

ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**LES DERMATOSES NEUTROPHILIQUES :
MALADIES OU DERMATOSES ? : NOUVEL APERÇU
DU POINT DE VUE DU DERMATOLOGUE**

MEMOIRE PRESENTE PAR :
Docteur EL HATIMI ASMAE
née le 08 Février 1982 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE
OPTION : DERMATOLOGIE

Sous la direction de :
Professeur MERNISSI FATIMA ZAHRA

Jun 2012

PLAN

I. Introduction	3
II. But du travail.....	4
III. Matériel et Méthodes.....	5
a. Type de l'étude	5
b. Date et lieu	5
c. Questionnaire	6
d. Le choix des patients	8
i. critères d'inclusion	8
ii. critères d'exclusion	8
e. Les paramètres évalués	9
i. Généraux	9
ii. Les atteintes extra cutanées.....	9
iii. Les maladies associées et comorbidités	9
iv. Histologiques	10
f. L'analyse statistique	10
IV. Histoire du concept de maladie neutrophilique	11
V. Résultats.....	13
a. Age de survenue	13
b. Le sexe	13
c. Répartition des cas selon le type de la dermatose neutrophilique.....	14
d. Répartition des cas selon la forme clinique de chaque dermatose neutrophilique	15
e. Fréquence des atteintes extra cutanées au cours des dermatoses neutrophiliques.....	20

f. Fréquence des associations pathologiques et comorbidités.....	21
g. Répartition des associations morbides selon le type de la dermatose neutrophilique	23
VI. Discussion	24
a. Physiopathologie.....	24
b. Epidémiologie	25
c. Aspects cliniques	28
d. Histopathologie	30
e. Les associations pathologiques et comorbidités	32
f. Les manifestations extra cutanées des dermatoses neutrophiliques ..	37
g. Traitement.....	42
Limites et perspectives	46
Conclusion.....	47
Résumé	49
Référence	54

I/Introduction

Les dermatoses neutrophiliques désignent une série d'affections inflammatoires cutanées parfois assez disparates cliniquement mais qui ont en commun la présence exclusive ou largement prédominante de polynucléaires neutrophiles matures dans les lésions histologiques, sans qu'aucune cause ne soit identifiable[1]

Sont bien définis dans ce groupe le syndrome de Sweet, le pyoderma gangrenosum, l'erythema elevatum et diutinum la pustulose sous cornée, et l'hidradénite neutrophilique écrine .D'autres entités rares et nouvelles ont été rattachées à ce groupe ainsi que des formes de chevauchements définissant le concept de spectre des dermatoses neutrophiliques.

Le terme de maladies neutrophiliques , introduit pour la première fois en 1991 par le docteur Wallach et son équipe à travers quelques observations cliniques avait pour but de souligner la dimension multi systémique de ce groupe de dermatoses dont l'infiltrat à PNN peut atteindre différents organes et dont les lésions cutanées ne seraient que les éléments les plus visibles[2]

En effet , le concept de Maladies neutrophiliques a évolué selon plusieurs étapes : la description initial de Sweet Robert Douglas, les dermatoses neutrophiliques des troubles myéloprolifératifs, le spectre de dermatoses neutrophiliques et enfin la maladie neutrophilique.

Avec l'absence de cause identifiable à ce groupe de maladies ou de dermatoses et avec une physiopathologie mal comprise ce n'est pas surprenant d'avoir quelques imprécisions concernant les frontières de ce groupe ainsi que la définition exacte de la composante systémique de ces dermatoses

II/But du travail

Le but de ce present travail est d'étudier la fréquence et de décrire les atteintes extra cutanées au cours de ces dermatoses dont l'intérêt pratique , après avoir confirmé cette dimension multisystémique est d'adapter un bilan de systématisation et en second lieu de familiariser les internistes et les spécialistes d'organes avec ces maladies afin d'éviter des procédures diagnostiques invasives et des traitement antibiotiques inutiles

III/Matériel et Méthodes

- Type de l'étude

Notre étude est une étude prospective descriptive d'une série de cas, unicentrique

- Date et lieu de l'étude

Le recrutement de nos patients a été fait à travers la consultation de dermatologie et de vénéréologie du centre hospitalier Hassan II de Fes ainsi qu'à travers les avis demandés par les autres services de la même unité hospitalière

Elle s'est étendue sur une période de 03ans de Janvier 2009 à Decembre 2011

Pour chaque patient une fiche préétablie a été remplie (Questionnaire)

- Questionnaire

Les dermatoses neutrophiliques : maladies ou dermatoses ?

- Nom Prénom.....
- Sexe : Féminin masculin
- Age.....
- Grossesse oui non
- ATCD :
 - Prise médicamenteuse :
 - tétracyclines isotrétinoïnes acide transrétinoïque G-CSF
 - Cytarabine Daunorubicine Trimetoprim-
sulfaméthoxazole AINS...
 - AUTRES.....
 - VIH : oui non
 - Episode similaire oui non
- Description clinique+photo.....
- Numérod'anatomopathologie :type d'infiltrat
localisation..... vasculite : oui non
- Type de dermatose neutrophilique :
 - Sd sweet pyoderma gangrenosum
 - érythéma élevéatum diutinum sd de sneddon
 - hidradinite neutrophilique écrine
 - Pyostomatite pyodermite éruption pustuleuse des connectivites ou colites
- Localisations extra cutanées :
 - Fièvre : oui non
 - Oculaires : conjonctivite sclérite iritis
 - Kératite ulcérannte
 - Pulmonaires oui non
 - Cliniques : Toux dyspnée douleur
 - Radiologiques : normale pathologique
 - Epanchement
 - Opacité segmentaire ou lobaire
 - Abscess
 - Infiltrat interstitiel
 - Bronchiolite oblitérante

- Ostéo-articulaires : oui non
 - Cliniques : douleur chaleur impotence fonctionnelle
 - tuméfaction
 - Radiologiques : arthrite ostéite ostéomyélite

- Intra abdominales : oui non
 - Cliniques : douleur défense
 - Echographiques : collction infiltration pariétale digestive

- Rénale : protéinurie hématurie HTA

- Neurologique : méningite aseptique encéphalite
 - abcès Poly neuropathie axial, périphérique

- Musculaires : myalgies myosite myocardite

- Associations ou comorbidités
 - Hémopathie
 - Colite inflammatoire
 - Tumeur solide
 - Maladie autoimmune
 - Inféction
 - Autre

- Traitement :
 - Corticoides : dose ,durée de traitement :
 - AINS
 - Dapsone
 - Immunosupresseurs
 - Autres :

- Evolution
 - Favorable
 - Défavorable

- Le choix des patients

- Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tout les patients chez qui le diagnostic de dermatose neutrophilique a été confirmé sur un faisceau d'arguments cliniques (aspect clinique évocateur et caractéristique d'une dermatose neutrophilique), biologiques (hyperleucocytose, augmentation de la CRP) et histologiques (infiltrat cutané à prédominance PNN)

Nous avons considéré comme dermatose neutrophilique toute maladie inflammatoire de la peau caractérisée par un infiltrat cutané exclusif ou largement prédominant de polymorphonucléaires neutrophies matures et normaux sans cause infectieuse.[3]

En l'absence de consensus clair concernant la définition de ce groupe de maladies et en l'absence de classification précise au sujet de ces dermatoses[4] nous nous sommes contenté d'inclure dans ce groupe de dermatoses neutrophiliques les 4 entités qui ont été bien définies isolément et unanimement par tous les auteurs à savoir le syndrome de sweet, le pyoderma gangrenosum, l'erythema elevatum diutinum et la pustolose sous cornée.

- Critères d'exclusion

Ont été exclus systématiquement les vascularités et les dermatoses bulleuses auto-immunes, qui ,pourtant se caractérisent par un afflux de polynucléaires neutrophiles normaux dans la peau mais dont les mécanismes physiopathologiques sont différents .Ont été également exclus les autres entités rares et récemment décrites dans le groupe des dermatoses neutrophiliques et pour lesquelles le cadre nosologique et la définition manquent encore de précision et diffèrent selon les auteurs .Ces entités comprennent d'une manière non exhaustive l'hydradénite

neutrophilique écrine, le syndrome pyostomatite pyodermite, les éruptions pustuleuses liées aux connectivites et aux maladies inflammatoires du tube digestif.

- Les paramètres évalués

- Paramètres généraux

Pour chaque patient l'âge, le sexe, les ATCD médicaux et chirurgicaux, l'association à une grossesse, l'ATCD d'un épisode similaire et la présence ou pas de prodromes inaugurant la dermatose neutrophilique ont été évalués

- Les atteintes extra cutanées

L'atteinte extra cutanée a été recherchée dans un premier temps par un examen clinique complet détaillé de tous les appareils et en second lieu par un bilan systématique standard réalisé chez tous nos patients ; comprenant une NFS, une CRP, une VS , un bilan hépatique et rénal, une radiographie thoracique et une électrophorèse des protides. Pour les autres atteintes extra cutanées un bilan plus orienté a été réalisé en fonction des signes d'appel cliniques

- Les maladies associées et morbidités

L'association à une infection a été recherchée systématiquement chez tous nos malades par un examen clinique complet et par des explorations biologiques et radiologiques en fonction des signes d'appel

Le syndrome d'immunodéficience acquise a été recherché chez tous nos patients par une sérologie HIV vu son association significative avec certaines dermatoses neutrophiliques en particulier l'erythema elevatum diutinum.

Les autres maladies associées en particulier les hémopathies ont été recherchées systématiquement par un examen clinique, une NFS et une EEP .D'autres investigations plus invasives en été réalisées selon l'orientation

Les tumeurs solides, les colites inflammatoires et les connectivites ont été explorés en fonction des signes d'appel.

- Paramètres histologiques

Tous nos patients ont bénéficié d'une biopsie cutanée pour conforter le diagnostic de la dermatose neutrophilique et nous avons évalué le type de l'infiltrat, sa localisation : épidermique dermique, hypodermique, periannexielle ou perivasculaire ainsi que la présence ou pas de vascularite

- L'analyse statistique

Les résultats recueillis ont été transcrits sur un dossier Excel version 8.

Notre étude statistique est une étude descriptive des paramètres épidémiologiques, cliniques et para cliniques représentés sous formes de pourcentages ou de nombres en fonction de l'item étudié.

IV/Histoire du concept de la maladie neutrophilique

Depuis 1964, date à laquelle Sweet décrit la "dermatose neutrophilique aiguë fébrile" qui porte maintenant son nom, quatre étapes ont marqué l'évolution des idées sur le sujet

- La description initiale de Sweet Robert Douglas

Le terme de dermatose neutrophilique lui-même a été créé par Robert Douglas Sweet qui a décrit en 1964 huit cas d'une dermatose originale, dénommée « dermatose neutrophilique aiguë fébrile » [5]. Rapidement appelée syndrome de Sweet, cette maladie se caractérise par des lésions cutanées liées à un infiltrat dermique par des polynucléaires neutrophiles, et une polynucléose circulante (c'est en référence à celle-ci que le terme « neutrophilique » a été inclus dans le titre).

