

SpeedDI

Compte rendu de la soirée du 19 mai 2022

Rédaction : Dr P. BOGHEN



La médecine collaborative au service de tous



Ce document est un compte rendu et/ou résumé des communications de réunions scientifiques dont l'objectif est de fournir des informations sur l'état actuel de la recherche. Ainsi, les données présentées sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités françaises et ne doivent pas être mises en pratique. Ce compte rendu a été réalisé sous la seule responsabilité de l'auteur et du directeur de la publication qui sont garants de l'objectivité de cette publication.

Édition réalisée avec le soutien institutionnel des Laboratoires Lilly et Ducray



DUCRAY
LABORATOIRES DERMATOLOGIQUES

SpeedDI

Compte rendu de la soirée du 19 mai 2022

Rédaction: Dr P. BOGHEN
Dermatologue, PARIS.

Le 19 mai dernier, la réunion SpeedDI consacrée aux dermatoses inflammatoires chroniques a fleuri en présentiel à Paris, tandis que sa bouture dématérialisée permettait à plus de 400 dermatologues de se pencher à distance sur la floraison 2022.

Cette année, la loupe maniée avec dextérité par chaque intervenant pendant 8 minutes s'est essentiellement posée sur des lésions à contenu liquidien ou folliculaires. En tronc commun, la sémiologie, noyau de la pratique sur le terrain, et les biologiques, vecteurs d'espoir.

Cet événement organisé par Reso a reçu le soutien institutionnel des Laboratoires Lilly et Ducray.



Dermatite atopique sévère de l'enfant et de l'adolescent : oser traiter

D'après la communication du Dr Lilia Bekel (Hôpital Necker-Enfants malades, Paris).

La dermatite atopique (DA) peut rendre la vie infernale à un jeune patient et sa famille. Devant le constat d'un échec du traitement topique de lésions sévères chez l'enfant à partir de 6 ans ou modérées à sévères chez l'adolescent, il faut savoir passer au dupilumab, efficace et bien toléré.

1. Évaluer largement le panorama

Sont à prendre en compte le tableau clinique (nombre/sévérité des poussées/chronicité), la réponse à la prise en charge locale, mais aussi le retentissement sur la qualité de vie, l'impact psychologique, les conséquences en termes d'activités, les préférences du patient... (fig. 1) [1].

2. Assurer la base avant de grimper

Différentes vérifications sont également à opérer :

- éliminer les diagnostics différentiels de DA sévère : eczéma de contact surajouté, déficit immunitaire, surinfection ;
- s'assurer de la compréhension et de l'application correcte des traitements, avec un rôle majeur pour l'éducation thérapeutique ;
- dépister et gérer une corticophobie, en étant particulièrement vigilant dans les cas suivants : SCORAD plus élevé, enfant âgé de 5 à 11 ans, utilisation plus importante de la corticothérapie locale et des émoullients, qualité de vie du parent altérée, études post-bac du parent ≥ 5 ans et plus haut score de littératie [2].

3. Descendre du sommet par le biologique

Actuellement, le dupilumab (anti-IL4 et anti-IL13 ; DUPI) est indiqué en pédiatrie en seconde intention après échec d'un traitement topique optimisé chez l'enfant

de 6 à 11 ans (DA sévère) et l'adolescent de 12 à 17 ans (DA modérée à sévère).

En termes d'efficacité, les études de phase III sur le DUPI + dermocorticoïdes (DC) *versus* placebo (PBO) + DC ont rapporté l'obtention d'un score EASI 75 à S16 chez 70 % des enfants et 42 % des adolescents *versus* 27 % et 8 % sous PBO, avec une amélioration rapide du prurit (fig. 2) [3, 4].

Les données de tolérance du DUPI sont bonnes :

- réaction au site d'injection à type de douleur (17 %) ;
- conjonctivite plus fréquente que dans le groupe PBO, gérable par une prise en charge standard ;
- taux d'infections plus faible que sous PBO.

Des effets positifs du DUPI sur les comorbidités atopiques ont aussi été notés :

