

Pyoderma, aphtose et colite inflammatoire précoce révélant un déficit d'adhésion leucocytaire de type 1

C. PERRIN¹, P. CHAPPON¹, M. D'INCAN², E. MERLIN³, G. BOURSIER⁴, D. FAYARD¹, L. TREFOND¹, P. SMETS¹, M. ANDRE¹, M. JOUBERT¹

¹Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU G. Montpied, Clermont-Ferrand

²Dermatologie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

³Pédiatrie, CHU Estaing, Clermont-Ferrand

⁴Génétique des maladies rares et auto-inflammatoires, CHU Montpellier

INTRODUCTION

Le LAD 1 ou leucocyte adhesion deficiency I est une maladie génétique rare dont le diagnostic peut être évoqué devant des infections bactériennes et/ou fongiques récurrentes ou chroniques non purulentes chez des patients non neutropéniques [1]. Les premiers symptômes apparaissent généralement dès la naissance ou petite enfance. Il peut exister un retard de chute du cordon ombilical, des antécédents d'omphalites, de parodontites, de gingivites, une perte précoce de dents, des otites moyennes récurrentes, des pneumonies, des fissures anales, des infections cutanées récidivantes, des escarres et/ou des bactériémies. Les lésions cutanées sont typiquement nécrotiques avec des temps de cicatrisation prolongés [1].

OBSERVATION

Il s'agit d'un patient d'origines libano-syrienne, dont les parents sont cousins au second degré qui présente depuis le 3^{ème} jour de vie des aphtes oraux et des lésions cutanées type Pyoderma gangrenosum. Un diagnostic de déficit d'adhésion leucocytaire de type 1 avait été posé, à Beyrouth, à l'âge de 5 ans mais non traité. A son arrivée en France, il a présenté plusieurs poussées d'aphtes oraux empêchant la prise alimentaire et d'atteintes cutanées non fébriles, délabrantes, dont deux particulièrement sévères atteignant l'intégralité du dos et les pieds. Certaines poussées cutanées avaient été traitées par parage chirurgical, Prednisone, et cures d'immunoglobulines intraveineuses, avec une cicatrisation lente. La biopsie cutanée retrouvait un infiltrat de neutrophiles compatible avec un Pyoderma gangrenosum. Dans l'hypothèse d'une maladie inflammatoire monogénique, un séquençage d'exome avait été réalisé et retrouvait, une nouvelle fois, la mutation homozygote du gène ITGB2 (c.398 T>C ; p(Met133Thr)), variant de classe 4 sans aucune autre mutation. Les tests fonctionnels révélaient un défaut d'expression de CD11a et l'intensité d'expression de CD18 (intégrine β 2) à la surface des monocytes et des polynucléaires était diminuée de moitié par rapport au contrôle sain. Ainsi, même en absence d'infection, le diagnostic de Déficit d'Adhésion Leucocytaire de type I était retenu. Depuis l'âge de 23 ans, le patient décrit, en plus, des poussées intenses de douleurs abdominales au cours desquelles il existe une majoration de la CRP jusqu'à 121 mg/L et une calprotectine fécale augmentée (347 μ g/g). Une coloscopie a été réalisée et retrouvait un ulcère très induré avec présence de micro-ulcérations pouvant faire évoquer une maladie de Crohn. L'anatomopathologie ne montrait pas de granulome mais un bourgeon charnu avec infiltration de nombreux polynucléaires neutrophiles, présence de néovaisseaux et d'éléments lymphoplasmocytaires, sans signe de malignité. Lors d'une poussée, la tomodensitométrie mettait en évidence une caecite avec appendicite de contact. Aucun traitement antibiotique n'avait permis de résoudre la dernière poussée, seule la corticothérapie associée à l'Ustekinumab avait permis d'amender la symptomatologie et le contrôle du syndrome inflammatoire.



DISCUSSION

Si l'hypothèse d'une maladie auto-inflammatoire a longtemps été suspectée chez ce patient, il s'agit finalement d'un LAD1 avec un phénotype sans infection ni bactérienne ni fongique. La colite, à l'exception de rares cas de nécrose intestinale, n'est pas fréquente dans cette pathologie. Les leucocytes des sujets atteints de LAD 1 présentent une migration et une adhésion anormales. Les intégrines CD11/CD18 et d'autres molécules d'adhésion sont considérées comme essentielles à la réponse inflammatoire normale. Les cas de LAD 1 avec iléocolite chronique sont rares [2,3], le premier cas décrit par d'Agatha et al. [2] a été complètement résolutif suite à une transplantation de moelle osseuse, ce qui confirme le rôle du dysfonctionnement des neutrophiles dans la pathogenèse des lésions intestinales. L'Ustékinumab a été utilisé chez ce patient, par analogie avec un cas pour lequel l'inhibition de l'interleukine-23 et de l'interleukine-17 avait permis, après un an de traitement, une résorption des lésions sans effets indésirables [4].

CONCLUSION

Pour conclure, les tableaux précoces d'ulcérations orales, de pyoderma gangrenosum et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin doivent faire rechercher une maladie monogénique d'autant plus s'il existe une notion de consanguinité familiale et la recherche d'anomalies de la fonction/adhésion leucocytaire doit être incluse.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Kambli PM, Bargir UA, Yadav RM, Gupta MR, Dalvi AD, Hule G, et al. Clinical and Genetic Spectrum of a Large Cohort of Patients With Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1 and 3: A Multicentric Study From India. *Front Immunol* 2020;11:612703. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.612703>.
- [2] D'Agata ID, Paradis K, Chad Z, Bonny Y, Seidman E. Leucocyte adhesion deficiency presenting as a chronic ileocolitis. *Gut* 1996;39:605–8.
- [3] Uzel G, Kleiner DE, Kuhns DB, Holland SM. Dysfunctional LAD-1 neutrophils and colitis. *Gastroenterology* 2001;121:958–64. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.28022>.
- [4] Moutsopoulos NM, Zerbe CS, Wild T, Dutzan N, Brenchley L, DiPasquale G, et al. Interleukin-12 and Interleukin-23 Blockade in Leukocyte Adhesion Deficiency Type 1. *N Engl J Med* 2017;376:1141–6. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612197>.

