

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2017

N° 032

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(DES de Pédiatrie)

par

*Marie, Audrey BUCCHIA*  
*Née le 15 mars 1985 à Charenton-Le-Pont*

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 avril 2017

---

**« Pyoderma gangrenosum et syndrome de Sweet pédiatriques français:  
dermatoses ou maladies systémiques? »**

---

Président du jury : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle BOURRAT

Membres du jury : Madame le Docteur Elise LAUNAY  
Monsieur le Docteur Ulrich MEINZER  
Monsieur le Docteur Sébastien BARBAROT

## REMERCIEMENTS

### **A Madame le Professeur Christèle Gras-Leguen,**

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse. Merci pour votre soutien et votre enseignement tout au long de mon internat de pédiatrie. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

### **A Madame le Docteur Emmanuelle Bourrat,**

Merci pour ton aide précieuse dans ce travail, tes relectures si précises qui m'ont à chaque fois fait avancer. Merci pour ta réassurance dans mes moments de doute. Déjà en tant qu'externe en stage à Robert Debré, j'avais envie de suivre tes consultations, merci de m'avoir transmis ce goût de la dermatologie pédiatrique

### **A Madame le Docteur Elise Launay,**

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci pour ton écoute et ton encadrement dans l'écriture de mon mémoire, qui je l'espère sera une pierre à l'édifice pour encourager la vaccination !

### **A Monsieur le Docteur Sébastien Barbarot,**

Merci pour ton apprentissage, ta bienveillance au cours de ces 6 derniers mois et pour la confiance que tu m'as accordée. Merci pour ton écoute et ton aide dans mes choix professionnels. J'espère rester en contact avec l'équipe de dermatologie nantaise, et continuer à découvrir cette spécialité si variée.

### **A Monsieur le Docteur Ulrich Meinzer,**

Merci d'avoir accepté de faire parti de mon jury. Merci de représenter aujourd'hui cette autre spécialité importante pour moi et de m'avoir encadrée pendant mes 6 mois à Robert Debré. Merci pour tes conseils dans la construction de ma thèse.

### **A Monsieur le Professeur Albert Faye,**

Merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie pendant mon externat, découverte décisive dans mon choix de spécialité. Quelques années plus tard, vous êtes encore à l'initiative de mon sujet de thèse. Merci de m'avoir tant appris.

### **A Madame le Docteur Hélène Aubert**

Merci pour ces 6 mois avec toi et Sébastien, vous êtes une équipe en or. J'espère que la discussion te plaira, et profite bien de tes vacances !

### **A Monsieur le Professeur Georges Picherot**

J'ai eu la chance de vous connaître durant mes 6 premiers mois d'internat, merci de m'avoir épaulée et d'avoir cru en moi. Merci pour la transmission de votre passion qu'est la pédiatrie générale.

### **A D.Wallach,**

Merci de m'avoir impliquée dans ce vaste projet des dermatoses neutrophiliques

### **A Madame le Professeur Véronique Gournay,**

Qui nous a quitté tragiquement, une pensée particulière envers elle et sa famille. Merci pour votre enseignement de pédiatrie.

### **A Jean Baptiste,**

Comment te remercier en quelques lignes? Tu es mon chonch préféré du matin, du midi et du soir. Ton soutien sans faille de ces derniers mois fait que je suis la devant vous. Merci de me faire rêver, merci de m'apaiser tous les jours. A nos vacances bien méritées pour commencer, et à tous nos futurs projets pas toujours très organisés....!

### **A mes parents,**

En or, qui m'ont toujours soutenue dans tout ce que j'ai entrepris. A maman pour ton amour et ton écoute de tous les jours, pour ta totale dévotion envers tes enfants. Merci pour toutes ces heures passées eu téléphone, tu es un peu ma boule anti-stress. A papa pour ton coté rêveur et cartésien (transmis ?), pour tous tes conseils avisés qui sont toujours les plus importants. Un grand merci pour tes heures passées devant ton ordi, 3 thèses/mémoires dans une vie, qui dit mieux ?

### **A ma grande soeur et aux deux petits, à leurs moitiés**

Merci pour nos parties de rigolades, de chamailles et Cie. J'ai suivi bien sagement tes traces Sophie, et ton regard de consoeur est indispensable. Ce jour n'aurait pas le même goût si tu n'étais pas là. Aux 2 petits qui ont bien grandi, qui se sont posés avec plein de jolis projets. Mon frerot préféré merci de faire l'aller retour pour moi aujourd'hui ; Clarisse tu as dit que tu m'écouterais attentivement, je te fais une interro juste après ! tu viens surtout pour le champagne je le sais ! A mes bof adorés qui sont à mes cotés aujourd'hui, Julia peut être que tu vas être plus stressée que moi ?! Cédric fait moi marrer juste avant !

### **A mes grands parents**

J'aurais aimé que vous puissiez assister à la thèse de votre petite fille, que tu sortes la caméra papy. A mamie et papy que j'aurais aimé connaître avec mes yeux d'adulte.

### **A mes 3 petites nièces adorées,**

Les plus belles du monde, douce, espiègle et malicieuse, vous vous reconnaitrez.

### **A mes oncles et tantes, à mes cousins, cousines**

Une pensée toute particulière pour The nono, on met la webcam pour que tu suives ? Un énorme bisou à toi Clara. A Juliette la meilleure des radiologues en herbe.

### **A Martine et Marc, à mes beaux frères et belles sœurs en or**

J'ai été accueilli avec amour dans votre famille, et j'adore nos moments passés tous ensemble, même avec toi le minus. Merci pour votre soutien à tous. J'ai hâte de profiter de chacun de vous, car j'ai un peu été une ours ces 6 derniers mois ! Martine et Marc, j'aurais pu rêver des beaux parents comme vous, que je n'y aurais pas cru. A nos futurs barbec à la Tache, à des visites guidées parisiennes, et à des apéros à gogo chez les bobos ☺. A tout le reste de la famille Noujaim, avec une pensée particulière pour Malo et Grany.

### **A mes plus vieux copains, 2<sup>e</sup> fournée de frères et sœurs**

Merci pour la chance que l'on a tous d'avoir grandi ensemble, impossible de décrire cet amour inconditionnel, il faut le vivre. Vous énumérer est beaucoup trop long ! A la team de l'école maternelle, la plus balaise ! à pikou et aux 3 grâces, à titi d'amour. Quelques uns en plus au collège (mais on restait quand même un peu sectaire à cette époque) et les meilleurs arrivent au lycée et décident de rester. Je vous aime tous. Vivement un we entre nanas Mlinette+ Pikou +Lolo+ Mazou+ Mariecouette

### **A la team Nantaise**

Julie, Manon, Agnès, Gaëlle et Pauline, une équipe de choc dès le départ et encore aujourd'hui même avec quelques km d'écart. A Manon et Tom que j'aime de tout mon cœur, j'ai très envie de visiter Nice très bientôt. A Agnès et Gaëlle les femmes de la meilleure humeur que je n'ai jamais rencontrées. A une autre Julie qui a eu des envies de régression de promo (heureusement pour nous), à tous tes câlins et mots doux que j'adore. Merci à toi Nico, le crêpier, le barman, le powerpoint man. Merci à tous les 2 pour votre soutien, pour tous vos lundis, mardis (les 2 ?) ces 6 derniers mois. Merci à toi ma paupau et ton gus pour votre aide et votre amour de tous les jours, votre accueil à n'importe quelle heure, nos petits déjeuners avec Léo. A nous les petits hauts à gogo. Merci à Vanessa, à ton amitié si simple et sans chichi, à nos soirées très (trop) arrosées, pour tes coups de pieds aux fesses, merci pour toutes tes relectures même à minuit dans le TGV.

### **A Laure et Flo**

Rencontre inoubliable. Merci d'avoir tant été la pour moi, pour toutes nos parties de rires, de vélo, de chutes à vélo, de réparation de vélo, d'Anjou Vintage à vélo, d'apéro et plus si affinité, de glandouilles et un peu de boulot. A nous maintenant les we à la mer n'importe quand n'importe où !

### **A tous les nantais, souvent pédiatres,**

A LM et ta famille qui s'agrandi, à Xavier, à Cyrielle, à Marie Sophie et à tous mes autres co-internes

### **A Maxime,**

Mon dernier cointerne, que je ne risque pas d'oublier ! Merci pour ton aide sans faille, de ces gardes reprises à l'arrache, de ces cafés indispensables, de nos papotages de TER every day ! Un peu, beaucoup de stress ces 6 derniers mois, bientôt la délivrance pour toi aussi, et à notre compétition de bouteille.

### **A l'équipe de rhumatologie nantaise**

Un grand merci à toi Sylvie pour ton aide et ta disponibilité même dans des moments compliqués. Les enfants, les ados ont de la chance de t'avoir pour médecin. Merci à Sylvaine et Soizic pour tous ces jeudi matins, pour leur expérience et expertise clinique.

### **A toute l'équipe INSERM**

Merci de m'avoir fait découvrir le monde de la recherche. Un grand merci à Antoine, Nicolas disponibles à n'importe quelle heure du jour et de la nuit. Merci à toi Gaëlle pour tout ce que tu m'as appris sur la paillasse, je suis ressortie ravie de cette expérience grâce à toi.

### **A Maria**

La plus incroyable des secrétaires, merci pour nos rigolades et tes gâteaux à l'ananas !

### **A the laulau et juju**

Les inf les plus top qui existent, et surtout merci pour tous nos moments hors du CHU, et pour tous ceux à venir.

**A toutes les équipes du CHU, infirmières, auxiliaires, secrétaires et médecins,** que j'ai rencontré au cours de ces longues années. Merci à Emma pour m'avoir fait découvrir (et aimer l'ETP), merci à Quentin pour ton humeur et tes dessins, merci à toute l'équipe d'HDJ pour son soutien ces derniers mois

## Table des matières

<b>REMERCIEMENTS</b>	<b>2</b>
<b>1 INTRODUCTION</b>	<b>6</b>
<b>2 MATERIELS ET METHODES</b>	<b>8</b>
2.1 CARACTERISTIQUES DE L'ETUDE	8
2.2 CRITERES D'INCLUSION	8
2.3 RECUEIL DE DONNEES	10
2.3.1 CLASSIFICATION EN DN TYPIQUE OU ATYPIQUE :	11
2.3.2 CLASSIFICATION DES MANIFESTATIONS EXTRA-CUTANEEES	12
2.3.3 DEFINITION DE LA REPOSE THERAPEUTIQUE DE LA DERMATOSE	12
2.4 ANALYSES STATISTIQUES	13
2.5 ETHIQUE	13
<b>3 RESULTATS</b>	<b>14</b>
3.1 POPULATION	14
3.2 CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES	16
3.3 LA DERMATOSE NEUTROPHILIQUE	16
3.3.1 CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE	16
3.3.2 CARACTERISTIQUES CLINIQUES DE LA DERMATOSE	20
3.3.3 LESIONS DERMATOLOGIQUES ASSOCIEES	22
3.4 LES MANIFESTATIONS EXTRA-CUTANEEES	22
3.4.1 LA MALADIE NEUTROPHILIQUE	22
3.4.2 LES MALADIES GENERALES ASSOCIEES	28
3.5 EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	31
3.5.1 TRAITEMENTS DU 1 <sup>ER</sup> EPISODE DE DERMATOSE	31
3.5.2 EVOLUTION DE LA DERMATOSE ET TRAITEMENT DES PUSSEES ULTERIEURES	33
<b>4 DISCUSSION</b>	<b>35</b>
4.1 PG ET SS DE L'ENFANT : UN SPECTRE CONTINU CLINIQUE, HISTOLOGIQUE ET EVOLUTIF	35
4.2 DERMATOSE OU MALADIE DE SYSTEMES ?	37
4.3 DN DE L'ENFANT : UN TRAITEMENT PAS SI SIMPLE	41
4.4 LA DN DE L'ENFANT EST-ELLE UN SYNDROME AUTO-INFLAMMATOIRE ?	42
4.5 FORCES ET LIMITES	43
4.6 CONCLUSION ET PERSPECTIVES	44
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>48</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>53</b>

# 1 INTRODUCTION

Le Pyoderma gangrenosum (PG) et le syndrome de Sweet (SS) sont deux dermatoses aiguës inflammatoires rares appelées « dermatoses neutrophiliques » (DN). La description historique de leur lésion élémentaire cutanée est très différente l'une de l'autre, alors que l'histologie cutanée retrouve un infiltrat stérile de polynucléaires neutrophiles (PNN) dans les 2 cas. Un PG est reconnaissable par des nodules ou pustules progressant vers un ulcère douloureux, d'évolution rapide et centrifuge avec nécrose centrale et bords violacés mal limités. L'histologie cutanée aspécifique élimine un ulcère infectieux, vasculaire, tumoral, et retrouve un infiltrat dermique profond de PNN. Un SS est reconnaissable par des plaques ou nodules rouges vifs chez un patient fébrile et douloureux, et l'infiltrat stérile de PNN atteint une partie ou la totalité du derme (1). La caractérisation du groupe DN n'a cessé d'évoluer chez l'adulte depuis une trentaine d'années et 2 concepts novateurs sont actuellement admis.

Premièrement, de part leur infiltrat cutané neutrophilique stérile commun, PG et SS ont été regroupés au sein du groupe DN malgré des présentations cliniques distinctes. Par ailleurs, des formes atypiques associant des caractéristiques cliniques ou histologiques de deux DN différentes ont été retrouvées simultanément ou successivement chez un même patient (2). La description de ces formes atypiques appelées parfois « chevauchement ou association » a été la base du regroupement des formes typiques et atypiques en un continuum de maladies. C'est pour décrire ce continuum que D. Wallach a proposé une classification « moderne » des DN selon la profondeur clinique et histologique de l'infiltrat neutrophilique cutané : DN « superficielle » épidermique (pustuleuse) et/ou « dermique » (en plaque) et/ou hypodermique « profonde » (3). Le PG et le SS ont depuis été considérés comme les prototypes des DN « profondes » et « dermiques » respectivement (4).

Deuxièmement, l'opposition ancienne DN « primitive » à DN « secondaire » selon l'absence ou la présence d'une maladie générale associée (maladies chroniques

inflammatoires de l'intestin (MICI), hémopathies, rhumatismes inflammatoires) a évolué avec la description de manifestations extra-cutanées liées à un infiltrat de PNN similaire à celui de la peau : la maladie neutrophilique (5). Les DN ont alors été redéfinies comme la partie visible des infiltrats neutrophiliques, ces derniers pouvant atteindre des organes profonds ce qui soulignait la dimension multi-systémique de ces dermatoses.

Plus récemment, il a été suggéré que le mécanisme reliant l'inflammation neutrophilique cutanée et extra-cutanée pourrait se rapprocher de celui des maladies auto-inflammatoires (6) (7). Les maladies neutrophiliques de l'adulte pourraient donc appartenir au spectre complexe des maladies auto-inflammatoires mono ou polygéniques (4). Un article récent suggère aussi une association des DN pédiatriques à certains syndromes auto-inflammatoires (8). En l'absence de cause identifiable, avec une physiopathologie encore mal comprise, il n'est pas surprenant qu'il existe des imprécisions concernant les frontières de ce groupe et la définition exacte de la composante systémique de ces dermatoses, surtout chez l'enfant chez qui ces dermatoses sont rares. De plus, la méconnaissance de ces dermatoses peut entraîner une morbidité accrue chez l'enfant liée à un retard diagnostique, à la réalisation d'un geste thérapeutique inadapté (chirurgie de parage d'un ulcère cutané) (9), à l'absence de recherche minutieuse d'une atteinte d'organe ou d'une maladie générale.