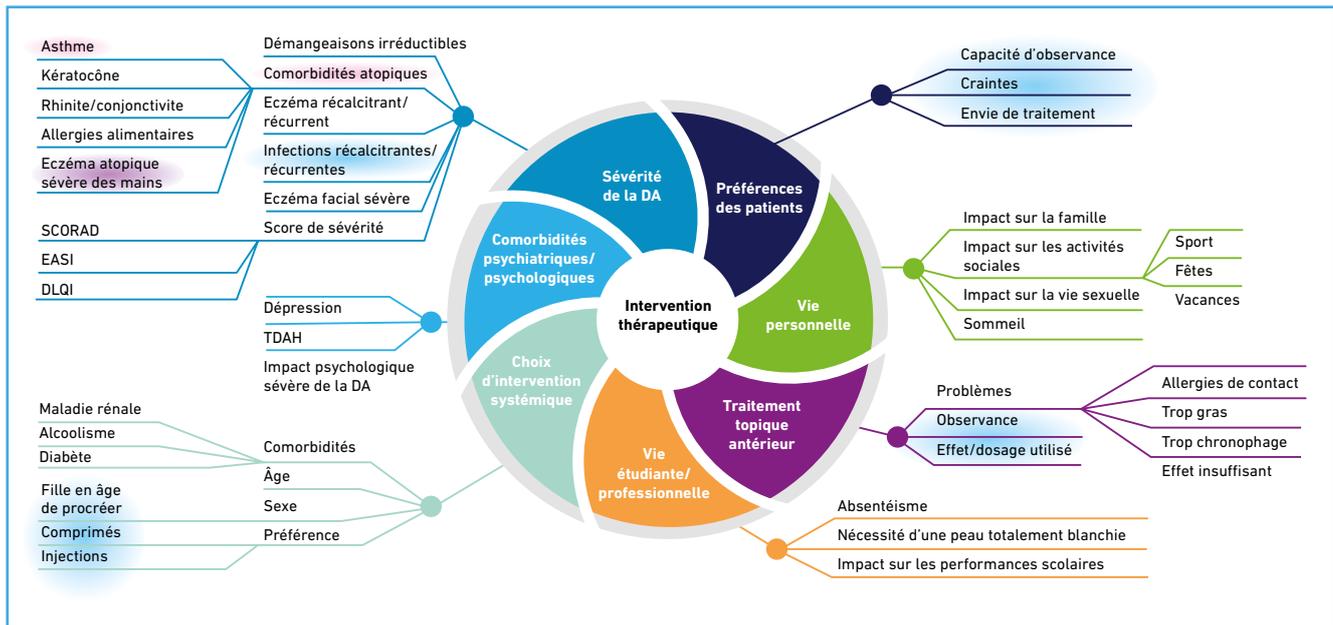


Fig. 1 : Dimensions à prendre en compte avant mise sous traitement systémique.

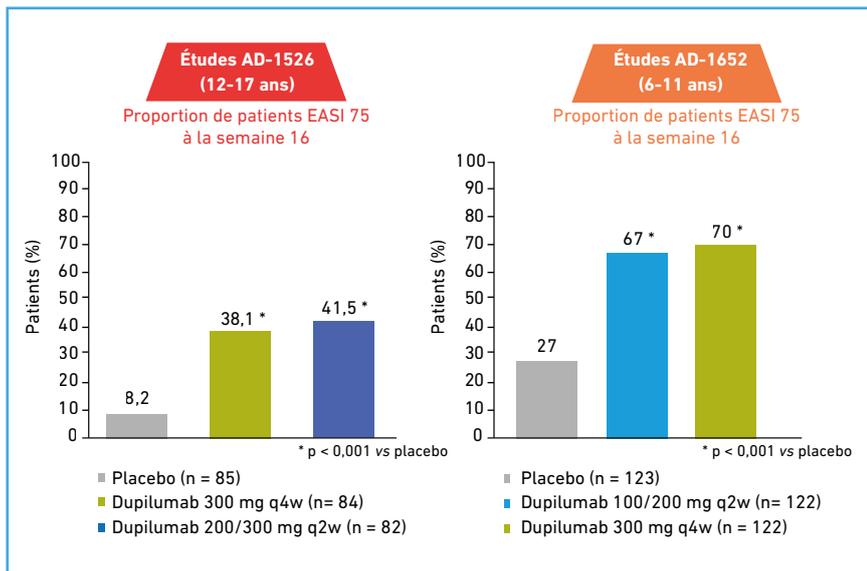


Fig. 2 : Proportion de patients EASI 75 à S16.

– incidence plus basse ;
– tendance à une incidence plus faible d'exacerbation de la DA, de l'asthme et de la rhinite allergique chez les patients < 30 kg traités par 300 mg toutes les 4 semaines + DC.

Le DUPI est actuellement à l'étude pour les enfants de 6 mois à 5 ans.

Plusieurs autres molécules sont en cours de développement dans la DA modérée à sévère en pédiatrie :

- baricitinib (anti-JAK) : enfant et adolescent ;
- abrocitinib et upadacitinib (anti-JAK) : adolescent ;
- tralokinumab et lébrikizumab (anti-IL13) : adolescent ;

- némolizumab (anti-IL31) : enfant et adolescent ;
- crisaborole topique (inhibiteur DPE4) : enfant et adolescent [5].

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:850-878.
2. DUFRESNE H, BATAILLE P, BELLON N *et al.* Facteurs de risque de corticophobie au cours de la dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol*, 2020;47:A97-A98.
3. PALLER AS, SIEGFRIED EC, THAÇI D *et al.* Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: a randomized double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*, 2020; 83: 1282-1293.
4. SIMPSON EL, PALLER AS, SIEGFRIED EC *et al.* Efficacy and safety of dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate to severe atopic dermatitis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2020;156:44-56.
5. PESCIPELLI L, ROSI E, RICCIERI F *et al.* Novel therapeutic approaches and targets for the treatment of atopic dermatitis. *Curr Pharm Biotechnol*, 2021;22:73-84.



Maladie de Verneuil faciale, une topographie à (re)connaître

D'après la communication du Dr Charlotte Fite (Hôpital Saint-Joseph, Paris).

La localisation faciale de la maladie de Verneuil (MV) est rare, mais probablement sous-estimée. Une fréquence de 2 % et une prédominance masculine ont été rapportées [1]. L'observation fine, l'interrogatoire ciblé et le doute face à un échec thérapeutique permettent de la distinguer d'une acné faciale sévère. Cela importe car la prise en charge est différente, avec la possibilité de recourir à l'adalimumab pour la MV.

