoglobinémie, la leucopénie et rarement l'agranulocytose. L'hémolyse est particulièrement sévère chez les patients ayant un déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase, d'où la nécessité de faire un bilan avant d'entreprendre le traitement. La sulfapyridine peut précipiter dans les reins, entraînant une crystallurie ou une hématurie.

Les mécanismes d'action des sulfones et des sulfonamides pour contrôler le PG ne sont pas totalement élucidés mais ils semblent liés à leur effet antibactérien. Les effets démontrés sont l'inhibition du chimiotactisme et du système cytotoxique myéloperoxydase-H₂O₂-halide des polynucléaires neutrophiles, et la réduction des radicaux libres (H₂O₂, OH, O₂.) [24].

- Clofazimine

La clofazimine, colorant de la famille des riminophinophénazines est utilisé principalement dans le traitement de la lèpre et d'autres infections à mycobactéries. Son efficacité dans le traitement de PG a été rapportée par Michaëlsson et al. en 1976 [55]. Les auteurs ont traité 8 patients avec des doses variant entre 300 et 400 mg/j et ont observé une réponse favorable chez tous les patients. La guérison complète a été obtenue en 4 mois chez 7 des patients.

La colfazimine a une action anti-inflammatoire, elle augmente la phagocytose des polynucléaires neutrophiles et la fonction des macrophages, mais on ne sait pas si ces actions

sont responsables des effets bénéfiques observés dans le PG. Les effets indésirables sont en général modérés (pigmentation rouge brun réversible de la peau, de la sueur, des urines et des larmes, sécheresse de la peau, prurit, intolérance digestive). Avec les fortes doses, il peut y avoir formation de cristaux dans l'intestin, la rate et les ganglions lymphatiques. Ceci a conduit à un infarctus splénique chez un patient traité avec la clofazimine pendant 11 mois [54].

- Minocycline

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

- Colchicine

La colchicine possède des propriétés antimitotiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Son efficacité est remarquable dans plusieurs maladies inflammatoires intéressant la peau : syndrome de Sweet, maladie de Behçet, vasculite leucocytoclasique, pustulose sous-cornée, pustulose palmo-plantaire, pemphigus à IgA. L'efficacité de la colchicine dans le traitement du PG est peu documentée [47]. On utilise la posologie habituelle de 1 à 2 mg/j. Les troubles gastro-intestinaux constituent un effet indésirable quasi constant à la dose de 2 mg/j (diarrhées, nausées, vomissements, douleurs abdominales).

8.2.2.3. Autres traitements

- Immunoglobulines intraveineuses (Ig IV)

Les Ig IV sont de plus en plus utilisées pour le traitement des maladies inflammatoires ou auto-immunes. Elles constituent, en raison de leur sécurité relative, une option de traitement pour les patients ne pouvant pas tolérer les effets indésirables d'une immunosuppression. Dans plusieurs cas, on a pu obtenir une amélioration significative [27]. Les effets indésirables sont nombreux : maux de tête, refroidissement, fièvre, myalgies, nausées, tachycardie, fluctuation de la tension artérielle, méningite aseptique, réaction anaphylactoïde chez les patients ayant un déficit en IgA, insuffisance rénale aiguë, hémolyse chez les patients ayant des auto-anticorps anti-ABO et Rh, accidents thromboemboliques chez les patients ayant une augmentation de la viscosité du sang

Les Ig IV constituent un traitement adjuvant pour les cas sévères et/ou réfractaires ou chez les patients présentant une contre-indication au traitement immunosuppresseur. Le risque cumulé d'infection et de récurrence d'un cancer avec les autres traitements peuvent justifier l'utilisation des Ig IV comme traitement adjuvant. La posologie est de l'ordre de 2 g/kg, réparti en 3 doses administrées sur 3 jours [27].

- Thalidomide

La thalidomide a été utilisée avec succès dans la lèpre, la maladie de Behçet, les aphtoses sévères, le lupus érythémateux chronique, le myélome multiple. La thalidomide possède des effets anti-inflammatoires, immunomodulateurs et anti-angiogéniques [62]. Munro et Cox ont rapporté une régression importante des lésions cutanées 48 heures après l'introduction de la thalidomide (400 mg/j) dans le traitement d'un patient ayant simultanément une maladie de

Behçet et un PG réfractaire à la prednisolone et la dapsone [56]. Venencie et Saurat ont rapporté un cas de PG réfractaire à tout traitement chez une fille de 3 ans qui a été nettement améliorée avec 150 mg de thalidomide /j [84]. La posologie pour le traitement du PG réfractaire varie entre 100 et 400 mg/j. Les principaux effets indésirables sont maintenant bien connus : effets tératogènes, neuropathies périphériques et sédation.

- INF α

L'INF α a été prescrit pour le traitement d'une hépatite C chez un patient présentant par ailleurs une cryoglobulinémie et un PG. Le traitement qui consistait en 1,5 mio d'unités sous-cutanées x3 pendant la 1^{ère} semaine, puis 3 mio x3/sem pendant 5 semaines, a entraîné la guérison presque complète du PG [78].

- Anti-TNF α

L'infliximab est un anticorps chimérique monoclonal, dirigé contre le TNF- α , utilisé dans le traitement de la maladie de Crohn et de la polyarthrite rhumatoïde. La plus récente avancée dans le traitement du PG a été l'administration de l'infliximab aux patients atteints de PG et qui avaient une maladie de Crohn concomitante. On a observé une diminution rapide des douleurs, de l'érythème, de la tuméfaction purulente et de l'étendue de l'ulcération après la première administration (5 mg/kg). La guérison a été obtenue en 1 à 4 mois. Des administrations aux semaines 0, 2, 6 sont requises pour arriver à un contrôle rapide et des intervalles de 6-8 sem pour le traitement d'entretien [38]. Les effets indésirables comportent des réactions d'hypersensibilité immédiate (urticaire, hypotension, dyspnée), des réactions retardées (myalgies, rash, fièvre, polyarthrite) et un risque augmenté d'infection (en particulier, la réactivation d'une tuberculose). Il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de développement de tumeurs malignes.

L'etanercept est une protéine fusion, il est utilisé en injection sous-cutanée à la dose de 50 mg x2/sem.

L'adalimumab, premier anticorps monoclonal totalement humain dirigé contre le TNF α , s'est révélé efficace dans le traitement du PG. Il a été prescrit dans 2 cas. Dans le premier cas, la patiente a été traitée avec 80 mg/sem d'adalimumab en injection sous-cutanée pendant 2 sem, puis avec 40 mg/sem. Elle a répondu au traitement après 2 mois et a complètement guérie après 5,5 mois [42]. Dans le deuxième cas, la guérison a été obtenue en 5 mois avec 40 mg 2x/mois d'adalimumab associé à de la prednisone (20 mg/j x 4 sem) et à des injections intra-lésionnelles de triamcinolone [65].