L'objectif de notre étude était donc de décrire les principales DN pédiatriques (PG et SS) en France en s'intéressant plus particulièrement aux manifestations neutrophiliques extra-cutanées, ainsi qu'à la présence potentielle d'une maladie générale ou d'un syndrome auto-inflammatoire confirmé ou suspecté. L'intérêt pratique était de proposer un bilan devant la découverte d'une DN chez l'enfant et de familiariser le pédiatre généraliste et spécialiste d'organes avec cette maladie rare.

## 2 MATERIELS ET METHODES

### 2.1 Caractéristiques de l'étude

Il s'agissait d'une étude multicentrique nationale, descriptive et rétrospective portant sur les patients avec un diagnostic de PG ou de SS entre 0 et 17 ans inclus, entre 1998 et 2017.

### 2.2 Critères d'inclusion

Nous avons inclus l'ensemble des formes classiques et non classiques de PG ou SS diagnostiquées par un expert membre de la Société Francophone des Maladies Inflammatoires Pédiatriques (SOFREMIP) ou de la Société Française de Dermatologie Pédiatrique (SFDP), et répondant aux critères suivants :

#### Forme classique « PG ulcéreux » (10)

Critères majeurs	Ulcération stérile à bords violacés mal limités Exclusion des diagnostics différentiels d'ulcération cutanée
Critères mineurs	Histologie : infiltration stérile de PNN dermique avec ou sans vascularite leucocytoclasique Maladie associée compatible Phénomène de pathergie : apparition ou reproduction des lésions sur une zone traumatisée Réponse à un traitement immunosuppresseur et non réponse à un traitement classique d'ulcère Douleur avec échelle visuelle analogique > 4

diagnostic positif si 2 critères majeurs et au moins 2 critères mineurs

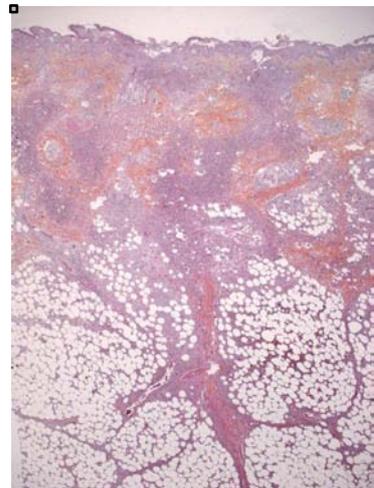


Photo 1 PG ulcéreux de la malléole externe, histologie : nécrose de l'épiderme, infiltrat neutrophilique profond (hypoderme)

## Forme classique « SS en plaque » (11)

Critères majeurs	Apparition brutale de plaques ou de nodules érythémateux douloureux Infiltrat dermique avec prédominance de PNN sans vascularite leucocytoclasique
Critères mineurs	Précession par une infection respiratoire ou gastro-intestinale ou association à une maladie inflammatoire ou à un cancer (hémopathie ou tumeur solide) Fièvre supérieure à 38° et malaise général Anomalies biologiques (3 anomalies sur 4 au moins) : VS>20, CRP augmentée, leucocytes >8000/mm <sup>3</sup> dont >70% de PNN Réponse à la corticothérapie générale

diagnostic positif si 2 critères majeurs et au moins 2 critères mineurs.



Photo 2 SS en plaque multiple, histologie : œdème et infiltrat neutrophilique du derme

Les formes non classiques (variants anatomo-cliniques) du PG et SS (4) (12) (13) diffèrent des formes classique par un critère clinique et/ou histologique :

### Formes non classiques de PG (14) (15) (16) (17)

PG pustuleux	Pustules stériles entourées d'un halo érythémateux Evolution vers une ulcération superficielle Infiltrat de PNN dans le derme superficiel ou dans l'épiderme (si forme muqueuse)
PG vésiculo-bulleux	Vésicules se regroupant en bulles Evolution vers une ulcération avec nécrose centrale et halo érythémateux Infiltrat neutrophilique dans le derme avec destruction de l'épiderme et décollement sous et intra-épidermique
PG superficiel	Plaque érythémateuse avec ulcération superficielle sans les bordures typiques surélevées et violacées Granulome avec 3 infiltrats concentriques : PNN au centre, histiocytes en palissade et lymphocytes en périphérie

## Formes non classiques de SS (16) (18)

SS vésiculo-bulleux	Placard infiltré recouvert de vésicules se regroupant en bulles Infiltrat neutrophilique dans le derme avec destruction de l'épiderme et décollement sous et intra-épidermique
SS « cellulite like »	Placard dermo-hypodermique Evolution possible vers une nécrose
SS en plaque avec aspect histologique particulier	Infiltrat dermique de lymphocytes et histiocytes myéloperoxydase (MPO) + : SS histiocytoïde Ou infiltrat neutrophilique profond Ou vascularite leucocytoclasique histologique

### 2.3 Recueil de données

Les membres de la SOFREMIP et de la SFDP ont été sollicités entre septembre 2016 et janvier 2017 et ont rempli un questionnaire en ligne s'ils suivaient ou avaient suivi un PG ou un SS de forme classique ou non. Deux rappels par mail ont été réalisés.

Pour chaque patient, les données ont été saisies sur une fiche informatisée et sécurisée via Survey Monkey par le médecin du centre investigateur ayant (eu) en charge l'enfant. Les caractéristiques recueillies étaient:

- Démographiques : le sexe, l'âge au diagnostic, existence ou non d'une consanguinité
- Les antécédents familiaux auto-immuns, auto-inflammatoires, dysimmunitaires.
- Les comorbidités préexistantes telles qu'une dysmorphie, un retard de croissance ou de développement, des infections à répétition ou des fièvres récurrentes inexplicables.
- Sémiologiques : la lésion élémentaire dermatologique, la topographie, le nombre et la taille des lésions
- Histologiques: le type, la topographie de l'infiltration cellulaire, les signes histologiques associés (abcès, vascularite leucocytoclasique, leucocytoclase sans vascularite, nécrose, granulome) ainsi que les diagnostics d'exclusion.

- Extra-cutanées : la symptomatologie clinique et les examens complémentaires réalisés selon les atteintes d'organes (signes généraux, articulaire, musculo-squelettique, respiratoire, oculaire, cardio-vasculaire, rénale, intra-abdominale, neurologique)
- Evolutives : délai diagnostique, chronologie d'apparition entre atteinte cutanée et extra-cutanée, mode évolutif de la dermatose.
- Thérapeutiques : traitements entrepris, réponse de la dermatose au traitement, délai de réponse et de cicatrisation cutanée.
- Iconographiques : photographies diagnostiques ou d'évolutivité sous traitement éventuellement disponible.

### 2.3.1 Classification en DN typique ou atypique :

Les enfants ont été inclus selon leur forme prédominante PG ou SS telle qu'annoncée par le médecin investigateur en charge de l'enfant. Au sein de ces 2 groupes, une distinction entre DN typique ou atypique a été faite :

- **PG typique** : la lésion initiale et les éventuelles poussées ultérieures étaient exclusivement un « PG ulcéreux » décrit selon les critères classiques.
- **SS typique** : la lésion initiale et les éventuelles poussées ultérieures étaient exclusivement un « SS en plaque » décrit selon les critères classiques.
- **DN (SS ou un PG) atypique** :
  - toute forme non classique
  - association de 2 formes classiques ou 2 formes non classiques ou une forme classique et non classique chez un même enfant, simultanément ou successivement au cours de l'évolution. Au cours d'une même poussée, on parlait de « DN de chevauchement » si plusieurs formes étaient associées au sein d'une même lésion ou d'une « association de DN » si plusieurs formes étaient de topographies différentes.

### 2.3.2 Classification des manifestations extra-cutanées

Les manifestations extra-cutanées ont été définies selon leurs caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques. Elles ont été classées en manifestations neutrophiliques et/ou en maladies générales associées à la DN.

Les manifestations neutrophiliques étaient :

- confirmées si une histologie était réalisée et montrait un infiltrat neutrophilique stérile dans l'organe atteint
- probables si l'évolution, la chronologie, la réponse à un traitement étaient compatibles avec une atteinte neutrophilique viscérale et si elles ne faisaient pas parties des caractéristiques d'une maladie générale associée
- possibles si toutes les caractéristiques d'une manifestation neutrophilique probable n'étaient pas réunies

Les maladies générales associées étaient :

- confirmées si il n'existait aucun doute diagnostic (clinique, biologique, radiologique, anatomopathologique, moléculaire)
- suspectées si le tableau clinico-biologique était compatible sans diagnostic de certitude posé.

En cas de doute concernant cette classification, nous avons fait appel à un expert membre de la SFDP.

### 2.3.3 Définition de la réponse thérapeutique de la dermatose

Il n'y a pas de gold standard de réponse au traitement défini dans la littérature (19). Nous avons défini :

- une réponse en cas de diminution de l'inflammation cutanée sous traitement : affaissement ou blanchiment d'un SS ; réépidermisation ou affaissement des bords de l'ulcère d'un PG.

- une rémission complète (RC) en cas de réponse et de cicatrisation complète des lésions cutanées avec recueil de la durée entre la mise en route du traitement et la cicatrisation complète.
- une rémission incomplète (RI) en cas de réponse et sans rémission complète
- un échec si absence de réponse : pas de diminution de l'inflammation ou apparition de nouvelles lésions
- à chaque poussée de DN il pouvait exister : un traitement de 1<sup>e</sup> ligne, un traitement de 2<sup>e</sup> ligne en cas de RI ou d'échec du traitement de 1<sup>e</sup> ligne
- le rythme des poussées était recueilli

## 2.4 Analyses statistiques

La description des caractéristiques de la population a été faite par des pourcentages avec leur intervalle de confiance à 95% (IC 95%) pour les données qualitatives et par le calcul de médianes avec leurs écarts types (EIQ 1<sup>er</sup> et 3<sup>e</sup> quartile) pour les valeurs quantitatives. Les comparaisons ont été faites à l'aide du Chi2 ou test exact de Fischer pour les variables qualitatives et à l'aide du test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Prism. Une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative.

## 2.5 Ethique

L'étude a reçu l'accord du Comité d'Evaluation de l'Ethique des Projets de Recherche de Robert Debré (CEER-RB). Une information écrite était envoyée à chaque patient ou détenteurs de l'autorité parentale. Les patients qui refusaient de participer étaient exclus. L'étude a été soumise au Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans domaine de la Santé (CCTIRS) car il s'agissait d'une étude nationale multicentrique.

## **3 RESULTATS**

### **3.1 Population**

Vingt sept enfants ont été pris en charge pour une DN entre 1998 et 2017 par 5 membres de la SOFREMIP et 10 membres de la SFDP. Les 15 centres hospitaliers français concernés étaient les suivants : Paris et banlieue (9 enfants, dont 3 suivis à l'hôpital Robert Debré, 3 suivis à l'hôpital de Bicêtre, 2 suivis à Argenteuil, 1 suivi initialement à Pontoise), Lille (4 enfants), Nantes (3 enfants), Rouen (2 enfants), Marseille (2 enfants), Lyon (2 enfants), Toulouse, Nice, Fort de France, Rennes et Clermont Ferrand (1 enfant par centre). Les caractéristiques de notre population sont détaillées dans le Tableau 1.

**Tableau 1 Description de la population selon l'inclusion PG/SS**

Variable, n (%)	Total N=27	PG N=17	SS N=10	p
<b>Age</b>				
Médiane [EIQ]	6,2 [1,5-14,5]	12,4 [3,4-15]	2,7 [0,9-7,8]	0,03
≤ 5 ans	13 (48)	5 (29)	8 (80)	0,01
<b>Filles/Garçons</b>	14 (52) / 13 (48)	10 (59) / 7 (41)	4 (40) / 6 (60)	
<b>ATCD familiaux, n=24</b>				
Non	12 (44)	5 (33)	7 (78)	
Oui *	12 (44)	10 (67)	2 (22)	0,03
Rhumatisme inflammatoire	2	1	1	
MICI	3	3	0	
SAI	2	2	0	
Autres #	6	5	1	
<b>Consanguinité n=24</b>	2 (8)	1 (6)	1 (12)	
<b>ATCD personnels</b>				
Non	15 (55,5)	10 (59)	5 (50)	
Oui *	12 (44,5)	7 (41)	5 (50)	0,6
Retard de croissance	7	5	2	
Retard psychomoteur	2	1	1	
Dysmorphie £	3	1	2	
Infections à répétition	3	2	1	
Fièvre récurrente	3	2	1	
Malformation congénitale	1	0	1	
<b>Formes cliniques de la DN</b>				
Formes typiques	11 (41)	8 (47)	3 (30)	0,2
Formes atypiques	16 (59)	9 (53)	7 (70)	
<b>Lésions dermatologiques autres</b>	8 (30)	8 (47)	0	0,01
<b>Evolution de la DN en poussée</b>	<b>16 (59)</b>	<b>10 (59)</b>	<b>6 (60)</b>	<b>0,9</b>
<b>Manifestations extra-cutanées</b>				
Non	5 (19)	4 (24)	1 (10)	
Oui	22 (81)	13 (76)	9 (90)	0,4
<b>Maladie neutrophilique</b>	<b>17 (63)</b>	<b>9 (53)</b>	<b>8 (80)</b>	0,1
Signes généraux	11 (41)	6	5	
Abdominale	8 (30)	6	2	
Articulaire	7 (26)	4	3	
Respiratoire	5 (18,5)	2	3	
Oculaire	4 (15)	2	2	
Cardiaque	3 (11)	0	3	
Neurologique	3 (11)	1	2	
Hématologique	2 (7,5)	1	1	
Musculo-squelettique	1 (3,7)	0	1	
<b>Maladie générale associée</b>	<b>19 (70)</b>	<b>13 (76)</b>	<b>6 (60)</b>	0,3
MICI	9 (33)	8	1	
Rhumatisme inflammatoire associé aux MICI	3 (11)	3	0	
Déficit immunitaire	2 (7,4)	0	2	
Syndrome auto-inflammatoire	2 (7,4)	2	0	
Vascularite systémique	2 (7,4)	1	1	
Maladie auto-immune	1 (3,7)	0	1	
Hémopathie	1 (3,7)	1	0	
Non classable	2 (7,4)	1	1	
<b>Traitement 1<sup>ère</sup> ligne</b>	<b>26 (96)</b>	<b>17 (100)</b>	<b>9 (90)</b>	
Corticothérapie / +biothérapie ou IS /+autres	13/3/1	8/3/1	5/0/0	
Biothérapie sans corticothérapie	3	3	0	
Dermocorticoïdes/ autres	3/3	1/1	2/2	
<b>Traitement de 2<sup>e</sup> ligne</b>	<b>17 (63)</b>	<b>10 (59)</b>	<b>7 (70)</b>	
Biothérapie ou IS	8	7	1	
Autres	9	3	6	
<b>RC 1<sup>e</sup> ligne/2<sup>e</sup> ligne/ RI</b>	<b>9 /15 / 2</b>	<b>7/8/ 2</b>	<b>2/7/ 0</b>	