1. Une sémiologie à la loupe

L'étape initiale pour diagnostiquer une MV est de repérer ses particularités sémiologiques, absentes dans l'acné nodulaire sévère ou *conglobata* :

- cicatrice hypertrophique en pont/corde/pince (**fig. 3**);
- cicatrice déprimée en U (*box scar*) (**fig. 4**);
- cicatrice d'aspect mité;
- lésion croûteuse profonde, croûte hémorragique [2, 3].

La topographie des lésions est également évocatrice, liée à la distribution des follicules pilo-apocrines, différente de celle



Fig. 3 : Cicatrice hypertrophique en corde (© Annales de Dermatologie).



Fig. 4 : Cicatrice déprimée en U (*box scar*) (© Annales de Dermatologie).

	Acné nodulaire	Acné conglobata HS	HS
Sexe	Mixte	Homme > femme	Femme > homme
Folliculites	+	+	+
Comédons fermés/microkystes	+	-	-
Comédons polypores	-	++	+
Nodules et abcès	+	+	+
Tunnels	±	++	+++
Cicatrices en pont	-	+	+++
Visage	+++	±	±
Dos	+++	+++	±
Grand plis	-	+	+++
Nuque et cou	-	++	+
Autres localisations/associations	-	+	+
Isotrétinoïne	++	±	±
Anti-TNF	-	+	+

Tableau I : Caractères différentiels de l'acné nodulaire, l'acné conglobata et l'hidradénite suppurée/maladie de Verneuil (© Annales de Dermatologie).

des pilosébacés : malaire, rétro-auriculaire et cervicale.

2. Élémentaire, mon cher Watson ?

Le réflexe est alors de reprendre l'interrogatoire et d'examiner les zones cibles de la tétrade d'occlusion folliculaire, à la recherche d'antécédents ou de lésions évocatrices (**tableau I**) [3]. Une absence d'amélioration de l'acné sous traitement, voire une aggravation sous isotrétinoïne, doit aussi y faire penser [4].

3. La clé de la combinaison

La prise en charge optimale, pour cette forme comme pour les autres, repose probablement sur une combinaison de traitements. L'objectif primordial est de limiter les séquelles cicatricielles et le recours à la chirurgie. La littérature sur le sujet ne comporte que quelques publications de cas. Les traitements mentionnés visent la composante inflammatoire/purulente (cyclines, dalacine-rifampicine), l'anomalie de kératinisation folliculaire (acitrétine, isotrétinoïne) ou encore un probable facteur hormonal (spirono-

lactone chez la femme, finastéride chez l'homme) [5]. En cas de réponse insuffisante, il est aujourd'hui possible de recourir à l'adalimumab (anti-TNF), première biothérapie indiquée dans la MV [6].

BIBLIOGRAPHIE

1. LITAÏEM N, RABOUDI A, ZEGLAOUI F. Facial hidradenitis suppurativa: a potential mimicker of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 2021;85:e 373-e374.
2. POLI F, WOLKENSTEIN P, REVUZ J. Back and face involvement in hidradenitis suppurativa. *Dermatology*, 2010;221:137-141.
3. REVUZ J, POLI F. Editorial. *Ann Dermatol Venereol*, 2019;146:1-3.
4. POLI F, REVUZ J. "Poussées inflammatoires d'acné" sous isotrétinoïne révélant une hidradénite suppurée: 4 cas. *Ann Dermatol Venereol*, 2019; 146:4-8.
5. DOMENECH C, MATARREDONA J, ESCRIBANO-STABLÉ JC *et al.* Facial hidradenitis suppurativa in a 28-year-old male responding to finasteride. *Dermatology*, 2012;224:307-308.
6. YIU ZZN, MADAN V, GRIFFITHS CEM. Acne conglobata and adalimumab: use of tumor necrosis factor- α antagonists in treatment-resistant acne conglobata, and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*, 2015;40:383-386.



Dyshidrose palmoplantaire sévère, quels apports des nouveaux traitements de la dermatite atopique ?

D'après la communication du Dr Antoine Badaoui (Hôpital Bégin, Saint-Mandé et cabinet libéral, Paris).

La dyshidrose palmoplantaire, caractérisée par des vésicules prurigineuses isolées, répond le plus souvent aux soins locaux couplés à l'éviction de facteurs irritants. Cependant, une corticorésistance ou corticodépendance peut imposer le recours au traitement systémique. Des cas publiés d'amélioration sous dupilumab ou baricitinib montrent l'intérêt de ces molécules.

1. Des vésicules, sinon rien

La dyshidrose palmoplantaire est définie par une poussée de petites vésicules tendues, remplies d'un liquide clair, profondément enchâssées dans l'épiderme des paumes/plantes et des faces palmaires/plantaires ou latérales des doigts et orteils, généralement accompagnée d'un prurit féroce. Il n'y a pas de réaction inflammatoire cliniquement manifeste, ce qui la distingue de l'eczéma dyshidrosiforme (fig. 5).

2. Des biologiques pour la DA, mais pas que

Deux rappels sont utiles :

- devant tout eczéma chronique des mains (ECM), il convient de demander un bilan allergologique avant mise sous traitement systémique ;
- en cas de dyshidrose, les espaces inter-orteils doivent être examinés, une mycose pouvant être le facteur déclenchant.



Fig. 5 : Dyshidrose : vésicules isolées, sans érythème ni desquamation.

