

Maladie de Crohn et sarcoïdose vulvaire : une association rare

Marie Masson Regnault¹

Jacques Moreau²

Sarah Guegan³

Christian Aquilina¹

Gauthier Doat⁴

Marius Mularczyk^{4,5}

Olivia Henry^{4,6}

Nathalie Spenatto⁴

¹ Dermatologie, CHU Toulouse, Toulouse, France

² Gastro-entérologie, CHU Toulouse, Toulouse, France

³ Dermatologie, Hôpital Cochin, APHP, Paris, France

⁴ CEGIDD, CHU Toulouse, Toulouse, France

⁵ Infectiologie, CHU Toulouse, Toulouse, France

⁶ Gynécologie, CHU Toulouse, Toulouse, France

marie_masson_regnault@hotmail.fr

Observations

Une patiente de 54 ans, Marocaine, ayant pour antécédent une sarcoïdose cutanée, ganglionnaire et pulmonaire en rémission depuis 10 ans présentait une vulvite lichénifiée et des papules pigmentées infiltrées confluentes avec atteinte des vestibules ainsi que des lésions papuleuses érythémateuses bien délimitées de la nuque (*figure 1A*). L'examen histologique retrouvait infiltrat dermique fait de granulomes épithélioïdes géo-cellulaires sans nécrose caséuse. Le bilan biologique retrouvait une hypergammaglobulinémie polyclonale et une élévation de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. Le bilan respiratoire était normal. On évoquait une récurrence de sarcoïdose cutanée. Un traitement par dermocorticoïdes et hydroxychloroquine était mis en place à la dose de 6,5 mg/kg/j.

À six mois, on notait une amélioration des lésions initiales mais l'apparition de lésions ulcérées des sillons inter-labiaux et interfessiers ainsi que la présence de deux lésions nodulaires inflammatoires et douloureuses fistulisées à la peau (*figure 2B*). Il n'y avait pas de troubles digestifs associés. Un bilan infectieux (prélèvements locaux viraux, bactériologiques et mycobactériologiques, quantitatif) était négatif. Une deuxième biopsie était réalisée retrouvant toujours des granulomes épithé-

lioïdes géo-cellulaires sans nécrose caséuse mais de plus petite taille compatibles avec une maladie de Crohn, d'autant que la clinique était également compatible (*figure 3*). Une IRM pelvienne mettait en évidence trajet fistuleux trans-sphinctérien se prolongeant vers la marge anale (*figure 2*). Le dosage de la calprotectine fécale était négatif. On évoquait le diagnostic de maladie de Crohn à expression vulvaire et périnéale exclusive. Devant l'inefficacité des dermocorticoïdes, un traitement par tacrolimus topique et adalimumab était proposé.

Discussion

Les manifestations extradiigestives de la maladie de Crohn sont fréquentes, touchant de 6 à 47 % des patients en fonction des études [1-3]. Dans certains cas, des manifestations cutanées peuvent précéder l'apparition d'une maladie de Crohn [4, 5].

L'installation d'une atteinte vulvaire et plus largement d'une localisation ano-périnéale (ou LAP) au cours de la maladie de Crohn (20 % des cas environ) ajoute à cette pathologie chronique, un critère de morbidité considérable [4-6]. Les formes cliniques d'atteintes vulvaires sont variées : fistules ano-vulvaires ou recto-vulvaires, œdème, aspect hypertrophique, ulcérations, abcès. La symptomatologie est polymorphe (prurit, douleurs, suintements, leucorrhées, dyspareunie) mais peut être absente. La prise en charge initiale consiste à éliminer les diagnostics différentiels, en particuliers infectieux, avec un bilan minimal (prélèvements locaux – HSV, *chlamydia trachomatis*, *treponema pallidum* –, NFS, CRP, Enzyme de conversion de l'angiotensine, IDR ± quantiféron, radiographie du thorax) (*tableau 1*) [6]. L'histologie est indispensable pour orienter le diagnostic. Le diagnostic différentiel avec des formes granuleuses d'hydradénite suppurée peut être difficile. Le bilan pourra être complété par des imageries devant des lésions suintantes ou abcédés afin de rechercher des trajets fistuleux provenant du tube digestif (échographie ou IRM pelvienne).