\* plusieurs ATCD associés chez un enfant ; MICI-maladie intestinale chronique inflammatoire, SAI-syndrome auto-inflammatoire  
# rhumatisme inflammatoire type spondylarthrite ankylosante, auto-immunité type sclérose en plaque, auto-inflammation type syndrome PAPA *pyogenic arthritis pyoderma acné* ; autres : retard mental, maladie de Verneuil, myopathie de Duchenne, Raynaud isolé  
£ dysmorphie à type d'asymétrie mandibulaire, de dystrophie dentaire et taches café au lait, de front haut bombé et de retrognathisme;  
malformation congénitale à type de hernie diaphragmatique ; infections à répétitions cutanées de type varicelle profuse surinfectée et abcès périnéal avant l'âge de 1 an et surinfections multiples de dermatite atopique (2 enfants avec infections à répétitions/ sévères sans précision)  
RC-rémission complète, RI-rémission incomplète

### 3.2 Caractéristiques démographiques

Le sexe ratio F/M des 27 enfants atteints de DN était de 1,07, l'âge médian de 6,2 ans [EIQ 1,5-14,5]. Les enfants avec un SS étaient plus jeunes que les enfants avec un PG (2,7 mois [0,9-7,8] versus 12,4 [3,4-15],  $p=0,03$ ). Globalement 80% des SS survenaient avant 6 ans (8/10), 60% avant 3 ans (6/10) et 70% des PG survenaient après 6 ans (12/17), 60% après 10 ans (10/17) (Figure 1a)

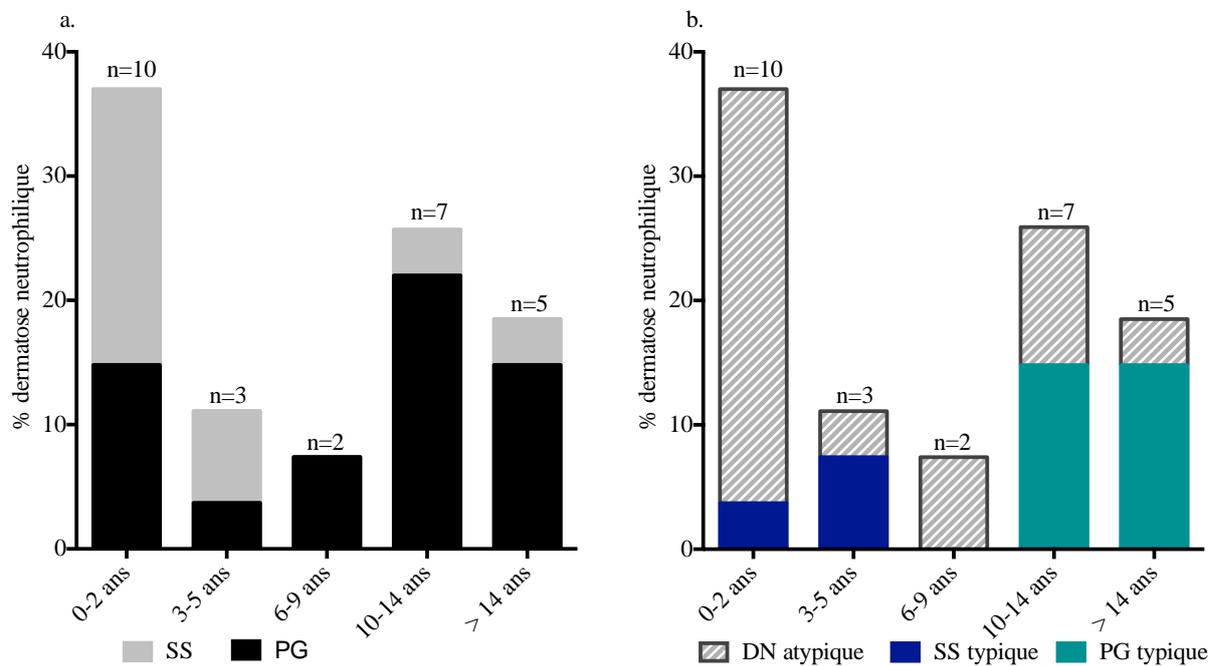


Figure 1 Répartition des DN selon l'âge, a. selon l'inclusion PG/SS, b. selon notre classification DN typique et atypique

### 3.3 La dermatose neutrophilique

#### 3.3.1 Classification anatomo-clinique

Parmi les 27 enfants inclus, il s'agissait de 17 enfants avec un PG et de 10 enfants avec un SS selon la forme anatomo-clinique prédominante. Cinquante neuf pourcent (IC95% 0,40-0,78)

de notre population présentait un tableau de DN atypique. Les différentes formes, classiques ou non classiques de PG et SS sont détaillées dans le tableau 2.

**Tableau 2 Formes cliniques de DN**

N (%)	N=27
PG ulcéreux	18 (67)
PG pustuleux	3 (11)
PG bulleux	2 (7)
PG superficiel	1 (3,5)
SS en plaque/nodulaire	12 (44)
SS atypique dermo-hypodermique like	1 (3,5)
SS en plaque avec nécrose centrale	3 (11)
SS bulleux	3 (11)



**Photo 3 PG pustuleux et ulcéreux (patient 4)**



**Photo 4 SS vésiculo-bulleux et en plaque (patient 9)**



**Photo 5 SS bulleux hémorragique (évoluant vers un PG ulcéreux) (patient 13) et SS bulleux (patient 16)**



**Photo 6 SS nodulaire et en plaque évoluant vers une forme ulcéreuse (patient 21) et SS en plaque avec érosion centrale (post vésico-bulle ?) (patient 9)**



**Photo 7 PG ulcéreux de la paupière et PG superficiel (patient 5)**



Photo 8 SS bulleux et en plaque (patient 7)



Photo 9 SS en plaque (patient 26) et PG ulcéreux (patient 27)



Photo 10 PG ulcéreux et bulleux, pathergie vaccinale post BCG (patient 2)

Vingt quatre biopsies ont été réalisées, 2 enfants avec un PG ulcéreux typique n'ont pas été biopsié, et 1 donnée n'était pas connue. Il n'existait pas de corrélation stricte entre la profondeur clinique « estimée » de la DN et la profondeur histologique objectivée de l'infiltrat neutrophilique (Tableau 3).

**Tableau 3** Corrélation entre profondeur clinique et profondeur histologique

	Lésion prédominante biopsiée	Pustule N=2	Bulle N=1	Plaque N=9*	Ulcère N=12*
<b>Histologie</b>					
<b>Infiltrat PNN</b>					
>50%	0	1	7	7	7
<50%	2	0	2 <sup>b</sup>	4 <sup>d</sup>	4 <sup>d</sup>
<b>Profondeur histologique</b>					
Epiderme	1 <sup>a</sup>	0	0	0	0
Derme superficiel	2	1	8	9	9
Derme profond	0	0	7	11	11
Hypoderme	0	0	1 <sup>c</sup>	3	3
<b>Autres lésions</b>					
Vascularite leucocytoclasique	1	0	3	1	1
Leucocytoclasie sans vascularite	0	0	3	0	0
Abcès aseptique	0	0	1	6	6
Nécrose	0	0	0	6	6
Granulome	0	0	0	2	2

<sup>a</sup> acantholyse, vesico-bulle sous cornée

<sup>b</sup> infiltrat lympho-histiocytaire myéloperoxydase et CD68+/ infiltrat polymorphe

<sup>c</sup> atteinte de l'hypoderme dans une DN atypique SS en plaque évoluant vers un PG ulcéreux

<sup>d</sup> infiltrat polymorphe : lymphocytes, histiocytes

\*une donnée manquante pour chaque

une infection était éliminée dans 20/24 biopsies et 4 données étaient manquantes

### 3.3.2 Caractéristiques cliniques de la dermatose

Les DN de l'enfant étaient douloureuses dans 80% des cas (IC 95% 0,58-1) et un phénomène de pathergie déclenchait une poussée de DN dans 44% des cas (IC 95% 0,24-0,64). Trois enfants (11%, N=27) ont présenté un phénomène de Koebner avec récurrences de DN au même endroit que les poussées antérieures ou à l'endroit d'un traumatisme ancien.

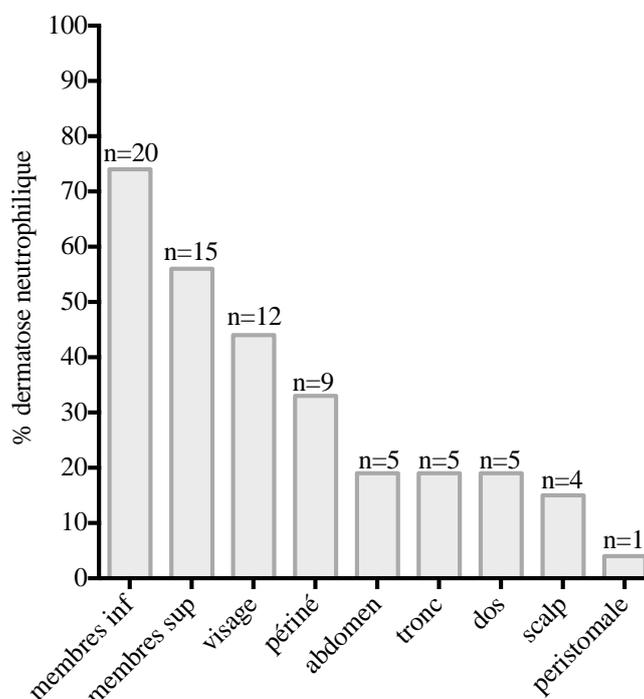
Les DN étaient localisées à au moins 2 sites anatomiques chez 71% des 27 enfants, et au moins 3 sites chez 41% des 27 enfants, et touchaient en majorité les membres, le périnée, le visage et le scalp. (Figure 2)

Le SS avait une tendance à être plus fréquemment localisé au périnée et plus éparse (plus de 5 lésions) que le PG, mais sans différence statistiquement significative (Tableau 4).

**Tableau 4 Caractéristiques cliniques des dermatoses neutrophiliques**

Variables, n (%)	Total N=27	PG N=17	SS N=10	p
<b>Topographie</b>				
Membres inférieurs	20 (74)	12 (70)	8 (80)	0,6
Membres supérieurs	15 (55)	8 (47)	7 (70)	0,2
Visage	12 (44)	6 (35)	6 (60)	0,2
Scalp	4 (15)	3 (17,5)	1 (10)	0,5
Périnée	9 (33)	4 (23)	5 (50)	0,1
Abdomen	5 (18)	3 (17,5)	2 (20)	0,8
Tronc	5 (18)	2 (12)	3 (30)	0,2
Dos	5 (18)	2 (12)	3 (30)	0,2
Peristomal	1 (4)	1 (6)	0	0,4
<b>Taille, n=23</b>				
< 5cm	10 (43)	5 (36)	5 (55)	0,3
> 5cm	10 (43)	7 (50)	3 (33)	0,4
< 5 cm et > 5cm	3 (13)	2 (14)	1 (11)	0,8
<b>Nombre de lésion, n=25</b>				
1	1 (4)	1 (6)	0	0,4
2-5	11 (44)	9 (56)	2 (22)	0,09
> 5	13 (52)	6 (38)	7 (78)	0,05
<b>Douleur, n=15</b>				
	12 (80)	9 (82)	3 (75)	0,7
<b>Pathergie, n=25</b>				
	11 (44)	8 (47)	3 (37)	0,6

# Périnée : organes génitaux et fesses



**Figure 2 Répartition topographique de l'ensemble des dermatoses neutrophiliques**

### 3.3.3 Lésions dermatologiques associées

Des lésions dermatologiques autres, sans diagnostic histologique de DN mais toutes compatibles cliniquement avec une DN autre que PG ou SS ont été rapportées chez 8 enfants soit dans 30 % des cas (IC 95% 0,12-0,48) (Tableau 5). Plusieurs dermatoses étaient parfois associées chez un même enfant. Ces lésions sont survenues simultanément ou en dehors d'une poussée de DN, qui était dans tous les cas un PG.

**Tableau 5 : Lésions cutané-muqueuses associées aux DN chez 8 enfants**

Description clinique	N=8
Aphte	3
Hidradénite suppurée	2
Erythème noueux	1
Lésions pseudo-urticarienne récidivantes	1
Pustules non infectieuses récidivantes	1
Psoriasis inversé/ psoriasis en plaque	1/1
Acné sévère	1
Panaris aseptiques des extrémités, multiples	1
Pyostomatite végétante	1

### 3.4 Les manifestations extra-cutanées

Des manifestations extra-cutanées ont été observées chez 22 enfants (81% IC 95% 0,66-0,96) (Tableau 1). Il s'agissait :

- de manifestations neutrophiliques extra-cutanées (maladie neutrophilique) confirmées, probables ou possibles chez 17 enfants (63% IC 95% 0,44-0,82).
- d'une maladie générale confirmée ou suspectée chez 19 enfants (70% IC 95% 0,52-0,88)

#### 3.4.1 La maladie neutrophilique

Un tableau neutrophilique extra-cutané a été rapporté chez 53% des PG (IC 0,27-0,79) et 80% des SS (IC 95% 0,52-1),  $p=0,1$  (Tableau 1). Les atteintes neutrophiliques les plus représentées

étaient les signes généraux (altération de l'état général, fièvre, syndrome douloureux diffus non spécifique), les atteintes intra-abdominales, articulaires et respiratoires (Figure 3).

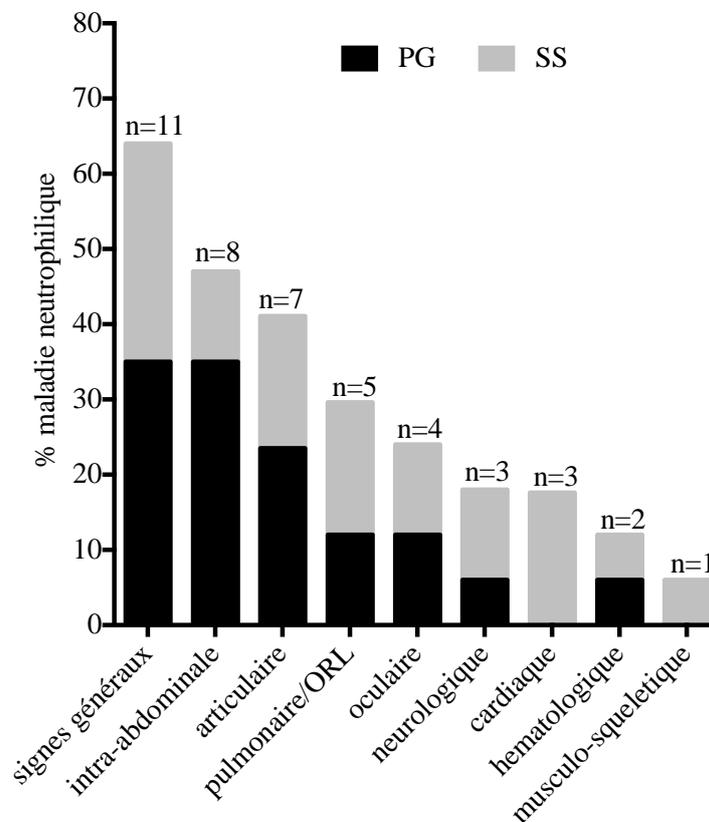


Figure 3 Répartition des manifestations neutrophiliques extra-cutanées, n représente le nombre d'enfant

#### Atteintes viscérales intra-abdominales :

Deux atteintes coliques avec diarrhée sévère et/ou chronique ont été confirmées histologiquement au cours d'une endoscopie digestive :

- des abcès neutrophiliques aseptiques coliques chez un enfant avec un syndrome auto-inflammatoire monogénique de type « Pyogenic Arthritis Pyoderma Acné » (PAPA) atypique prouvé génétiquement, sans parallèle avec les poussées de DN.
- un infiltrat neutrophilique colique stérile avec ulcération de la valvule de Bauhin sans abcès ni granulome ni vascularite chez un enfant avec suspicion de maladie de Behçet, en parallèle de la DN.

