

3^e Édition

LES CAHIERS DE L'INFLAMMATOIRE RESO

Pustuloses aseptiques diffuses
et psoriasis pustuleux généralisé

R. OUAKRAT, E. BEGON



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 précisées



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.



Éditorial

Chers amis et confrères,

À travers cette troisième édition des Cahiers de l'Inflammatoire réalisée sous l'égide de Reso, nous explorons le champ des **pustuloses aseptiques diffuses et le psoriasis pustuleux généralisé** en particulier, rare mais potentiellement dramatique.



F. MACCARI
Président de RESO,
LA VARENNE SAINT-HILAIRE.

Si le cadre nosologique de certaines de ces pathologies reste encore à préciser, nous mesurons aussi les progrès spectaculaires réalisés. Ainsi, nous comprenons toujours mieux la physiopathologie de ces maladies. Cette meilleure compréhension des mécanismes pathologiques conduit à étoffer toujours plus notre arsenal thérapeutique, comme en atteste l'arrivée du spesolimab. Cela conduit aussi à l'évolution de nos pratiques, comme l'illustre la prise en charge de l'impétigo herpétiforme, grâce notamment au certolizumab pegol. Tout cela au bénéfice de nos patients !

Je profite de ces quelques lignes pour saluer le travail de mon ami Édouard Begon, qui consacre depuis longtemps énergie, enthousiasme, empathie et compétence à l'enseignement et au partage d'expérience, notamment au sein de Reso. Nous saluons aussi notre jeune confrère Raphaël Ouakrat, qu'Édouard a associé à ce travail.

Bonne lecture et amitiés à tous !

Pustuloses aseptiques diffuses et psoriasis pustuleux généralisé



R. OUAKRAT
Service de Dermatologie,
Hôpital René-Dubos, PONTOISE.



E. BEGON
Service de Dermatologie, Hôpital
René-Dubos, PONTOISE.

Les pustuloses aseptiques diffuses sont des pathologies rares mais fascinantes qui traduisent la capacité d'activation et de domiciliation cutanée du polynucléaire neutrophile en dehors de toute activation septique. Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG), rare mais potentiellement dramatique, en est le chef de file. Mais nous avons tenu à présenter dans cette synthèse d'autres diagnostics de pustuloses aseptiques diffuses. Une est tellement sémiologiquement proche du PPG que la distinc-

tion diagnostique peut être difficile : la toxidermie pustuleuse de type pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG). Mais l'œil averti du dermatologue saura reconnaître l'exanthème scarlatiniforme en nappes et la petitesse des pustules comme des signes discriminants en faveur de cette dernière. La pustulose de Sneddon-Wilkinson, pathologie qu'un dermatologue ne rencontrera probablement qu'une fois dans sa carrière, est remarquable par la grande taille des pustules dont le pus n'arrive pas à com-

bler la large cavité (pustule à hypopion). *Pyoderma gangrenosum* et syndrome de Sweet connaissent de nombreuses formes sémiologiques, dont certaines très pustuleuses. La pustulose amicrobienne des plis, qui a partie liée au lupus et sa forme neutrophilique, se caractérise par des pustules sur base inflammatoire crouteuse affectant les plis. Enfin, de petites papulopustules, ressemblant à une folliculite, mais non centrées par un poil, orienteront vers une pseudofolliculite du Behçet (**tableau I**). Du fait de l'interdiction des thermomètres à mercure et des antiseptiques mercuriels, l'érythème mercuriel, qui pouvait simuler une PEAG, semble être retourné aux vieux grimoires de notre spécialité.

Psoriasis pustuleux généralisé

- Forme génétique associée aux mutations de l'IL36RN ou DITRA (*deficiency of the interleukin-36-receptor antagonist*)
- PPG de Von Zumbush
- PPG de variante annulaire Millian Katchura
- PPG de la grossesse (impétigo herpétiforme)

Autres pustuloses aseptiques diffuses

- Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)
- Pustulose sous-cornée de Sneddon Wilkinson
- Syndrome de Sweet superficiel et *Pyoderma gangrenosum* pustuleux
- Pseudo folliculite de la maladie de Behçet
- Pustulose amicrobienne des plis
- Erythème mercuriel

Pustuloses aseptiques localisées

- Pustulose palmoplantaire et psoriasis pustuleux palmoplantaire
- Acrodermatite continue de Hallopeau

Tableau I : Panorama des pustuloses aseptiques.