Le rôle du TNF α dans la physiopathologie du PG est confirmé par l'efficacité des anti-TNF α dans le traitement du PG et plusieurs cas ont démontré l'efficacité de l'adalimumab après des échecs répétés avec d'autres traitements [65]. Contrairement à l'etanercept (protéine de fusion), les anticorps monoclonaux (infliximab et adalimumab) sont indiqués pour les maladies intestinales inflammatoires. Le traitement par l'adalimumab présente l'avantage d'être administré par voie sous-cutanée 1 injection/sem tandis que l'infliximab doit être administré par voie IV. L'adalimumab étant entièrement d'origine humaine, les patients ont peu de risque de développer des anticorps. Une étude a montré que l'adalimumab a été bien toléré chez 8 patients qui avaient dû arrêter le traitement par infliximab en raison de réactions allergiques ou d'intolérance [96].

8.2.3. Prise en charge du PG

Le traitement du PG reste difficile et la méconnaissance de son étiopathogénie n'a pas permis le développement d'un traitement spécifique efficace. En raison du peu d'études contrôlées et randomisées, le traitement reste empirique. Une étude a repris 350 cas publiés et a émis des recommandations pour le traitement du PG [69].

Pour les lésions localisées et non agressives, le traitement topique peut être suffisant (recommandations de grade B) [69]. Des injections intra-lésionnelles de triamcinolone ou l'application topique de médicaments à base de corticostéroïdes ou de tacrolimus constituent des mesures efficaces. Le traitement non agressif de la plaie avec des pansements est essentiel pour favoriser la guérison.

Pour les lésions étendues ou agressives, un traitement systémique est nécessaire. Un bref traitement avec des corticostéroïdes per os, de la dapsone ou de la minocycline est prescrit dans les PG peu étendus, réfractaires aux traitements topiques ou intra-lésionnels. Pour les PG étendus ou agressifs, les corticostéroïdes per os ou la ciclosporine (seuls ou associés) semblent être efficaces dans de nombreux cas et devraient être considérés comme traitement de première intention (recommandations de grade B) [69]. La corticothérapie en pulse (méthylprednisolone IV) peut être utilisée comme traitement alternatif pour favoriser les rémissions (recommandations de grade B) [69].

Les immunosuppresseurs, les immunomodulateurs ou les antimicrobiens ayant des propriétés anti-inflammatoires, comme la thalidomide, le mycophénolate mofétil, le tacrolimus, la dapsone, l'azathioprine et l'infliximab, donnent des résultats satisfaisants lorsqu'ils sont utilisés comme traitements adjuvants ou en monothérapie pour les PG résistants aux corticostéroïdes. L'infliximab est considéré comme traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints simultanément de PG et d'une maladie intestinale inflammatoire (recommandations de grade B) [69].

Des études cliniques contrôlées sont nécessaires pour déterminer précisément le traitement le plus efficace. Actuellement, le choix du traitement systémique se fait de manière individualisée ; en évaluant la sévérité de la maladie, la probabilité de réponse au traitement, les maladies systémiques sous-jacentes et la toxicité.

9. Pronostic

La plupart des patients n'ont qu'un seul épisode de PG qui régresse après un traitement de courte durée. Certains ne redéveloppent plus jamais un PG, tandis que d'autres présenteront de nouveaux épisodes. D'autres patients présentent un PG chronique ou qui récidive fréquemment, nécessitant un traitement prolongé. Les récidives ont été évaluées à 70% chez les patients traités avec la prednisolone et à 66% chez ceux traités avec la ciclosporine [17].

Malgré les progrès thérapeutiques, le pronostic à long terme reste imprévisible [93]. Le PG est une maladie potentiellement léthale avec un taux de mortalité de 30%, toutes causes cumulées, dans certaines études [66]. Les indicateurs de mauvais pronostic sont le sexe masculin, l'âge avancé, le PG bulleux, surtout s'il est associé à une hémopathie maligne [25]. Il a été démontré que le type et la sévérité de la maladie associée à une grande importance dans le pronostic du PG [69].

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

La pathogénie du PG et les facteurs de risque individuels intervenant dans son développement restent mal élucidés. Des études contrôlées, prospectives et randomisées, sur le traitement du PG n'ont jamais été réalisées. Cette démarche nécessiterait une approche internationale en raison de la rareté de cette affection.

10. Présentation des 21 cas de PG buccal retrouvés dans la littérature

Les muqueuses sont généralement épargnées dans le PG mais des lésions intéressant la cavité buccale, le larynx, le pharynx, la vulve et le pénis, les yeux ont été rapportées occasionnellement [61]. Entre 1961 et 2010, 21 cas de PG buccal ont été rapportés dans la littérature (Tab. 4).

L'atteinte buccale du PG est donc rare et, dans la majorité des cas, elle est associée à des lésions cutanées. Seulement six cas, avec une atteinte exclusivement buccale, ont été rapportés. Le PG peut intéresser n'importe quelle zone de la cavité buccale : les cas rapportés touchaient la langue, le palais mou, le palais dur, le pilier antérieur de l'amygdale, la crête alvéolaire et les lèvres [8].

Dans 6 cas, le PG était associé à une maladie intestinale inflammatoire chronique, le plus souvent une rectocolite ulcéreuse, dans 7 cas à une hémopathie et, dans 6 cas, il était isolé. Les lésions muqueuses peuvent être uniques ou multiples, parfois disséminées à l'ensemble de la cavité buccale. Leur taille est variable : il s'agit soit de petites ulcérations de moins de 1 cm de diamètre, soit d'ulcérations plus larges de 1 à 5 cm de diamètre.

Initialement, elles forment une ou plusieurs plaques érythémato-pustuleuses, à croissance centrifuge et à évolution rapide. Puis elles s'ulcèrent et il apparaît une nécrose centrale avec des bords surélevés, irréguliers, entourés d'un halo érythémateux ou violacé avec un passage progressif à la muqueuse normale. Dans certains cas, le plus souvent associés à une hémopathie, les lésions initiales sont constituées de vésicules ou de bulles, à croissance rapide, qui donnent naissance à des ulcérations à fond nécrotique et hémorragique. Le PG est très douloureux et présente une évolution aiguë en relation avec l'altération de l'état général du patient [8].

Les ulcérations, de forme irrégulière et de couleur grisâtre, ont un bord surélevé [76]. Il n'y a pas d'infiltration de la muqueuse en périphérie. Parfois la base des lésions est friable et saigne facilement [8]. Les ulcérations peuvent être profondes ; dans un cas, l'ulcération a entraîné la perforation du pilier de l'amygdale [52]. La douleur, souvent intense, est associée à une gêne lors de l'alimentation, voire une dysphagie. Comme les lésions cutanées, les lésions muqueuses sont stériles, mais se surinfectent souvent secondairement. L'évolution spontanée des lésions buccales est relativement brève (4 à 8 semaines) [76] et laissent place à une perte de substance muqueuse avec réépithélialisation par seconde intention.