- Les dermatoses neutrophiliques des troubles myéloprolifératifs

Après la description initiale, deux ensembles de faits ont contribué à stimuler l'intérêt pour le syndrome de Sweet : d'une part, la fréquence de son association avec des leucémies myéloïdes et d'autres types de cancers, d'autre part l'existence de formes de passage avec une maladie plus anciennement connue, le pyoderma gangrenosum, qui comporte aussi des associations particulières et une polynucléose tissulaire [6]. Les formes de passage entre le syndrome de Sweet et le pyoderma gangrenosum (PG) chez les patients atteints de désordres myéloprolifératifs dans la revue de la littérature de Caughman, Stern et Haynes a été la première indication de la possibilité d'un lien entre ces deux entités qui ont été considérées précédemment comme distinctes dans un spectre continu [2]

Le spectre de dermatoses neutrophiliques

En 1991, sur la base de ces caractères communs (neutrophilie cutanée, formes de passage, associations pathologiques), les auteurs français en particulier Daniel Wallach a proposé que deux autres entités, la pustulose sous-cornée de Sneddon-Wilkinson et l'erythema elevatum diutinum(EED), appartenaient au même groupe nosologique qu'ils soient des formes typiques ou atypiques et qu'ils pouvaient coexister chez un même patient même en l'absence de pathologie associée(exp hémopathie)[7]. Plus récemment, d'autres entités cliniquement distinctes ont été rapprochées et intégrées dans ce groupe appelé aussi nébuleuse neutrophilique [8] La maladie neutrophilique

Dans la même année Daniel wallach a signalé sept cas de dermatoses neutrophiliques(DN) atypiques et il s'est focalisé sur l'étude de la fréquence des localisations extra cutané de ces dermatoses .Il a suggéré que ces localisation extra cutanée qui ont été revue par la suite peuvent être nommées maladies neutrophiliques. Par la suite , la publication de plusieurs cas rapportés isolés ainsi que des revues de la littérature ont soutenu et confirmé ce point de vu théorique et pratique de considérer ces dermatoses appartenir au même groupe de maladie.

La publication d'observations de plus en plus nombreuses a montré que les patients atteints de DN pouvaient également présenter des infiltrats neutrophiliques aseptiques dans d'autres organes que la peau. Ainsi, la dimension multisystémique de nombre de DN a été mieux appréhendée, et le le terme de « maladie neutrophilique » a été proposé pour souligner le fait que les lésions cutanées ne sont peut-être que les plus visibles et les plus fréquentes des expressions cliniques des infiltrats neutrophiliques aseptiques réactionnels [9].

V /Résultats

Ont été recensés au cours de notre étude 29 cas de dermatose neutrophilique

- Age de survenue :

La moyenne d'âge de la survenue des dermatoses neutrophiliques toute forme confondue dans notre série était de 46 ans avec des extrêmes de 11 et 75ans.

L'âge moyen de la survenue de la dermatose neutrophilique selon la forme clinique était de 49, 42, 58,36 ans respectivement pour le Sweet, le PG, l'EED et le Snedon (Figure 1)

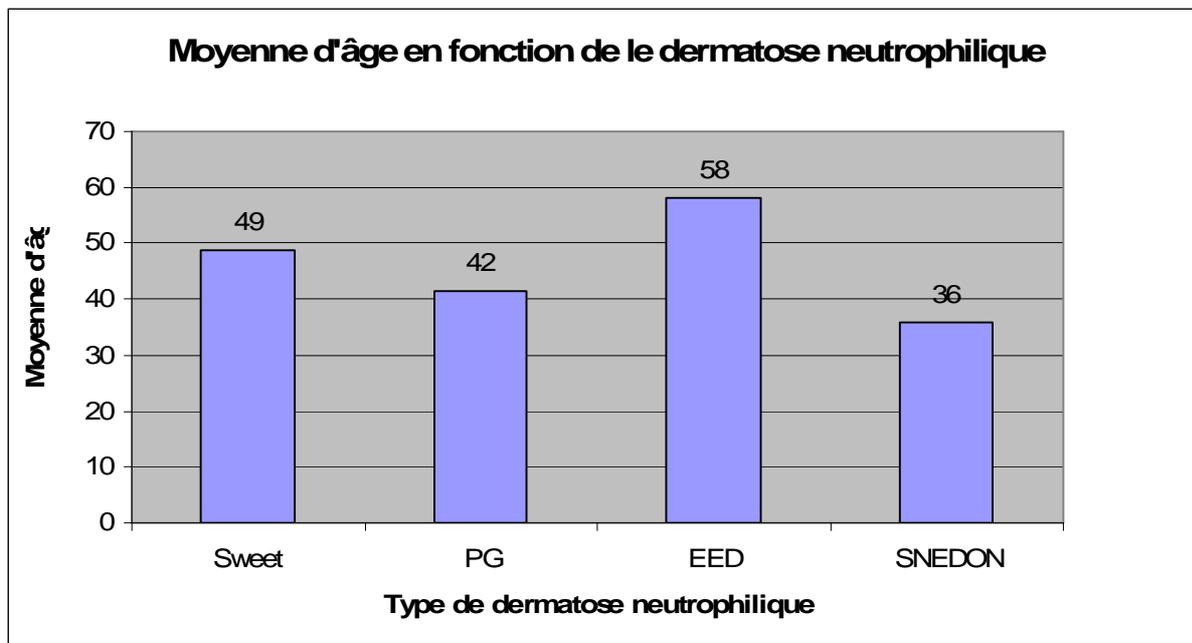


Figure 1

- Le sexe

Dans notre série on a noté une nette prédominance féminine avec un sex ratio F/H de 1.9

- Répartition des cas selon le type de la dermatose neutrophilique

Dans notre étude nous avons pu recenser 17 cas de syndrome de Sweet, 10 cas de pyoderma gangrenosum, et un cas chacun d'érythema elevatum diutinum et de syndrome de Sneddon.(Figure 2)

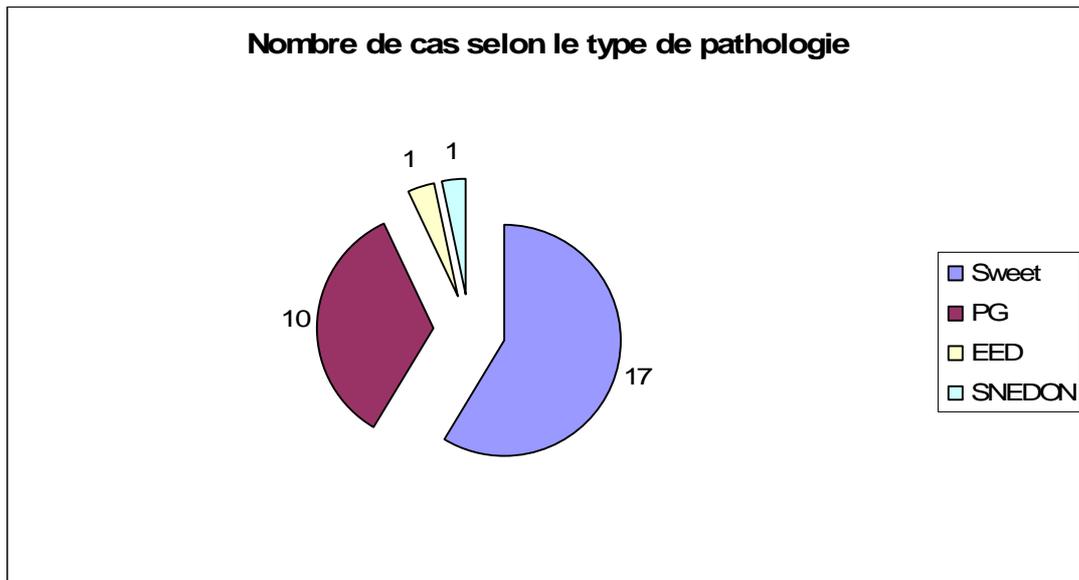


Figure 2

- Répartition des cas selon la forme clinique de chaque dermatose neutrophilique
 - Le pyoderma gangrenosum

Dans notre série le pyoderma gangrenosum a été représenté majoritairement selon une forme ulcéreuse(Figure4 ,5) dans 8cas sur 10 , suivi par la forme pustuleuse dans 2 cas sur10 dont un il y avait une association de lésions pustuleuses, ulcéreuses et nodulaires .(Figure3)

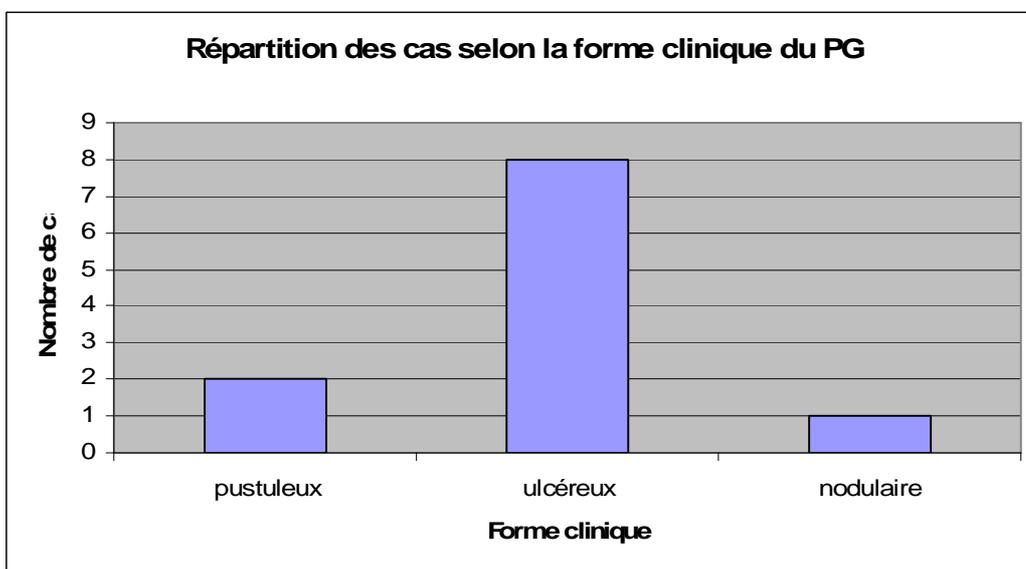


Figure3



Fig 4 :PG ulcéreux du Cou



Fig 5:PG ulcéreux associé à une LLC avec PR

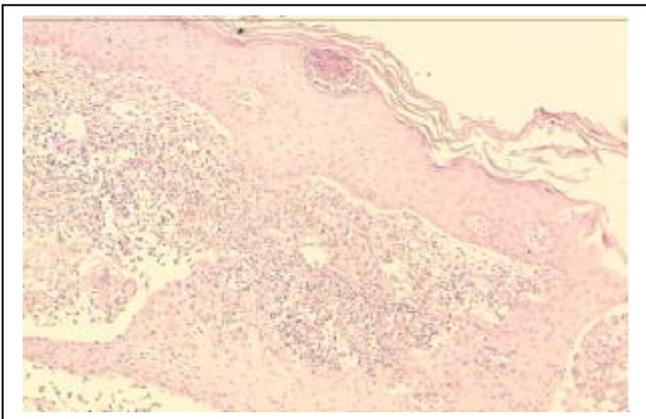


Fig 6 :HESx10 :pustule sous cornée à PNN ,infiltrat riche en PNN et lymphoplasmocytes avec quelques cellules géantes :PG

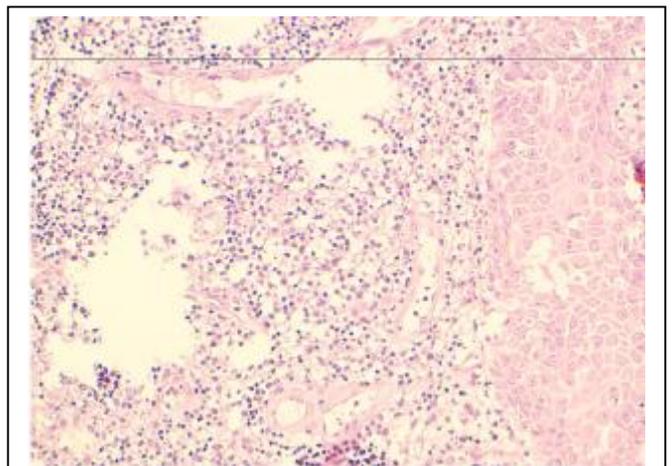


Fig 7:HESx20 infiltrat dermique diffus à prédominance PNN avec quelques cellules lymphohistiocytaire et une vascularite :PG associée à LLC

- Le syndrome de Sweet

Les aspects cliniques cutanés du syndrome de Sweet chez nos patients ont été répartis comme suit : en plaque dans 11 cas sur 17, cocarde (Figure 11) dans 6 cas sur 17, en bulle et en pustule dans deux cas chacun parmi 17 et en nodule dans un seul cas (Figure 9) .(Figure 8)

