

Mise au point

Pyoderma gangrenosum (1^{ère} partie) : mise au point

Natacha Chariatte^{1,*}, Stella Lysitsa¹, Tommaso Lombardi², Jacky Samson¹

¹ Division de Stomatologie et Chirurgie orale, 1205 Genève, Suisse

² Laboratoire d'Histopathologie buccale, 1205 Genève, Suisse

(Reçu le 18 janvier 2011, accepté le 8 mars 2011)

Mots clés :

pyoderma gangrenosum /
dermatoses neutrophiliques /
pathologies associées

Résumé – Le pyoderma gangrenosum (PG) est une affection rare, se traduisant par une ou plusieurs ulcération(s) aseptique(s), à fond purulent, à bords surélevés et sous-minés, ayant une extension rapide et une évolution chronique. Il existe plusieurs formes cliniques mais l'aspect fait souvent évoquer une infection subaiguë ou chronique ; la recherche initiale de germes est toujours négative mais il y a souvent une surinfection. Le PG qui est rattaché aux dermatoses neutrophiliques est souvent associé à des pathologies spécifiques et il évolue en général parallèlement à l'affection associée. La prise en charge du PG commence donc par le traitement de cette dernière. Pour le PG lui-même, de nombreux traitements ont été proposés mais les corticoïdes et la ciclosporine constituent en général le traitement de première intention.

Key words:

pyoderma gangrenosum /
neutrophilic dermatoses /
associated pathologies

Abstract – Pyoderma gangrenosum. Part I: literature review. Pyoderma gangrenosum (PG) is a rare non infectious neutrophilic dermatosis, characterized by one or many sterile painful ulcer(s), with a purulent base, raised and undermined edges; it has a rapid extension and a chronic evolution. There are several clinical forms, but the appearance is often suggestive of a subacute or a chronic infection; the initial search for microorganisms is always negative but secondary infection occurs frequently. PG is often associated with specific diseases and it generally evolves in parallel to the associated condition. Management of PG therefore begins by treating the underlying disorder. For the PG itself, many treatments have been proposed, but corticosteroids and cyclosporine are the first-line treatment.

Le pyoderma gangrenosum (PG) est une affection rare qui se traduit cliniquement par une ou plusieurs ulcérations douloureuses ayant une bordure inflammatoire avec des 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; *ἀδην*, 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 décrivent des ulcérations nécrotiques, extensives, douloureuses, à bords bleutés et sous-minés, entourées d'une aréole érythémateuse chez 5 patients, dont 4 étaient atteints d'une rectocolite ulcéreuse [13]. Ils pensaient que cette pathologie était liée à une infection. 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 a été adjoint 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 de 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 dermatoses neutrophiliques, l'érythema 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

* Correspondance : natacha.chariatte@unige.ch

neutrophiles, formes de passage ou association de plusieurs dermatoses chez un même patient et association fréquente avec les mêmes maladies systémiques.

Diverses observations ont 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. possède de plus l'avantage de souligner le caractère systémique de ces dermatoses [88].

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 immunodéficience) [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 les membres supérieurs (77 %) dans les formes atypiques [7].

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 se développer 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 intéressants 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'hydradénite ecchrine 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 intestinales inflammatoires chroniques : la rectocolite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont retrouvées chacune dans 10–15 % des cas. Toutefois, au cours de l'évolution 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 intestinales inflammatoires 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 intestinale inflammatoire 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 environ 30 % des cas, à une affection rhumatismale, principalement à l'arthrite rhumatismale. Dans ce cas, il possède en général un moins bon pronostic que les autres PG : dans une étude portant sur 2 ans, 23,4 % des PG associés à une arthrite guérissent alors qu'on observe 78,9 % de guérison pour les autres PG [23]. Il existe une affection rhumatismale particulière qui est toujours associée à un PG : c'est celle que l'on rencontre dans le syndrome PAPA (pyogenic arthritis, pyoderma gangrenosum and acne). Cette maladie rare, autosomique dominante, est caractérisée par

Tableau I. Affections éventuellement associées au PG, d'après Carron *et al.* [20].Table I. Diseases sometimes associated to PG, from Carron *et al.* [20].