L'aspect histopathologique du PG buccal est également non spécifique : les ulcérations, recouvertes par un enduit fibrino-purulent, sont associées à un infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles dans le chorion, une hyalinisation péri-vasculaire et un dépôt de fibrine, avec ou sans signe de vasculite [76]. Un infiltrat inflammatoire aigu massif peut donner naissance à un abcès [43]. L'extension se fait en profondeur à travers le chorion et les muscles sous-jacents

mais aussi de façon centrifuge avec ulcération et nécrose de la partie centrale. Comme pour les lésions cutanées, l'aspect dépend du stade d'évolution et aussi du type de PG. Dans le cas rapporté par Huang-Joon Park, il y avait de nombreux polynucléaires éosinophiles dans le chorion et les muscles de la langue, aspect caractéristique du pyoderma superficiel granulomateux ou PG de forme végétante [61].

Dans le diagnostic différentiel du PG buccal, on doit évoquer un aphte géant, un carcinome épidermoïde, une sialométaplasie nécrosante, une pyostomatite végétante, les ulcérations d'origine infectieuse, les manifestations buccales de la maladie de Crohn ou de la rectocolite ulcéreuse, une pathomimie, un syndrome de Sweet, une maladie de Behçet, une maladie de Wegener... [43,45].

Dans la littérature, la pyostomatite végétante est souvent considérée, à tort, comme l'expression buccale du PG. En 1963, Mc Carthy et Shklar décrivent cette affection et proposent ce terme car les lésions buccales ressemblent aux lésions cutanées de la pyodermite végétante de Hallopeau qui est une forme de pemphigus végétant [in 6]. La pyostomatite végétante est une affection rare, souvent associée à une rectocolite ulcéreuse. Elle est constituée par des pustules et des érosions intéressant surtout la muqueuse labiale, jugale et gingivale, parfois accompagnées de plaques végétantes sur le tronc, le cuir chevelu et les extrémités des membres. Les poussées d'activité de la pyostomatite végétante coïncident souvent avec celles de la rectocolite ulcéreuse. Le patient est souvent fébrile avec une lymphadénopathie généralisée [97]. Histologiquement il y a un décollement suprabasal de l'épithélium, une hyperkératose, une acanthose, des abcès intra-épithéliaux, associés à un infiltrat inflammatoire dense composé de polynucléaires neutrophiles et éosinophiles dans le chorion [76].

Dans les maladies intestinales inflammatoires chroniques, on peut observer, hormis un PG, des lésions de la muqueuse buccale caractéristiques de ces affections. Dans la rectocolite ulcéreuse ce sont des lésions aphtoïdes, des ulcérations hémorragiques ou une pyostomatite végétante [76]. Dans la maladie de Crohn, il existe des manifestations buccales dans environ 10% des cas : lésions aphtoïdes, œdème diffus des lèvres, de la muqueuse buccale ou de la langue, ulcérations linéaires avec des berges hyperplasiques, nodules ou placards muqueux indurés; dans toutes ces lésions, on peut observer des granulomes épithélio-giganto-cellulaires sans nécrose caséuse [76]. Le PG qui partage certaines caractéristiques cliniques et histologiques avec les dermatoses neutrophiliques, est normalement bien différent des lésions buccales dues aux maladies intestinales inflammatoires chroniques. Toutefois, le diagnostic différentiel est quelquefois difficile.

Des ulcérations buccales et génitales sont souvent observées dans la maladie de Behçet. Les ulcérations buccales sont en général de petite taille, rondes avec une limite régulière, un fond jaunâtre, en cupule, entourées d'un halo érythémateux. L'aspect clinique des ulcérations buccales est différent en quelques points seulement entre ces deux maladies. La distinction entre le PG et la maladie de Behçet peut donc être difficile si un patient ne présente que des lésions buccales, sans les lésions cutanées caractéristiques de l'une ou de l'autre de ces affections [82]. Plusieurs articles évoquent la possibilité d'une confusion entre ces deux affections [5,22,82] ou la possibilité d'une association [56,58]. Par exemple, le cas d'un patient qui a été diagnostiqué pour une maladie de Behçet mais qui a ensuite développé des lésions cutanées typiques de PG [82].

Le traitement du PG buccal est le même que celui du PG cutané. Le traitement de choix reste la corticothérapie systémique, mais l'association à des immunosuppresseurs (azathioprine, ciclosporine, cyclophosphamide, tacrolimus) peut être nécessaire pour obtenir une rémission prolongée ou pour traiter les cas résistants à la corticothérapie [43].

Plusieurs bains de bouche ont été prescrits pour les lésions buccales avec plus ou moins d'efficacité (acide acétique à ¼%, rinçage au permanganate de potassium dilué, rinçage à la diphenhydramine (Benadryl®) ou au salicylate de choline (Bonjela®)) [46,97].

Dans les 21 cas de PG buccal retrouvés dans la littérature, deux cas ont été traités uniquement par des bains de bouche et des antibiotiques ou des antibactériens [50,94].

La corticothérapie per os s'est montrée efficace dans 9 cas avec des doses de prednisolone allant de 15 mg/j à 120 mg/j. Dans quatre cas, la corticothérapie a dû être poursuivie car, à chaque tentative d'arrêt, il y a eu une récurrence [40,45,52] et 4 cas ont conservé des lésions résiduelles mineures [14,28,45,52]. Deux cas ont été traités directement avec de la méthylprednisolone IV en pulse ou en IM avec de bons résultats [8,46].

Pour les cas résistants à la prednisolone (7 cas), la corticothérapie per os a été remplacée par de la ciclosporine 5 mg/kg/j [61] ou par des pulses de méthylprednisolone IV associés à du cyclophosphamide [76] ou par des pulses de méthylprednisolone IV associés de la dapsons [79]. Dans ces 3 cas, la guérison a été rapide et complète.

Dans un autre cas [14] résistant à de nombreux traitements y compris la prednisolone, la thalidomide a permis d'obtenir la guérison des lésions. La thalidomide ayant dû être arrêtée en raison de l'apparition de neuropathies périphériques, le PG a récidivé. L'association prednisolone (15 mg/j) et sulphaméthoxypyridazine (750 mg/j) a induit la rémission des lésions cutanées mais pas celle des lésions pharyngées.

Les deux derniers cas résistants aux traitements classiques ont été traités par des Ig IV [33] ou par de l'infliximab associé à une faible dose de prednisone [15].