La prise en charge thérapeutique, en l'absence d'atteinte digestive associée, est mal codifiée et repose sur des études de faible niveau de preuve. Le choix de la thérapeutique doit être discuté par une équipe pluridisciplinaire (gastro-entérologue, gynécologue, dermatologue, proctologue). Les traitements locaux, corticoïdes ou antibiotiques, sont peu efficaces. L'utilisation des corticoïdes oraux est



Figure 1. A) Lésions vulvaires papuleuses initiales. B) Évolution secondaire sous la forme de nodules ulcérés et de fissures des sillons interlabiaux associés à deux nodules fistulisés à la peau périnéaux.

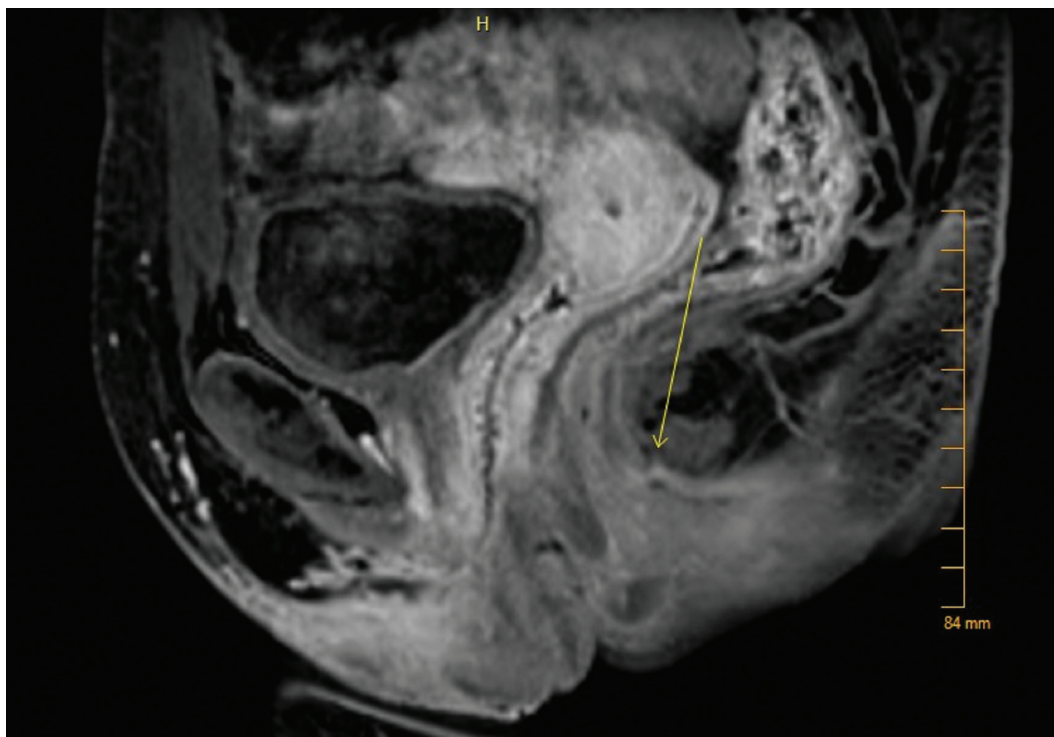


Figure 2. IRM pelvienne retrouvant un aspect de fistule transrectale.