Trois atteintes étaient probables :

- des cicatrices de PG visualisées lors d'une recto-sigmoidoscopie, diagnostiquées comme un PG anal, chez un enfant avec colite inclassée.
- une hépatomégalie et une splénomégalie avec hyperfixation ganglionnaire intra-abdominale et splénique au TEP scanner. Ces 2 organomégalies étaient apparues en même temps que des tableaux neutrophiliques multi-viscéraux.

Les autres atteintes étaient possibles :

- atteinte colique avec douleur abdominale et/ou diarrhée chronique et/ou stagnation pondérale (chez 2 enfants avec un déficit immunitaire, chez 1 enfant avec un tableau dysimmunitaire non diagnostiqué)
- pancréatite biologique chronique chez 3 enfants avec une MICI sans parallèle avec la DN et sans cause retrouvée

### **Atteintes articulaires**

Une atteinte était probable:

- oligo arthrites symétriques des genoux et interphalangiennes proximales (IPP) s'intégrant dans un tableau multiviscéral

Les autres atteintes étaient possibles. Parmi elles, 83% (5/6) survenait chez des enfants avec une MICI (2 maladies de Crohn, 2 rectocolites hémorragiques (RCH), 1 colite inclassée). Un enfant avait une vascularite à ANCA.

- des oligo ou poly arthralgies inflammatoires sans arthrite (atteinte périphérique ou axiale), évoluant en parallèle de la DN (et en parallèle d'une poussée digestive de MICI chez 3/5 enfants).
- poly arthrites séronégatives non destructrices touchant les extrémités (IPP et chevilles) chez 2 enfants (1 Crohn, 1 RCH).

### Atteintes respiratoires

Une atteinte pulmonaire était confirmée lors d'une fibroscopie avec analyse du liquide broncho-alvéolaire :

- un infiltrat neutrophilique aseptique avec 358 000 cellules/mm<sup>3</sup> dont de nombreux PNN. Cet enfant avait une détresse respiratoire, un infiltrat alvéolo-interstitiel bilatéral à la radiographie pulmonaire, évoluant en parallèle d'un tableau neutrophilique multi-viscéral.

Quatre atteintes étaient probables:

- des images étaient évocatrices d'abcès pulmonaires (nodules pulmonaires sous pleuraux et distaux d'âge différents en voie d'excavation au scanner) évoluant en parallèle de la DN. L'enfant était pauci-symptomatique (toux matinale discrète et douleur thoracique fluctuante), l'atteinte a été découverte lors du bilan pré-thérapeutique anti-TNF alpha (pour une atteinte digestive sévère d'une RCH) L'atteinte respiratoire régressait avec un traitement associant une corticothérapie et une biothérapie de type anti-TNF alpha.
- une atteinte ORL similaire chez 3 enfants de moins de 1 an, sans biopsie réalisée lors de la fibroscopie ORL :
  - une dyspnée laryngée chez 2 enfants apparaissant en même temps que la DN, dont une sévère nécessitant une ventilation non invasive (VNI) ; une nasofibroscopie a été réalisée chez les 2 enfants et montrait un oedème et un érythème muqueux.
  - une détresse respiratoire sévère aux 2 temps avec hypoxie et acidose respiratoire nécessitant une VNI. La fibroscopie ORL montrait un aspect de trachéite. Cet enfant était le plus jeune des enfants : son atteinte ORL sévère était apparue à 2 mois de vie, alors que la DN apparue 1 mois avant était en cours de cicatrisation.

### **Atteintes oculaires**

Toutes les atteintes oculaires étaient probables:

- une kératite ponctuée superficielle (en parallèle de la DN) chez un enfant avec une maladie de Crohn
- une sclérite nodulaire unilatérale sans précision de chronologie avec la DN, chez un enfant avec une maladie de Crohn
- des polyposites et épisclérites récidivantes (en parallèle de poussées de DN) chez un enfant avec une colite inclassée.
- une épisclérite unilatérale et oedème palpébral avec conjonctivite chez un enfant avec un tableau multi-viscéral neutrophilique

### **Atteintes cardiaques**

Une atteinte était probable car s'intégrant dans un tableau neutrophilique multiviscéral :

- une atteinte valvulaire mitrale découverte lors d'une échocardiographie réalisée devant l'apparition d'un souffle cardiaque, en parallèle d'une poussée de DN. Il s'agissait d'une perforation de la grande valve mitrale sans dysfonction ventriculaire, sans fente mitrale et sans argument pour une endocardite infectieuse. Une plastie mitrale a été réalisée devant l'absence d'amélioration de la fuite mitrale malgré une guérison cutanée. L'atteinte valvulaire était apparue 2,7 mois après la 1<sup>ère</sup> poussée cutanée, et 8 mois avant le diagnostic positif de DN.

Deux autres atteintes étaient possibles :

- un épanchement péricardique minime aspécifique en parallèle d'une atteinte neutrophilique ORL probable.
- un aspect de « coronaires trop visibles » sans anévrisme et sans maladie de Kawasaki diagnostiquée, apparu en parallèle de la DN.

### **Atteintes neurologiques**

Les atteintes étaient possibles :

- une irritabilité et une apathie avec refus de parole et de réponse à des ordres simples sans signe d'encéphalite en parallèle d'une DN chez un enfant avec déficit immunitaire (imagerie cérébrale normale)
- une myélite inflammatoire récidivante avec atteinte cordonale postérieure C1-T11 (IRM médullaire) et troubles sensitifs, sans étiologie déterminée, sans parallèle avec la DN, chez un enfant avec maladie de Crohn
- des troubles anxieux en parallèle d'une DN chez un patient avec une maladie de Crohn

### **Atteintes hématologiques**

Une atteinte était confirmée histologiquement par une biopsie ganglionnaire :

- un infiltrat neutrophilique ganglionnaire cervical chez un enfant atteint de leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile (LMMJC)

Une atteinte était probable car s'intégrant dans un tableau neutrophilique multiviscéral :

- des poly adénopathies diffuses

### **Atteintes musculo-squelettiques**

Une atteinte était probable :

- une atteinte musculaire associée à une atteinte osseuse en parallèle d'une DN chez un enfant suspect de déficit immunitaire. L'IRM et la scintigraphie montraient un épaissement diaphysaire fémoral prenant le contraste avec hyperfixation scintigraphique et un hypersignal musculaire quadricipital bilatéral. Cliniquement, il refusait la marche et boitait.

### 3.4.2 Les maladies générales associées

Une maladie générale associée à la DN a été rapportée chez 76% des PG (IC 95% 0,54-0,98) et 60% des SS (IC 95% 0,25-0,95), p=0,3 (Tableau 1).

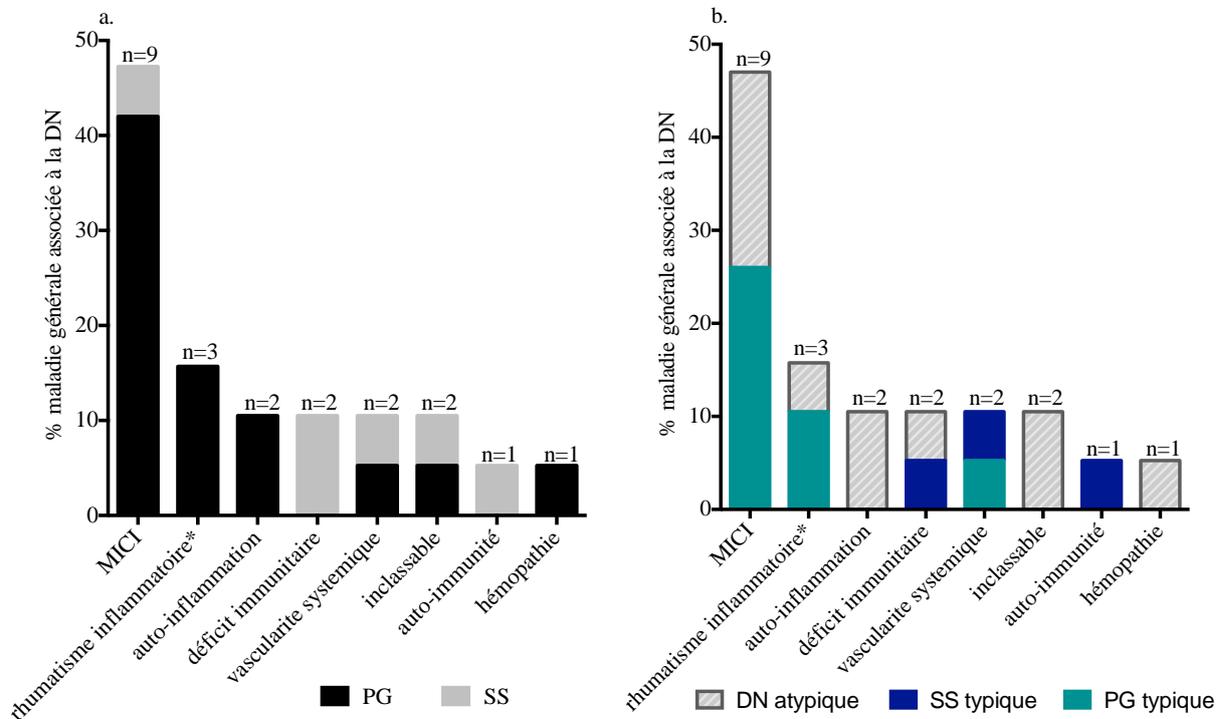


Figure 4 Répartition des maladies générales associée, n représente le nombre d'enfant

\* 3 rhumatismes inflammatoires associés aux MICI

#### MICI

Neuf MICI (5 maladies de Crohn, 2 RCH, 2 colites inclassées) ont été rapportées dans notre série avec un sexe ratio F/M de 3,5. La MICI était diagnostiquée avant la DN chez 8 enfants (durée médiane 21 mois EIQ [6,4-32]), ou en en même temps chez 1 enfant. Deux enfants avaient moins de 6 ans lors du diagnostic de MICI (4 et 5 ans). Au moins une poussée de DN survenait en parallèle d'une poussée digestive chez 7 enfants, mais cette concordance n'était pas systématique.

#### Rhumatismes inflammatoires

Une spondylarhrite juvénile a été diagnostiquée chez 3 enfants (Crohn, RCH, colite inlassée) avec sacro-iléite confirmée à l'imagerie et HLA B27+ chez l'un d'entre eux.

## **Syndromes auto-inflammatoires**

Deux syndromes auto-inflammatoires (SAI) de type PAPA atypiques ont été diagnostiqués :

- un enfant avec une mutation de novo (variant pE250k) du gène PSTPIP1 associée à un syndrome hyperzincémie-hypercalprotectinémie. Depuis la 1<sup>ère</sup> année de vie, il présentait un syndrome inflammatoire chronique: un retard de développement moteur avec amyotrophie, une atteinte articulaire avec arthrite non infectieuse non destructrice, une atteinte digestive (avec abcès de PNN colique à l'histologie et hépatosplénomégalie), une atteinte hématologique avec anémie et trouble du métabolisme du fer, neutropénie, et une atteinte cutanée avec PG ulcéreux récidivants des paupières et PG superficiel plusieurs années après. Les 1<sup>ers</sup> épisodes de DN des paupières étaient apparus avant le diagnostic génétique.
- un enfant avec mutation autosomique dominante du gène PSTPIP1, le père et un frère atteints. Le tableau atypique débutait dès le 1<sup>er</sup> mois de vie et associait : infections à répétitions (pyélonéphrite, ostéo-arthrite septique), syndrome inflammatoire chronique, tubulopathie de Fanconi (bilan étiologique métabolique négatif), syndrome d'activation macrophagique intra-hépatique récidivant (bilan génétique négatif), polyarthralgies inflammatoires fébriles, et PG pustuleux du cuir chevelu (apparaissant 2,5 ans après le début du tableau systémique)

## **Vascularites :**

- une vascularite à ANCA (VAA) de type polyangéite microscopique avec anticorps anti-myéloperoxydase (MPO) a été diagnostiquée chez un patient avec glomérulonéphrite extra-capillaire nécrosante non proliférative, pneumopathie interstitielle et polyarthralgies (évoluant en parallèle de la DN). Le diagnostic de VAA a été fait 6 ans après le 1<sup>er</sup> épisode de SS typique, et au cours d'une nouvelle poussée de DN.

- une maladie de Behçet a été suspectée chez un patient avec PG typique, acné sévère, stomatite aphteuse, atteinte digestive neutrophilique (infiltrat stérile de PNN sans vascularite), consanguinité familiale et antécédent d'aphtose familiale (la recherche de mutation PSTPIP1 était négative). La recherche d'HLA B51 était négative.

### **Déficits immunitaires**

- 2 déficits immunitaires combinés ont été suspectés devant des lymphopénies T, B, NK en cours d'exploration génétique. Un enfant était sous immunoglobulines intraveineuses (IgIV) mensuels et avait des antécédents d'infections virales sévères, une cassure pondérale, une consanguinité.

### **Maladies auto-immunes :**

- une maladie de Basedow a été diagnostiquée en parallèle d'une poussée de DN et 9 ans après le 1<sup>er</sup> épisode de DN. Quelques années après le diagnostic de thyroïdite, l'enfant a eu
- une polyarthrite avec anticorps anti-nucléaire (AAN) positif à 1/400 sans spécificité et HLA B57 négatif, puis une neuropathie périphérique axonale motrice sans cause établie, et une colite chronique avec atteinte inflammatoire au TEP scanner, ASCA négatif et calprotectine augmentée. Ce tableau est en cours d'exploration.

### **Maladies hématologiques**

Un syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique de type LMMCJ avec mutation homozygote du gène CBL a été confirmé 1 mois après l'apparition d'une DN. L'enfant présentait le tableau multiviscéral suivant ayant conduit au diagnostic :

- syndrome tumoral avec polyadénopathies diffuses et hépato-splénomégalie. La biopsie ganglionnaire cervicale montrait un infiltrat stérile de PNN.
- exophtalmie bilatérale douloureuse avec aspect de tumeurs retro-orbitaires pouvant correspondre à des chloromes

- atteinte pulmonaire sévère motivant un passage en réanimation
- polynucléose à 20 000/mm<sup>3</sup> et une monocytose >5000/mm<sup>3</sup>

### **Maladies inclassables :**

Deux maladies dysimmunitaires suspectées :

- un enfant de 19 mois avec marche en cours d'acquisition, DN atypique et AAN positif à 1/320 de type SSA52 et SSA60
- un enfant de 6 mois avec un tableau neutrophilique sévère cutané, digestif, ORL et une lymphocytose T CD8, B, NK.