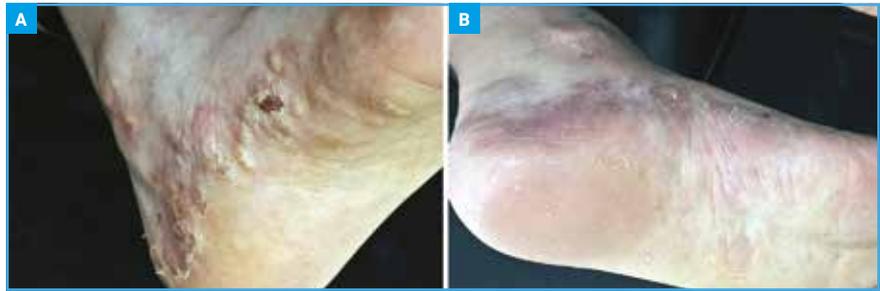


Fig. 6 : Dyshidrose plantaire rebelle (A) répondant au dupilumab (B).

Dans les recommandations, l'alitrétinoïne est préconisée pour l'ECM sévère (AMM). Toutefois, elle ne semble efficace que chez 1/3 des patients atteints d'une forme dyshidrosique [1]. On ne dispose pas d'études spécifiques évaluant l'efficacité sur la dyshidrose des biologiques indiqués dans la dermatite atopique (DA). Cependant, plusieurs cas publiés montrent l'obtention de résultats favorables sous dupilumab pour des dyshidroses/ECM dyshidrosiques rebelles à différents traitements, dont l'alitrétinoïne, le méthotrexate et la ciclosporine (fig. 6) [2-7]. Des observations d'effets positifs du baricitinib chez des patients présentant un ECM résistant ont aussi été rapportées [8]. Deux nouveaux anti-JAK ayant montré une efficacité sur l'ECM dans des essais de phase II, le delgocitinib en topique et le gusacitinib *per os*, pourraient aussi être utiles dans la dyshidrose [9, 10].

recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. *Contact Dermatitis*, 2020;83:37-38.

3. GALL RA, PETERS JD, BRINKER AJ. Two cases of recalcitrant dyshidrotic eczema treated with dupilumab. *J Drugs Dermatol*, 2021; 20:558-559.
4. WESTON GK, HOOPER J, STROBER BE. Dupilumab in the treatment of dyshidrosis: a report of two cases. *J Drugs Dermatol*, 2018;17:355-356.
5. WALDMAN RA, DEWANE ME, SLOAN B *et al.* Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol*, 2020;82: 1251-1252.
6. WEINS AB, BIEDERMANN T, EYERICH K *et al.* Successful treatment of recalcitrant dyshidrotic eczema with dupilumab in a child. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2019; 17:1165-1167.
7. NANDA S, NAGRANI N, MACQUHAE F *et al.* A case of complete resolution of severe plantar dyshidrotic eczema with dupilumab. *J Drugs Dermatol*, 2019;18:211-212.
8. ROSENBERG FM, LOMAN L, SCHUTTelaar MLA. Baricitinib treatment of severe chronic hand eczema: two case reports. *Contact Dermatitis*, 2022;86:419-421.
9. WORM M, BAUER A, ELSNER P *et al.* Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Clinical Trial*, 2020;182:1103-1110.
10. WORM M, THYSSEN J, SCHLIEMANN S *et al.* The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose response in chronic hand eczema in a 16-week randomized phase IIb trial. *Br J Dermatol*, 2022. Online ahead of print.

BIBLIOGRAPHIE

1. WOLLENBERG A, BARBAROT S, BIEBER T *et al.* Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part II. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018; 32:850-878.
2. HALLING AS, ZACHARIAE C, THYSSEN JP. Severe treatment-resistant acute and



Actualités thérapeutiques dans la pemphigoïde bulleuse

D'après la communication du Dr Marina Alexandre (Hôpital Avicenne, Bobigny).

La pemphigoïde bulleuse (PB) est considérée comme une maladie bénigne, ce que dément le taux de mortalité de 30 % à 6 mois et 40 % à 1 an [1]. Un nouveau protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est paru en avril 2020, avec davantage d'options pour sa prise en charge.

1. Un terrain facteur de mauvais pronostic

Le terrain est le facteur pronostique majeur au cours de la PB, avec une diminution nette de la survie après 83 ans et en cas d'index de Karnofsky supérieur à 40 [2]. Les autres facteurs prédictifs de décès sont une PB étendue (RR = 4,4) et le sexe féminin (RR = 2,4) [1].

Les causes principales de décès sont une infection (50 % des cas), notamment une pneumopathie et non une infection à point de départ cutané, une maladie cardiovasculaire (24 %) et un cancer (7 %) [1].

2. De nouvelles options de prise en charge

Dans les recommandations mises à jour en 2020, la corticothérapie (CTC) locale forte dégressive reste le traitement de première intention, avec une posologie plus faible en cas de PB paucibulleuse (< 10 bulles/j) (fig. 7) [3].

S'y ajoutent de nouvelles alternatives :

- association d'emblée du méthotrexate (MTX) à une CTC locale forte dispensée à posologie plus faible et moins longtemps, envisageable chez des patients en bon état général, sans comorbidités ;
- combinaison CTC locale moyenne et doxycycline, utile pour les sujets très âgés aux comorbidités multiples et en mauvais état général ;
- CTC générale à 0,5 mg/kg/j dégressive pour les PB paucibulleuses, notamment pour des patients institutionnalisés ou lorsque la CTC locale ne peut être correctement effectuée.