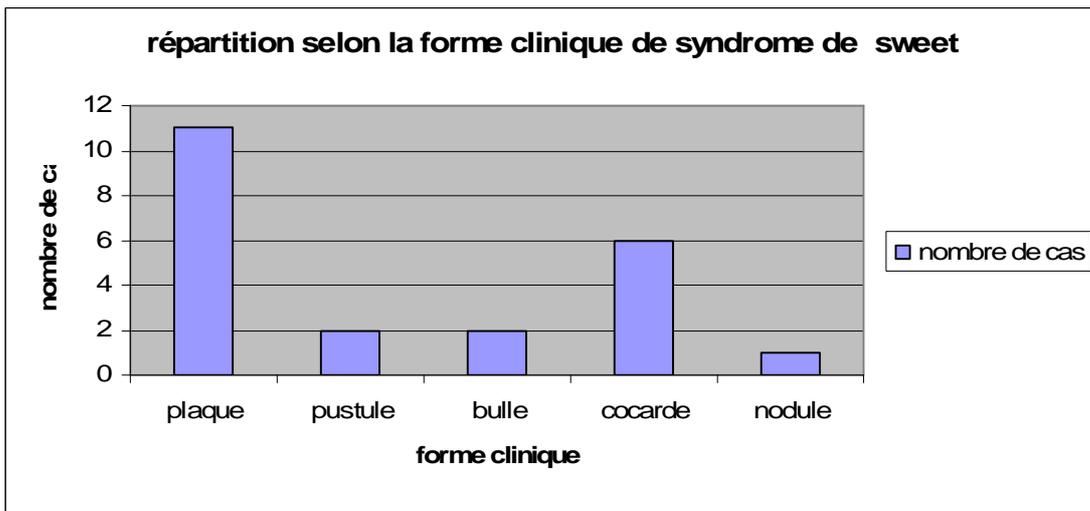


Figure 8



Fig 9:sweet nodulaire profond

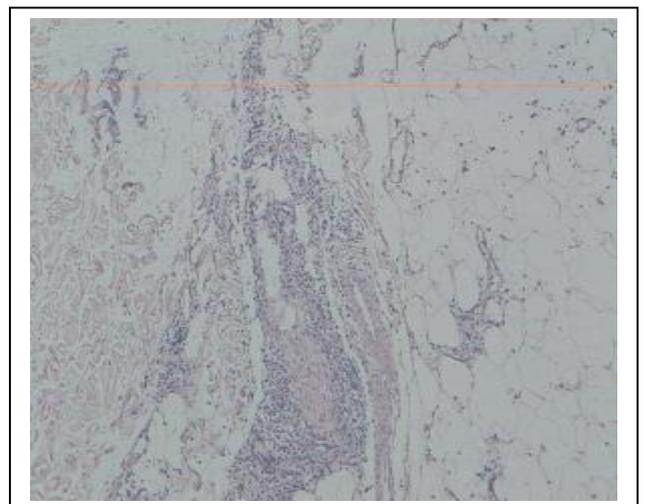


Fig10 :HES hypodermite neutrophilique avec



Fig11 :Sweet bulleux et cocaroide

- L'érythema elevatum diutinum

La présentation clinique cutanée de l'EED chez la seule patiente de notre série était typique avec des lésions papuleuses érythémateuses et maculeuses avec quelques lésions brunâtres cicatricielles.



Fig 12: Papules rougeâtres des dos des mains et en regard des poignets :EED

- Le syndrome de Sneddon

Le syndrome de Sneddon était retrouvé chez une seule patiente . Sa présentation clinique était classique avec des lésions pustuleuses, de petite taille, éphémères laissant place à des érosions à contours arciformes.

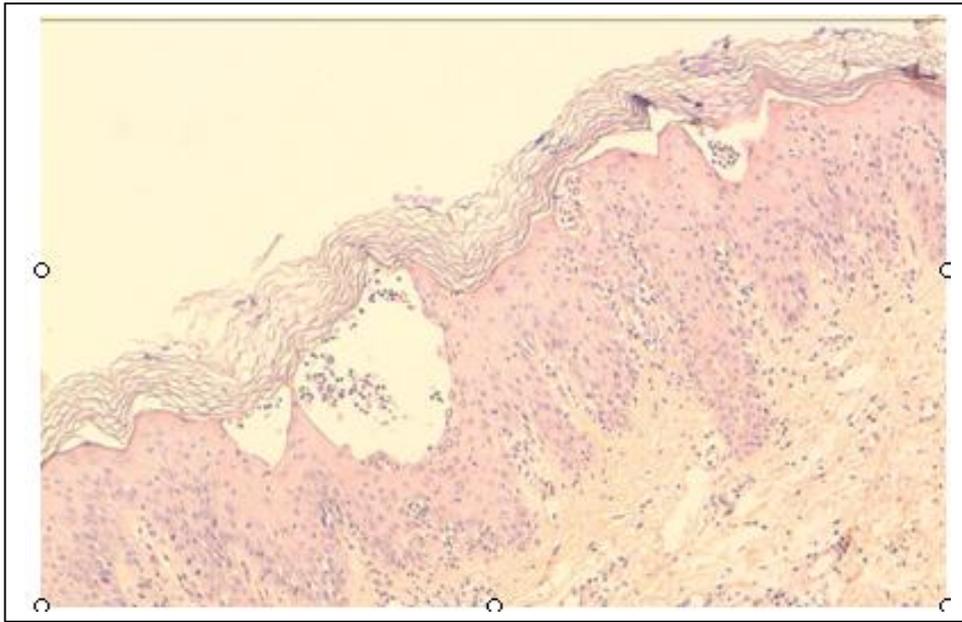


Fig 13:HESx10 pustules sous cornées uniloculaires avec infiltrat dermique superficiel à PNN :Sneddon

- Fréquence des atteintes extra cutanées au cours des dermatoses neutrophiliques toutes formes confondues

Dans notre série , les atteintes extra cutanées de ces dermatoses chez les mêmes patients et pendant la même poussée étaient réparties selon un ordre décroissant comme suit :ostéoarticulaire dans 24% des cas, rénale et oculaire dans 10% das cas chacun, pulmonaire dans 7% des cas et neurologique,abdominale et musculaire dans 3%des cas chacun(Figure14)

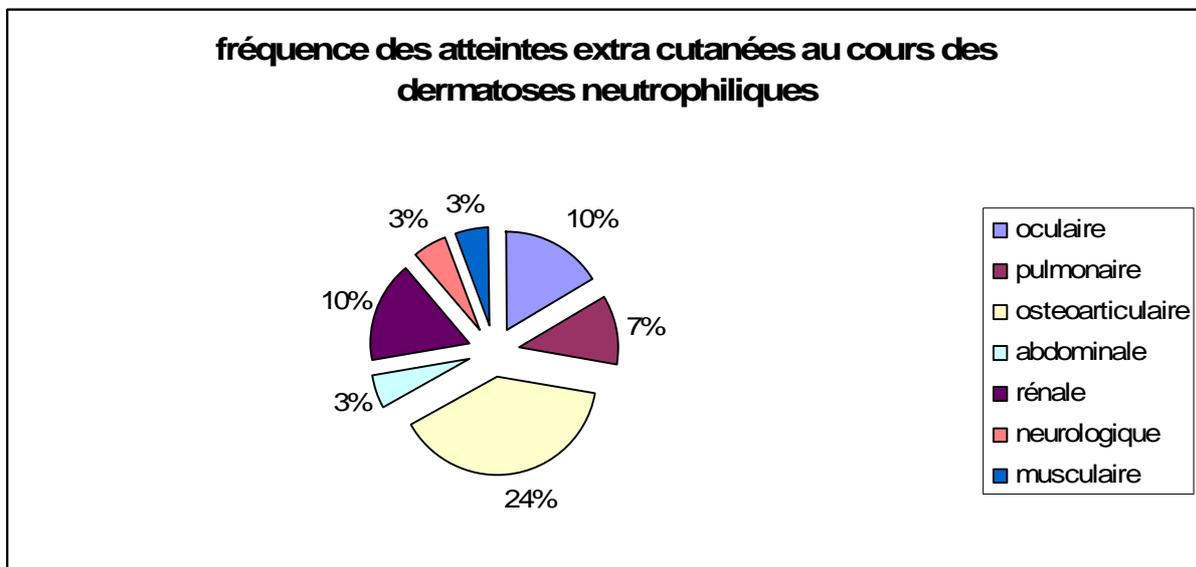


Figure14

- Fréquences des atteintes extra cutanées au cours du syndrome de Sweet

La répartition des mêmes manifestations extra –cutanées mais chez les seuls patients atteints de syndrome de Sweet dans notre étude et par ordre de fréquence décroissant était la suivante : ostéoraticulaire dans 14% des cas, oculaire 10%, rénal dans 7% des cas ,neurologique,musculaire et pulmonaire dans 3% des cas chacun .(Figure 15)

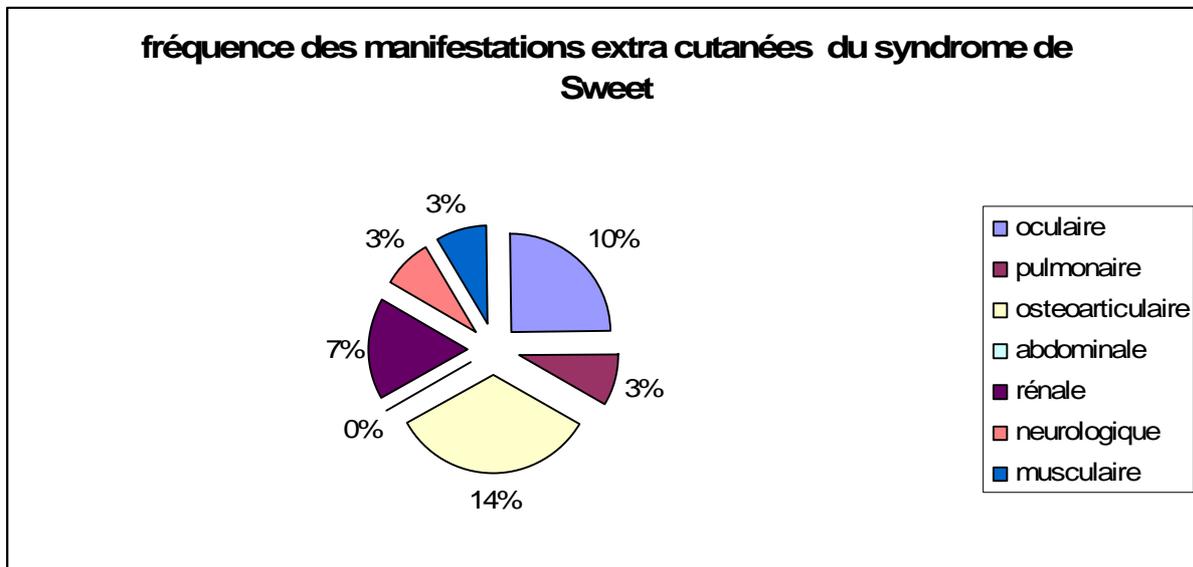


Figure 15

- Fréquence des associations pathologiques et de comorbidités au cours des dermatoses neutrophiliques

Dans 29 cas de dermatoses neutrophiliques recensés au cours de notre étude la fréquence et la répartition des associations pathologiques et des comorbidités étaient les suivantes : les infections dans 8 cas, les hémopathies et les connectivites ou maladies autoimmunes dans 2 cas chacun, les tumeurs solides, la NF1, la prise médicamenteuse et le lymphoedeme dans un cas chacun, avec aucun cas de maladie autoimmune du tube digestif (maladie caeliaque)(Figure 16)