## **3.5 Evolution et prise en charge thérapeutique**

### **3.5.1 Traitements du 1<sup>er</sup> épisode de dermatose**

Vingt six patients (96% des enfants) ont reçu un traitement pour leur DN, un patient n'a pas reçu de traitement. Le traitement était débuté entre 2 et 322 jours après l'apparition du 1<sup>er</sup> épisode de DN (délai médian de 13 jours IQR [5-42]), le délai le plus long était rapporté chez l'enfant avec l'atteinte valvulaire cardiaque. (Tableau 6).

**Tableau 6 Traitement du 1<sup>er</sup> épisode de DN**

Traitement de 1 <sup>e</sup> ligne, n (%)	N=26
<b>Corticothérapie systémique</b>	<b>17 (65,5)</b>
Corticothérapie orale (1 à 2 mg/kg/jour)	9
Corticothérapie intra-veineuse (1 à 5 mg/kg/jour)	8
En monothérapie	13
Associée à un autre traitement	4
<i>Immunosuppresseur (azathioprine)</i>	2
<i>Biothérapie (adalimumab)</i>	1
<i>Colchicine</i>	1
<b>Dermocorticoïdes d'activité très forte en monothérapie</b>	<b>3 (11,5)</b>
<b>Biothérapie sans corticothérapie systémique</b>	<b>3 (11,5)</b>
Anti IL1 (+/- dermocorticoïdes)	2
Anti TNF alpha + immunosuppresseur (azathioprine)	1
<b>Autres</b>	<b>3 (11,5)</b>
Cycline/ autres antibiotique	1/1
IgIV	1

anti-TNF alpha : infliximab, anti IL1 : anakinra

Une rémission incomplète ou un échec de la 1<sup>ère</sup> ligne de traitement a nécessité une 2<sup>e</sup> ligne de traitement chez 65% des enfants (17/26) (Tableau 7). La corticothérapie systémique en monothérapie a permis une rémission complète chez 2 enfants (2/13) et une rémission incomplète (6) ou un échec (5) nécessitant une 2<sup>e</sup> ligne de traitement chez 11 enfants soit dans 85% des cas (N=13, IC 95% 0,64-100). Un délai de réponse a été rapporté chez 4 enfants : 72h pour un PG superficiel apparaissant quelques jours avant le canakimumab, 10 jours pour un PG sous Infliximab, 15 jours pour un PG sous Imurel et CTC, 15 jours pour un PG sous CTC per os.

**Tableau 7 Traitement d'une DN réfractaire**

Traitement de 2 <sup>e</sup> ou 3 <sup>e</sup> ligne, n (%)	N=17 *
<b>Majoration ou instauration corticothérapie</b>	<b>4 (23,5)</b>
En monothérapie	3
Associée à un autre traitement en prévention des récurrences (disulone)	1
<b>Biothérapie et IS</b>	<b>8 (47)</b>
Anti-TNF alpha #	5
Anti-IL1 (anakinra)	1
Ciclosporine puis anti TNF alpha	1
Tacrolimus puis anti-IL1 (anakinra puis canakimumab)	1
<b>Autres</b>	<b>2 (12)</b>
IgIV	2

\* 3 données manquantes

IS-immunosuppresseur, IgIV-immunoglobulines intraveineuses

# anti TNF alpha (infliximab, adalimumab) : introduction ou intensification ; chez un enfant l'infliximab était une 3<sup>e</sup> ligne avec majoration de la corticothérapie à 5 mg/kg/j

Globalement une rémission complète du 1<sup>er</sup> épisode de DN a été rapportée chez 23 patients, selon un délai médian de 62 jours (IQR [36-125]).

- 9 patients avec le traitement de 1<sup>ère</sup> ligne
- 13 patients avec le traitement de 2<sup>e</sup> ligne
- 1 patient sans traitement (1 cas d'abstention thérapeutique)

### 3.5.2 Evolution de la dermatose et traitement des poussées ultérieures

Le délai médian de suivi était de 15 mois (IQR [4,6-64]) à partir du 1<sup>er</sup> épisode de DN. Le rythme des poussées était très variable, allant de poussées subintrantes à des poussées espacées de plusieurs années (maximum 5 ans) Parmi les 27 enfants, le traitement de 7 poussées cutanées survenant après une rémission complète d'une poussée antérieure était connu et comprenait :

- Une reprise d'une corticothérapie per os dans 6 cas
- Une instauration d'un anti-TNF alpha car la dermatose était apparue sous une corticothérapie à 1mg/kg/jour

Certaines DN apparaissaient sous traitement :

- Sous corticothérapie 1mg/kg, nécessitant la mise sous anti TNF alpha (infliximab)
- La veille d'un traitement par anti-TNF alpha (et régressant rapidement après l'injection)
- Trois jours avant un traitement par canakimumab (et régressant en 10 jours après l'injection)
- Sous anakinra (et nécessitant une augmentation de dose, efficace sur la DN)

En prenant en compte l'ensemble des poussées avec un traitement connu, une biothérapie avec ou sans corticoïdes a été utilisée en 1<sup>e</sup> ligne de 5 poussées cutanées, et en 2<sup>e</sup> ligne de 6 poussées cutanées, permettant à chaque fois une rémission complète.

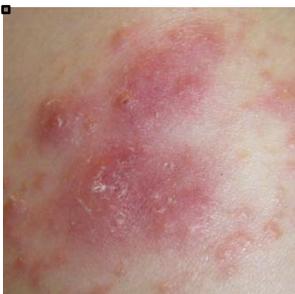
Aucun enfant n'est décédé. Des cicatrices étaient rapportées dans 58% des cas (IC 95% 0,34-0,82) soit chez 72% des PG (8/11) et 37,5% des SS (3/8),  $p=0,1$ . Six descriptions étaient renseignées : 4 cicatrices cribriformes hyper pigmentées chez les PG et 2 cicatrices anéodermiques (cutis laxa) chez les SS.



Photo 11 Cicatrices cribriiformes (patient 2)



Photo 12 Cicatrisation complète d'un PG ulcéreux (patient 4)



J-3



J0



J3



J7

Photo 13 Evolution d'un PG superficiel sous canakimumab, J0 : date de l'injection (patient 5)

## 4 DISCUSSION

### 4.1 PG et SS de l'enfant : un spectre continu clinique, histologique et évolutif

Les DN de l'enfant sont des dermatoses douloureuses multiples et disséminées à l'ensemble du corps. Les membres inférieurs sont le site anatomique concerné le plus fréquent (77 à 80% dans la littérature) mais des topographies originales telles que le périnée (15% dans la littérature), le visage et le scalp (26,6 à 38%) (20) (21) sont aussi rapportées (22). Le phénomène de pathergie qui fait partie des critères diagnostics du PG a certes été rapporté chez 47% de nos PG (8/17) mais également chez 37% de nos SS (3/8), fréquence élevée concordant avec celle retrouvée dans les SS pédiatriques publiés (20 à 30%) (23). Ce phénomène est beaucoup plus présent que chez les adultes, qu'ils soient atteints de PG (24) ou de SS (11). Il peut se produire après une chirurgie, une vaccination, un prélèvement sanguin et il faut le connaître car il a une valeur diagnostique positive dans les formes douteuses de DN et des conséquences pratiques : limiter dans la mesure du possible les gestes invasifs à visée diagnostique ou thérapeutique qui risqueraient de déclencher de nouvelles lésions.

Dans la majorité des cas, il existait une corrélation entre la profondeur de la forme clinique prédominante qui avait été biopsiée et la profondeur histologique de l'infiltrat neutrophilique, venant appuyer la nouvelle classification anatomo-clinique proposée par D. Wallach (4). Les discordances retrouvées, telles que la présence d'un infiltrat neutrophilique profond ou d'une vascularite leucocytoclasique dans un SS en plaque, caractéristiques habituelles du PG, soutiennent le concept de spectre continu entre les 2 dermatoses.

Une donnée importante de notre étude appuyant également l'existence d'un lien étroit entre ces 2 dermatoses est la fréquence élevée des formes de DN classées comme atypiques retrouvées chez 16 enfants (N=27, 59%). Elles regroupent les formes non classiques de PG et de SS incluant les formes de chevauchement (n=10/27) et les associations de DN (n=6/27). Ces formes atypiques sont parfois rapportées dans la littérature pédiatrique, mais sans

évaluation de leur proportion (20) (25). Leur description chez des patients adultes atteints d'hémopathies ou de MICI a pourtant été un des arguments majeurs ayant permis à Wallach et al de regrouper ces différentes entités au sein d'un unique groupe DN (26) (27) (28) (29). Les mêmes atypies sont décrites chez 78% de 37 SS chez l'adulte (13).

Toujours en faveur d'une dermatose neutrophilique unique mais pléomorphe de l'enfant, 8 enfants (N=27, 30%) avaient des atteintes dermatologiques non diagnostiquées comme PG ou SS mais pouvant appartenir au spectre des DN. En effet les poussées pseudo-urticariennes infiltrées (non biopsiées) pouvaient correspondre à une DN profonde de type panniculite neutrophilique (ou SS sous-cutané) ou à des SS en plaque (30) ; les « panaris aseptiques » pouvaient correspondre à une DN profonde de type abcès aseptique (31) ; les pustules (non biopsiées) d'évolution parallèle aux poussées de MICI pouvaient correspondre à des formes pustuleuses abortives de PG, fréquemment rencontrées dans les MICI.

La fréquence des formes atypiques et des recouvrements cliniques et histologiques du PG et du SS dans notre série traduisait la variabilité de l'intensité et de l'extension de la réponse inflammatoire neutrophilique dans la peau plutôt que la présence de 2 entités nosologiques distinctes.

PG et SS évoluaient sous la forme de poussées cutanées, entrecoupées ou non de période de rémission. Une reconnaissance précoce des lésions, notamment celles du visage et du scalp chez l'enfant, est importante du fait des cicatrices retrouvées chez 11 enfants de notre série (N=19 renseignés, 58%), incluant 8 des 11 enfants avec PG et 3 des 8 enfants avec SS. Les données manquantes concernant possiblement des enfants indemnes de séquelles esthétiques, la proportion de cicatrices a cependant pu être surestimée (20).

Les enfants avec un SS étaient globalement plus jeunes que les enfants avec un PG, et cette différence persiste lorsque l'on s'intéresse à la répartition d'âge parmi les formes typiques ou atypiques. Les PG typiques étaient rapportés chez les enfants de > 10 ans, et les

SS typiques chez ceux de moins de 6 ans (25). Les cicatrices post inflammatoires anéodermiques à type de « peau flasque » (cutis laxa) ont été décrites exclusivement chez les SS pédiatriques publiés, et associées à des complications sévères cardio-vasculaires (artérite de Takayashu, anévrisme de l'aorte, infarctus du myocarde) (32). Il n'était pas rapporté ce mode cicatrisation chez l'enfant dans notre série qui avait une fuite mitrale, et le recul évolutif des enfants avec cicatrices anéodermiques était court. Ce mode de cicatrisation associé à des complications cardio-vasculaires n'a jamais été décrit chez l'adulte.

#### 4.2 Dermatose ou maladie de systèmes ?

La seconde étape après le diagnostic positif de PG/SS chez l'enfant reste la même quelque soit le type de DN : rechercher une autre atteinte que celle de la peau. Des manifestations extra-cutanées ont été rapportées dans 81% de notre série (22/27) dont 50% (11/22) apparaissaient en même temps ou après l'apparition de la DN.

Une maladie neutrophilique a été rapportée chez 63% des enfants (17/27), dont au moins une atteinte neutrophilique était confirmée ou probable chez 12 enfants. Elle était retrouvée dans la quasi-totalité de nos enfants avec un SS, donnée contrastant avec la littérature pédiatrique. Une explication possible de cette discordance est le classement sous la forme « SS idiopathiques » dans la littérature des SS sans maladie générale mais sans donnée précisée concernant la présence ou non d'atteinte neutrophilique extra-cutanée (25). La maladie neutrophilique serait donc plutôt rapportée dans la littérature au cours du PG, seulement du fait d'un classement différent. Alors que la maladie neutrophilique n'est parfois pas évoquée, même dans les séries pédiatriques les plus récentes (20) (33), les atteintes retrouvées dans notre étude concordaient avec celles décrites dans la revue de M.D Vignon Pennamen et al (5) et avec les différents cas rapportés (25). Une donnée originale est la présence constante d'une atteinte laryngée et/ou trachéale retrouvée chez les enfants de moins de 1 an de notre série (2 PG et 1 SS), atteinte publiée à 2 reprises et concernant exclusivement

de très jeunes nourrissons avec un PG (34) (35). Cette atteinte ORL est sévère puisqu'elle a nécessité un passage en réanimation avec support ventilatoire dans 2 cas, et une intensification thérapeutique majeure (corticothérapie générale IV augmentée à 5 mg/kg/jour, doublement de la dose d'infliximab à 10mg/kg/jour et rapprochement du rythme des perfusions tous les 15 jours) dans un cas. La nature neutrophilique de cette localisation laryngo-trachéale n'a pas été prouvée histologiquement chez nos patients (comme ceux de la littérature) de peur d'aggraver la décompensation respiratoire par un geste biopsique. Elle ne doit cependant pas être confondue avec une atteinte virale pouvant déclencher une DN. Chez les adolescents ou les adultes, des cas de pneumopathies récidivantes avec excavations pulmonaires évocatrices d'abcès ont été rapportées, comme dans notre série, mais jamais ce type d'atteinte ORL (36). Sans l'association classiquement retrouvée avec les cicatrices anéodermiques, nous avons rapporté une atteinte valvulaire mitrale (8). Malgré la régression du tableau neutrophilique multiviscéral, la fuite mitrale progressait nécessitant une plastie valvulaire. Cette progression était probablement secondaire au retard diagnostic et thérapeutique de la maladie neutrophilique cutanée et cardiaque, avec un souffle qui évoluait depuis 8 mois avant l'instauration de la corticothérapie générale.

Une maladie générale était confirmée ou suspectée dans 70% des cas (n=19/27), résultats concordant avec les revues récentes du SS et PG pédiatriques (20) (23) (37). La tendance à une plus grande proportion de maladie générale associée au PG dans notre série est cependant difficilement interprétable du fait de la fréquence des formes atypiques gommant la dichotomie PG/SS.

Nos résultats supportaient l'association classique DN et MICI ((20) (6)) avec une proportion plus importante de PG pour la DN (donnée classique (23) (37)) et de maladie de Crohn pour la MICI (prédominance discutée selon les séries (20) (21)). Nous rapportons 2 colites inclassées et 2 MICI de début précoce. Les formes cliniques de DN associées aux MICI

étaient des PG typiques ou des DN atypiques très polymorphes et souvent pustuleuses, comme décrit dans la littérature (20) (22). Une DN après l'âge de 10 ans survenait le plus souvent chez un enfant avec une MICI connue.

Les hémopathies ont été rapportées de façon variable chez l'enfant (de 0% à 24%). Un seul enfant dans notre étude avait une LMMJC, sa DN était une forme atypique SS bulleux hémorragique évoluant vers un PG ulcéreux similaire à celle décrite chez l'adulte (6).