Auteurs	Année	Localisations	Maladies associées	Traitement
Bylaite et Ruzicka [15]	2009	Muqueuse jugale / palais dur / palais mou Episodes de PG précédants : dos des mains, œsophage, malléole	Polyneuropathies	Prednisolone 80 mg/j + MMF 2g/j, antiseptiques topiques, bains de bouche à l'hexidine et tracolimus → absence de réponse après 1 mois de traitement Introduction de l'infliximab 5mg/kg → amélioration rapide après 3 administrations
Tsuboi [82]	2008	Muqueuse buccale/ vagin / vulve / périnée / intestin	Syndrome myélodysplasique	Prednisolone 15 mg/j x 1 sem puis 1 mg/j 4 mois sans récurrence
Drinda et al. [33]	2006	Pharynx / amygdale / jambe / fesses / pleurésie / abcès de la rate et du myocarde		Prednisolone en pulse puis prednisolone + MMF, méthotrexate, ciclosporine, sulfasalazine, cyclophosphamide → effets à court terme, plusieurs récurrences Ig IV 400 mg/kg x 5j → guérison des lésions pharyngées Infliximab 3 mg/kg → guérison en bonne voie Endocardite → décès
Isomura et al. [45]	2005	Pharynx / langue / commissure buccale / septum nasal / régions péri-anale, axillaire, poplitée, inguinale / paupière/ tronc / extrémités	Paraprotéinémie à IgA bénigne	Prednisolone (20 mg/j x 3 sem) Récurrence à l'arrêt → Prednisone 20 mg /j, puis dose d'entretien (7,5 mg/j) Ulcérations pharyngées et péri-anales toujours présentes

Hernandez-Martin et al. [43]	2003	Palais dur + palais mou/ amygdale	Anémie réfractaire sidéroblastique + gammapathie monoclonale à IgA	Corticostéroïdes (1,5 mg/kg/j)
Park et al. [61]	2003	Langue		Prednisolone 1-2 mg/kg/j + sulfasalazine 1-2 mg/kg/j sans effet, puis ciclosporine 2,5 mg/kg/j puis 5 mg/kg/j + triamcinolone intralésionnelle. Evolution favorable après 1 sem. Guérison avec cicatrice en 6 mois, pas de récurrence
Setterfield et al. [76]	2001	Oropharynx / langue / muqueuse jugale / commissure / palais mou / jambe	Paraprotéinémie à IgA	Prednisolone + colchicine puis thalidomide + prednisone + cyclophosphamide → pas d'évolution favorable Méthylprednisolone IV en pulse (1 g/j x 3j, x6/mois) et cyclophosphamide (500 mg/j x 1j) → guérison des ulcérations buccales Régression du PG de la jambe avec 5 mg/kg/j de ciclosporine et 15 mg/j de prednisolone
Goulden et al. [40]	1994	Lèvre	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	Prednisolone 80 mg/j → guérison rapide mais récurrence à la diminution de la dose qui a bien réagi à l'augmentation de la dose
Bertram-Callens et al. [8]	1991	Langue / palais dur / lèvres / gencives / cornée / pied / coude / scrotum	Maladie de Vaquez	Méthylprednisolone IM 80 mg x 2/j Guérison en 1 sem.
Dai et al. [28]	1990	Langue / gencives / coudes / fesses / périnée / jambes		Prednisolone 120 mg/j + morphine 5-10mg + bains de bouche au permanganate de sodium. A 3 mois, diminution de la dose à 5 mg. A 5 mois, bonne évolution mais encore quelques ulcérations résiduelles
Buckley et al. [14]	1990	Langue / palais mou / pharynx / mains / jambes		Prednisolone 60-80 mg/j x 4 ans. → contrôle du PG Guérison complète avec 100 mg/j de thalidomide, mais retrait après 4 ans, en raison de neuropathies périphériques → récurrence Prednisolone (15 mg/j) + sulphamethoxypyridazine (750 mg/j) : rémission des lésions cutanées mais épisodes d'ulcérations pharyngées sévères
Yeo et al. [94]	1988	Palais dur (2 ^{ème} épisode) / jambe (1 ^{er}) / cou (3 ^{ème}) / pénis (récurrence)	Thrombocythémie essentielle (polycythemia rubra vera)	Kaolin, pectine, lidocaïne, rinçage au Bénédryl® → guérison des lésions buccales en 2 sem. Prednisolone 100 mg/j + triamcinolone intralésionnelle

				pour les lésions cervicales → arrêt de la progression en 2j → pansement, homogreffe → prednisolone 5 mg/j
Kennedy et al. [46]	1987	Langue / oreille / nez + fosses nasales / larynx / poignet / pied	Maladie intestinale inflammatoire chronique, maladie dégénérative des articulations, cirrhose alcoolique, hépatite B	Céfazoline IV x 5j, méthylprednisolone IV en pulse 1 g/j x 5j puis prednisolone 30 mg/j Evolution inconnue (patiente perdue de vue)
Snyder et al. [79]	1986	Muqueuse buccale / région pré-auriculaire / dos / extrémités / jambes	Anticorps anti- nucléaires (1/80)	Prednisolone 80 mg/j → échec. Méthylprednisolone 50 mg IV 2x/j, dapsone 100 mg, triamcinolone intralésionnelle 1x/sem dans les grandes ulcérations : guérison en 6 sem, suivi pendant 4 ans
Yusuf et Ead [97]	1985	Langue / abdomen (7 ans auparavant) / poignet	Diverticulose, arthrite	ACTH 80 mg IM et prednisolone 100 mg/j. Après 1 sem, nette amélioration ; après 4 sem guérison complète de l'ulcération linguale, après 12 sem de celle du poignet. Doses dégressives puis arrêt après quelques mois
Basu et Asquith [6]	1979	Lésions buccales (siège non précisé)	Rectocolite ulcéreuse	
Callen et Taylor [18]	1978	Amygdale		
Lazarus et al. [50]	1972	Muqueuse buccale / vulve / paroi abdominale / zone pré-tibiale / malléole	Diverticulose colique	Oxacilline + bains de 0,5% de nitrate d'argent → rémission des lésions muqueuses Révision chirurgicale du côlon descendant, antibiotiques, débridement et greffe → rémission
Philpott et al. [64]	1966	Langue / bras / pieds / scrotum	Arthrite rhumatoïde, diabète	Prednisone 60mg/j Greffe de peau sur la lésion du bras → succès
Margoles et Wenger [52]	1961	Palais / crête alvéolaire / pénis / périnée / bras / jambe	Rectocolite ulcéreuse (colectomie totale et iléostomie partielle).	Prednisolone 10mg 3x/j → guérison lente Arrêt du traitement → récurrence Dose d'entretien de 5 mg 3x/j Un an après, les lésions buccales et cutanées sont guéries, persistance de la lésion du périnée qui continue à drainer du matériel purulent
Margoles et Wenger [52]	1961	Oropharynx	Rectocolite ulcéreuse (colectomie totale et iléostomie partielle)	Cortisone Arrêt du traitement → récurrence. A la dose de 300mg/j guérison avec cicatrice

Tab. 4 - Présentation synoptique des 21 cas de PG buccal retrouvés dans la littérature.