3. Deux biothérapies envisageables en cas d'échec

Le recours à l'omalizumab (hors AMM) est mentionné en cas d'échec ou de contre-indication aux stratégies précédentes. Il se fixe de manière sélective aux immunoglobulines E (IgE), importantes dans la pathogénie de la PB [4]. Son efficacité a été évaluée dans une série rétrospective de 100 patients constituée par le Groupe Bulle de la SFD [5]. Dans tous les cas, l'omalizumab a été utilisé en situation de corticorésistance, parfois après échec de plusieurs lignes thérapeutiques. Il a permis un contrôle rapide (absence de nouvelles bulles) chez 84 % des patients dans un délai moyen de 15 jours et une rémission clinique complète dans 77 % des cas, avec une bonne tolérance. Le délai moyen d'obtention de la rémission complète ou partielle était de 3,5 mois. Les rechutes ont été peu fréquentes (14 %).

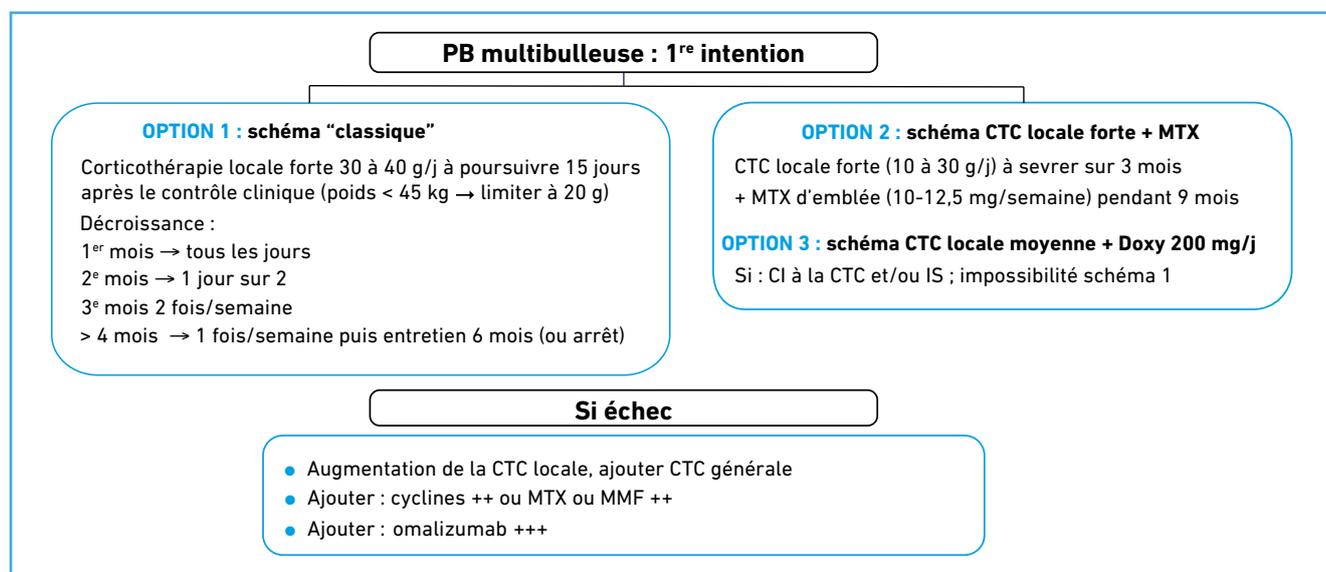


Fig. 7 : Stratégie thérapeutique dans la PB multibulleuse.

L'autre biologique d'avenir pour la PB est le dupilumab, utilisé hors AMM, dont l'efficacité s'explique par son action ciblée sur l'IL4 et l'IL13, cytokines de la voie Th2 fortement activée dans la PB [6]. Une première série multicentrique (n = 13 dont 12 cas de corticorésistance et 1 de contre-indication aux immunosuppresseurs) rapporte une réponse complète chez 7 patients et partielle pour 5, avec une bonne tolérance [7]. Le prurit a été amélioré dans 85 % des cas. Un essai industriel de phase II multicentrique, randomisé, en double aveugle contre placebo, est en cours en France. En outre, le Groupe Bulle de la SFD est en train de

constituer une nouvelle série de patients atteints de PB traités par dupilumab.

BIBLIOGRAPHIE

1. ROUJEAU JC, LOK C, BASTUJI-GARIN S *et al.* High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol*, 1998;134:465-469.
2. JOLY P, BENICHO J, LOK C *et al.* Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol*, 2005;141:691-698.
3. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Pemphigoïde bulleuse. 2020.
4. MESSINGHAM KAN, HOLAHAN HM, FAIRLEY JA. Unraveling the significance of IgE autoantibodies in organ-specific autoimmunity: lessons learned from bullous pemphigoid. *Immunol Res*, 2014;59:273-278.
5. CHEBANI REDA, LOMBART F, CHABY G *et al.* Intérêt de l'omalizumab dans le traitement de la pemphigoïde bulleuse. *Ann Dermatol Venerol*, 2021;1:A99-A100.
6. TERAKI Y, HOTTA T, SHIOHARA T. Skin-homing interleukin-4 and -13-producing cells contribute to bullous pemphigoid: remission of disease is associated with increased frequency of interleukin-10-producing cells. *J Invest Dermatol*, 2001;117:1097-1102.
7. HASHIMOTO T, KURSEWICZ CD, FAYNE RA *et al.* Pathophysiologic mechanisms of itch in bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol*, 2020;83:53-62.



Saurez-vous reconnaître ces pustuloses ?