Notre étude confirme la proportion élevée de maladies dysimmunitaires (auto-immunité et/ou auto-inflammation et/ou déficit immunitaire) retrouvées chez 9 enfants, dont 2 inclassables (8) (38). Ce résultat est en lien avec l'âge jeune de nos patients atteints de DN (20). En effet dans notre série, 8 des 9 enfants avaient moins de 6 ans (et 4 moins de 2 ans) lors du diagnostic de la DN, expliquant cette association privilégiée. De façon similaire une revue récente des enfants de moins de 6 mois avec un SS rapportait 4 déficits immunitaires, 3 lupus néonataux, 5 maladies génétiques probables parmi 20 enfants (39).

- parmi les 5 maladies génétiques de cette revue 3 avaient un nouveau syndrome génétique causé par une mutation du gène PSMB8 (dermatose neutrophilique chronique atypique avec lipodystrophie et fièvre : syndrome CANDLE) (40). Une cause génétique sans mutation identifiée était par ailleurs suspectée chez 2 frères jumeaux (41). Des SAI associés aux PG ont également été décrits : PAPA typique du grand enfant (22), famille de 3 enfants avec un PG ayant débuté avant 2 ans suggérant une transmission autosomique récessive (42). Dans notre étude, les 2 SAI retrouvés différaient des syndromes PAPA classiques et entraînaient un retard diagnostic et une morbidité importante. Le syndrome du patient 5 lié au variant pE250k de PSTPIP1, décrit en 2010, se distingue cliniquement du syndrome PAPA par un début plus précoce, un retard de croissance, une hépato-splénomégalie, une évolution plus sévère et biologiquement par des cytopénies et une association hyperzincémie-

hypercalprotectinémie (43). Un point commun au PAPA et à ce nouveau variant allélique est la survenue d'infiltrats neutrophiliques cutanées ou extra-cutanées. Il apparaît donc nécessaire de doser calprotectine et zincémie en cas de DN typique ou atypique à début précoce avec maladie neutrophilique polymorphe et sévère. Chez ce patient les poussées de PG des paupières et des poussées qualifiées de pseudo-urticaire régressaient sous corticothérapie, puis tacrolimus mais récidivaient durant plusieurs années avant le diagnostic génétique, ce qui signifie qu'il faut évoquer et chercher un SAI même devant une DN non réfractaire du jeune enfant.

- dans notre série 2 enfants avaient un déficit immunitaire combiné T et B (44), la recherche d'une immunosuppression acquise (VIH), d'une maladie granulomateuse chronique étaient négatives (39), et notre série ne rapportait pas de déficit en adhésion leucocytaire de type 1, ni de mutation de RAG 1 retrouvées dans les DN de type PG (22)
- notre série rapporte, à notre connaissance, le 1<sup>er</sup> cas de vascularite à ANCA (VAA) de type polyangéite microscopique associée à une DN de l'enfant. L'association la plus rapportée chez l'adulte est VAA de type granulomatose avec polyangéite et PG, la DN apparaissant dans la quasi-totalité des cas en même temps ou après le diagnostic de vascularite. De façon intéressante les ANCA étaient positifs dès le diagnostic de DN et avant le début des symptômes de VAA chez les 2 patients dont la DN précédait le diagnostic (45). Nous n'avons pas cette donnée chez l'enfant de notre série dont les 1<sup>ère</sup> poussées étaient apparues plus de 5 ans avant la symptomatologie pneumo-rénale.

Au total il semble exister un état prédisposant mono ou multigénique à une éruption neutrophilique, d'autant plus que la DN pédiatrique débute tôt dans la vie. Cette dysimmunité peut néanmoins s'exprimer à un âge plus tardif avec apparition à l'adolescence de MICI ou thyroïdites auto-immunes, ou d'une maladie de Behçet (suspectée dans notre série) (46). A la

différence de la série de Schoch et al qui ne rapportait que 2 enfants de moins de 5 ans, tous les âges pédiatriques sont représentés dans notre série, permettant une description exhaustive de la DN en fonction de l'âge et une bonne représentativité des différentes maladies générales (20). Nous en déduisons que les enfants atteints de DN ont probablement des maladies générales plus fréquentes et plus variées que l'adulte (22) (47). Chez l'adulte le type et la proportion des maladies associées varient selon les études et les pays (48), (33), (49).

### **4.3 DN de l'enfant : un traitement pas si simple**

La DN était réfractaire au traitement de 1<sup>ère</sup> ligne chez 17 enfants (N=26, 63%) entraînant indiscutablement une morbidité importante, bien qu'une rémission complète à l'issue de plusieurs lignes de traitement soit finalement obtenue dans 92% des cas (24/26), résultat classiquement décrit (50). Alors que la corticosensibilité fait partie de la définition des DN, elle n'a pas permis une rémission complète chez 85% des 13 enfants ayant reçu une corticothérapie systémique en monothérapie. Une biothérapie a permis la rémission complète de la DN (quelque soit l'épisode, 1<sup>er</sup> ou récurrence) chez 11 enfants. Les enfants sous biothérapie avaient une MICI ou un SAI dans la majorité des cas, excepté chez 2 enfants répondant à l'infliximab: l'un chez un patient de 17,5 ans avec PG post réduction mammaire réfractaire à la corticothérapie IV, l'autre chez un nourrisson de 6 mois avec suspicion de dysimmunité et PG disséminé réfractaire à la corticothérapie IV 5mg/kg et à la ciclosporine (51). Nos résultats d'efficacité de l'infliximab sur les PG non associées aux MICI supportent le seul essai thérapeutique existant chez l'adulte qui indique une efficacité dès la 2<sup>e</sup> semaine chez les patients qui avaient eu une seule injection d'infliximab (52). Dans notre série, certaines DN apparaissaient sous corticothérapie (2) et régresaient sous anti-TNF alpha (MICI associée); d'autres apparaissaient sous biothérapie anti IL1 avec un effet fin de dose et un sous dosage (la DN régresaient rapidement avec une nouvelle injection dans un cas ou avec une majoration des doses dans l'autre). Ces données suggèrent que la DN de l'enfant

est une dermatose sévère, moins cortico-sensible que l'adulte (33). Elle est sensible aux biothérapies ciblées avec probablement des profils cytokiniques différents sous tendus par la maladie générale associée. Les modalités de traitements parfois très différentes reflètent à la fois l'absence de gold standard existant (19) mais également le polymorphisme physiopathogénique. Dans l'étude de Marzano et al, les différents profils cytokiniques retrouvés au sein de PG ou de SS non syndromiques pouvaient expliquer les différences cliniques entre PG et SS, et l'agressivité cutanée locale accrue du PG (7). De façon concordante, ce sont les enfants avec PG syndromiques ou non mais réfractaires aux corticoïdes qui ont bénéficié de biothérapies dans notre étude (l'enfant avec un SS avait une forme atypique évoluant vers une ulcération). Aucun enfant avec un SS réfractaire n'a été traité par anti IL1, à la différence de cas adultes rapportés (53). Connaître les profils cytokiniques de ces DN pourrait être le chemin vers un traitement plus ciblé de ces DN réfractaires aux corticoïdes.

#### **4.4 La DN de l'enfant est-elle un syndrome auto-inflammatoire ?**

La réponse des DN aux thérapeutiques ciblées, qui sont les traitements des syndromes auto-inflammatoires, la présence de formes syndromiques auto-inflammatoires génétiques de PG (dans notre série et dans la littérature) et SS (syndrome de CANDLE dans la littérature) suggèrent le rôle de l'auto-inflammation dans la pathogénie des DN. Nous n'avons cependant pas d'information concernant le dosage des cytokines pro-inflammatoires dans le sang ou la peau (54) des enfants avec ou sans SAI. Comme les MICI que certains auteurs considèrent comme les prototypes de maladies auto-inflammatoires complexes polygéniques (55), les DN pourraient appartenir à la famille des SAI avec des gènes impliqués multiples et non découverts à l'heure actuelle (7). L'historique de ces 2 maladies DN et SAI explique leur cadre nosologique différent qui tend aujourd'hui à se recouper : en effet les DN sont nées de l'observation d'un infiltrat neutrophilique stérile de PNN dans la peau, tandis que les SAI sont

nés de la génétique et classés selon leurs mutations génétiques impliquées dans la surexpression d'une voie cytokinique pro-inflammatoire (IL1 médiée, interféron médiée...). Les DN syndromiques et les MICI précoces sont classées parmi ces SAI dont les médiateurs pro-inflammatoires ne sont pas encore caractérisés (56).

#### 4.5 Forces et limites

Les données épidémiologiques et descriptives concernant le PG et le SS de l'enfant sont limitées dans la littérature du fait de la rareté de la pathologie. Seuls 4% des PG rapportés (57) et 5% des SS (58) surviennent chez l'enfant. Notre étude est la 1<sup>ère</sup> série française rapportant les cas de SS et de PG pédiatriques, et une des séries les plus importantes concernant le PG ou le SS de l'enfant (20) (25). Les critères d'inclusion, volontairement limités au PG et au SS, ont certainement laissé de côté certaines DN plus spécifiques telles que le psoriasis pustuleux ou l'acné fulminans dont la valeur diagnostique en terme de SAI (« interleukin-36-receptor antagonist deficiency » (DITRA), « Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis and osteitis » (SAPHO)) est bien connue (8). Le caractère multicentrique de notre étude est un élément positif, limitant le biais lié aux données rétrospectives (cas rapportés dans la littérature originaux et plus graves, mode de recueil différent parmi lié à une absence de classification précise). La longue période de l'étude est par contre un facteur négatif car les prises en charge et l'identification de nouvelles maladies sont évolutives au cours du temps rendant un échantillon inclus sur plusieurs années peu représentatif.

La prédominance de telles ou telles formes atypique n'était pas certaine du fait du caractère rétrospectif de notre série et de l'absence d'une partie des supports photographiques. Cependant notre erreur serait plutôt d'avoir surestimé la proportion de formes typiques car elles sont les mieux connues. La prédominance exacte d'une forme clinique PG ou SS est même parfois débattue entre experts, indiquant la difficulté à les distinguer (16).

Le caractère rétrospectif pouvait impacter les données concernant les manifestations neutrophiliques extra-cutanées, un expert dermatologue aidait cependant à la décision ; en cas de doute, les manifestations étaient classées en neutrophiliques « possibles » afin de ne pas surestimer le poids de la maladie neutrophilique.

Le manque de recul évolutif pour certains patients pourrait sous-estimer la proportion de maladies générales, tandis qu'un biais de mémorisation des experts interrogés pourrait surestimer les formes les plus graves car les plus originales.

L'absence de gold standard concernant l'évaluation de l'efficacité thérapeutique nous a poussé à recueillir le délai de cicatrisation complète comme cela est le plus souvent décrit dans la littérature. Une méthode d'évaluation intéressante est le délai de réponse au traitement mais nos données manquantes du fait du caractère rétrospectif ne nous ont pas permis de l'évaluer précisément (19). La subjectivité inter-expert dans l'évaluation de la réponse au traitement ne nous permet pas d'interpréter les délais de cicatrisation qui sont hétérogènes dans notre série.

#### **4.6 Conclusion et perspectives**

Notre étude des deux principaux prototypes de DN chez l'enfant est l'une des plus importantes de la littérature et la seule à proposer une analyse globale de la DN de l'enfant. Outre l'aspect descriptif d'une pathologie très rare et mal connue, elle a permis de souligner la dimension systémique de la DN pédiatrique. Nous pensons en dégager les 3 propositions suivantes:

1 Le SS et le PG de l'enfant appartiennent comme chez l'adulte à un même spectre comme en témoigne la fréquence des formes atypiques, leur chevauchement histologique, la rareté des différences entre les 2 DN en terme d'épidémiologie, de maladie neutrophilique ou de maladie associée, de réponse thérapeutique. Pour autant, il reste utile de garder les descriptions originales des DN « phares », pour des raisons pédagogiques essentiellement :

leur description anatomo-cliniques est simple et facile à mémoriser, elle permet à tous les spécialistes non dermatologues de les comprendre et de savoir les diagnostiquer à partir de critères précis. En pratique pour le clinicien, toutes les formes cliniques entre PG et SS peuvent se voir associées ou non à une maladie neutrophilique ou à une maladie générale et il convient d'employer le terme unique de DN. Si l'on veut ne mémoriser que les 2 DN caricaturales, on peut néanmoins les résumer ainsi : le PG typique concerne volontiers le grand enfant ou l'adolescent atteint de MICI et laisse des cicatrices cribriformes ; le SS typique est plus rare, touche l'enfant de moins de 6 ans et peut laisser des cicatrices anéodermiques qui ne sont pas toujours associées à une atteinte cardio-vasculaire, mais qu'il convient de dépister.

2 La dermatose neutrophilique de notre série ne répond pas à la dichotomie « DN primitive » ou « DN secondaire » décrite dans la littérature mais se présente plutôt comme une maladie de système dont l'expression cutanée et/ou viscérale est polymorphe. La DN de l'enfant est en effet très rarement une maladie de peau isolée et s'accompagne de manifestations extra-cutanées dans 81% des cas (22/27), souvent regroupées au sein de tableaux multi-viscéraux chez un même enfant. Une atteinte neutrophilique extra-cutanée semble spécifique de la DN du nourrisson : il s'agit de l'atteinte laryngo-trachéale ou laryngée seule, présente chez tous nos enfants de moins de 1 an et déjà rapportée dans la littérature exclusivement sur ce même terrain. Cette atteinte doit être connue des pédiatres comme des dermatologues car elle peut mettre en jeu le pronostic vital, nécessite la mise en place rapide d'un traitement anti-inflammatoire systémique. Globalement il semble exister un état prédisposant à la DN chez l'enfant, à la frontière entre auto-immunité, auto-inflammation et déficit immunitaire et ce d'autant plus que l'âge de début de la DN est précoce et que la maladie neutrophilique est plus polymorphe et sévère.