Panorama des pustuloses aseptiques diffuses (hors PPG)

1. Pustulose exanthématique aiguë généralisée (PEAG)

Les toxidermies sont parmi les effets indésirables les plus fréquemment associés à la prise médicamenteuse. Elles concerneraient près de 2 à 3 % des patients hospitalisés [1]. Cliniquement,



Fig. 1 : Pustulose exanthématique aiguë généralisée secondaire aux antipaludéens de synthèse.

la PEAG survient 1 à 4 jours en moyenne après la prise médicamenteuse imputable, et se caractérise par une éruption érythémateuse, généralisée, avec renforcement au niveau des plis et surmontée de centaines de pustules amicrobiennes millimétriques (**fig. 1**). Elle s'accompagne de signes généraux et biologiques : fièvre, asthénie, polynucléose neutrophilique, syndrome inflammatoire biologique. Il a également été décrit une forme très localisée de PEAG se manifestant par des placards pustuleux uniquement de la face. Cette entité est nommée pustulose érythémateuse localisée (ou *Acute Localized Exanthematous Pustulosis* – ALEP pour les Anglo-saxons) (**fig. 2**).

L'étude des mécanismes immunologiques impliqués dans cette pathologie met en évidence une activation spécifique lymphocytaire T CD4 et CD8 induite par le médicament et responsable d'une production excessive de cytokines IL8 notamment, entraînant un chimiotactisme neutrophilique. Quelques études plus récentes ont également décrit dans certains cas une dérégulation de la voie IL36 similaire au psoriasis pustuleux généralisé et des mutations de CARD 14. La mortalité est rare (moins de 5 %) et peut être



Fig. 2 : Pustulose exanthématique aiguë localisée ou ALEP (*Acute Localized Exanthematous Pustulosis*).

favorisée par les troubles hydro-électrolytiques ou par un syndrome de chevauchement entre PEAG et d'autres toxidermies graves, telles que le DRESS ou Steven-Johnson/Lyell [2]. Les médicaments les plus souvent imputés sont les aminopenicillines, les macrolides, les sulfonamides, le diltiazem, et l'hydroxychloroquine. Le traitement repose sur les dermocorticoïdes et l'arrêt du traitement imputable. On note une résolution des symptômes en une dizaine de jours. Les patients doivent être adressés en consultation allergologique à distance de la réaction initiale, les patch tests étant positifs dans environ 58 % des cas.

2. Pustulose sous-cornéenne de Sneddon Wilkinson et pemphigus à IgA

Les dermatoses neutrophiliques regroupent un large spectre de pathologies inflammatoires cutanées caractérisées par un infiltrat neutrophilique dense et stérile. En 2006 a été proposée une classification basée sur la confrontation clinico-histologique et individualisant ces pathologies en fonction de la localisation dans les diverses couches de la peau de l'infiltrat cellulaire [3].

La pustulose sous-cornéenne de Sneddon Wilkinson est une pathologie très rare, avec seulement quelques centaines de cas décrits dans la littérature en 2022. Cliniquement, on observe une éruption faite de grandes pustules très superficielles, flaccides et à hypopion très caractéristiques (mais non pathognomiques), prédominant sur le tronc et les plis (**fig. 3**).