D'après la communication du Dr Édouard Begon (Centre hospitalier, Pontoise).

Neuf vignettes cliniques pour tester vos connaissances sur les dermatoses pustuleuses. À vous de jouer !

1. Les cas

>>> Cas n° 1

Femme de 24 ans, soins dentaires quelques heures avant (**fig. 8**).

Survenue brutale d'un semis de pustules sur le visage.



Fig. 8 : Cas n° 1.

Pas d'antécédent, pas de contact particulier, pas d'autre lésion.

>>> Cas n° 2

Femme de 63 ans, aux urgences dermatologiques (**fig. 9**).

Lésions palmaires douloureuses, pustuleuses sur base érythémateuse, évoluant depuis 3 semaines.

Pas d'antécédent notable médical ou dermatologique.



Fig. 9 : Cas n° 2.

>>> Cas n° 3

Femme de 26 ans, diagnostic récent de lupus articulaire avec mise sous hydroxychloroquine.

Exanthème scarlatiniforme, pustules discrètes (**fig. 10**).

>>> Cas n° 4

Homme de 25 ans, hospitalisé, état général altéré avec douleurs abdominales et perte de poids.

Lésions diverses en différents sites :
 – placard à centre inflammatoire un peu décollé, purulent avec écoulement (**fig. 11**);
 – plaque érosive à centre pustuleux et bordure inflammatoire décollée (**fig. 12**);
 – bulle (**fig. 13**).

>>> Cas n° 5

Homme d'origine kurde (**fig. 14**).



Fig. 10: Cas n° 3.



Fig. 11: Cas n° 4.



Fig. 12: cas 4.

Aphthose endobuccale récidivante depuis 1 mois.

Petites lésions éparses sur les cuisses, non centrées par un poil.

Quelques éléments papulo-pustuleux ponctiformes.

>>> Cas n° 6

Femme de 82 ans hospitalisée (fig. 15).

Pustulose diffuse.

Pas d'antécédent de psoriasis, pas de prise de médicaments.

>>> Cas n° 7 (Dr Maud Bézier, Hôpital Saint-Louis, Paris)

Patiente hospitalisée pour exploration d'une aphthose buccale et génitale, avec perte de poids et diarrhée depuis 1 mois.



Fig. 13: Cas 4.



Fig. 14: Cas n° 5.



Fig. 15: Cas n° 6.



Fig. 16: Cas n° 7.



Fig. 17: Cas n° 8.



Fig. 18 : Cas n° 9.

Petites papules érythémateuses éparses sur le corps, quelques éléments pustuleux (fig. 16).

>>> Cas n° 8

Femme de 38 ans hospitalisée, évolution subintrante depuis 2 mois. Placards douloureux, pustuleux devenant érosifs et croûteux, sur fond inflammatoire.

Aisselles, périnée, zones rétro-auriculaires, scalp (fig. 17).

Prélèvements infectieux négatifs.

Neutropénie et FAN à 1/640.

>>> Cas n° 9

Homme de 45 ans hospitalisé en urgence.

Vaste exanthème couvert de pustules (fig. 18).

Antécédent de psoriasis en plaques.

Arrêt quelques mois auparavant d'un traitement par ustékinumab ayant duré plusieurs années.

2. Solutions

>>> Cas n° 1 : ALEP (*Acute Localized Exanthematous Pustulosis*), forme



Fig. 19 : ALEP.

de pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG) limitée au visage, provoquée par un antibiotique pris 24 heures avant pour les soins dentaires (fig. 19).

>>> Cas n° 2 : Dermatophytie pustuleuse à *Trichophyton erinacei* après manipulation d'un hérisson (fig. 20).

>>> Cas n° 3 : PEAG déclenchée par l'hydroxychloroquine.



Fig. 20 : Poupette.

>>> Cas n° 4 : *Pyoderma gangrenosum* dans une forme pustuleuse, en plaques ulcérées et bulleuses, révélant une maladie de Crohn.

>>> Cas n° 5 : Pseudo-folliculite dans le cadre d'une maladie de Behçet.

>>> Cas n° 6 : Maladie de Sneddon-Wilkinson associée à une gammopathie monoclonale à IgA, avec pustules à hypopion (fig. 21).

>>> Cas n° 7 : Syndrome de Sweet superficiel accompagnant une maladie de Crohn.

>>> Cas n° 8 : Pustulose amicrobienne des plis, associée à un lupus.

>>> Cas n° 9 : Psoriasis pustuleux généralisé, forme dite de von Zumbusch.



Fig. 21 : Pustules à hypopion typiques.



Actualités dans le psoriasis pustuleux généralisé

D'après la communication du Dr Mathilde Kemula (Hôpital Cochin et Cabinet libéral, Paris).

Descrit par Leo von Zumbusch en 1909, le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) est une maladie rare, avec une prévalence plus élevée dans les populations asiatiques que caucasiennes [1, 2]. Elle se caractérise par une éruption aiguë de multiples pustules superficielles non folliculaires, amicrobiennes, sur fond érythémato-œdémateux. Son tableau systémique sévère impose une prise en

charge rapide. L'identification d'anomalies génétiques et l'implication de l'IL36 ouvrent la voie à de nouvelles thérapies.

1. Un profil distinct

Bien que parfois associé au psoriasis en plaques, le PPG est compris comme une entité à part en raison de son profil génétique et pathogénique distinct.