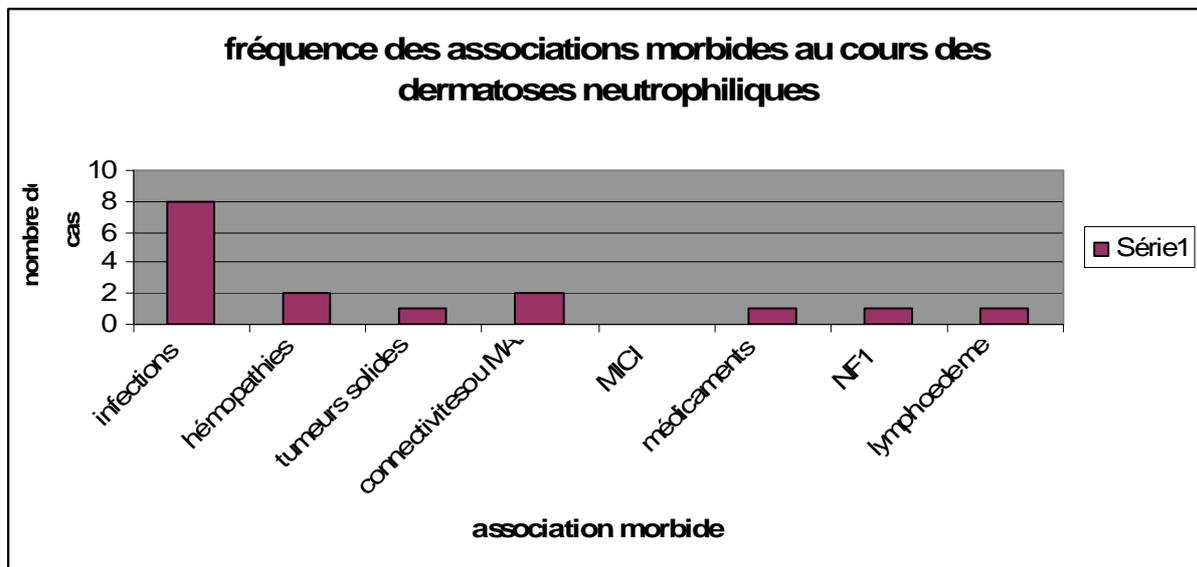


Figure 16

- Répartition des associations morbides selon le type de dermatose neutrophilique

La répartition des associations pathologiques selon le type de la dermatose neutrophilique dans notre série était comme suit :les infections avec :7cas associés au Sweet et un cas au PG,les hémopathies avec :2 cas associés au PG, les tumeurs solides avec un cas de Sweet, les maladies autoimmunes et connectivites : avec un cas de Sweet et un autre de PG,les médicaments avec un cas de sweet et le lymphoedème dans un autre cas , la NF1 a été associée dans un seule cas au PG.(Figure 17)

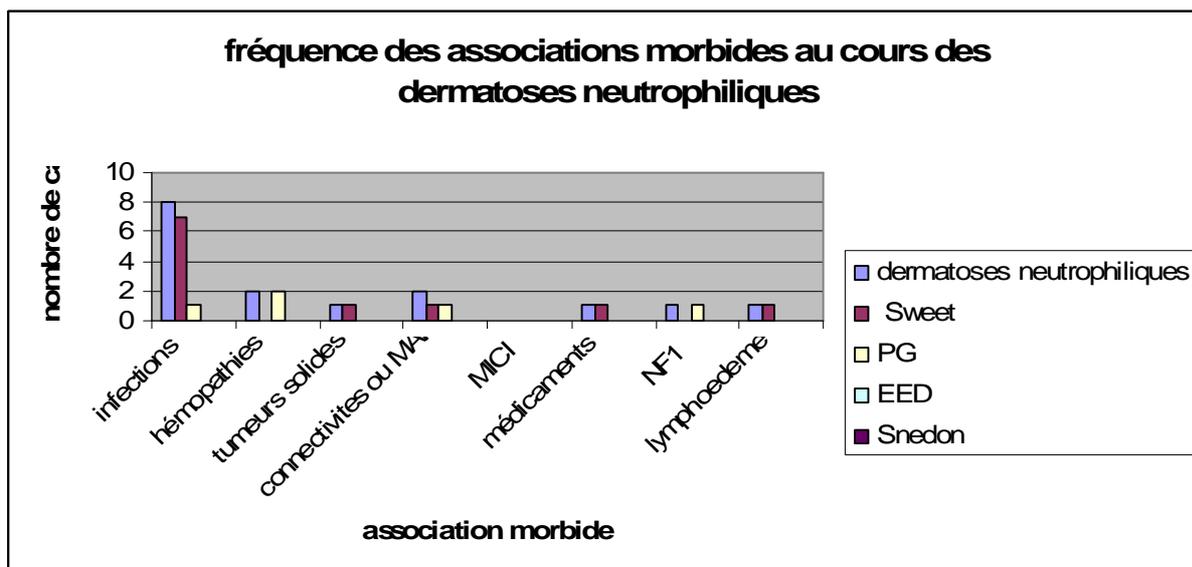


Figure 17

VI/Discussion :

- Physiopathologie

La physiopathologie des dermatoses neutrophiliques et, plus généralement, celle des maladies neutrophiliques, est encore assez mal connue, et nébuleuse mais commence à tirer bénéfice des connaissances de plus en plus importantes concernant la physiologie du PNN normal. Les interactions entre le PNN et son environnement sont en effet de mieux en mieux connues, avec des phénomènes de « roulage » du PNN sur la paroi vasculaire, médié par des contacts avec les sélectines endothéliales de type P et S, suivi d'une liaison entre des chémokines endothéliales et des récepteurs spécifiques sur le PNN, liaison qui induit l'expression de molécules d'adhésion sur le PNN, notamment des intégrines, telles des intégrines $\beta 2$ et LFA1.

La liaison entre ces intégrines leucocytaires et les molécules d'adhésion endothéliales telles ICAM-1 permet une adhésion « solide » entre la paroi et le leucocyte tandis que la traversée de cette paroi est apparemment liée à l'expression d'autres intégrines, du groupe $\alpha 4$, par le PNN, intégrine qui permet également d'établir une liaison entre PNN et éléments de la matrice extracellulaire. Dans les situations pathologiques, notamment de type DN, il est possible qu'il y ait une expression inappropriée et précoce de ces différentes intégrines, notamment du type $\alpha 4$, permettant une adhésion plus rapide et une migration plus facile dans la matrice extra cellulaire avec une accumulation locale de PNN. Cette expression inappropriée peut être liée à la présence de formes immatures de PNN, ou à une stimulation par diverses cytokines dont les facteurs de croissance hématopoïétiques, l'interleukine 8, le $\text{TNF}\alpha$, etc...

La physiopathologie des DN peut donc faire appel à un recrutement et une activation de PNN,

initialement normaux, par le biais de cytokines ou de complexes immuns circulants faisant de ces entités des réactions d'hypersensibilité au sens très large du terme, hypothèse suggérée par des associations avec des infections, notamment ORL, à des maladies auto immunes, à des hémopathies, mais également par les cas liés à la prise de médicaments tels les facteurs de croissance hématopoïétique. Dans d'autres cas, il pourrait s'agir d'anomalies intrinsèques des PNN, notamment dans les hémopathies myéloïdes et dans ce que l'on pourrait appeler le syndrome de récupération neutrophilique (par analogie avec le syndrome d'activation macrophagique et le syndrome de récupération lymphocytaire) expliquant l'apparition de DN dans les situations d'agranulocytoses en cours de récupération rapide, en raison du passage inapproprié dans le sang de formes immatures qui expriment de façon anormale certaines intégrines.[3,10]

- **Epidémiologie**

Le syndrome de Sweet peut être considéré comme l'entité centrale du groupe de DN .C'est probablement la forme la plus fréquente [11] .Il connaît une distribution circumterrestre sans prédilection raciale [12] . Dans notre étude qui a été étalée sur une période de trois ans nous avons pu recenser 17 cas de syndrome de Sweet ce qui correspond à 58,6% des cas de notre groupe de dermatoses neutrophiliques , représentant ainsi dans notre série comme dans les séries de la littérature le chef de file des dermatoses neutrophiliques . Son incidence est évaluée à 3cas/an/109 d'individus [3].Plus fréquent chez la femme comme ça était bien illustré par notre étude qui a trouvé une très nette prédominance féminine dans le syndrome de Sweet avec un sex ratio F/H de 4.6 . Il prédomine à l'âge moyen de la vie entre 30 et 60 ans mais peut survenir à toute âge avec des cas rapportés chez des enfants de moins de 7 semaines de vie. Dans notre série l'âge moyen de

survenue du syndrome de Sweet était dans cet intervalle avec un âge moyen de 49 ans. Dans la littérature les récurrences sont notés chez approximativement un tiers des patients et dans notre série chez 47% des patients ce qui correspond à 8 patients parmi 17. Les cas de syndrome de Sweet récurrents dans notre série ont été associés dans 50% des cas c'est-à-dire chez 4 patients à d'autres morbidités ; cancer des voies biliaires dans un cas, prise médicamenteuse dans un autre cas, maladie caelique et une infection des VAS dans un troisième cas et une infection des VAS chez le 4ème cas . L'incidence du syndrome de sweet associé à une néoplasie(hémopathie maligne ou tumeur solide) a été estimée à 21% des syndromes de Sweet selon une revue de la littérature de Cohen et Kurzrock [12] sans prédominance de sexe .Le syndrome de Sweet associé à une néoplasie est rarement précédé par une infection des voies aériennes supérieures par rapport au Sweet classique en plus, la survenue des récurrences est souvent associée soit à une découverte d'une néoplasie ou bien à sa rechute .[13-15]

Dans notre étude et parmi les 17 patients atteints de syndrome de Sweet l'association à une néoplasie était noté dans un seul cas correspondant ainsi à 6% des cas de syndrome de Sweet. Il s'agissait d'une tumeur solide des voies biliaires diagnostiquée au stade d'un ictère cholestatique et après plusieurs récurrences de syndrome de Sweet ; non précédées d'infections des VAS ; chez une patiente de sexe féminin.

Les données épidémiologiques précises au sujet du pyoderma gangrenosum manquent énormément en raison de la rareté de cette affection d'une part et du manque d'études sur de grandes séries de cas d'autre part..Dans la littérature on ne retrouve que 3 études comportant plus de 40 patients [16-18] . L'incidence générale est estimée entre 3 et 10 cas par an par millions d'habitants. Dans notre série de dermatoses neutrophiliques et sur une période de 3 ans nous avons recensé

10 cas de PG ce qui correspond à 34% de cette série. Bien que le PG a été rapporté dans tous les groupes d'âge le pic d'incidence se situe entre 25 et 55ans avec 4% des cas pédiatriques. Dans notre sous groupe de PG l'âge moyen de survenu était de 42 ans avec des extrêmes de 70 et 11 ans avec un seul cas pédiatrique . Certaines études retrouvent une prédominance féminine avec un sex ratio de 2 :1 alors que d'autres ne retrouvent pas de différence de sex, contrairement à notre étude qui a noté une nette prédominance masculine avec un sex ratio H/F de 2.3 .Une prédominance ethnique chez les blancs a été retrouvée dans une étude faite aux USA mais n'a pas été retrouvée dans aucune autre étude [16]

L'Erythema elevatum diutinum est une affection tellement rare que le plus grand centre de référence tertiaire a rapporté uniquement 13 cas sur 60 ans constatation confirmée également par notre étude puisque sur une période de 3 ans on a pu recenser qu'un seul cas d' EED. La prévalence exacte est inconnue. Elle peut survenir à n'importe quel âge mais tend à être plus rencontrée dans les âges moyens de vie ainsi que chez les grand adultes, notre cas d' EED était une femme avec un âge au moment de diagnostic de 58 ans .La distribution entre les sexes parait égale sans prédilection raciale.[19]

Le syndrome de Sneddon Wilkinson ou la pustuleuse sous cornée est une affection rare, et aucune estimation de prévalence ou d'incidence n'est disponible .Des cas ont été rapportés au niveau mondial mais sans prédominance géographique particulière. Il affecte plus volontiers les femme d'âge moyen ou âgée plus que les hommes.[20] ce qui concorde avec notre cas de syndrome de Snedon représentait par une femme de 38ans

- Aspects cliniques

Le syndrome de Sweet : Débute brutalement, parfois annoncé par des prodromes non spécifiques évoquant une virose ORL. L'éruption est constituée de plaques rouge vif surélevées, bien limitées, tendues, à surface irrégulière comparée à un relief montagneux. Ces plaques sont sensibles ou douloureuses. Leur taille est variable. Elles prédominent au visage, au cou, aux membres supérieurs, mais peuvent atteindre tout le tégument. De nombreuses formes atypiques ont été décrites, qui sont souvent des formes de passage avec d'autres DN : formes circinées, vésiculopustuleuses, hémorragiques, ulcérées. Cette éruption est accompagnée d'une fièvre élevée avec une altération de l'état général [3].