Le bilan d'extension face à la découverte d'une DN n'est pas stéréotypé et doit tenir compte principalement des points d'appels cliniques ou biologique extra-cutanés. Les limites ne sont pas toujours faciles à poser et le caractère neutrophilique de l'atteinte extra-cutanée pas toujours facile à démontrer : faut il aller jusqu'à la ponction lombaire devant des manifestations neuropsychologiques avec imagerie cérébrale normale ?, à l'endoscopie digestive devant une cassure staturo-pondérale ?, quelles atteintes extra-cutanées sont spécifiquement neutrophiliques et lesquelles sont liées aux maladies générales ? Nous proposons, en accord avec la littérature, le bilan suivant devant l'apparition d'une DN (8):

- un bilan hématologique avec NFS, LDH, acide urique, et discuter la réalisation d'un myélogramme en cas d'atteinte d'une lignée, d'autant plus en cas de formes de DN atypiques bulleuses hémorragiques.
- un bilan digestif avec bilan hépatique complet, enzymes pancréatiques, de malabsorption, échographie abdominale et colique, dosage de calprotectine fécale, d'autant plus en cas de tableau cutané polymorphe et pustuleux. La réalisation d'une endoscopie haute et basse devrait être réalisée devant tous symptômes digestifs chroniques ou récidivants et/ou d'un début de ralentissement pondéral (59)
- un bilan immunitaire d'emblée chez le nourrisson avec recherche de déficit primitif cellulaire et/ou humoral, acquis (VIH), d'une pathologie granulomateuse, d'un déficit d'adhésion leucocytaire (dosage pondéral des immunoglobulines, sous populations lymphocytaires, sérologies post-vaccinales et/ou infectieuses, étude fonctionnelle des lymphocytes T, des PNN : expression des molécules d'adhésion leucocytaire et des fonctions phagocytaires ; recherche des déficits en complément puis recherche génétique orientée).
- un bilan auto-immun systématique avec AAN, ANCA, ASCA, anticorps antithyroïdiens et un bilan inflammatoire

- dosage du zinc et de la calprotectine plasmatique en cas de tableau précoce d'auto-inflammation cutané et extra-cutané, sévère et polymorphe.
- un examen ophtalmologique systématique
- un bilan cardiaque systématique avec ECG et échographie cardiaque, à répéter dans le suivi si présence de cicatrices anéodermiques.
- une radiographie du thorax à la recherche d'images évocatrices d'abcès pulmonaires
- chez le très jeune enfant, une recherche de syndrome auto-inflammatoire avec le panel des gènes auto-inflammatoires dont l'on dispose actuellement voir un exome si l'arbre généalogique est contributif

Dans tous les cas, le suivi est indispensable avec dépistage régulier au moins cliniquement des maladies associées.

3 La cortico-sensibilité n'est pas la règle chez l'enfant comme c'est le cas chez l'adulte, la fréquence des récurrences et/ou la gravité de la maladie neutrophilique ou de la maladie associée justifient fréquemment une intensification thérapeutique, en 1<sup>ère</sup> ou 2<sup>ème</sup> ligne. En l'absence d'étude systématique des cytokines impliquées ou de preuve de SAI faisant intervenir l'IL1 et à cause des données insuffisantes de notre série ou de celles de la littérature, il n'est pas possible de dire s'il existe un avantage à prescrire un anti-IL1 par rapport à un anti TNF alpha.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sweet RD. An acute Febrile Neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol.* 1964;76:349-56.
2. Vignon-Pennamen MD, Wallach D. Cutaneous manifestations of neutrophilic disease. A study of seven cases. *Dermatologica.* 1991;183(4):255-64.
3. Wallach D, Vignon-Pennamen M-D. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(6):1066-71.
4. Wallach D, Vignon-Pennamen M-D. Pyoderma gangrenosum and Sweet syndrome: the prototypic neutrophilic dermatoses. *Br J Dermatol.* 2015.
5. Vignon-Pennamen MD. The extracutaneous involvement in the neutrophilic dermatoses. *Clin Dermatol.* 2000;18(3):339-47.
6. Prat L, Bouaziz J-D, Wallach D, Vignon-Pennamen M-D, Bagot M. Neutrophilic dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):376-88.
7. Marzano AV, Borghi A, Meroni PL, Cugno M. Pyoderma gangrenosum and its syndromic forms: evidence for a link with autoinflammation. *Br J Dermatol.* 2016.
8. Webb K, Hlela C, Jordaan HF, Suliman S, Scriba T, Lipsker D, et al. A Review and Proposed Approach to the Neutrophilic Dermatoses of Childhood. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(4):437-46.
9. Ye MJ, Ye JM, Wu L, Keating CP, Choi W-T. A challenging diagnosis: case report of extensive pyoderma gangrenosum at multiple sites. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:105-9.
10. Su WPD, Davis MDP, Weenig RH, Powell FC, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: clinicopathologic correlation and proposed diagnostic criteria. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):790-800.
11. Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):535-556-560.
12. Gameiro A, Pereira N, Cardoso JC, Gonçalo M. Pyoderma gangrenosum: challenges and solutions. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2015;8:285-93.
13. Neoh CY, Tan AWH, Ng SK. Sweet's syndrome: a spectrum of unusual clinical presentations and associations. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):480-5.
14. Kim TH, Kim S-C. Pyodermatitis-Pyostomatitis Vegetans Associated with Crohn's Disease. *Ann Dermatol.* 2015;27(5):624-5.
15. Powell FC, Collins S. Pyoderma gangrenosum. *Clin Dermatol.* 2000;18(3):283-93.

16. Sarkany RP, Burrows NP, Grant JW, Pye RJ, Norris PG. The pustular eruption of ulcerative colitis: a variant of Sweet's syndrome? *Br J Dermatol.* 1998;138(2):365-6.
17. Tollefson MM, Cook-Norris RH, Theos A, Davis DMR. Superficial granulomatous pyoderma: a case in an 11-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Dermatol.* 2010;27(5):496-9.
18. Ghoufi L, Ortonne N, Ingen-Housz-Oro S, Barhoumi W, Begon E, Haioun C, et al. Histiocytoid Sweet Syndrome Is More Frequently Associated With Myelodysplastic Syndromes Than the Classical Neutrophilic Variant: A Comparative Series of 62 Patients. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3033.
19. Miller J, Yentzer BA, Clark A, Jorizzo JL, Feldman SR. Pyoderma gangrenosum: a review and update on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(4):646-54.
20. Schoch JJ, Tolkachjov SN, Cappel JA, Gibson LE, Davis DMR. Pediatric Pyoderma Gangrenosum: A Retrospective Review of Clinical Features, Etiologic Associations, and Treatment. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(1):39-45.
21. Graham JA, Hansen KK, Rabinowitz LG, Esterly NB. Pyoderma gangrenosum in infants and children. *Pediatr Dermatol.* 1994;11(1):10-7.
22. Kechichian E, Haber R, Mourad N, El Khoury R, Jabbour S, Tomb R. Pediatric pyoderma gangrenosum: a systematic review and update. *Int J Dermatol.* 2017.
23. Halpern J, Salim A. Pediatric sweet syndrome: case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(4):452-7.
24. Callen JP, Jackson JM. Pyoderma gangrenosum: an update. *Rheum Dis Clin North Am.* 2007;33(4):787-802.
25. Uihlein LC, Brandling-Bennett HA, Lio PA, Liang MG. Sweet syndrome in children. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(1):38-44.
26. Suzuki Y, Kuroda K, Kojima T, Fujita M, Iseki T, Shinkai H. Unusual cutaneous manifestations of myelodysplastic syndrome. *Br J Dermatol.* 1995;133(3):483-6.
27. Yeo H, Abir F, Longo W-E. Management of parastomal ulcers. *World J Gastroenterol.* 2006;12(20):3133-7.
28. Salmon P, Rademaker M, Edwards L. A continuum of neutrophilic disease occurring in a patient with ulcerative colitis. *Australas J Dermatol.* 1998;39(2):116-8.
29. Davies MG, Hastings A. Sweet's syndrome progressing to pyoderma gangrenosum--a spectrum of neutrophilic skin disease in association with cryptogenic cirrhosis. *Clin Exp Dermatol.* 1991;16(4):279-82.
30. Cohen PR. Subcutaneous Sweet's syndrome: a variant of acute febrile neutrophilic dermatosis that is included in the histopathologic differential diagnosis of neutrophilic panniculitis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(5):927-8.

31. Hara H, Wakui F, Fujitsuka A, Ochiai T, Morishima T. Subcutaneous abscesses in a patient with ulcerative colitis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42(2 Pt 2):363-5.
32. Ma EH, Akikusa JD, MacGregor D, Ng J, Su JC. Sweet's syndrome with postinflammatory elastolysis and Takayasu arteritis in a child: a case report and literature review. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(5):645-50.
33. Anuset D, Reguiat Z, Perceau G, Colomb M, Durlach A, Bernard P. [Clinical patterns and treatment of pyoderma gangrenosum in a French department]. *Ann Dermatol Venereol.* 2016;143(2):108-17.
34. Rajan N, Das S, Taylor A, Abinun M, Spencer D, Carmichael A. Idiopathic Infantile Pyoderma Gangrenosum with Stridor Responsive to Infliximab. *Pediatr Dermatol.* 2009;26(1):65-9.
35. Merke DP, Honig PJ, Potsic WP. Pyoderma gangrenosum of the skin and trachea in a 9-month-old boy. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(4):681-2.
36. 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(1 Pt 1):108-12.
37. Hospach T, von den Driesch P, Dannecker GE. Acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet's syndrome) in childhood and adolescence: two new patients and review of the literature on associated diseases. *Eur J Pediatr.* 2009;168(1):1-9.
38. Berk DR, Bayliss SJ. Neutrophilic dermatoses in children. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(5):509-19.
39. Gray PEA, Bock V, Ziegler DS, Wargon O. Neonatal Sweet syndrome: a potential marker of serious systemic illness. *Pediatrics.* 2012;129(5):e1353-1359.
40. Torrelo A, Patel S, Colmenero I, Gurbindo D, Lendínez F, Hernández A, et al. Chronic atypical neutrophilic dermatosis with lipodystrophy and elevated temperature (CANDLE) syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62(3):489-95.
41. Parsapour K, Reep MD, Gohar K, Shah V, Church A, Shwayder TA. Familial Sweet's syndrome in 2 brothers, both seen in the first 2 weeks of life. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(1):132-8.
42. al-Rimawi HS, Abuekteish FM, Daoud AS, Oboosi MM. Familial pyoderma gangrenosum presenting in infancy. *Eur J Pediatr.* 1996;155(9):759-62.
43. Holzinger D, Fassel SK, de Jager W, Lohse P, Röhrig UF, Gattorno M, et al. Single amino acid charge switch defines clinically distinct proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein 1 (PSTPIP1)-associated inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1337-45.
44. O'Regan GM, Ho WL, Limaye S, Keogan MT, Murphy GM. Sweet's syndrome in association with common variable immunodeficiency. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34(2):192-4.

45. De Boysson H, Martin Silva N, de Moreuil C, Néel A, de Menthon M, Meyer O, et al. Neutrophilic Dermatoses in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis: A French Multicenter Study of 17 Cases and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e2957.
46. Hali F, Khadir K, Chiheb S, Bouayad K, Mikou N, Benchikhi H. [Pyoderma gangrenosum and Behçet's disease: a study of two pediatric cases]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2011;18(12):1320-3.
47. Soleimani T, Sasor SE, Spera L, Eppley BE, Socas J, Chu MW, et al. Pediatric pyoderma gangrenosum: is it just big wounds on little adults? *J Surg Res*. 2016;206(1):113-7.
48. Binus AM, Qureshi AA, Li VW, Winterfield LS. Pyoderma gangrenosum: a retrospective review of patient characteristics, comorbidities and therapy in 103 patients. *Br J Dermatol*. 2011;165(6):1244-50.
49. Al Ghazal P, Herberger K, Schaller J, Strölin A, Hoff N-P, Goerge T, et al. Associated factors and comorbidities in patients with pyoderma gangrenosum in Germany: a retrospective multicentric analysis in 259 patients. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8:136.
50. Rochet NM, Chavan RN, Cappel MA, Wada DA, Gibson LE. Sweet syndrome: clinical presentation, associations, and response to treatment in 77 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):557-64.
51. Campos-Muñoz L, Conde-Taboada A, Aleo E, Toledano E, López-Bran E. Refractory pyoderma gangrenosum treated with infliximab in an infant. *Clin Exp Dermatol*. 2014;39(3):336-9.
52. Brooklyn TN, Dunnill MGS, Shetty A, Bowden JJ, Williams JDL, Griffiths CEM, et al. Infliximab for the treatment of pyoderma gangrenosum: a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Gut*. 2006;55(4):505-9.
53. Kluger N, Gil-Bistes D, Guillot B, Bessis D. Efficacy of anti-interleukin-1 receptor antagonist anakinra (Kineret®) in a case of refractory Sweet's syndrome. *Dermatol Basel Switz*. 2011;222(2):123-7.
54. Marzano AV, Fanoni D, Antiga E, Quaglino P, Caproni M, Crosti C, et al. Expression of cytokines, chemokines and other effector molecules in two prototypic autoinflammatory skin diseases, pyoderma gangrenosum and Sweet's syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2014;178(1):48-56.
55. Bianco AM, Girardelli M, Tommasini A. Genetics of inflammatory bowel disease from multifactorial to monogenic forms. *World J Gastroenterol*. 2015;21(43):12296-310.
56. De Jesus AA, Canna SW, Liu Y, Goldbach-Mansky R. Molecular mechanisms in genetically defined autoinflammatory diseases: disorders of amplified danger signaling. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:823-74.
57. Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: a review of 86 patients. *Q J Med*. 1985;55(217):173-86.

58. Fitzgerald RL, McBurney EI, Nesbitt LT. Sweet's syndrome. *Int J Dermatol.* 1996;35(1):9-15.
59. Dinulos JGH, Darmstadt GL, Len MK, Rutledge JC, Murray KF. Infantile Crohn Disease Presenting with Diarrhea and Pyoderma Gangrenosum. *Pediatr Dermatol.* 2006;23(1):43-8.

## ANNEXES

### Annexe 1 Description de la maladie neutrophilique

Localisations neutrophiliques extra-cutanées / n (%)	N=27
<b>Signes généraux</b>	<b>11 (41)</b>
AEG/ Syndrome douloureux aspécifique	8/2
Fièvre prolongée ou récidivante	11
<b>Atteintes viscérales intra-abdominales</b>	<b>8 (30)</b>
Colite aspécifique avec infiltrat stérile de PNN, regroupement en abcès / ulcération valvule Bauhin	2
PG pustuleux colique macroscopiquement	1
Pancréatite chronique	3
Hépatomégalie	1
Splénomégalie et atteinte ganglions profonds	1
Diarrhée chronique avec stagnation pondérale	3
<b>Atteintes articulaires</b>	<b>7 (26)</b>
<i>Sans MICI</i>	<b>2</b>
Oligo arthrites dans un tableau de DN multiviscérale	1
Poly arthralgies/ VAA	1
<i>Avec MICI</i>	<b>5</b>
Oligo-poly arthralgies (axiales ou périphériques) séronégatives	5
Poly arthrites périphériques séronégatives	2
<b>Atteintes pulmonaires et/ou ORL</b>	<b>5 (18,5)</b>
PNP hypoxémiate avec infiltrat neutrophilique stérile au LBA	1
Nodules pulmonaires bilatéraux +/- excavés	1
Dyspnée laryngée sévère	2
Dyspnée aux 2 temps avec tableau de trachéite hypoxémiante	1
<b>Atteintes oculaires</b>	<b>4 (15)</b>
Polyposite	1
Sclérite et/ou épisclérite	3
Œdème palpébral et conjonctivite	1
Kératite superficielle	1
<b>Atteintes cardiaques</b>	<b>3 (11)</b>
Perforation valvulaire avec aspect d'endocardite atypique	1
Epanchement péricardique/ Coronaires visibles	1/1
<b>Atteintes neurologiques</b>	<b>3 (11)</b>
Myélite inflammatoire récidivante	1
Troubles anxieux marqués/ irritabilité	1/1
<b>Atteintes hématologiques</b>	<b>2 (7,5)</b>
Infiltrat stérile de PNN ganglionnaire	1
Poly-adénopathies	1
<b>Atteintes musculo-squelettique</b>	<b>1 (3,7)</b>
Atteinte diaphysaire fémorale « périostite » +inflammation musculaire	1
<b>Total</b>	<b>17 (63) *</b>