Associations fréquentes
Maladies intestinales inflammatoires chroniques
– rectocolite ulcéreuse
– maladie de Crohn
Affections rhumatologiques
– arthrite rhumatoïde séropositive
– monoarthrite séronégative
– spondylarthropathie
– arthrite secondaire (psoriasis, maladies intestinales inflammatoires chroniques)
Affections hématologiques
– leucémie myéloïde aiguë ou chronique
– gammopathie 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

une arthrite destructrice non axiale, une acné kystique sévère et un PG [75]. Elle est secondaire à une mutation du gène PSTPIP1 (proline serine threonine phosphatase-interacting protein 1) qui est impliqué dans la régulation de la réponse inflammatoire. Cette affection, décrite pour la première fois en 1997 par Lindor *et al.* [51], 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 monoclonales bénignes [20]. Le tableau II 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 pegfil-gastrim [92], de gefinib [72] ou de sunitinib [36].

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.

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 se nécrosent rapidement. Le processus

Tableau II. Éléments diagnostiques du PG selon Conrad *et al.* [25].Table II. *Diagnostic features according to Conrad et al.* [25].

Histoire complète de la maladie
– douleurs, 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 au 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

s'étend dans le 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 et 25 % des patients relatent une histoire d'événement précipitant [4]. Le PG péri-stomal se développe autour d'une stomie après résection intestinale, principalement pour une maladie de Crohn. Après la guérison, la lésion laisse une cicatrice atrophique, cribriforme, 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 environ 30 % des cas à une maladie intestinale inflammatoire chronique (rectocolite ulcéreuse, maladie de Crohn), dans 10 % des cas à une gammopathie monoclonale (surtout de type IgA) et dans moins de 10 % des cas à une tumeur maligne [25].

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 des 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 intestinale inflammatoire chronique en phase aiguë.

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 à un stade avancée, 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]. 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. L'association fréquente entre le PG bulleux et le syndrome de Sweet lors de troubles myéloprolifératifs suggèrent un mécanisme pathogénique commun.

PG végétant

Wilson-Jones et Winkelmann ont décrit le PG végétant, caractérisé par une ulcération superficielle constituant une plaque érythémateuse, le plus souvent unique, ayant une évolution chronique [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.

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. Le phénomène de pathergie (développement de lésions cutanées sur le site des traumatismes) est commun aux 3 types de PG.

PG classique

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

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.

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 s'observe principalement chez les patients ayant une maladie intestinale inflammatoire chronique.

Au total, environ 50 % des patients avec un PG ont une maladie systémique sous-jacente.

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, avec souvent la 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 dermique et périfolliculaire [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 (dermolysse 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.

Etiopathogénie

L'étiologie du PG reste inconnue. Brunsting et al. considéraient le PG comme un processus infectieux [13]. 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 la progression 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, font évoquer 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]. Chez les patients atteints d'un PG, il existe des anomalies immunologiques touchant l'immunité cellulaire, l'immunité humorale et le système du complément, des facteurs circulants qui influencent la fonction lymphocytaire, et on observe aussi des dépôts de complexes immuns [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 sur-expression de l'IL-8 et de l'IL-16 qui seraient responsables d'une hyperréaction 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 gammopathie 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, roulage, adhésion à l'endothélium, traversée de la paroi vasculaire. Ces différents stades correspondent à une séquence d'interactions entre de nombreuses 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]. Par contre Su et al. ont trouvé des dépôts de C3 et d'IgM dans le derme papillaire et réticulaire : ceci leur fait supposer que la vasculite lymphocytaire joue 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 et entraîne 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 du 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, celle du PG et celle de la cholangite sclérosante [31].

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. Il n'autorise qu'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 antiphospholipides. Il faut également réaliser une exploration gastro-intestinale pour rechercher une maladie intestinale inflammatoire chronique et une radiographie pulmonaire pour exclure une infection ou une maladie vasculaire systémique ayant une implication pulmonaire (Tab. II).