Histologiquement, on retrouve des pustules sous-cornéennes non folliculaires parfois associées à une acantholyse. Une immunofluorescence directe est nécessaire pour distinguer les formes associées aux IgA. Le pemphigus à IgA est une entité très proche associant la présence de pustules sous-cornéennes ou intracellulaires et de dépôts interkératinocytaires d'IgA et une acantholyse. La clinique est similaire



Fig. 3 : Pustulose sous-cornée de Sneddon Wilkinson avec pustule à hypopion.

et l'immunofluorescence permet de faire la distinction entre ces deux entités. Bien qu'habituellement isolée, il faut compléter le bilan par une formulation sanguine, une électrophorèse des protéines sériques ainsi qu'une immunofixation afin de rechercher une gammaglobulinopathie associée. Dans une étude observationnelle portant sur 200 cas de pustuloses sous-cornéennes, une trentaine de cas étaient associés à une gammopathie à IgA, soit 1/6. De manière beaucoup plus anecdotique, ont été décrites des formes associées aux lymphomes, connectivites ou MICI. La dapsone est rapportée à plusieurs reprises comme un traitement efficace et de première intention. Sont aussi cités la corticothérapie générale, l'acitrétine et les anti-TNF comme traitements de seconde intention [4, 5].

3. Formes pustuleuses du syndrome de Sweet et du *Pyoderma Gangrenosum*

Classiquement, le syndrome de Sweet se présente sous la forme de papulo-nodules œdémateux rouges vifs et brillants, associés à des signes généraux tels que fièvre, arthralgies et myalgies. Dans les formes avec un œdème important du derme superficiel, des pseudo-vésicules et pustules peuvent apparaître, surmontant un halo érythémateux. L'histologie retrouve un infiltrat neutrophilique dense dans le derme supérieur avec un œdème du derme superficiel (fig. 4).

Comme dans le syndrome de Sweet

classique, il convient de rechercher une pathologie associée : MICI, connectivites ou hémopathies (myéloïdes dans la majorité des cas) dont il peut précéder ou suivre le diagnostic. Le *pyoderma gangrenosum* pustuleux est une forme non érosive de PG, caractérisée par de nombreuses pustules douloureuses et inflammatoires éparses. Il serait préférentiellement associé au MICI [5].

4. Pustulose amicrobienne des plis

Pathologie rare touchant dans 90 % des cas des femmes jeunes, âgées en moyenne de 30 ans. Elle se présente comme une éruption rapidement évolutive, érythémateuse, érosive, suintante et croûteuse, surmontée de pustules folliculaires et non folliculaires. Elle prédomine certes aux plis mais peut s'étendre au-delà. Elle affecte avec prédilection la région anogénitale, le cuir chevelu et le conduit auditif externe.

Cette pathologie s'associe aux connectivites et préférentiellement au lupus érythémateux systémique, constituant avec la dermatose neutrophilique le versant neutrophilique des atteintes lupiques. L'histologie retrouve un aspect de pustules intra-épidermiques spongiformes et une infiltration neutrophilique périvasculaire et périannexielle sans vascularité. Le traitement, à l'heure actuelle, repose sur la corticothérapie générale associée, le cas échéant, au traitement de la connectivite [6].



Fig. 5 : Pseudo-folliculite de la maladie de Behçet.

5. Pseudo-folliculite de la maladie de Behçet

L'atteinte cutanée de la maladie de Behçet est fréquente et précoce. Plusieurs types de lésions sont possibles ; les plus fréquentes étant l'aphtose unie ou bipolaire, la pseudo-folliculite, l'érythème noueux et, plus rarement, le syndrome de Sweet ou le *pyoderma gangrenosum* [7].

La pseudo-folliculite de la maladie de Behçet se caractérise par de multiples pustules non folliculaires avec un halo érythémateux prédominant au dos, au tronc et aux cuisses. Elle est reproduite par le test de pathergie (dont la sensibilité n'est cependant pas de 100 %) (fig. 5). À l'histologie, on observe une inflammation dermique superficielle neutrophilique périvasculaire et interstitielle. Elle serait associée à une activité plus importante de la maladie. Nous ne disposons pas d'études traitant de son traitement spécifique et l'attitude thérapeutique est guidée par les autres atteintes d'organes.

6. Pustulose hypocalcémique

Pustulation cutanée et hypocalcémie ont parties liées. De profondes hypo-



Fig. 4 : Syndrome de Sweet superficiel et aphtose génitale révélant une MICI.

calcémies sont parfois présentes et doivent être recherchées au cours du PPG et notamment celui de la grossesse. La question restant celle de l'œuf ou de la poule et il n'est pas clair de déterminer si l'hypocalcémie est cause (via l'hypoalbuminémie, les désordres hydroélectrolytiques induits) ou conséquence des crises de pustuloses diffuses. Néanmoins, dans de rares cas, la "poule" semble être du côté de l'hypocalcémie puisque de très profondes hypoparathyroïdies ont pu déclencher des pustuloses cutanées sévères [8].