Le pyoderma gangrenosum : Il existe 4 grands types de PG en se basant sur l'aspect anatomoclinique, chaque type étant volontiers associé à des pathologies différentes d'où l'intérêt de les séparer. Le PG ulcéreux est la forme la plus caractéristique sur le plan clinique et histologique, il débute par une volumineuse pustule ou un nodule évoluant rapidement vers une ulcération phagédénique : il s'agit d'un ulcère douloureux d'extension centrifuge avec un centre nécrotique et un bord nettement tracé et limité par un bourrelet inflammatoire creusé d'exsudats purulents. Il existe des formes multiples d'allure éruptive et des formes à élément unique. Toutes les localisations sont possibles avec une prédilection pour les membres inférieurs. Le diamètre de l'ulcère est variable et peut atteindre plusieurs centimètres. La profondeur des lésions croît de la forme essentiellement végétante (granulomateuse), en passant par les formes pustuleuse et bullo-hémorragique, jusqu'au type ulcéronodulaire. Le PG végétant est formé d'ulcérations superficielles verruqueuses limitées sans bord sous-miné et peu évolutives. Les formes pustuleuses du PG sont trompeuses, se manifestant par des poussées de multiples pustules symétriques entourées d'un halo érythémateux, avec fièvre et arthralgies,

souvent dans un contexte d'entéropathie active. Le PG bulleux, débute par des vésicules douloureuses des bras et du visage, évoluant rapidement, par nécrose cutanée superficielle et centrifuge, vers des bulles parfois hémorragiques. L'état général peut être altéré dans les atteintes disséminées[21]

L'erythema elevatum diutinum : Il se présente souvent sous forme de papules ou de nodules fermes, de couleur rouge, rouge brun ou pourpre qui coalescent pour former de larges nodules ou plaques surélevées d'évolution habituellement chronique, siégeant symétriquement sur les faces d'extension des articulations (mains, pieds, coudes, genoux) . L'aspect clinique est variable avec le temps : les lésions récentes sont des papules et plaques rouges le plus souvent, parfois violacées, parfois sujettes à des poussées aiguës, rarement nécrotiques, ulcéreuses et vésiculeuses. Les lésions anciennes prennent une teinte jaune ou brune, xanthomisée[22].

Le syndrome de Snedon wilkinson : C'est une affection chronique évoluant par poussées récidivantes de pustules flasques de taille variable(quelques millimètres à 1cm) disposées en placards arciformes et annulaires dans les grands plis du tronc et les zones de flexion des membres . La lésion élémentaire est d'emblée pustuleuse ou précédée d'une phase très brève de vésiculobulle. Chaque pustule est flasque, remplie d'un liquide louche qui a tendance à se déposer dans la zone déclinive de la pustule avec formation d'un hypopion, signe de sa structure uniloculaire. Chaque élément pustuleux en se desséchant évolue vers la formation d'une croûte mellicérique. Une cicatrice pigmentée peut lui faire suite sur laquelle de nouvelles vagues de pustules peuvent réapparaître. L'état général est bien conservé sans fièvre .[23]

- Histopathologie

Les DN ont en commun un infiltrat de la peau par des polynucléaires neutrophiles normaux .Il existe une relation étroite entre l'aspect clinique de la dermatose neutrophilique et la localisation de l'infiltrat neutrophilique cutané [2]

Dans le SS où les lésions sont typiquement en plaques, un infiltrat dense de neutrophiles normaux se trouve dans le derme papillaire et moyen, accompagné d'une bande d'oedème sous- épidermique . Dans le SS pustuleux ou vésiculobulleux l'infiltrat peut intéresser essentiellement l'épiderme ; ou l'hypoderme dans le SS profond atypique.Dans notre sous groupe de syndrome de Sweet cette corrélation anatomoclinique entre la forme clinique et la localisation de l'infiltrat neutrophilique a été respectée et présente dans tous les cas.

Selon le type de l'infiltrat, une prédominance de lymphocytes à un stade initial de la maladie a été rapportée dans une série de patients ayant développé ultérieurement un syndrome myélodysplasique [24] dans une autre série, l'infiltrat est fait de neutrophiles immatures ressemblant à des histiocytes [25] . L'absence de vasculite n'est plus un critère distinctif absolu [26] Une leucocytoclasie et une inflammation de la paroi des vaisseaux sont assez fréquemment observées dans les formes typiques. De plus, une vasculite sans substrat immunologique, probablement causée par des métabolites toxiques libérés par des neutrophiles activés, a été rapportée dans des lésions un peu anciennes [27,28]

Dans notre échantillon de syndrome de Sweet l'infiltrat à prédominance lymphocytaire était noté dans deux cas dont un correspondait à une forme cocarotide de syndrome de Sweet ;elle-même correspondant à un stade évolutif de la forme en plaque .Dans ces deux cas il n'y avait pas d'association à une hémopathie du moins au moment de notre diagnostic .L'association à l'infiltrat neutrophilique d'un infiltrat histiocytaire et ou plasmocytaire était notée chez 03 patients atteints

de syndrome de Sweet dont deux avaient comme association pathologique une infection des VAS .L'atteinte vasculaire à type de vasculite était présente chez deux cas de syndrome de Sweet chez qui aucune association morbide n'a été noté, tandis que la leucocytoclasie sans vrai vasculite était notée chez deux autres patients dont un avait un lymphodème avec un érysipèle

L'aspect histologique du PG n'est pas spécifique. Dans la forme typique ulcérée, un infiltrat inflammatoire massif polymorphe accompagné de fibrose et de débris nucléaires envahit le lit de l'ulcère dont le bord comprend un infiltrat lymphocytaire angiocentrique ou périvasculaire. Dans les formes pustuleuses et bulleuses, l'infiltrat neutrophilique dense du derme gagne l'épiderme causant respectivement un clivage sous- et intraépidermique. La forme végétante se caractérise par une hyperplasie pseudoépithéliomateuse surmontant des infiltrats dermiques granulomateux faits de macrophages et neutrophiles [29,30]

Des prélèvements pour cultures sont nécessaires afin d'éliminer les ulcérations infectieuses [31]. Dans notre série de PG l'infiltrat cutané était majoritairement polymorphe à prédominance PNN à localisation dermique dans toutes les formes cliniques et épidermique ou hypodermique associée dans un cas chacun de PG ulcéreux .la vascularite était notée dans 3 cas de PG ulcéreux et dans un cas de PG pustuleux dont un cas de PG pustuleux et un autre ulcéreux étaient associés respectivement à un myélome multiples et une PR et LLC

Dans la PSC l'image histologique est une pustule uniloculaire sous- cornée amicrobienne pouvant être acantholytique, associée à un infiltrat neutrophilique périvasculaire [32]. Les examens en immunofluorescence directe et indirecte sont négatifs.Dans notre cas de PSC l'aspect histologique était classique

L'aspect histologique de l'EED varie selon le stade évolutif. Le stade initial est celui d'une vraie vasculite . Ensuite, l'atteinte vasculaire se manifeste par une

fibrose périvasculaire plus ou moins intense, concentrique associée à une fibrose dermique ponctuée de neutrophiles et parfois d'histiocytes spumeux [33].l'aspect histologique de notre patiente ayant présenté l'EED était fait d'un infiltrat dermique à PNN avec une vraie vascularite sans fibrose ni histiocytes spumeuses malgré que l'aspect clinique comportait des lésions xanthomateuses et pigmentées témoignant d'une forme évoluée d'EED .Cette discordance anatomoclinique est expliquée par le fait que la biopsie était réalisée au niveau d'une lésion récente

- **Les associations pathologiques et comorbidités**

Le nombre d'observations rapportant une association entre une DN, d'une part, et une maladie systémique ou un médicament (dans une moindre mesure), d'autre part, est considérable.

Ils représentent un point essentiel des DN à coté de leurs manifestations extra cutanées, l'intérêt dans notre étude de les chercher est surtout pour distinguer les manifestations extracutanées des DN de celles des comorbidités qui en sont associées. Elles sont variables en fonction de la DN en cause, voire de son sous-type. Généralement l'intérêt de ces associations en pratique est double puisqu'elles sont parfois informatives concernant la pathogénie de ces maladies et qu'elles sous-entendent la nécessité d'un bilan initial et d'un suivi clinique et biologique. Les hémopathies représentent toujours l'association la plus préoccupante présente dans 10 à 20 % des cas, surtout dans les syndromes de Sweet, tandis qu'elles apparaissent moins fréquemment en cause dans le pyoderma gangrenosum et les autres DN. Elles sont toujours dominées par les hémopathies myéloïdes notamment aiguës, même si les hémopathies lymphoïdes sont également représentées, notamment les gammopathies à IgA dans le pyoderma gangrenosum et certains lymphomes[21,34]

Le rôle aggravant des facteurs de croissance hématopoïétiques a été signalé dans ces hémopathies. La DN précède, accompagne ou suit la découverte de l'hémopathie et peut être parallèle aux épisodes évolutifs. Dans notre série de 29 cas de dermatoses neutrophiliques l'association à une hémopathie était retrouvée chez deux patients atteints de PG, il s'agissait d'hémopathie lymphoïde à type de myélome multiple et de leucémie lymphoïde chronique diagnostiqués au cours de la première poussée de PG chez un patient et au cours d'une récurrence de PG chez l'autre patiente. Aucune hémopathie n'a été associée au Sweet dans notre série ce qui va à l'encontre des données de la littérature, mais la petite taille de notre échantillon et la possibilité d'apparition de l'hémopathie après la DN ou au cours d'autres poussées ou de récurrence pourrait expliquer ces résultats.

Les DN associées aux hémopathies ont quelques particularités : absence de prédominance féminine, peu de prodromes, aspect souvent atypique, bulleux ou pustuleux, voire ulcéré, atteinte de l'hypoderme, œdème marqué, lésions muqueuses plus fréquentes, aspect de cellulite faciale, distribution parfois zoniforme, évolution à rechutes, localisations extra-cutanées plus fréquentes, parfois présence de cellules leucémiques spécifiques sur l'histologie, présence d'une anémie, absence de neutrocytose (voire même neutropénie), anomalies du chiffre de plaquettes. Nos deux patients atteints de PG associée à une hémopathie étaient des deux sexes, la présentation clinique de la dermatose neutrophilique plus précisément du PG chez les deux patients était atypique par son caractère étendu avec des ulcérations profondes creusantes et par l'absence de réponse à la corticothérapie seule chez la patiente atteinte de PG avec LLC. Le PG associé au myélome multiple était non inauguré par des prodromes, récidivant, étendu, de forme pustuleuse et ulcéreuse. Sur le plan histopathologique la biopsie cutanée des deux patients associant PG et hémopathie contrairement aux autres cas de PG de

notre série était faite d'un infiltrat lymphocytaire et plasmohistiocytaire à côté de l'infiltrat neutrophilique. Selon certains auteurs, le pronostic de l'hémopathie serait moins bon en cas de DN associée, mais ce point reste débattu.[35] Dans notre étude on avait pas assez de recul pour juger du pronostic de l'hémopathie en plus le patient atteint de myélome et de PG était perdu de vue. Enfin, les lésions cutanées sont cortico-sensibles, comme dans les formes idiopathiques. Cette association conduit à la recherche systématique et répétée d'une hémopathie devant toute DN et surtout en cas de syndrome de Sweet. Les autres associations [21,34] concernent principalement les tumeurs solides, notamment là encore surtout dans le syndrome de Sweet (essentiellement des carcinomes mammaires, digestifs, et génito-urinaires, mais également testiculaires et pulmonaires, ces tumeurs étant souvent avancées et de mauvais pronostic),. Dans notre série de dermatoses neutrophiliques l'association à une tumeur solide était retrouvée chez une seule patiente atteinte de syndrome de Sweet. Il s'agissait d'un cancer de la voie biliaire principale découvert lors d'une récurrence de syndrome de Sweet, de présentation clinique et histologique typique. A côté des hémopathie et des tumeurs solides l'association à des infections (surtout dans le syndrome de Sweet + + +, très diverses, bactériennes, notamment streptococciques, mycobactériennes[36] virales, notamment les virus des hépatites B et C et le VIH, mycosiques telles des infections dermatophytiques chroniques et parasitaires comme l'anaplasmose granulocytaire) ou des affections apparentées en particulier à médiation neutrophiliques (hidrosadénite et PG), a été fréquemment rapporté. Nos résultats concordent avec ces données de la littérature puisque dans notre étude l'association DN-infection était présente dans 7 cas à type d'infections bactériennes streptococciques dans 5 cas, tuberculeuse dans un cas et meningococcique dans un autre cas,