Diagnostic différentiel

Plusieurs affections peuvent être confondues avec un PG (Tab. III), 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 et les autres 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 vasculite 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 pathomie ou à des morsures d'insectes ou d'araignées.

Prise en charge du PG

Quand le doute persiste, il faut exclure formellement quelques diagnostics avant d'entreprendre un traitement ; en particulier, on doit 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 deux 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. 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 propose 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 [38] ou l'application topique de médicaments à

Tableau III. Aperçu des différentes affections à envisager lors du diagnostic différentiel du PG, Conrad *et al.* [25].
Table III. Differential diagnosis list of PG, from Conrad et al. [25].

Pour tous les PG	réaction médicamenteuse halogénides (iodides et bromides) dermatose factice néoplasmes cutanés
PG ulcéreux (phase d'état)	vasculites systémiques <ul style="list-style-type: none"> - granulomatose de Wegener - cryoglobulinémie mixte - périartérite noueuse - syndrome des anticorps antiphospholipides - vasculopathie livédoïde infections <ul style="list-style-type: none"> - sporotrichose - amibiase - ulcération syphilitique - ecthyma gangrenosum - autres morsures d'insectes et d'araignées (arachnidisme nécrosant) néoplasmes cutanés ulcérations ischémiques
lésions initiales	maladie de Behçet panniculite processus malins <ul style="list-style-type: none"> - lymphome primaire à cellules T - autres néoplasmes cutanés
PG pustuleux	vasculite pustuleuse nombreuses infections dont la septicémie à gonocoques folliculites infection herpétique éruption médicamenteuse pustuleuse
PG bulleux	syndrome de Sweet morsures d'insectes et d'araignées (arachnidisme nécrosant) cellulite aiguë diverses dermatoses bulleuses
PG végétant	infections <ul style="list-style-type: none"> - mycobactéries atypiques - sporotrichose néoplasmes cutanés

base de corticostéroïdes, de tacrolimus [85] ou d'acide 5-aminosalicylique [73] constituent des mesures efficaces. Le traitement non agressif de la plaie avec des pansements est essentiel pour favoriser la guérison [24].

Pour les lésions étendues ou agressives, un traitement systémique est nécessaire. Un bref traitement avec des corticostéroïdes per os, de la dapsonne 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 avoir été efficaces dans de nombreux cas [19, 37, 49, 74] 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 [56, 62, 84], le mycophénolate mofétil [29], le tacrolimus [1-3, 34], le méthotrexate [81], le cyclophosphamide [70], la dapsonne [44], l'azathioprine [38], la clofazimine [54, 55], la colchicine [47], les immunoglobulines intraveineuses [27], l'INF α [78], l'infliximab [38] et l'adalimumab [42, 65, 96], donnent des résultats satisfaisants lorsqu'ils sont utilisés comme traitements adjuvants ou en monothérapie pour les PG résistants aux corticostéroïdes. L'infliximab est acutellement considéré comme traitement de 1^{ère} intention chez les patients atteints simultanément d'un PG et d'une maladie intestinale inflammatoire chronique (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.

Pronostic

La plupart des patients n'ont qu'un seul épisode de PG qui régresse après un traitement de courte durée. Certains ne rédévelopperont plus jamais de PG, tandis que d'autres présenteront de nouveaux épisodes. Quelques PG ont une évolution chronique ou récidivante, ce qui conduit à 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 létale avec un taux de mortalité de 30 %, toutes causes confondues, 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 ont 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 ces troubles surviennent avant ou pendant le PG chez la plupart des patients.

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.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

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, Rodriguez-Rilo H, Ackerman CD, Fung JJ, Starzl 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, Fung G, Todo S, Starzl T, Jegasothy B. 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, Trüeb 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. *J. Am Med Assoc* 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 cyclosporine : 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, Podzameczer 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 peristomal 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 vasculitis, 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. Yco 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 Heamatol* 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.