■ Pustulose palmoplantaire

1. Pustulose palmoplantaire : entité autonome ou forme particulière de psoriasis ?

Depuis 2007, l'entité pustulose palmoplantaire (pustulose PP) a été distinguée du psoriasis pustuleux palmoplantaire (psoriasis PPP) par le *Psoriasis International Council* bien que les deux affections partagent de nombreuses similitudes. Certains auteurs défendent, au contraire, le concept d'une seule et même maladie, la pustulose PP formant la variante purement pustuleuse acrale d'un psoriasis. Ce débat sans fin agite régulièrement la communauté dermatologique [9].

Sur le plan sémiologique, la pustulose palmoplantaire et le psoriasis pustuleux palmoplantaire sont, en fait, indistinguables. Dans environ un tiers des cas de pustulose palmoplantaire, un psoriasis (en plaques, unguéal, rhumatismal) est mis en évidence. Le psoriasis est de 10 à 25 fois plus fréquent au cours d'une pustulose palmoplantaire que dans la population générale, arguant d'un lien fort sinon d'une confusion entre ces deux pathologies. De même, les études génétiques montrent un profil similaire des deux affections [10].

Psoriasis pustuleux palmoplantaire et psoriasis, même combat ? Sans doute, et pourtant cette variante de psoria-

sis présente bien des différences avec le psoriasis en plaques tel que nous le connaissons. Il affecte des femmes dans 82-92 % des cas, d'âge moyen 45-65 ans, alors que le *sex ratio* est équilibré dans le psoriasis classique et son pic de survenue plus précoce. Le lien avec le tabagisme est un fait saillant du PPP et ses comorbidités diffèrent. Enfin, si l'arsenal thérapeutique est similaire, l'efficacité de chaque molécule est singulièrement différente.

2. Sémiologie et histoire naturelle de la pustulose palmoplantaire

La pustulose palmoplantaire est caractérisée par la survenue subintrante de pustules stériles affectant les paumes et/ou les plantes. Les lésions adoptent typiquement une disposition bilatérale et symétrique, les plus évocatrices se situent sur les paumes à l'éminence thénar et sur les plantes à la partie médiane et interne de la voûte plantaire. Elles peuvent déborder sur les doigts et les faces latérales des pieds. La zone atteinte est volontiers érythémato-squameuse, parsemée de nombreuses pustules profondes stériles de 2 à 5 mm de diamètre, blanches ou jaunâtres, évoluant vers une teinte brune en s'asséchant (**fig. 6**).

L'affection évolue par crises inflammatoires sur un mode chronique. Entre les poussées, l'assèchement des pustules prend l'aspect d'une dermite kératosique ressemblant au psoriasis pustu-

liplantaire classique et le diagnostic peut être rendu difficile... jusqu'à une prochaine poussée. Des photos prises par le patient sur smartphone peuvent alors se révéler particulièrement utiles. La maladie évolue par poussées avec des éléments d'âge différents. Il existe souvent une sensation de brûlure plus qu'un prurit. Le handicap fonctionnel est très important. L'histologie retrouve des pustules multiloculaires spongi-formes.

L'acrodermatite continue de Hallopeau, ou psoriasis pustuleux acral, est une variante mono- ou pluridactylique de la forme précédente. Les pustules sont situées aux extrémités des doigts et/ou des orteils. La lésion initiale est une pustule péri- ou sous-unguéale tendant à se multiplier avec confluence des lésions. Après plusieurs poussées, la peau devient vernissée, atrophique. Les paumes et les plantes sont respectées. Une déformation unguéale et/ou une onycholyse sont fréquentes (**fig. 7**).



Fig. 7 : Acrodermatite continue d'Hallopeau.



Fig. 6 : Pustulose palmoplantaire.