Les connectivites ou maladies auto-immunes sont à type de polyarthrite rhumatoïde dans le pyoderma gangrenosum, lupus avec des lésions papuleuses inflammatoires localisées ou diffuses proches d'un SS dans sa variété « histiocytoïdes » notamment chez l'enfant, dermatomyosite dans certaines DN atypiques Sweet-like, thyroïdite auto-immune, polychondrite atrophiante chronique, l'association avec les autres connectivites étant beaucoup plus discutable ; vasculites nécrosantes notamment artérite de Takayasu), dans notre étude on a pu retrouver qu'une seule association connectivite-DN ,cette association était faite d'un PG ulcéreux et d'une polyarthrite rhumatoïde chez une patiente de sexe féminin .L'association DN-maladie autoimmune dans notre série était retrouvée chez une seule patiente ,il s'agissait d'un syndrome de Sweet typique et d'une maladie coeliaque les maladies inflammatoires du tube digestif présentent une association bien connue dans la littérature : la rectocolite ulcérohémorragique et la maladie de Crohn sont notamment associées à des pyoderma gangrenosum pustuleux et à des erythema elevatum diutinum mais une association avec un syndrome de Sweet. est également possible . D'autres associations ont été décrites, très hétéroclites et en général limitées à un ou deux cas, notamment les déficits immunitaires, la sarcoïdose et les neutropénies congénitales, les greffes d'organe etc. Dans notre échantillon de DN et à coté des association morbides sus décrites et qui sont bien décrites aussi dans la littérature on a pu retrouver également une association syndrome Sweet -lymphoedeme avec un Sweet de type pustuleux et localisé au niveau du membre atteint du ymphoedeme,une telle association a été également rapporté dans quelques cas de la littérature,l'aure association hétéroclite de notre série correspondait à un pyoderma gangrenosum et une NF1,cette association semble être fortuite puisqu'il n y a pas de cas similaires rapportés dans la littérature L'association à une prise médicamenteuse pose un problème particulier

et concerne essentiellement le syndrome de Sweet, notamment avec les facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF essentiellement) avec des formes parfois particulières (SS localisé sur lymphoedème l'acide tout trans rétinoïque (ATRA), l'isotrétinoïne (déclenchement de PG), certains antibiotiques (bétalactamines, quinolones, sulfamides, cyclines, clindamycine), certains anti-inflammatoires (anticox-1 ou 2), l'hydroxychloroquine, des vaccins, des cytostatiques (SS et hypersensibilité à l'azathioprine) et plus récemment les produits de contraste radiologique, des stupéfiants (cocaïne), le bortézomib (inhibiteur du protéasome utilisé notamment dans le myélome avec des formes particulières de SS, riches en cellules mononuclées de type « histiocytoïdes » et/ou en lymphocytes CD30+), les biothérapies du psoriasis, les inhibiteurs de tyrosine kinase (sunitinib, imatinib mesylate), les inhibiteurs d'histone désacétylase, certaines cytokines (IL2) et le lenalidomide. Dans notre série de DN nous avons pu recenser un seul cas de DN d'origine médicamenteuse, il s'agissait plus particulièrement d'un syndrome Sweet secondaire à la prise d'une quinolone (ciprofloxacine), ce cas avait déjà fait l'objet d'une publication aux annales de dermatologie et de vénéréologie par notre équipe et représente ainsi le 3ème cas de la littérature de telle association [37]

La PSC est surtout associé aux gammopathies monoclonales notamment à IgA. Quand cette gammopathie n'est pas retrouvée, certains auteurs suggèrent de la rechercher annuellement

Les cas d'EED rapportés sont essentiellement liés à une gammopathie monoclonale surtout de type IgA, une maladie auto-immune (maladie coeliaque, polyarthrite rhumatoïde), une hémopathie ou une infection notamment au VIH. Nos deux cas de PSC et de EED n'avaient pas montré d'association morbide particulière

- Les manifestations extracutanées des dermatoses neutrophiliques[2,3,38]

La description des localisations extra-cutanées des DN remonte aux années 1980, et doit beaucoup aux auteurs français. Tous les organes peuvent être touchés. Il s'agit d'infiltrats viscéraux aseptiques à PNN matures, isolés ou associés aux localisations cutanées de façon simultanée ou séquentielle. Ces lésions sont souvent bruyantes et sévères et surviennent dans toutes les formes de DN, mais surtout dans le syndrome de Sweet. Elles atteignent le poumon surtout, mais également les articulations, les os, les muscles, l'oeil, le système nerveux central, la rate, le foie, la paroi intestinale, les ganglions lymphatiques et enfin le système cardio-vasculaire. Ce sont ces localisations extra-cutanées qui ont donc amené à la création du concept élargi de maladie neutrophilique plurifocale dont les lésions cutanées ne seraient finalement que les éléments les plus visibles. Ces atteintes viscérales sont contemporaines, successives ou précessives par rapport aux lésions cutanées, mais existent parfois de façon isolée, notamment en ce qui concerne les abcès aseptiques sous cutanés rencontrés dans les maladies inflammatoires du tube digestif. Les associations morbides seraient plus fréquentes, notamment en ce qui concerne les hémopathies et ces atteintes viscérales seraient donc plutôt de mauvais pronostic pour cette raison, en dehors des dégâts tissulaires qu'elles peuvent entraîner par elles-mêmes.

Les localisations pulmonaires voire bronchiques sont de loin les plus fréquentes avec plus de 40 patients décrits à ce jour ; les lésions sont toujours symptomatiques (fièvre, toux, douleurs, dyspnée) et se manifestent par des aspects radiologiques variés (infiltrat interstitiel, abcès, opacité segmentaire ou lobaire, bronchiolite oblitérante épanchement pleural, isolé ou non). Elles sont d'un

pronostic réservé puisque 10 patients sur 40 sont décédés malgré la bonne cortico-sensibilité de ces lésions. Parmi ces 40 patients avec atteinte pulmonaire neutrophilique le syndrome de Sweet était représenté par 27 cas dont 4 étaient une présentation atypique, le PG dans 08 cas dans sa forme typique et un cas atypique, 02 cas d'EED, un cas de PSC et un dernier cas de forme complexe de DN manquant de critère pour être classé comme une entité bien identifiée. Ces lésions pulmonaires sont concomitantes, succédant ou apparaissant au cours d'une récurrence, précédant la DN respectivement dans 25,6 et 8 cas. Dans ces dernières formes l'atteinte pulmonaire neutrophilique avait précédé la DN de quelques jours à 8 mois. Dans notre étude l'atteinte pulmonaire associée à la DN était retrouvée dans 02 cas, il s'agissait dans le premier cas d'un syndrome interstitiel symptomatique à type de dyspnée et de toux chez un patient atteint de syndrome de Sweet profond hypodermique, l'absence d'identification de germe à l'examen cyto-bactériologique des expectorations et la bonne et la rapide amélioration sous corticostéroïdes oraux plaident pour l'origine neutrophilique de cette atteinte qui était concomitante à la DN. Dans le 2ème cas il s'agissait d'opacités basithoraciques multiples asymptomatiques sur plan respiratoire chez une patiente atteinte de PG ulcéreux associé à une PR et une LLC. Devant ces associations morbides et en l'absence de recul à moyen terme l'origine de ces opacités ne peut être confirmée avec précision et la possibilité d'une atteinte neutrophilique reste probable.

Les atteintes ostéo-articulaires sont également assez fréquentes avec des tableaux de type ostéomyélite aseptique multifocale chronique, ostéite par contiguïté, ou encore syndrome PAPA (Arthrite à Polynucléaires neutrophiles, Acné, Pyoderma gangrenosum, syndrome familial, autosomique dominant lié à un locus situé sur le chromosome 15q), et atteignent essentiellement les enfants. Les cas d'ostéopathie ou d'ostéite neutrophilique rapportés correspondent à des syndromes

de Sweet, PG et abcès atypiques et leurs survenue est concomitante, précédant ou succédant la DN .L'atteinte articulaire est plus fréquente dans les DN puisque 50% des patients avec syndrome de Sweet ou PG l'expriment, elle est moins fréquente au cours d'EED et de PSC..Comme pour les autres atteintes extra cutanées la survenue de l'atteinte articulaire peut être avant après ou au cours de la DN ;ces localisations articulaires sont mal connues car la majorité des cas rapportés dans la littérature dermatologique donnent des données éparses et superficielles sur ces manifestations rhumatologiques et du coté de la littérature rhumatologique les manifestations cutanées sont incomplètement décrites ,à ce problème se surajoute la difficulté de distinguer une simple arthralgie d'une vrai arthrite. Sur le plan clinique il peut s'agir d'arthralgies non spécifiques pauciarticulaires, asymétriques des grosses articulations des membres inférieures sans atteinte radiologique,arthralgies liées aux colopathies inflammatoires nommés colitis arthritus par Wright et Watkinson et correspondent à une synovite aigue récurrente neutrophilique non destructive souvent monoarticulaire d'évolution parallèle à la colite ,cet atteinte articulaire est fréquemment observée au cours de PG ou de Sweet. .Il peut s'agir aussi d'une polyarthrite chronique progressive seronégative précédant le PG sans parrallélisme entre l'activité de l'arthrite et le PG. La polyarthrite séronégative d'évolution parallèle à la DN est une autre forme d'arthropathie neutrophilique ,elle se voit au cours de n'importe quelle DN., elle atteint d'une manière symétrique ou asymétrique non destructive les grosses ou les petites articulations. Sa signification est inconnue :forme séronégative d'arthrite rhumatoïde ou syndrome articulaire associé aux. DN Dans notre série de DN l'atteinte ostéoarticulaire était présente dans 24% des cas soit 7 patients surtout à type d'arthralgies dans 5 cas des grosses articulations des poignets ,genoux et chevilles sans substratum radiologique,dans 02 cas ces arthralgies étaient associés ;

à une infection ORL dans un cas et à une polyarthrite rhumatoïde dans l'autre cas. A côté des arthralgies on a retrouvé deux cas d'arthrite non érosive monoarticulaire dans un cas et polyarticulaire dans l'autre cas sans vrai épanchement .Il s'agissait de syndrome de Sweet dans 6 cas et de PG dans un cas . L'amélioration complète et parallèle de l'atteinte articulaire avec le traitement par AINS ou corticostéroïde de la DN ,à l'exception de l'atteinte associée à la PR soutient la dimension articulaire neutrophilique de la DN mais des arthralgies dans le cadre d'un syndrome pseudo grippal en cas d'association à une infection des VAS reste à ne pas éliminer.