L'existence de formes familiales ou précoces a permis d'identifier des anomalies monogéniques. La mutation la plus fréquente (21 à 41 % des cas) touche le gène de l'antagoniste du récepteur de l'interleukine 36 (IL36RN) [3]. La réponse IL36 n'étant plus limitée, une activation incontrôlée de la voie de signalisation NF- κ B et des MAP kinases se produit, conduisant à un relargage massif de médiateurs pro-inflammatoires (CL8, TNF α , IL1 et IL23) par les kératinocytes, macrophages et cellules dendritiques, ainsi qu'à l'activation de la voie Th17 (fig. 22). Un syndrome lié à ce déficit, le DITRA (*Deficiency of Interleukin-36-Receptor Antagonist*), a été isolé. D'autres gènes d'intérêt sont moins souvent identifiés : APIS3 (*Adaptator Related Protein Complex I subunit S*) (7-11 % des cas), CARD14 (*Caspase Recruitment Domain family member 14*) et SERPINA3 (*Serine Protease Inhibitor A3*).

Au plan physiopathogénique, une hyperactivité des cellules de l'immunité innée produit une réponse inflammatoire intense, avec un rôle central de la voie de l'IL36, par opposition au psoriasis vulgaire où l'immunité adaptative et l'axe IL17/IL23 sont prépondérants [3-5].

2. La piste prometteuse des anti-IL36R

Le PPG est souvent réfractaire aux traitements classiques, notamment à la ciclosporine recommandée par la SFD en 2018. En France, l'infliximab est proposé en seconde ligne, avant l'ustékinumab ou un anti-IL17. Au Japon, les anti-IL17 et anti-IL23 ont l'AMM.

Des résultats prometteurs ont récemment été obtenus avec des inhibiteurs

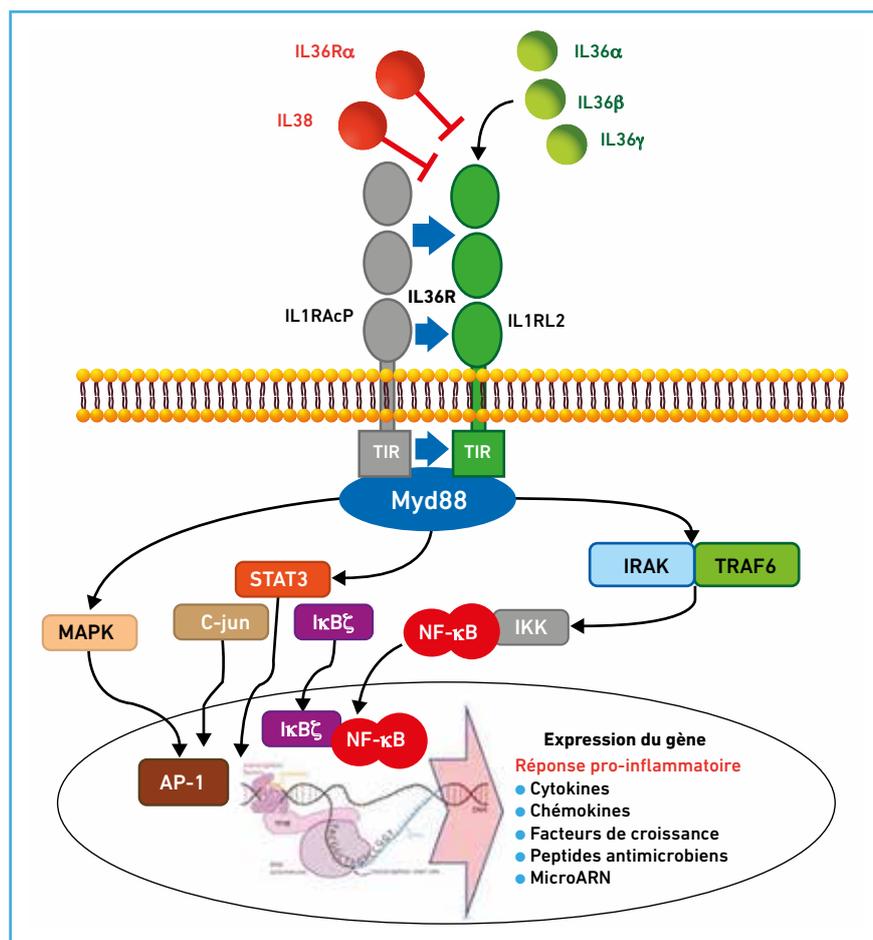


Fig. 22 : Les 3 sous-unités agonistes (IL36 α , β , γ) et la sous-unité antagoniste (IL-36Ra) de l'IL36 au niveau du récepteur membranaire (IL36R), en amont de la cascade d'activation cytoplasmique inflammatoire.