Fig. 8 : Dermatophytie pustuleuse palmaire – Trichophytie du hérisson.

3. Diagnostics différentiels de la pustulose palmoplantaire

La pustulose palmoplantaire pose peu de problèmes diagnostiques lorsque le patient est vu en poussée. Une dermatose pustuleuse des paumes et/ou des plantes devra faire éliminer une dysidrose pustuleuse ou une gale impétiginisée. Le diagnostic d'acropustulose infantile idiopathique pourra également être évoqué chez l'enfant dans la première année de vie. Récemment, la tendresse des humains envers de jeunes hérissons, dont le pelage piquant regorge de dermatophytes, a fait découvrir un nouveau diagnostic différentiel de cette pustulose à type de dermatophyties pustuleuses des mains à trichophyton *erinacei* (fig. 8).

4. Des comorbidités différentes du psoriasis en plaques

D'autres associations morbides sont décrites au cours de la pustulose palmoplantaire : tabagisme, dysthyroïdies auto-immunes, dermites de contact au nickel ou sensibilisation aux métaux des amalgames dentaires, maladie cœliaque, troubles de l'homéostasie du calcium [11, 12]. Difficile de retenir un enseignement clair d'études de niveau de preuve aussi disparates. Une dysthyroïdie et des auto-anticorps associés aux

thyroïdites sont certainement à rechercher systématiquement.

La pustulose palmoplantaire serait associée à un rhumatisme psoriasique chez 20 à 25 % des patients (jusqu'à 65 % dans certaines études). Le SAPHO est rapporté chez 4 à 6 % des patients atteints, mais cette fréquence est probablement sous-estimée. Ce syndrome, lorsqu'il est complet, associe synovite, acné sévère, pustulose palmoplantaire, hyperostose et ostéite [13]. Il faut garder à l'esprit que les manifestations cutanées précèdent souvent les signes ostéo-articulaires, parfois de plusieurs années, voire décennies (40 à 75 % des cas). L'atteinte ostéoarticulaire, dont l'évolution et la sévérité sont indépendantes de l'atteinte cutanée, est habituellement insidieuse. Elle se manifeste par des douleurs d'horaires inflammatoires fluctuantes. La paroi thoracique antérieure est la plus fréquemment atteinte chez l'adulte (60-90 %), en particulier les articulations sterno-claviculaires et plus rarement manubrio-sternales.

5. Traitement de première ligne

Le traitement de la pustulose PP est complexe, difficile et repose sur un faible niveau de preuve. La littérature est ancienne, constituée de petites séries ouvertes et de rares essais rando-

misés avec un bon niveau de preuve. La méta-analyse de ces études est délicate en raison des "end points" choisis et d'une méthodologie variable [14-19].

Les traitements topiques dermocorticoïdes trouvent rapidement leurs limites. Les traitements systémiques le plus souvent efficaces sont la ciclosporine et les rétinoïdes de type acitrétine. L'efficacité de la ciclosporine est rapide. L'acitrétine est un traitement de première intention, à une posologie variant entre 10 et 35 mg/j, selon la tolérance. Plus simple d'utilisation, l'alitrétinoïne n'a malheureusement montré aucune efficacité dans une étude prospective randomisée [20]. L'expérience clinique plaide pour une efficacité du méthotrexate mais aucun essai ne le démontre. Enfin, la photothérapie est efficace et peut être associée à l'acitrétine. Les dernières recommandations du Groupe de recherche sur le Psoriasis de la Société française de dermatologie (GrPso) mettent en avant la ciclosporine, puis l'acitrétine et la photothérapie et, en dernière intention, le méthotrexate [21].