11. Présentation d'un nouveau cas de PG buccal

Un homme né le 3.08.1922 se présente, le 26.06.2004, à la consultation de la polyclinique de la Division de Stomatologie et Chirurgie orale (Prof. J. Samson) pour une tuméfaction endo-buccale, jugulaire droite, douloureuse, ovalaire à grand axe horizontal, mesurant 4 cm de longueur, 1 cm de largeur et au maximum 3 mm d'épaisseur, évoluant depuis 15 jours ; l'extrémité antérieure de la tuméfaction est en voie de nécrose (Fig. 1). Il semble se développer une ulcération sur la face pharyngée de la base de la langue. Dans le même temps, des lésions cutanées se sont développées sur les bras, aisselles, le thorax et le dos. Certaines se présentent sous la forme d'une papule inflammatoire, indolore, centrée par une pustule (Fig. 2). D'autres sont constituées par une papule de plus grande taille dont le centre est nécrosé (Fig. 3). Il s'agit probablement de lésions identiques, d'âge différent, ce que confirme le patient. Les secondes ont l'aspect caractéristique du PG ulcéreux : ulcération avec un fond purulent et des bords surélevés et sous-minés. Devant ce tableau clinique, le diagnostic de PG a été évoqué d'emblée et, en l'absence de signes d'infection, aucun prélèvement bactériologique n'a été effectué.

Nous réalisons une injection de Depo-Medrol® lidocaïne dans la lésion et organisons une consultation dans le service de dermatologie.

A l'anamnèse, on retrouve une hypertension artérielle, une insuffisance aortique, une insuffisance mitrale, un goitre euthyroïdien, une hernie hiatale avec oesophagite, et une lombalgie chronique. Le patient a déjà un rendez-vous fixé pour le lendemain chez un gastro-entérologue pour investiguer une perte de poids de 7 kg et des selles molles (3 à 6 selles/j) avec occasionnellement présence de sang, depuis 3 mois. Les biopsies effectuées lors de la coloscopie donnent le diagnostic de rectosigmoïdite chronique en poussée aiguë de type rectocolite ulcéreuse. Le patient se voit prescrire de la Ciproxine® et des lavements de Salofalk®.

Quelques jours plus tard, une biopsie est effectuée dans la région jugulaire et confirme le diagnostic de PG (Fig. 4 et 5).

Le service de dermatologie procède à une biopsie cutanée qui s'avère compatible avec le diagnostic de PG. Dans le contexte de rectocolite ulcéreuse documentée, ces lésions sont interprétées comme un PG.

Le patient est hospitalisé en médecine interne 1 semaine après sa première consultation pour une dyspnée d'apparition subite avec baisse de l'état général. La dyspnée était secondaire à la compression de la trachée par le goitre thyroïdien ; elle évolue favorablement après thyroïdectomie. Les symptômes digestifs semblaient régresser, un traitement de 50 mg de prednisone a quand même été instauré.

Sur le plan dermatologique, les lésions de PG ont bien évoluées sous prednisone (50 mg 1x/j) et traitement topique par Jelonet® et Protopic® 0,1%.

Quatre années plus tard, devant la survenue de plaies affectant les membres inférieurs (face antérieure de la jambe droite et talon gauche) ne présentant aucune tendance à la guérison après 1 mois d'évolution, le patient consulte un angiologue pour un bilan artériel des membres inférieurs. Le bilan artériel est satisfaisant et il n'y a aucun facteur ischémique qui pourrait participer à l'évolution défavorable des plaies.

Le patient est alors référé chez un dermatologue installé. Au statut, le patient présente une ulcération fibrineuse, à bords déchiquetés et infiltrés, bleutés ou noirs, nécrotiques, par endroit sous-minés, mesurant 6x6 cm de diamètre sur la face antérieure du tibia droit. D'autre part, il présente un décollement nécrotique de 2x1 cm à la face interne du talon gauche. Le frottis est stérile. Le diagnostic de PG est posé et un traitement par Protopic® 0,1% sous pansement est instauré. Dans les jours qui suivent, les lésions s'agrandissent rapidement malgré l'introduction de 20 mg prednisone. Les lésions atteignent 11x11 cm à droit et 3x3 cm à gauche ; la prednisone est alors augmentée à 60 mg/j combinée au Protopic® (Jelonet® et Telpha®). Une stabilisation des lésions avec disparition de l'aspect nécrotique en périphérie est constatée. Un sevrage trop rapide des corticostéroïdes entraîne une nouvelle poussée ; la prednisone est remise à 40 mg/j.

Deux mois après le début du traitement du PG, le patient est hospitalisé pour un diabète cortico-induit. Le patient présente aussi une arthrite septique à *Salmonelle* tibio-astragaliennne droite, ainsi qu'une nouvelle poussée de RCUH avec des rectorragies.

L'arthrite est traitée par antibiotiques et drainage-rinçage chirurgical. La poussée de RCUH est contrôlée par de la prednisone à 60 mg PO. L'évolution du PG est favorable sous pansement quotidien de Protopic® 0,1%.

Deux mois après son hospitalisation, l'évolution du PG était favorable et la cicatrisation presque complète, la rectocolite ulcéreuse en rémission ; la poussée a répondu favorablement à la corticothérapie, la prednisone a été arrêtée par paliers et le traitement initial à base de mésalazine a été repris.

A notre connaissance, le patient n'a pas eu de nouvel épisode de PG depuis 1 an et demi.



Fig 1. Volumineuse tuméfaction jugale postérieure droite dont l'extrémité antérieure est ulcéro-nécrotique. Sur la moitié postérieure du sommet de la tuméfaction, il existe une plaque échyмотique et une plaque recouverte de fibrine; ces lésions sont probablement d'origine traumatique.



Fig 2. Papule inflammatoire indurée, centrée par une petite pustule (bras).



Fig 3. Papule inflammatoire indurée dont le centre est nécrosé (dos). Les bords de l'ulcération sont nets, saillants et sous-minés et le fond purulent.