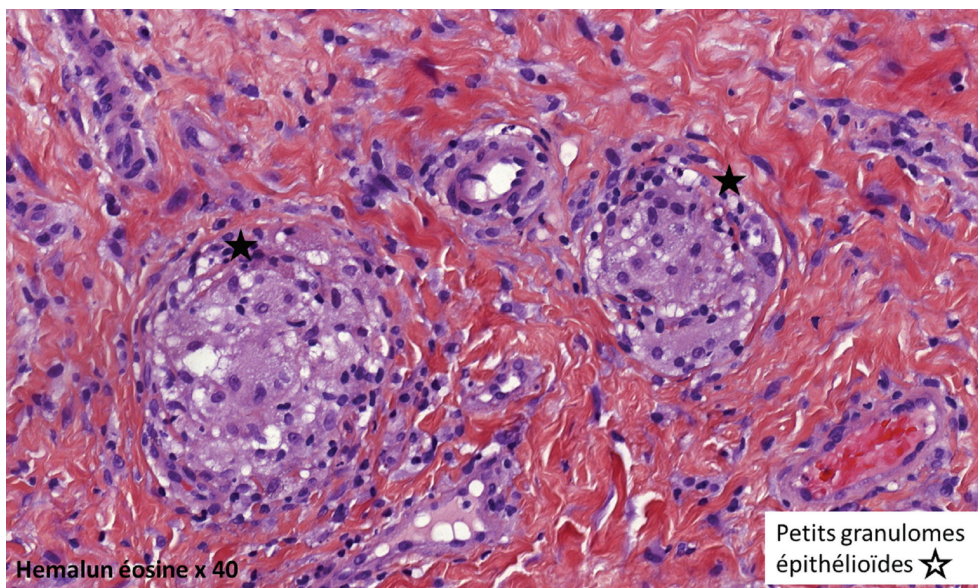


Figure 3. Aspect histologique de granulomes épithélioïdes giganto-cellulaires de petite taille.

TABLEAU 1. Diagnostics différentiels à évoquer devant des lésions vulvaires d'après Barret *et al.*

Diagnostics différentiels	Éléments cliniques d'orientation
Infectieux	
Vulvovaginites infectieux : fongique (<i>C. Albicans</i>), bactérienne (<i>G. Vaginalis</i>), parasitaire (<i>T. Vaginalis</i>)	Leucorrhées purulentes
Autres infections bactériennes : lymphogranulomatose vénérienne, actinomycose, donovanose, tuberculose, lèpre	Contexte clinique (rapports sexuels à risque)
Vulvite herpétique	Ulcérations polycycliques hyperalgiques
Condylomes	Lésions papillomateuses indolores
Chancres syphilitiques	Ulcération unique indolore
Bartholinite	Tuméfaction douloureuse et inflammatoire, unilatérale
Inflammatoires	
Maladie de Behçet	Aphthose bipolaire, arthralgies
Sarcoïdose	Signes associés : Toux, dyspnée, érythème noueux, adénopathies, arthralgies
Hidradénite suppurée	Lésions nodulaires abcédées, multiples. Plusieurs zones atteintes.
Pyoderma gangrenosum	Ulcération unique à bords bleutés avec halo érythémateux, clapiers purulents
Eczéma	Lésions vésiculeuses prurigineuses
Autre cause de lésions vulvaires :	
Carcinome épidermoïde	Ulcération unique chronique
Réaction à corps étranger	Contexte clinique évocateur
Antécédents de radiothérapie, compression lymphatique, anasarque	Contexte clinique évocateur

largement rapportées avec une bonne efficacité seuls ou associés à d'autres traitements (méthotrexate, azathioprine, 5-amino-salicylés) [5]. L'utilisation du métronidazole oral (10 à 20 mg/kg/j) seul ou associé à une corticothérapie systémique, la sulfasalazine ou des antibiotiques (ciprofloxacine) semble avoir montré de bons résultats avec un rapport bénéfice/risque favorable ce qui en fait une seconde option thérapeutique intéressante [7]. L'application bi-quotidienne de tacrolimus peut également améliorer les lésions [8]. Les dérivés salicylés et certains immunosuppresseurs (ciclosporine, méthotrexate, mycophenolate mofetil, azathioprine, thalidomide) donnent des résultats variables. Plusieurs observations rapportent, en revanche, une efficacité prometteuse des anti-TNF (infliximab, adalimumab) seul ou associé à d'autres traitements immunosuppresseurs (azathioprine, méthotrexate) pour réduire l'immunogénicité à confirmer par des essais contrôlés randomisés [9]. Le recours à des prises en charge chirurgicales reste nécessaire dans des cas complexes souvent en association au traitement médical [6].