6. Biothérapies et traitement de seconde ligne

Si les biothérapies ont été largement étudiées dans le psoriasis en plaques, là encore, peu d'études de bon niveau de preuve ont été menées dans la pustulose palmoplantaire. Une revue systématique de la littérature sur l'efficacité des anti-TNF α et de l'ustékinumab (anticorps anti-IL12/IL23) a été publiée [22], rapportant un peu plus d'une centaine de patients issus de séries de cas ou très rarement d'essais contrôlés. Les auteurs concluent que les molécules apparaissant les plus efficaces après analyse combinée étaient l'infliximab (100 % d'efficacité rapportée), suivi de l'ustékinumab (58 % d'efficacité). L'étanercept et l'adalimumab apparaissaient décevants. Une étude rétrospective menée par l'équipe de Manuelle Viguier sur 92 patients atteints de pustulose palmoplantaire traités par biothérapie rap-

portait une rémission clinique chez 40 % des patients sous ustékinumab (n = 44), contre 18 à 26 % des patients traités par anti-TNF α [23].

Un essai prospectif de phase III portant sur 237 patients et évaluant contre placebo l'efficacité de l'anti-IL17 sécukinumab dans la pustulose palmoplantaire montrait des résultats mitigés mais positifs à la dose de 300 mg [24]. Une réponse PASI75 était atteinte par 26,6 % des patients à 4 mois, vs 14 % pour le placebo. Cette réponse est décevante et pourrait être lente puisque la poursuite du traitement montre un bénéfice PASI 75 chez 41 % des patients à 1 an. Un essai contrôlé randomisé ayant inclus 159 patients testant l'efficacité de l'anti IL23 guselkumab contre placebo a montré une diminution significative de la sévérité de la pustulose palmoplantaire chez les patients traités vs placebo [25].

Qui peut le plus ne peut pas toujours le moins ! Ainsi, la nouvelle biothérapie spésolimab inhibant la cytokine "neutrophilique" IL36, qui s'est révélée rapidement et nettement efficace dans le psoriasis pustuleux généralisé, est très décevante dans la pustulose palmoplantaire, pourtant moins sévère et plus localisée. Une étude de phase II vs placebo ayant inclus 40 patients n'a montré aucune différence, soulignant par la négative que ces deux états pustuleux ont probablement des voies cytokiniques d'inflammation distinctes [26]. Le rôle de la voie IL36 paraît ainsi moins évident dans la pustulose palmoplantaire que dans le psoriasis pustuleux généralisé et les mutations des gènes *IL36RN* beaucoup moins fréquemment retrouvées.

In fine, les systémiques conventionnels apparaissent plus souvent efficaces dans la pustulose palmoplantaire que les biothérapies. C'est également le cas d'une molécule que les dermatologues connaissent bien, l'aprémilast, qui s'est montrée efficace dans des cas cliniques rapportés, ainsi que dans une étude ouverte de phase II [27].

■ Psoriasis pustuleux généralisé

1. Nosologie du psoriasis pustuleux généralisé (PPG)

Le psoriasis est une maladie inflammatoire chronique relativement fréquente affectant 2 à 3 % de la population française. Le psoriasis en plaques (psoriasis vulgaire) représente 90 % des formes de psoriasis [28], les autres formes se subdivisant en psoriasis en gouttes, psoriasis inversé, psoriasis érythrodermique et sebopsoriasis. Le PPG est rare et ne représente que 0,6 % à 2,4 % de toutes les formes de psoriasis.

Il convient cependant de préciser que le spectre du psoriasis pustuleux n'est pas homogène mais regroupe différentes entités : le psoriasis pustuleux palmoplantaire, l'acrodermatite d'Hallopeau et le psoriasis pustuleux généralisé. Ces formes sont plus graves et souvent plus difficiles à traiter. Parmi elles, le psoriasis pustuleux généralisé peut mettre en jeu le pronostic vital du patient dans les formes les plus graves.

Les formes pustuleuses de psoriasis regroupent un spectre divers de pathologies ayant des spécificités cliniques, histologiques pour lesquelles nous disposons désormais de données physiopathologiques les distinguant du psoriasis en plaques. Au point que certains auteurs se demandent si le PPG ne devrait plus être inclus comme un sous-type de psoriasis, mais être traité comme une maladie à part entière [29]. Bien que de cause génétique et immunologique différente, il faut garder à l'esprit que psoriasis en plaques et PPG restent extrêmement associés épidémiologiquement, puisque près de la moitié des patients ayant un PPG présente également des plaques typiques [30].