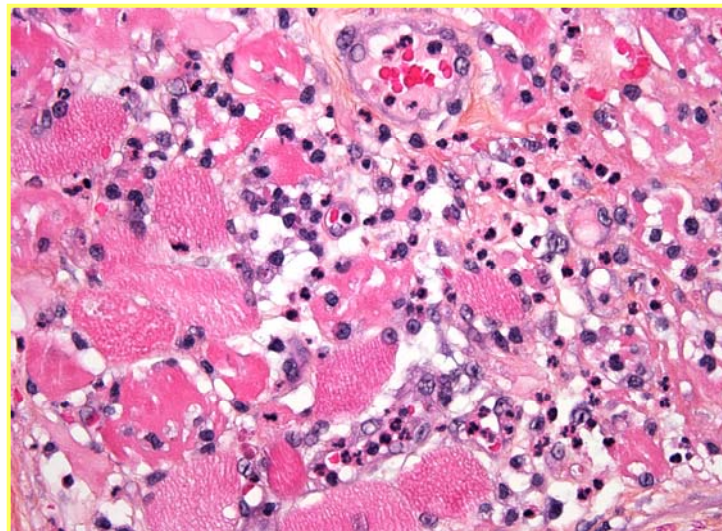


Fig. 4 et 5. La biopsie de la lésion jugale montre une ulcération profonde, dont le fond situé sur le plan musculaire, est tapissé par une épaisse couche de fibrine réticulée, mêlée à des débris de cellules inflammatoires. Sur les berges de l'ulcération, la muqueuse est inflammatoire, hyperplasique, et plus ou moins décollée par des poches de suppuration. Le socle de l'ulcération est le siège d'un infiltrat inflammatoire polymorphe disposé en amas irréguliers, constitués essentiellement de polynucléaires neutrophiles altérés, parsemés de polynucléaires éosinophiles, de petits lymphocytes et d'histiocytes. Il n'y a aucun signe d'infection (absence d'amas de germes) ni aucun signe de vasculite (absence d'infiltrat inflammatoire péri-vasculaire net). Les zones latérales et profondes sont plus riches en histiocytes et en lymphocytes avec quelques plasmocytes.

12. Conclusion

Ce travail avait pour but de confirmer que le PG peut également toucher la muqueuse buccale. Une revue de la littérature a permis de retrouver 21 cas de PG intéressant la cavité buccale, le plus souvent associés à des lésions cutanées ; l'implication de la muqueuse buccale est rare mais non exceptionnelle.

Le cas rapporté concerne un PG ulcéreux qui diffère par quelques points, de la forme typique. Premièrement, le patient était âgé de 82 ans, c'est-à-dire bien au-delà de la tranche d'âge de survenue habituelle du PG (25 à 55 ans). Deuxièmement, l'ulcération buccale est apparue quelques jours avant les lésions cutanées et c'est elle qui a amené le patient à consulter. Enfin, les lésions cutanéomuqueuses n'ont pas présenté une évolution prolongée mais les lésions cutanées ont récidivé quatre ans plus tard, touchant cette fois-ci les membres inférieurs.

Le patient a présenté un PG ulcéreux, avec des nodules et des pustules dans un premier temps qui ont évolué rapidement sous la forme d'ulcérations. Les lésions cutanées siégeaient sur les bras, le dos, le tronc et les aisselles alors que les membres inférieurs étaient épargnés, ce qui est assez rare dans le cadre d'un PG ulcéreux classique. Lors de la récurrence, les lésions siégeaient sur les membres inférieurs (jambe droite et talon gauche).

Comme dans 30% des cas de PG, le patient était atteint d'une maladie intestinale inflammatoire chronique, une rectocolite ulcéreuse. Celle-ci était peu active et a été facilement stabilisée par un traitement à base de mésalazine. Il y a eu deux poussées inflammatoires de la rectocolite ulcéreuse qui ont coïncidé chaque fois avec l'apparition des lésions du PG.

Les deux épisodes de PG ont évolué favorablement sous traitement local et prednisone per os, et contrôle de la poussée de la rectocolite ulcéreuse. L'injection intra-lésionnelle précoce de corticoïdes a probablement empêché l'évolution vers la nécrose de la lésion jugale. La corticothérapie per os ayant été prescrite rapidement, il n'a pas été nécessaire de poursuivre le traitement local pour les lésions buccales.

Il est important que le médecin-dentiste connaisse l'existence de l'atteinte buccale du PG et sache faire le diagnostic différentiel car, exceptionnellement, un patient peut consulter pour des lésions buccales douloureuses dues à un PG non diagnostiqué.

13. Bibliographie

1. Abu-Elmagd K, Jegasothy BV, Ackerman CD, Thomson AW, Rilo H, Nikolaidis N, Van Thiel D, Fung JJ, Todo S, Starzl TE. Efficacy of FK 506 in the treatment of recalcitrant pyoderma gangrenosum. *Transplant Proc* 1991;23:3328-9.
2. Abu-Elmagd K, Van Thiel DH, Jegasothy BV, Jacobs JC, Carroll P, Rodriquez-Rilo H, Ackerman CD, Fung JJ, Sparzl TE. Resolution of severe pyoderma gangrenosum in a patient with streaking leukocyte factor disease after treatment with tacrolimus (FK 506). *Ann Intern Med* 1993;119:595-8.
3. Ackerman C, Abu-Elmagd K, Venkataramanan K, et al. Recalcitrant psoriasis and pyoderma gangrenosum treated with FK 506 (abstract). *J Invest Dermatol* 1991;96:536
4. Ahmadi S, Powell FC. Pyoderma gangrenosum : uncommon presentations. *Clin Dermatol* 2005;23:612-20.
5. Akay N, Boyvat A, Heper AO, Soykan I, Arica IE, Bektas M, Ensari A, Cokca F. Behçet's disease-like presentation of bullous pyoderma gangrenosum associated with Crohn's disease. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:384-6.
6. Basu MK, Asquith P. Oral manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:307-21.
7. Benett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, Fleischer AB Jr, White WL, Callen JP. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37-41.
8. Bertram-Callens A, Marchet L, Vaillant L, Camenen I, Lorette G. Localisations buccales et oculaires de pyoderma gangrenosum au cours d'une maladie de Vaquez. *Ann Dermatol Venerol* 1991;118:611-4.
9. Blitz NM, Rudikoff D. Pyoderma gangrenosum. *Mt Sinai J Med* 2001; 68:287-97.
10. Brenner M, Ruzicka T, Plewig G, Thomas P, Herzer P. Targeted treatment of pyoderma gangrenosum in PAPA syndrome with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Br J Dermatol* 2009;161:1199-201.
11. Brooklyn T, Dunnill G, Probert C. Diagnosis and treatment of pyoderma gangrenosum. *Br Med J* 2006;333:181-4.
12. Brown TS, Marshall GS, Callen JP. Cavitating pulmonary infiltrate in an adolescent with pyoderma gangrenosum: a rarely recognized extracutaneous manifestation of a neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43:108-12.
13. Brunsting LA, Goeckerman WH, O'Leary IA. Pyoderma gangrenosum: clinical and experimental observations in five cases occurring in adults. *Arch Dermatol* 1930;22:655-80.
14. Buckley C, Bayoumi AH, Sarkany I. Pyoderma gangrenosum with severe pharyngeal ulceration. *J R Soc Med* 1990;83:590-1.
15. Bylaite M, Ruzicka T. Oral pyoderma gangrenosum: response to infliximab. 2009, www.accessdermatology.com
16. Callen JP. Pyoderma gangrenosum. *Lancet* 1998;351:581-5.
17. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum : an update. *Rheum Dis Clin North Am* 2007;33:787-802.
18. Callen JP, Taylor WB. Pyoderma gangrenosum – a literature review. *Cutis* 1978;21:61-4.
19. Capella GL, Frigerio E, Fracchiolla C, Altomare G. The simultaneous treatment of inflammatory bowel disease and associated pyoderma gangrenosum with oral cyclosporin A. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:220-1.