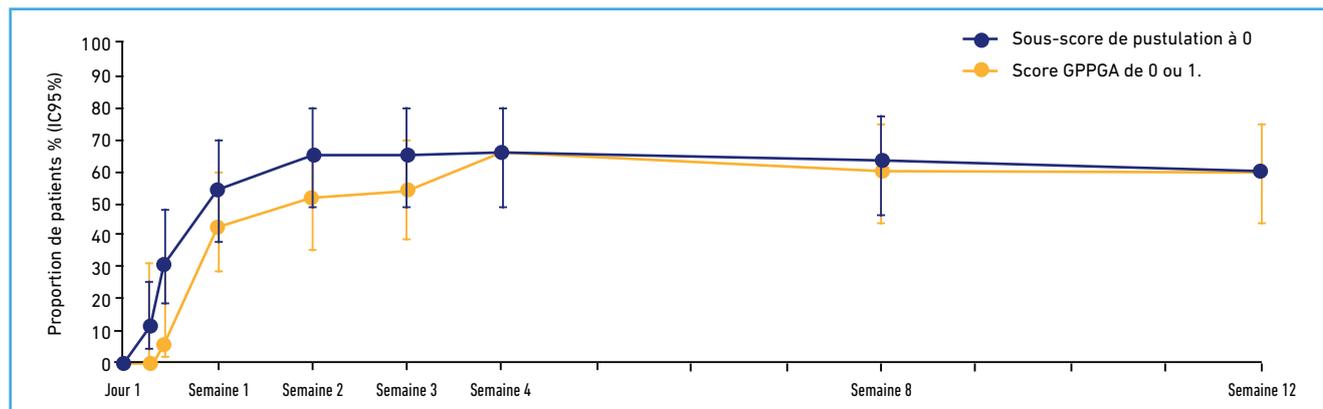


Fig. 23 : Évolution sur 12 semaines du taux de patients traités par spésolimab ayant un sous-score de pustulation à 0 ou un score GPPGA de 0 ou 1.

du récepteur de l'IL36. Un essai de phase II randomisé, multicentrique, a évalué en double aveugle le spésolimab en une injection de 900 mg IV à J0 (n = 35) versus placebo (n = 18), avec la possibilité d'une seconde dose à J8 en ouvert pour les patients ne répondant pas ou ayant reçu un placebo (fig. 23) [6]. Le critère de jugement principal était le sous-score de pustulation, coté de 0 à 4, du score d'évaluation globale GPPGA (*Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment*). À l'inclusion, il était à 3 chez 46 % des patients et 4 chez 37 %. À 1 semaine, 54 % des patients traités par spésolimab avaient un sous-score de pustulation à 0 (pas de pustules visibles) versus 6 % sous placebo. L'action sur les pustules était notée dès J1. À S4, la réponse était à plus de 60 %. Elle s'est maintenue jusqu'à la fin de l'essai à S12 [7]. En outre, l'efficacité du traitement s'est révélée indépendante de l'existence de la mutation de l'IL36R.

Les données de tolérance ont été les suivantes :

- 2 réactions médicamenteuses et 1 hépatite sévère ;
- taux d'infection cumulé à 17 % à S1 et 47 % à S12 ;
- anticorps anti-spésolimab détectés chez 46 % des patients ayant reçu au moins 1 dose.

L'imsidolimab, un autre inhibiteur de l'IL36R, est en phase précoce de développement pour le PPG et le psoriasis en plaques [8].

BIBLIOGRAPHIE

1. OHKAWARA A, YASUDA H, KOBAYASHI H *et al*. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. *Acta Derm Venereol*, 1996;76:68-71.
2. AUGÉY F, RENAUDIER P, NICOLAS JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a French epidemiological survey. *Eur J Dermatol*, 2006;16:669-673.

3. MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR *et al*. Interleukine-36-Receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
4. HUSSAIN S, BERKI DM, CHOON S-E. IL36RN mutations define a severe autoinflammatory phenotype of generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol*, 2015;135:1067-1070.e9.
5. IZARDO H, PUIG L. Exploring the role of IL-36 cytokines as a new target in psoriatic disease. *Int J Mol Sci*, 2021;22:4344.
6. BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S *et al*. Trial of Spesolimab for generalized pustular psoriasis. *New Engl J Med*, 2021;385:2431-2440.
7. ELEWSKI B, BARKER J, MROWIECZ U *et al*. Sustained treatment effect of spesolimab over 12 weeks for generalized psoriasis flares; results from the Effisayil 1 study. Poster AAD 2022.
8. GUDJONSSON JE, RANDAZZO B, ZHOU J *et al*. Imsidolimab in the treatment of adult subjects with generalized pustular psoriasis: design of a pivotal phase 3 clinical trial and a long-term extension study. Poster AAD 2022.

FACILE D'UTILISATION

- 1 Télécharger ResoConnex
via Apple Store ou Google Play
- 2 Créer votre compte en quelques secondes
identifiant et mot de passe
- 3 Se connecter une fois votre compte validé
un mail de confirmation vous sera adressé



**Des centaines
de cas cliniques
publiés et
commentés**
pour mieux prendre
en charge vos
patients



NAVIGUER SUR L'APPLICATION

- Poster un cas avec ou sans photo
- Commenter un cas
- Communiquer via la messagerie privée
sécurisée pour communiquer sur un cas avec vos confrères

- Disponible sur smartphone et tablette
- Rester informé chaque mois
de l'actualité thérapeutique et environnementale grâce à la fonctionnalité ACTUS



SÉCURISÉE

Les données personnelles et les données de santé sont protégées et la loi européenne, RGPD (règlement général sur la protection des données) du 25 mai 2018 vient renforcer la protection des droits des personnes. ResoConnex vous permet d'échanger dans le respect de ces nouvelles normes.

Ce renforcement est essentiellement basé sur :

- Une conformité basée sur la transparence et la responsabilisation
- Les responsabilités partagées et précises



GRATUITE

RESO promeut la formation accessible à tous les dermatologues et professionnels de santé dans un esprit confraternel et convivial pour améliorer la prise en charge des patients et le parcours de soins.