Les maladies inflammatoires de l'intestin peuvent coexister avec d'autres maladies inflammatoires chroniques (e.g. la spondylarthrite ankylosante, l'hidradénite suppurée ou le psoriasis en plaques) [10-12]. L'association Maladie de Crohn et Sarcoidose est en revanche exceptionnelle (une dizaine de cas publiés) [13]. La réponse immunitaire Th1 comparable dans ces deux maladies et l'activité des lymphocytes T NK pourrait expliquer cette association. Par ailleurs, en plus des similitudes étiopathologiques, la place du gène *CARD15*, gène majeur de susceptibilité au cours de la maladie de Crohn (et de la spondylarthrite ankylosante), a aussi été retrouvée au cours d'un cas de sarcoidose [14]. Plus récemment, un locus de susceptibilité (10p12.2) commun aux deux pathologies a été mis en évidence mais son rôle n'est pas encore compris [15].

Points clés :

- Les atteintes vulvaires de la maladie de Crohn sont rares.
- Elles peuvent se présenter sous différentes formes : hypertrophie, œdème, fistules, abcès, ulcérations.

- Le diagnostic se fait sur un faisceau d'arguments cliniques et histologiques après avoir éliminé les diagnostics différentiels, notamment infectieux.
- Le traitement est mal codifié: corticothérapie orale, métronidazole, azathioprine, méthotrexate, anti-TNF α et leur association peuvent être proposés.
- Les associations avec la sarcoidose sont exceptionnelles mais ont déjà été décrites sans que l'on ne puisse affirmer un lien de causalité entre les deux.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références :

- 1- Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010 ; 4 (1) : 63-101.
- 2- Palamaras I, El-Jabbour J, Pietropaolo N, *et al.* Metastatic Crohn's disease: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 ; 22 (9) : 1033-43.
- 3- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015 ; 21 (8) : 1982-92.
- 4- Andreani SM, Ratnasingham K, Dang HH, Gravante G, Giordano P. Crohn's disease of the vulva. *Int J Surg Lond Engl* 2010 ; 8 (1) : 2-5.
- 5- Foo W-C, Papalas JA, Robboy SJ, Selim MA. Vulvar manifestations of Crohn's disease. *Am J Dermatopathol* 2011 ; 33 (6) : 588-93.
- 6- Barret M, de Parades V, Battistella M, Sokol H, Lemarchand N, Marteau P. Crohn's disease of the vulva. *J Crohns Colitis* 2014 ; 8 (7) : 563-70.
- 7- Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology* 1982 ; 83 (2) : 383-7.
- 8- Rice SA, Woo PN, El-Omar E, Keenan RA, Ormerod AD. Topical tacrolimus 0.1% ointment for treatment of cutaneous Crohn's disease. *BMC Res Notes* 2013 ; 6 : 19.
- 9- Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ, ACCENT II Study. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004 ; 2 (10) : 912-20.
- 10- Egeberg A, Jemec GBE, Kimball AB, *et al.* Prevalence and risk of inflammatory bowel disease in patients with *Hidradenitis Suppurativa*. *J Invest Dermatol* 2017 ; 137 (5) : 1060-4.
- 11- Eppinga H, Poortinga S, Thio HB, *et al.* Prevalence and phenotype of concurrent psoriasis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2017 ; 23 (10) : 1783-9.
- 12- Elewaut D. Linking Crohn's disease and *Ankylosing Spondylitis* : It's all about genes! *PLoS Genet* 2010 ; 6 (12) : e1001223.
- 13- Kallel L, Fekih M, Ben Ghorbel I, Chelly I, Houman H, Filali A. A rare case of systemic sarcoidosis followed by Crohn's disease: a fortuitous association or etiopathogenic link? *Presse Medicale* 2010 ; 39 (1) : 148-50.
- 14- Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, *et al.* Early-onset sarcoidosis and *CARD15* mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005 ; 105 (3) : 1195-7.
- 15- Franke A, Fischer A, Nothnagel M, *et al.* Genome-wide association analysis in sarcoidosis and Crohn's disease unravels a common susceptibility locus on 10p12.2. *Gastroenterology* 2008 ; 135 (4) : 1207-15.