20. Carron PN, Yerly S, Ksontini R, Calandra T, Meylan P. Pyoderma gangrenosum : défi diagnostique et thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2008;4:1938-43.
21. Caughman W, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. Atypical forms of pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome associated with myeloproliferative disorders. *J Am Acad Dermatol* 1983;9:751-8.
22. Chams-Davatchi C, Shizapour M, Davatchi F, Shahram F, Chams H, Nadji A, Jamshidi AR. Extensive pyoderma gangrenosum like lesion in two cases of Behçet's disease, responding only to cyclosporin. *Adv Exp Med Bio* 2003;528:337-8.
23. Charles CA, Bialy TL, Falabella AF, Eaglstein WH, Kerdel FA, Kirsner RS. Poor prognosis of arthritis-associated pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004;140:861-4.
24. Chow RK, Ho VC. Treatment of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1047-60.
25. Conrad C, Truëb RM. Pyoderma gangrenosum. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005;3:334-42.
26. Crowson AN, Mihm MC Jr, Magro C. Pyoderma gangrenosum : a review. *J Cutan Pathol* 2003;30:97-107.
27. Cummins DL, Anhalt GJ, Monahan T, Meyerle JH. Treatment of pyoderma gangrenosum with intravenous immunoglobulin. *Br J Dermatol* 2007;157:1235-9.
28. Dai N, Richens J. Pyoderma gangrenosum in Papua New Guinea. *P N G Med J* 1990;33:247-51.
29. Daniels NH, Callen JP. Mycophenolate mofetil is an effective treatment for peristomal pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2004;140:1427-9.
30. Danzig PI. Pyoderma gangrenosum (letter). *N Engl J Med* 1975;292:47-8.
31. Das KM, Vecchi M, Sakamaki S. A shared and unique epitope(s) on human colon, skin, and biliary epithelium detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1990;98:464-9.
32. Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum : a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000-5.
33. Drinda S, Oelzner P, Canet CC, Kaatz M, Wolf G, Hein G. Fatal outcome of pyoderma gangrenosum with multiple organ involvement and partially responding to infliximab. *CEJ Med* 2006;1:306-12. www.springerlink.com
34. Ehling A, Karrer S, Klebl F, Schäffler A, Müller-Ladner U. Therapeutic management of pyoderma gangrenosum. *Arthritis Rheum* 2004;50:3076-84.
35. Fahri D, Wallach D, Avril MF. Le pyoderma gangrenosum a 100 ans. De Louis Brocq aux biothérapies. *Rev Prat* 2008;58:457-61.
36. ten Freyhaus KT, Homey B, Bieber T, Wilsmann-Theis D. Pyoderma gangrenosum : another cutaneous side-effect of sunitinib? *Br J Dermatol* 2008;159:242-3.
37. Futami H, Kodaira M, Furuta T, Hanai H, Kaneko E. Pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis : successful treatment with methylprednisolone pulse therapy and cyclosporine. *J Gastroenterol* 1998;33:408-11.
38. Gettler S, Rothe M, Grin C, Grant-Kels J. Optimal treatment of pyoderma gangrenosum. *Am J Clin Dermatol* 2003;4:597-608.
39. Goldfinger S. The inherited autoinflammatory syndrome: a decade of discovery. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2009;120:413-8.
40. Goulden V, Bond L, Highet AS. Pyoderma gangrenosum associated with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Clin Exp Dermatol* 1994;19:271-3.
41. Gungor K, Gonen S, Kisakol G, Dikbas O, Kaya A. ANCA positive propylthiouracil induced pyoderma gangrenosum. *J Endocrinol Invest* 2006;29:575-6.
42. Heffernan MP, Anadkat MJ, Smith DI. Adalimumab treatment for pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 2007;143:306-8.

43. Hernández-Martín A, Arias-Palomo D, Hermida G, Gutiérrez-Ortega MC, Ramírez-Herrera M, Rodríguez-Vegas M, Velasco A. Oral pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2003;149:663-4.
44. Hughes AP, Jackson JM, Callen JP. Clinical features and treatment peristomal pyoderma gangrenosum. *JAMA* 2000;284:1546-8.
45. Isomura I, Miyawaki S, Morita A. Pyoderma gangrenosum associated with nasal septal perforation, oropharyngeal ulcers and IgA paraproteinemia. *J Dermatol* 2005;32:193-8.
46. Kennedy KS, Prendergast ML, Sooy CD. Pyoderma gangrenosum of the oral cavity, nose and larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987;97:487-90.
47. Kontochristopoulos G, Stavropoulos PG, Gregoriou S, Zakopoulou N. Treatment of pyoderma gangrenosum with low-dose colchicine. *Dermatology* 2004;209:233-6.
48. Krischer J, Modiano P, Saurat J-H. Pyoderma gangrenosum (pp 555-7). In *Dermatologie et infections sexuellement transmissibles*, 5^e éd. Masson, Paris, 2009.
49. Lachapelle JM, Marot L, Jablonska S. Superficial granulomatous pyoderma gangrenosum of the face, successfully treated by ciclosporine : a long-term follow-up. *Dermatology* 2001;202:155-7.
50. Lazarus GS, Goldsmith LA, Rocklin RE, Pinals RS, de Buisseret JP, David JR. Pyoderma gangrenosum, altered delayed hypersensitivity and polyarthritis. *Arch Dermatol* 1972;105:46-51.
51. Lindor NM, Arsenault TM, Solomon H, Seidman CE, McEvoy MT. A new autosomal dominant disorder of pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum and acne: PAPA syndrome. *Mayo Clin Proc* 1997;72:611-5.
52. Margoles JS, Wenger J. Stomal ulceration associated with pyoderma gangrenosum and chronic ulcerative colitis. Report of two cases. *Gastroenterology* 1961;41:594-8.
53. Marie I, Levesque H, Joly P, Reumont G, Courville P, Baudrimont M, Baubion D, Cailleux N, Courtois H. Neutrophilic myositis as an extracutaneous manifestation of neutrophilic dermatosis. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:137-9.
54. McDougall AC, Horsfall WR, Hede JE, Chaplin AJ. Splenic infarction and tissue accumulation of crystals associated with the use of clofazimine (Lamprene; B663) in the treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 1980;102:227-30.
55. Michaelsson G, Molin L, Ohmann S, Gip L, Lindström B, Skogh M, Trolin I. Clofazimine: a new agent for treatment of pyoderma gangrenosum. *Arch Dermatol* 1976;112:344-9.
56. Munro CS, Cox NH. Pyoderma gangrenosum associated with Behçet's syndrome – response to thalidomide. *Clin Exp Dermatol* 1988;13:408-10.
57. Muster AJ, Bharati S, Herman JJ, Esterly NB, Gonzales-Crussi F, Holbrook KA. Fatal cardiovascular disease and cutis laxa following acute febrile neutrophilic dermatosis. *J Pediatr* 1983;102:243-8.
58. Nakamura T, Yagi H, Kurachi K, Suzuki S, Konno H. Intestinal Behçet's disease with pyoderma gangrenosum : a case report. *World J Gastroenterol* 2006;12:979-81.
59. Nurre LD, Rabalais GP, Callen JP. Neutrophilic dermatosis-associated sterile chronic multifocal osteomyelitis in pediatric patients: case report and review. *Pediatr Dermatol* 1999;16:214-6.
60. O'Loughlin S, Perry HO. A diffuse pustular eruption associated with ulcerative colitis. *Arch Dermatol* 1978;114:1061-4.
61. Park HJ, Han BG, Kim YC, Cinn YW. Recalcitrant oral pyoderma gangrenosum in a child responsive to cyclosporine. *J Dermatol* 2003;30:612-6.
62. Perri AJ 3rd, Hsu S. A review of thalidomide's history and current dermatological applications. *Dermatol Online J* 2003;9:5.