Les localisations intraabdominales concernant le foie, la rate, la paroi intestinale, les ganglions mésentériques et le pancréas, sont souvent multiples et parfois précessives par rapport aux éléments cutanés, et sont souvent associées à une maladie inflammatoire sévère du tube digestif. Ces localisations sont souvent symptomatiques, bruyantes, parfois pseudo-chirurgicales, à type d'abcès des organes pleins ou d'infiltrations pariétales plurifocales du tube digestif et sont sensibles à la corticothérapie générale. Dans notre étude l'atteinte abdominale était notée chez une seule patiente atteinte de PG associé à une PR et à une LLC ;cet atteinte abdominale était à type de douleurs diffuses avec mis en évidence des ADP intra abdominales à l'examen ultrasonographique .L'association à une LLc chez cette patiente ne permet pas d'attribuer avec certitude cet atteinte abdominale à la DN .D'autres localisations extra-cutanées ont été rapportées, essentiellement au cours du syndrome de Sweet :

- système nerveux central (méningite aseptique, encéphalite diffuse, abcès aseptiques hémisphériques ou épiduraux, troubles sensoriels et de la parole, atteinte de l'hypophyse avec troubles visuels, polyneuropathies axiales périphériques ou simple pléiocytose du LCr avec prédominance de PNN mais sans symptomatologie clinique patente), Dans notre série l'atteinte neurologique était

retrouvé chez un seul patient atteint de syndrome de Sweet hypodermique. C'était une poly neuropathie sensitivomotrice cubitale droite symptomatique paresthésique et déficitaire .La présence d'un infiltrat neutrophilique hypodermique engainant les nerfs à la biopsie cutané, l'évolution parallèle à la DN et la bonne réponse au traitement de la DN par des stéroïdes sont en faveur de l'origine neutrophilique de l'atteinte neurologique périphérique qui est très rare au cours des DN et les cas rapportés concernent l'atteinte nerveuse centrale [39-41]

.- muscles (myosite à PNN, myocardite) L'atteinte musculaire dans notre série était rapportée chez une seule patiente atteinte de syndrome de Sweet induit par les quinolones. Il s'agissait de myalgies sans élévation des enzymes musculaires .En faveur de l'origine neutrophilique de cet atteinte l'absence d'association morbide ou de syndrome pseudo grippal pouvant expliquer ou donner ces myalgies ,la bonne réponse aux AINS et l'évolution parallèle au syndrome de Sweet au cours de ses deux rechutes, - coeur et des vaisseaux (abcès pariétaux de l'aorte ascendante) :non retrouvée dans notre série.

- oeil (conjonctive, sclérite parfois nécrosante, iritis, kératite ulcéranse périphérique, occlusion de la veine centrale de la rétine), Dans notre étude on a recensé 3 cas d'atteinte oculaire au cours des DN ,IL s'agissait dans les 03 cas de syndrome de Sweet et l'atteinte oculaire était à type de conjonctivite . mais dans un cas la conjonctivite était associée à une sinusite maxillaire et frontale qui a précédé le syndrome de Sweet de quelques jours. Dans les deux autres cas il n y avait pas d'association pathologique au syndrome de Sweet et l'évolution était favorable et parallèle au sweet sous traitement.

- L'atteinte rénale peut se manifester le plus souvent sous forme de protéinurie avec une glomérulonéphrite à PNN à l'origine d'un syndrome néphritique, une insuffisance rénale, une hématurie, ou une leucocyturie aseptique. Cet

atteinte est rapporté au cours du syndrome de Sweet, dans la majorité des cas dans le PG ou d'EED dans une moindre mesure. Dans notre série de cas l'atteinte rénale était rapportée dans 4 cas à type de protéinurie dans 03 cas et de leucocyturie aseptique dans un cas de syndrome de Sweet. Pour les 3 cas de protéinurie il s'agissait dans le premier cas d'une protéinurie de Bence Jones Kappa au cours d'un PG associé à un myélome, dans le 2^{ème} cas la protéinurie était dans le cadre d'une HTA gravidique chez une patiente atteinte de syndrome de Sneddon, et dans le dernier cas c'était une protéinurie faible isolée chez une patiente atteinte de syndrome de Sweet induit. Parmi ces 4 atteintes rénales seules la leucocyturie aseptique et la protéinurie isolée associées au syndrome de Sweet peuvent être vraisemblablement d'origine neutrophilique puisqu'il étaient isolées et avec une évolution favorable et parallèle au traitement du syndrome de Sweet.

- **Traitement**

Le traitement des DN doit toujours associer une prise en charge étiologique quand cette dernière est

possible et des mesures symptomatiques. Ces dernières varient en fonction de la DN en cause mais font essentiellement appel à des traitements anti-inflammatoires. Les corticoïdes oraux restent le traitement de première intention du PG à la posologie de 1-1,5 mg/Kg/J per os, parfois sous forme de bolus intraveineux dans les formes graves et résistantes. Les échecs et la corticodépendance ne sont pas rares, nécessitant le recours à un traitement alternatif ou adjuvant faisant appel aux immunosuppresseurs. La ciclosporine constitue le traitement de première intention après la corticothérapie (4 à 6 mg/kg/j), efficace dans plus de 80 % des cas. Le tacrolimus s'est montré efficace à la posologie de 0.1 à 3 mg/kg/J, parfois après échec de la ciclosporine, et lui paraît donc supérieur même si le nombre de cas publiés reste faible. Le Mycophénolate

mofétil s'est parfois révélé efficace dans des cas résistants et sévères, à la posologie de 2 gr/j. D'autres traitements généraux ont été crédités de succès tels l'azathioprine, le Chlorambucil (4 à 18 gr/J), l'isotrétinoïne, le Thalidomide (100 à 400 mg/J), l'anakinra (syndromes de sweet réfractaires), les Immunoglobulines IV (0,4 gr/Kg/J pendant 5 jours ou de 1 gr/kg/J pendant 2 jours) mais ces traitements étaient souvent associés à d'autres mesures générales. Les anti-TNF α : l'Infliximab est efficace dans le PG et la PSC associés ou pas à une MICI; l'adalimumab et l'éta nercept ont également été crédités de succès mais leur efficacité semble plus inconstante. L'intérêt du visilizumab (anticorps monoclonal humanisé anti chaîne ϵ du CD3 des lymphocytes T) reste à définir. Des traitements locaux ont également été proposés tels les dermocorticoïdes, le Tacrolimus à 0.1%, la nicotine (quelques cas de PG associés à une RCUH), le tacalcitol. Enfin, divers traitements locaux et techniques de greffe en complément de traitements généraux peuvent être utilisés. Plus curieusement, la nicotine contenue dans les patchs anti-tabac pourrait également avoir un intérêt. Il n'existe pas de vraies recommandations thérapeutiques pour le PG mais une gradation a été proposée récemment : traitement local pour les formes unilésionnelles, corticothérapie +/- ciclosporine dans les formes multilésionnelles, corticothérapie + ciclosporine +/- infliximab dans les formes rebelles. En ce qui concerne le SS, les corticoïdes représentent là aussi le traitement de référence, à la dose de 0.5 à 1mg/kg/J. Ils sont très efficaces avec disparition rapide des symptômes. Les récurrences sont cependant assez fréquentes à l'arrêt (>20%), et les formes chroniques ne sont pas rares (10% à 3 ans). Un certain nombre d'alternatives ont été proposées : colchicine, indométhacine, iodure de potassium, dapsone, clofazimine, cyclines, ciclosporine, thalidomide, isotrétinoïne, anakinra... mais ces molécules ont fait l'objet de publications que sur des cas isolés ou de très petites séries. Trois d'entre elles

semblent toutefois particulièrement intéressantes : l'iodure de potassium (mais 2 cas de vascularites sévères ont été rapportés sous ce traitement), la colchicine à la dose de 1 à 1,5 mg/J et l'indométhacine à la dose de 150 mg/J la première semaine et 100 mg/J les deux semaines suivantes. recommandés en première intention chez les personnes âgées, ou en cas de contre-indication aux corticoïdes bien que la rapidité d'action et le faible pourcentage de récurrences observé avec les 2 dernières molécules sont des arguments pour une prescription plus large de première intention. EED et PSC répondent en priorité à la dapsone (50 à 100 mg/j chez l'adulte) mais d'autres traitements ont également été proposés : colchicine, APS, rétinoïdes, photothérapie (PSC), etanercept (PSC) voire stéroïdes systémiques éventuellement associés à des immunosuppresseurs (PSC, EED).[12,21]

Dans notre étude tous nos patients atteints de syndrome de Sweet étaient traités en première intention par des AINS en particulier par de l'indométacine et dans la majorité des cas la réponse était favorable avec rémission en quelques jours .Dans les rares cas résistants ou répondant d'une manière incomplète on a eu recours au corticoïdes dans le cas du Sweet profond avec atteinte neurologique et à la colchicine dans un autre cas de Sweet typique avec atteinte articulaire.Pour nos malades atteints de PG notre traitement de première intention faisait appel aux corticostéroïdes per os surtout dans les formes étendues et ulcéreuses,dans les formes pustuleuses et superficielles on a eu recours à la colchicine et aux dermocorticoïdes .la réponse clinique était favorable dans presque tous les cas sauf pour le cas de PG associé à une PR et à une LLC où l'amélioration n'a été noté qu'après avoir démarré le traitement de la LLC .notre seuls cas d'EED et de Sneddon étaient traités par DDS avec une réponse favorable en quelques jours .Pour les atteintes extracutanées des DN ils avaient une évolution parallèle à celle de la

dermatoses les associations morbides des DN étaient traités en concertation multidisciplinaire

Au terme de cette étude, et malgré notre petit échantillon il nous semble que la dimension multisystémique des dermatoses neutrophiliques est certaine mais toute la difficulté réside dans la confirmation de l'origine neutrophilique de cette atteinte, .Ainsi étant donné que les atteintes extra cutanées de la dermatose neutrophilique sont généralement bruyantes et bénignes avec une bonne évolution par le traitement de la DN , nous proposons de ne pas faire un bilan de systématisation ni de pousser très loin les investigations vers des gestes invasifs devant des signes extra cutanées bénins, mais nous insistons sur le bilan à la recherche des associations morbides qui sont par contre fréquentes, parfois infracliniques et qui conditionnent parfois le pronostic du patient et de la dermatose neutrophilique.

Ces résultats méritent bien d'être confirmés par des études multicentriques avec un grand échantillonnage et avec la participation des autres spécialistes d'organe qui doivent être sensibilisés à ces atteintes extracutanées pour bien cerner toutes les maladies neutrophiliques quelque soit l'organe atteints

LIMITES ET PESPECTIVES

Ont été d'une grande limite dans notre étude la petite taille de notre population étudiée, la non possibilité de faire un bilan systématique exhaustif chez tous les patients atteints de DN comme les radiographies standards des articulations , l'échographie abdominale, protéinurie , et en fin le recrutement des patients à travers la seule consultation de dermatologie ce qui était à l'origine d'un biais de sélection.

Ainsi les résultats de notre étude nécessitent d'être confirmés par des études multicentriques avec un grand échantillonnage et surtout en impliquant les autres spécialistes d'organes pour recrutement des patients

CONCLUSION

Ce travail avait pour but de confirmer la dimension multi systémique des dermatoses neutrophiliques. .

Dans la littérature les DN regroupent des entités cliniques variées (pyoderma gangrenosum, syndrome de Sweet, pustulose sous-cornée, erythema elevatum diutinum et entités plus rares) caractérisées d'une part par la présence d'un infiltrat neutrophilique du derme avec une éventuelle localisation viscéral similaire surtout dans le cas de syndrome de Sweet, ce qui a permis d'élargir le concept à celui de maladies neutrophiliques au sens large du terme D'autre part les DN sont caractérisées aussi par la présence possible d'une affection sous-jacente notamment hématologique, digestive ou dysimmunitaire, à rechercher systématiquement.

Notre étude a confirmé cette dimension multisystemique dont l'origine neutrophilique reste difficile à confirmer surtout avec l'association fréquente à des hémopathies, des infectons et à des maladies dysimmunitaires. Notre étude a montré également que c'est le syndrome de Sweet qui est le plus souvent pourvoyeur de manifestations extra cutanés qui peuvent toucher tous les organes avec une atteinte plus fréquente des os et des articulations .Généralement ces localisations extra cutanées sont symptomatiques orientant ainsi leur exploration non systématique.

RESUME

Introduction : Les dermatoses neutrophiliques désignent une série d'affections inflammatoires cutanées ayant en commun la présence exclusive ou largement prédominante de polynucléaires neutrophiles matures dans les lésions histologiques, sans qu'aucune cause ne soit identifiable.