\* plusieurs atteintes possibles chez un même enfant ; AEG-altération de l'état général ; PNP-pneumopathie ; LBA-liquide broncho-alvéolaire ; MICI-maladie inflammatoire chronique intestinale ; VAA-vascularite à ANCA

## Annexe 2 Maladies générales associées aux DN

Type de maladie générale, n (%)	N=27
<b>Maladie inflammatoire chronique intestinale</b>	<b>9 (33)</b>
Crohn	5
RCH	2
Colite inclassée	2
<b>Rhumatisme inflammatoire*</b>	<b>3 (11)</b>
Spondylarthrite juvénile	3
<b>Syndrome auto-inflammatoire monogénique</b>	<b>2 (7,5)</b>
Syndromes PAPA atypiques	2
<b>Déficits immunitaires</b>	<b>2 (7,5)</b>
<b>Vascularites systémiques</b>	<b>2 (7,5)</b>
Behçet	1
Polyangéite microscopique MPO+	1
<b>Maladie auto-immune</b>	<b>1 (4)</b>
Thyoidite de basedow	1
<b>Hématologique</b>	<b>1 (4)</b>
Syndrome myéloprolifératif/myélodysplasique type LMMCJ	1
<b>Inclassables</b>	<b>2 (7,5)</b>
<b>Total</b>	<b>19 (70)</b>

LMMCJ -leucémie myélomonocytaire chronique juvénile ; PAPA-*Pyogenic Arthritis Pyoderma Acné* ; MPO-myéloperoxydase

\* associé aux MICI

### Annexe 3 Présentation clinique et devenir des patients sans manifestations extra-cutanées, n=5

Patient/Sexe Age DN	Forme clinique	Autres, ATCD	Poussée	Bilan réalisé devant la DN	Cicatrices	TTT 1 <sup>e</sup> ligne	TTT 2 <sup>e</sup> ligne	RC (jours)	suivi (mois)
4/ M 15 mois	Atypique pathergie	Fièvre	non	immunitaire, auto-immun, myélogramme, RP, échographie abdominale	oui	CTC PO	non	51	64
15/ M 9,8 ans	Atypique Koebner	apyrexie	oui	Bilan immunitaire, AAN	oui	cyclines	CTC PO	70	228
16/ F 13,8 ans	Aypique	apyrexie	non	auto-immun, myélogramme, coloscopie	non	ATB IV	non	30	16
22/ M 15,5 ans	PG typique pathergie	Fièvre	non	ND	ND	dermoCT	non	263	9
25/ F 17,5 ans	PG typique pathergie	Post réduction mammaire apyrexie	non	aucun	oui	CTC IV	Infliximab	734	41

ND-non déterminé; CTC:-corticothérapie ; PO-per os ; IV-intra-veineuse \* délai de suivi : date des dernières nouvelles-date d'apparition de la DN, RC-rémission complète

### Annexe 4 Présentation clinique et devenir des patients de moins de 1 an, n=3

Patient/Sexe Age DN/Age MEC	Forme clinique	Autres	Poussée	Bilan réalisé devant la DN	Maladie neutrophilique	Maladie générale associée	Cicatrices	TTT 1 <sup>e</sup> ligne	TTT 2 <sup>e</sup> ligne	RC (jours)	suivi (mois)
1/ M 1 m/ 2m	Aypique	Hernie D	non	immunitaire, auto- immun, Lupus néonatal éliminé	ORL * Cardiaque *	Non	Oui, type ND	non	non	38	8
2/ M 6 m/ 6m	Atypique pathergie	Psoriasis famillial	oui	immunitaire, auto- immun, myélogramme, génétique (panel SAI)	ORL et pulmonaire** Digestive **	Inclassable (SAI ? DI ?) Lymphocytose CD8, B, NK	Oui, cribriforme	CTC IV	CTC IV 5mg/kg Ciclosporine Infliximab	75	6
3/ F 7,5 m/ 7,5m	Atypique pathergie	non	oui	RP, myélogramme	SG marqués ORL **	non	Oui, cutis laxa	CTC PO	CTC PO	193	4,6

## Annexe 5 Présentation clinique et devenir des patients de plus de 1 an avec atteintes extra-cutanées, n=19

Patient/Sexe Age DN/Age MEC	Forme clinique	Autres	Poussée	Bilan réalisé devant la DN	Maladie neutrophilique	Maladie générale associée	Cicatrices	TTT 1 <sup>e</sup> ligne	TTT 2 <sup>e</sup> ligne	RC (jours)	suivi mois
<b>5/M</b> <b>16,4 m/10,3m</b>	Atypique	Retard psychomoteur Retard staturo-pondéral Lésions pseudo-urticariennes	oui	Bilan du syndrome inflammatoire chronique	Digestive ***	SAI PAPA atypique (variant pE250k de PSTIP1) et hyperZn-hyperCal	non	CTC+ colchicine	Tacrolimus Puis anakinra Puis Ilaris	ND ND 10	156
<b>6/ M</b> <b>18,6 m/18,6m</b>	Atypique	Marche en cours d'acquisition	non	immunitaire, auto-immun	SG marqués Cardiaque*	Inclassable : Dysimmunité ? AAN+1/320 (type SSA52, SSA60)	non	IgIV	IgIV 2 <sup>e</sup> cure	21	4
<b>7/ M</b> <b>28,4 m/30,8m</b>	Atypique pathergie	–	oui	Immunitaire avec NBT test, auto-immun, génétique DI	SG marqués Musculo-squelettique ** Hématologique**	DI suspecté Lymphopénie T, B, NK	ND	CTC PO	CTC PO+ Disulone	ND Corticodépandance	5
<b>8/ F</b> <b>32,8 m/18jours</b>	Atypique	Retard staturo-pondéral	ND	Bilan du syndrome inflammatoire chronique	ND	SAI PAPA atypique avec activation macrophagique	ND	anti IL1 (PG apparu sous anti IL1)	non	ND	15
<b>9/ M</b> <b>3 a/3,2 a</b>	Atypique	–	oui	Immunitaire, auto-immun, myélogramme	SG marqués Valvulaire mitral** Pulmonaire** Digestive** Hématologique** Articulaire** Oculaire**	non	non	dermoCTC, antifongique	CTC PO	103	91
<b>10/ F</b> <b>3,4 a/ 12,5 a</b>	SS typique	ATCD familiaux : rhumatisme inflamm ATCD personnel : dysmorphie faciale	oui	ND	ND	Maladie de Basedow Atteinte polyarticulaire +neuropathie périphérique+ colite chronique non étiquetée	ND	CTC PO	non	ND	222

<b>11/ F 4 a/ 3,8 a</b>	Atypique	Retard staturo-pondérale	oui	Immunitaire, FOGD, coloscopie	non	Colite inclassée Lymphopénie T et NK	ND	CTC IV	Infliximab	21	7
<b>12/ F 5,8 a/12 a</b>	SS typique	apyrexie	oui	ND	Articulaire **	Vascularite ANCA type MPO (atteinte rénale et pulmonaire)	Oui Cutis laxa	CTC PO	ND	ND	128
<b>13/ F 6,2 a/ 6,3</b>	Atypique	dysmorphie	oui	Immunitaire, auto-immun, myélogramme	SG marqués Hématologique** *	LMMJC, mutation CBL	Oui, type ND	CTC IV	Anakinra purinethol	RI	3
<b>14/ F 10,7 a/ 9 a</b>	Atypique Koebner	retard staturo-pondéral aphte, langue en carte de géographie érythème noueux panaris aseptique hidradenite suppurée	oui	Bilan de MICI	SG marqués Oculaire** Ano-périnéale ** Pancréatique * Articulaire* (différente de la SPA)	Colite inclassée Spondylarthrite juvénile HLA B27+	non	CTC IV + imurel	non	40	110
								poussée sous humira : CTC +imurel + cyclines	non	30	
								CTC PO	non	30	
<b>17/ F 13,8 a/ 11,1 a</b>	PG typique	aphte	non	Bilan de MICI	SG marqués Articulaire*	Crohn	ND	CTC PO	non	42	51
<b>18/ F 14 a/ 5,3 a</b>	PG typique peristomal	ATCD familial Crohn et SEP  Psoriasis inversé	non	Bilan de MICI précoce (à 5 ans)	SG marqué Oculaire** Neurologique* Pancréatite *	Crohn Spondylarthrite juvénile	ND	PG sous imurel : CTC IV + Humira+MTX	non	ND	27
<b>19/ F 14,5 a/ 14,5 a</b>	PG typique Pathergie	ATCD familial Crohn	oui	Bilan de MICI	non	Crohn	ND	Infliximab + imurel	Majoration infiximab	ND	64
<b>20/ F 14,7 a/ 12 a</b>	PG typique Pathergie	ATCD familial RCH  Pustules MI	oui	Bilan de MICI	SG marqué Pancréatique* Articulaire *	RCH	Oui, type ND	chirurgie	CTC IV Puis Infliximab	55	44
<b>21/ M 15,3 a/ 14,8 a</b>	Atypique pathergie	non	oui	Bilan MICI	SG marqués Oculaire ** Articulaire* Neurologique*	Crohn	non	CTC IV	Humira	299	27

<b>23/ M 15,5 a/15,5 a</b>	PG typique pathergie	Consanguinité ATCD familial de stomatite aphteuse  Acné sévère + aphte	oui	Immunitaire, auto-immun	Digestive ***	Vascularite type Behçet suspectée (HLA B51 négatif)	Oui, type DN	Anakinra + dermoCTC	IgIV	90	8
<b>24/ M 12,4 a/ 11,8 a</b>	Atypique	ATCD familial : lymphangiomatose intestinale  Infections à répétition Pyostomatite végétante Hidradénite suppurée	oui	Bilan de MICI	SG marqués Pulmonaire ** Articulaire **	RCH (colite inclassée longtemps)	oui	CTC IV +imurel CTC IV+ infliximab	Non non	ND 90	81
<b>26/ M 1 a/ 2,6 m</b>	SS typique	Consanguinité Retard pondéral Infections à répétition (fièvre et diarrhée)  Notion d'infection précédent le SS ?	non	Car bilan DI T et B en cours	Digestive * Neurologique *	DI combiné T et B non étiqueté, IgIV mensuel	ND	dermoCTC	non	18	1
<b>27/ M 17 a/ 15,2 a</b>	PG typique	ATCD familial hidradénite  Retard staturo- pondéral Psoriasis en plaque	non	Bilan MICI Ac anti Humira (stop humira qq semaine avant)	ND	Crohn Spondylarthrite juvénile HLA B27-	ND	CTC PO	non	ND	4

ND-non déterminé; CTC:-corticothérapie ; PO-per os ; IV-intra-veineuse \* délai de suivi : date des dernières nouvelles-date d'apparition de la DN, RC-rémission complète,  
SG-signes généraux, DI-déficit immunitaire, SEP-sclérose en plaque  
Tous les enfants ont eu un bilan infectieux négatif

Vu, le Président du Jury,  
(tampon et signature)

**Pr Christèle GRAS LE GUYON**  
**Urgences Pédiatriques**  
**Hôpital Mère et Enfant**  
**38, Boulevard Jean Monnet**  
**44093 NANTES Cedex 1**  
**N° RPPS : 10002530730**

Vu, le Directeur de Thèse,  
(tampon et signature)

**CENTRE DE REFERENCE DES GENODERMATOSES**  
**HOPITAL SAINT-LOUIS**  
Polyclinique de Dermatologie  
**Docteur Emmanuelle BOURRAT**  
1, avenue Claude Vellefaux  
75475 PARIS Cedex 10  
RDV : 01 42 49 99 61  
Fax : 01 42 49 44 65

Vu, le Doyen de la Faculté,  
(tampon et signature)

**Titre de Thèse : Pyoderma Gangrenosum et syndrome de Sweet pédiatriques français: dermatoses ou maladies systémiques ?**

---

**RESUME**

**Introduction :** Les frontières du groupe de dermatoses neutrophiliques (DN) de l'adulte ont évolué vers un chevauchement avec les syndromes auto-inflammatoires monogéniques. Les DN de l'enfant sont plus rares, leurs associations pathologiques moins rapportées. L'objectif de ce travail était de décrire les aspects anatomo-cliniques, systémiques et thérapeutiques des DN pédiatriques de type Pyoderma Gangrenosum (PG) et syndrome de Sweet (SS).

**Méthode :** Etude rétrospective multicentrique française incluant les enfants atteints de PG ou de SS entre 0 et 17 ans inclus. PG et SS ont été décrits selon leurs formes typiques ou atypiques définies par le chevauchement ou l'association de formes anatomo-cliniques distinctes. Les atteintes neutrophiliques extra-cutanées définissant la maladie neutrophilique ainsi que les maladies générales associées ont été répertoriées.

**Résultats :** Vingt sept enfant (17 PG et 10 SS) ont été inclus entre 1998 et 2017. Les SS typiques étaient décrits chez les enfants de moins de 6 ans, les PG typiques chez les enfants de plus de 10 ans et 59% des enfants (16/27) avaient une DN atypique. Des lésions cutanées associées à la DN, à type de pseudo-urticaire récidivant, d'érythème noueux, d'hydranénite suppurée, de pustulose aseptique, d'acné sévère étaient rapportées chez 30% des enfants (8/27). Dix sept enfants (63%, IC95% 0,44-0,82) avaient une maladie neutrophilique confirmée ou probable, incluant une atteinte laryngo-trachéale sévère chez les 3 nourrissons de moins de 1 an, des abcès pulmonaires et digestifs, une périostite, une perforation mitrale nécessitant une plastie valvulaire, des atteintes oculaire, neurologique, hématologique. Dix neuf enfants (70% IC95% 0,52-0,88) avaient une maladie générale, incluant 9 maladies inflammatoires chroniques intestinales, 2 SAI monogéniques type syndrome « *Pyogenic Arthritis Pyoderma Acné* » (PAPA) mais atypiques, 2 déficits immunitaires combinés T et B sans mutation identifiée, 1 polyangéite microscopique, 1 suspicion de maladie de Behçet, 1 maladie de Basedow, 1 syndrome myélo-prolifératif avec mutation homozygote du gène CBL (leucémie myélo-monocytaire chronique juvénile). La corticothérapie systémique en monothérapie n'a pas permis la rémission complète cutanée dans 85% des cas (IC 95% 0,64-100). Une biothérapie avec ou sans corticoïdes a été utilisée en 1<sup>e</sup> ligne de 5 poussées cutanées, et en 2<sup>e</sup> ligne de 6 poussées cutanées avec rémission complète à chaque fois.

**Conclusion :** La dermatose neutrophilique de l'enfant est l'expression cutanée polymorphe d'une maladie neutrophilique systémique et les formes caricaturales sont rares chez l'enfant. Elle se situe à l'interface entre auto-inflammation, auto-immunité et déficit immunitaire, et nécessite un bilan d'organe rigoureux et un suivi prolongé. Une analyse du profil cytokinique et génétique de ces maladies, surtout lorsqu'elles débutent tôt dans la vie, permettrait de mieux comprendre leur physiopathologie et de proposer le traitement le plus ciblé possible.

---

**MOTS-CLES**

Dermatose neutrophilique- enfant- syndromes auto-inflammatoires- maladie neutrophilique- anti-interleukine 1