63. Perry HO, Winkelmann RK. Bullous pyoderma gangrenosum and leukemia. *Arch Dermatol* 1972;106:901-5.
64. Philpott JA Jr, Goltz RW, Park RK. Pyoderma gangrenosum, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *Arch Dermatol* 1966; 94:732-8.
65. Pomerantz RG, Husni ME, Mody E, Qureshi AA. Adalimumab for treatment of pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2007;157:1274-5.
66. Powell FC, Collins S. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol* 2000;18:283-93.
67. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum : a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-86.
68. Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum : classification and management. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:395-409.
69. Reichrath J, Bens G, Bonowitz A, Tilgen W. Treatment recommendations for pyoderma gangrenosum : an evidence-based review of literature based on more than 350 patients. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:273-83.
70. Rozin AP, Balbir-Gurman A, Gilead L, Slodownik D. Combined therapy for pyoderma gangrenosum. *Ann Rheum Dis* 2004;63:888-9.
71. Ruocco E, Sangiuliano S, Gravina AG, Miranda A, Nicoletti G. Pyoderma gangrenosum : an update review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1008-17.
72. Sagara R, Kitami A, Nakada T, Iijima M. Adverse reactions to gefitinib (Iressa): revealing sycosis- and pyoderma gangrenosum- like lesions. *Int J Dermatol* 2006;45:1002-3.
73. Sanders CJ, Hulsmans RF. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with topical 5-aminosalicylic acid. *Cutis* 1993;51:262-4.
74. Schöfer H, Baur S. Successful treatment of postoperative pyoderma gangrenosum with cyclosporin. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:148-51.
75. Scully C, Hodgson T, Lachmann H. Auto-inflammatory syndromes and oral health. *Oral Dis* 2008;14:690-9.
76. Setterfield JF, Shirlaw PJ, Challacombe SJ, Black MM. Pyoderma gangrenosum associated with severe oropharyngeal involvement and IgA paraproteinaemia. *Br J Dermatol* 2001;144:393-6.
77. Shaya S, Kindzelskii AL, Minor J, Moore EC, Todd 3rd RF, Petty HR. Aberrant integrin (CR4; alpha(x)beta2; CD11c/CD18) oscillations on neutrophils in a mild form of pyoderma gangrenosum. *J Invest Dermatol* 1998;111:154-8.
78. Smith JB, Shenefelt PD, Soto O, Valeriano J. Pyoderma gangrenosum in a patient with cryoglobulinemia and hepatitis C successfully treated with interferon alpha. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:901-3.
79. Snyder RA. Pyoderma gangrenosum involving the head and neck. *Arch Dermatol* 1986;122:295-302.
80. Su WP, Schroeter AL, Perry HO, Powell FC. Histopathologic and immunopathologic study of pyoderma gangrenosum. *J Cutan Pathol* 1986;13:323-30.
81. Teitel AD. Treatment of pyoderma gangrenosum with methotrexate. *Cutis* 1996;57:326-8.
82. Tsuboi H. Case of pyoderma gangrenosum showing oral and genital ulcers, misdiagnosed as Behçet's disease at first medical examination. *J Dermatol* 2008;35:289-92.
83. Vadillo M, Jucgla A, Podzamczek D, Rufi G, Domingo A. Pyoderma gangrenosum with liver, spleen, and bone involvement in a patient with chronic myelomonocytic leukaemia. *Br J Dermatol* 1999;141:541-3.
84. Venencie PY, Saurat J-H. Pyoderma gangrenosum chez un enfant: traitement par la thalidomide. *Ann Pediatr (Paris)* 1982;29:67-9.

85. Vidal D, Alomar A. Successful treatment of periostomal pyoderma gangrenosum using topical tacrolimus. *Br J Dermatol* 2004;150:387-8.
86. Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol* 2000;18:339-47.
87. Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Presse Med* 1991;20:105-7.
88. Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. *Rev Med Interne* 2005;26:41-53.
89. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. *N Engl J Med* 2002;347:1412-8.
90. Wilson DM, John GR, Callen JP. Peripheral ulcerative keratitis – an extracutaneous neutrophilic disorder: report of a patient with rheumatoid arthritis, pustular vascularitis, pyoderma gangrenosum, and Sweet's syndrome with an excellent response to cyclosporine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:331-4.
91. Wilson-Jones E, Winkelmann RK. Superficial granulomatous pyoderma: a localized vegetative form of pyoderma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:511-21.
92. White LE, Villa MT, Petronic-Rosic V, Jiang J, Medenica MM. Pyoderma gangrenosum related to a new granulocyte colony-stimulating factor. *Skinmed* 2006;5:96-8.
93. Wollina U. Pyoderma gangrenosum – a review. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:19.
94. Yeo MS, Warnock GR, Cruickshank JC, Burnett JR. Pyoderma gangrenosum involving the head and neck. *Laryngoscope* 1988;98:765-8.
95. Yoshida C, Kojima H, Ishigaki T, Katsura Y, Kaneko S, Suzukawa K, Hasegawa Y, Kawachi Y, Otsuka F, Nagasawa T. Association of pyoderma gangrenosum and sterile osteomyelitis in a patient having myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol* 2004;72:149-53.
96. Youdim A, Vasiliauskas EA, Targan SR, Papadakis KA, Ippoliti A, Dubinsky MC, Lechago J, Paavola J, Loane J, Lee SK, Gaiennie J, Smith K, Do J, Abreu MT. A pilot study of adalimumab in infliximab-allergic patients. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:333-8.
97. Yusuf H, Ead RD. Pyoderma gangrenosum with involvement of the tongue. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1985;23:247-50.