Le terme de maladies neutrophiliques a été introduit pour la première fois en 1991 par les auteurs français en se basant sur les publications de quelques observations cliniques pour souligner la dimension multi systémique de ce groupe de dermatoses dont les lésions cutanées ne seraient que les éléments les plus visibles

But du travail : Etudier la fréquence et de décrire les atteintes extra cutanées au cours de ces dermatoses dont l'intérêt pratique après avoir confirmé cette dimension multi systémique est d'adapter un bilan de systématisation et en second lieu de familiariser les internistes et les spécialistes d'organes avec ces maladies

Matériels et méthodes : Nous avons mené une étude prospective descriptive d'une série de cas unicentrique étalée sur 03ans (Janvier 2009-Décembre 2011) , nous avons inclus tous les patients diagnostiqués atteints de syndrome de Sweet, de pyoderma gangrenosum, d'érythéma elevatum diutinum ou de syndrome de Sneddon sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques et histopathologiques .Pour chaque patient ont été évalués les paramètres généraux, les atteintes extra cutanées et les associations morbides des dermatoses neutrophiliques. Les données ont été saisies et analysées sur Excel version 8 .

Résultats :

Au cours de notre étude 29 cas de dermatose neutrophilique ont été recensés. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 46 ans avec des extrêmes de 11 et

75ans et un sex ratio F/H de 1.9. La répartition des dermatoses neutrophiliques selon le type anatomoclinique dans notre série était comme suit : 17 cas de syndrome de Sweet, 10 cas de pyoderma gangrenosum, et un cas chacun d'erythema elevatum diutinum et de syndrome de Sneddon . Les atteintes extra cutanées de ces dermatoses ; toute frme confondue ; pendant la même poussée étaient réparties selon un ordre décroissant comme suit : ostéoarticulaire dans 24% des cas, rénale et oculaire dans 10% des cas chacun, pulmonaire dans 7% des cas et neurologique, abdominale et musculaire dans 3% des cas chacun . La majorité des ces atteintes étaient dans le cadre du syndrome de Sweet. La fréquence et la répartition des associations pathologiques et des comorbidités chez nos 29 patients étaient les suivantes : les infections dans 8 cas, les hémopathies et les connectivites ou maladies autoimmunes dans 2 cas chacun, les tumeurs solides, la NF1, la prise médicamenteuse et le lymphoedeme dans un cas chacun, avec aucun cas de maladie inflammatoire du tube digestif.

Discussion

Les dermatoses neutrophiliques représentent un groupe hétérogène d'affections rares, caractérisées histologiquement par un infiltrat cutané à polynucléaires neutrophiles matures sans cause identifiable. Le syndrome de Sweet en représente le chef de file avec une incidence de 3cas/an/10⁹ d'individus. Les autres dermatoses neutrophiliques manquent de données épidémiologiques précises vu leur rareté. Les résultats de notre étude concordent avec ces données de la littérature puisque sur 3ans on a pu recenser que 29cas de dermatoses neutrophiliques et le syndrome de Sweet était en tête de liste avec une représentabilité de 58,6%. Le sex ratio dans toutes les dermatoses neutrophiliques

est en faveur des femmes avec un ratio variable selon le type de la dermatose neutrophilique , chose qui a été confirmée en globalité dans notre série.

La description des localisations extra-cutanées des DN remonte aux années 1980. Tous les organes peuvent être touchés. Il s'agit d'infiltrats viscéraux aseptiques à PNN matures, isolés ou associés aux localisations cutanées de façon simultanée ou séquentielle. Ces lésions sont souvent bruyantes et sévères et surviennent dans toutes les formes de DN, mais surtout dans le syndrome de Sweet. Elles atteignent le poumon surtout, mais également les articulations, les os, les muscles, l'oeil, le système nerveux central, la rate, le foie, la paroi intestinale, les ganglions lymphatiques et enfin le système cardio-vasculaire. Ce sont ces localisations extra-cutanées qui ont donc amené à la création du concept élargi de maladie neutrophilique plurifocale .Bien que la taille de notre échantillon était petite et l'association assez fréquente des dermatoses neutrophiliques de notre série comme dans les séries de la littérature à des infections ,des prises médicamenteuses et à des comorbidités (hémopathies,polyarthrite rhumatoïde...) rendant la relation de cause à effet entre l'infiltrat neutrophilique et l'atteinte extra cutanée neutrophilique assez difficile et complexe, la dimension multi systémique des dermatoses neutrophiliques s'avère certaine appuyant ainsi les observations rapportées dans la littérature. Les caractéristiques de ces atteintes extra cutanées de notre série s'accordent avec celles de la littérature du point de vue épidémiologique et clinique .

Conclusion

L'atteinte extra cutanée neutrophilique dans notre série de dermatoses neutrophiliques soutient et confirme la notion de maladie neutrophilique multi axes. Le caractère symptomatique de ces atteintes, leur bénignité avec leur bonne réponse au traitement de la dermatose neutrophilique et leur association assez fréquente à des comorbidités nous incite à les rechercher systématiquement par un examen clinique complet et para clinique orienté et surtout de rechercher voir d'une manière répétée clinique et paraclinique les associations morbides.

REFERENCES

- [1] DANIEL WALLACH,. Neutrophilic Dermatoses:An Overview Clinics in Dermatology 2000;18:229-2 31
- [2] Daniel Wallach, Marie-Dominique Vignon-Pennamen,. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: Forty years of clinical research J Am Acad Dermatol 2006;55:1066-71.
- [3] D.Wallach les dermatoses neutrophiliques :mise au point revue de med interne 2005 ;26 :41-53
- [4] N.Ortonne Concepts de dermatoses et de maladies neutrophiliques images en dermatologie Vol ,VI .n° 3.mai-Juin 2011
- [5] Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. Br J Dermatol 1964;76:349-56
- [6] CaughmanW, Stern R, Haynes H. Neutrophilic dermatosis of myeloproliferative disorders. J Am Acad Dermatol 1983;9:751-8.
- [7] Wallach D. Les dermatoses neutrophiliques. Presse Med 1991; 20:105-7
- [8] le journal faxe de dermatologie Information émanant de la Fédération Française de Formation Continue en Dermato-Vénérologie. *Le 18 février 2000*
- [9]. Vignon-Pennamen ,Wallach D. The cutaneous manifestations of neutrophilic disease. Dermatologica 1991;183:255-64.
- [10] CHARIATTE, Natacha. *Manifestations stomatologiques du pyoderma gangrenosum : à propos d'un cas*. Thèse de doctorat : Univ. Genève, 2010, no. Méd. dent. 688
- [11] Cohen PR, Kurzrock R. Sweet's syndrome: a neutrophilic dermatosis classically associated with acute onset and fever. Clin Dermatol 2000; 18:265-82
- [12] Philip R Cohen Sweet's syndrome – a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007, 2:34

- [13] Cohen PR, Kurzrock R: Sweet's syndrome and cancer. *Clin Dermatol* 1993, 11:149-157 ,
- [14] Cohen PR, Kurzrock R: Chronic myelogenous leukemia and Sweet syndrome. *Am J Hematol* 1989, 32:134-137
- [15] Cohen PR, Kurzrock R: Paraneoplastic Sweet's syndrome. *Emergency Med* 1994, 26:37-38.
- [16] Benett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al . Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:37-41.
- [17] Von den Driesch P. Pyoderma gangrenosum : a report of 44 cases with follow-up. *Br J Dermatol* 1997;137:1000-5
- [18] Powell FC, Schroeter AL, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum : a review of 86 patients. *Q J Med* 1985;55:173-86
- [19] Whitney A. High, Mai P. Hoang, Kristin Stevens, et al Late-stage nodular erythema elevatum diutinum *J AM ACAD DERMATOL Case reports* 765 VOLUME 49, NUMBER 4)
- [20] Vlada Groysman, subcorneal pustular dermatosis overview Medscape reference updated Mar 29,2011
- [21]B. Soutou, D.Vignon-Pennamen, O.Chosidow, Les dermatoses neutrophiliques *Rev Med Interne* (2010), doi:10.1016/j.revmed.2010.08.023
- [22]. LAWRENCE E. GIBSON, ROKEA A. EL-AZHARY, *Erythema Elevatum Diutinum Clinics in Dermatology* 2000;18:295-299
- [23] JOHN REED, JOHN WILKINSON, Subcorneal Pustular Dermatitis *Clinics in Dermatology* Y 2000;18:301-313

- [24] Vignon-pennamen, Juillard C, Rybojad M, Wallach D et al Chronic recurrent lymphocytic sweet syndrome as a predictive marker of myelodysplasia : a report of 9 cases .Arch Dermatol 2006 ;142 :1170-6
- [25] Requena L ,Kutzner H ,Palmedo G e al Histiocytoid Sweet syndrome : a dermal infiltration of immature neutrophilic granulocytes .Arch Dermatol 2005 ;141 :834-42 .
- [26] Ratzinger G, Burgdorf W, Zeiger B .Acute febrile neutrophilic dermatosis :a histopathologic study. Of 31 cases with review of literature.Am J Dermatopathol 2007 ;29 :125-33
- [27] Malone JC, Slone SP, Wills-Frank LA, Fearneyhough PK, Lear SC, Goldsmith LJ, et al. Vascular inflammation (vasculitis) in Sweet syndrome: a clinico-pathologic study of 28 biopsy specimens from 21 patients. Arch Dermatol 2002;138:345-9.
- [28] Cohen PR. Skin lesions of Sweet syndrome and its dorsal hand variant contain vasculitis: an oxymoron or an epiphenomenon? Arch Dermatol 2002;138:400-3.
- [29] Powell FC, Su WP, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. J Am Acad Dermatol 1996;34:395-409
- [30] Bennett ML, Jackson JM, Jorizzo JL, et al. Pyoderma gangrenosum. A comparison of typical and atypical forms with an emphasis on time to remission. Case review of 86 patients from 2 institutions. Medicine 2000;79:37-46
- [31]. Weenig RH, Davis MD, Dahl PR, Su WP. Skin ulcers misdiagnosed as pyoderma gangrenosum. N Engl J Med 2002;347:1412-8
- [32] Sneddon IB, Wilkinson DS. Subcorneal pustular dermatosis. Br J Dermatol 1979;100:61-8

- [33] Whitney A. High, Mai P. Hoang, Kristin Stevens, et al Late-stage nodular erythema elevatum diutinum *J Am Acad Dermatol* 2003;49:764-7.
- [34] Renan Rangel Bonamigo , Fernanda Razera, Gislaine Silveira Olm Neutrophilic dermatoses - Part I *An Bras Dermatol.* 2011;86(1):11-27.
- [35] CYNTHIA D. HENSLEY, S. WRIGHT CAUGHMAN, *Neutrophilic Dermatoses Associated with Hematologic Disorders Clinics in Dermatology* 2000;18:355-367
- [36] Singh RK „Acute febrile neutrophilic dermatosis following tuberculous infection. *J Assoc Physicians India.* 2002 Oct;50:1322-3
- [37] H. Baybay, A. Elhatimi, R. Idrissi et al Syndrome de Sweet induit par la ciprofloxacine *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2011) Doi : 10.1016/j.annder.2011.05.025
- [38] MARIE DOMINIQUE VIGNON-PENNAMEN, MD *The Extracutaneous Involvement in the Neutrophilic Dermatoses Clinics in Dermatology* 2000;18:339-347
- [39] Cristina La Parra , Iciar Puchades , Rub ´en Molina , et al Neuro-Sweet disease with brainstem involvement *European Journal of Radiology Extra* 66 (2008) e5-e8
- [40] Kazuyuki Noda , Yasuyuki Okuma , Jiro Fukae et al Sweet’s syndrome associated with encephalitis *Journal of the Neurological Sciences* 188 Ž2001. 95-97
- [41] Jiro Fukae , Kazuyuki Nodaa, Kenji Fujishima et al Successful treatment of relapsing neuro-Sweet’s disease with corticosteroid and dapsone combination therapy *Clinical Neurology and Neurosurgery* 109 (2007) 910-913