Cette distinction repose notamment sur des particularités immunologiques et génétiques propres au PPG et une réponse au traitement différente de la forme en plaques. Différentes anoma-

lies cytokiniques sous-tendent PPG et psoriasis en plaques : l'axe anti IL23/IL27 étant prédominant dans la forme en plaques, tandis que la voie IL36 est prépondérante dans le PPG [30].

Si l'activation lymphocytaire est au centre du psoriasis en plaques, nous savons également qu'il existe une participation du polynucléaire neutrophile, bien connue histologiquement sous la forme de micro-abcès de Munro-Sabouraud. Et finalement, il est difficile de savoir si le PPG représente une variation extrême du psoriasis vulgaire vers l'activation neutrophilique ou si PPG et psoriasis en plaques sont deux entités distinctes, n'étant l'une pour l'autre qu'une comorbidité coïncidente. Certains auteurs proposent de considérer le PPG comme appartenant au groupe des pathologies auto inflammatoires de la kératinisation ou AIKD (*Auto Inflammatory Keratinization Diseases*), ces pathologies regroupant le PPG, le pityriasis rubra pilaire de type V et la kératose lichénoïde familiale [31].

Hormis les diagnostics différentiels, et notamment la PEAG, le diagnostic de PPG est relativement aisé pour le clinicien mais ses contours diagnostiques ont été précisés par un consensus européen de 2017 [32]. Ainsi, le PPG est le fait de pustules aseptiques ubiquitaires ne se limitant pas à une disposition acrale, mais pouvant s'associer, ou non, à des plaques de psoriasis (*tableau II*). Le diagnostic ne peut être formel que s'il y a eu au moins une rechute ou que la poussée dure depuis plus de 3 mois. Il faut également avoir exclu la pustulose exanthématique aiguë généralisée et une prise médicamenteuse imputable récente. Les critères diagnostiques japonais reposent sur quatre éléments : 1/exanthème parsemé de multiples pustules, 2/symptômes systémiques de type fièvre et asthénie, 3/pustules sous-cornéennes de type pustules spongiformes de Kogoj, 4/épisodes récurrents similaires [33].

Psoriasis pustuleux généralisé ● Pustules macroscopiques stériles distribuées de façon non acrale (excluant les pustules localisées sur des plaques de psoriasis) ● Sous-forme : avec ou sans inflammation systémique ● Sous-forme : avec ou sans psoriasis vulgaire ● Sous-forme : récidivant (>1 épisode) ou subintrait/chronique (> 3 mois)
Psoriasis pustuleux palmoplantaire ● Pustules stériles persistantes (> 3 mois) sur les paumes et/ou plantes ● Sous-forme : avec ou sans psoriasis vulgaire
Acrodermatite continue de Hallopeau ● Pustules stériles persistantes (> 3 mois) affectant l'appareil unguéal ● Sous-forme : avec ou sans psoriasis vulgaire

Tableau II : ERASPEN – Définitions consensuelles du psoriasis pustuleux.

2. Épidémiologie du PPG

Maladie rare, la prévalence du PPG est mal connue, estimée largement, selon les séries, entre 1,76 et 124 patients par millions d'habitants [30]. Une étude épidémiologique française a estimé sa prévalence à 1,76/million d'habitants [34]. Les dermatologues allemands ont, quant à eux, estimé sa prévalence en 2019 à un peu moins de 2 000 patients en Allemagne. La prévalence varie considérablement selon les pays et origines ethniques, les pays asiatiques étant davantage affectés, expliquant ainsi l'abondante littérature japonaise à ce sujet. L'étude suédoise la plus robuste et récente, à partir de bases de données de codage de l'assurance maladie en Suède, a calculé une prévalence de 91 patients pour 1 million [35].

Le PPG peut exister à tout âge, du jeune enfant à la personne âgée, mais l'âge médian d'apparition se situe autour de 50 ans [36]. Une prédominance féminine est notée (*sex ratio* : 1,3 à 1,6). La survenue d'un PPG à un âge précoce suggère le diagnostic d'une forme génétique liée à la mutation du récepteur à l'IL36.

3. Clinique du PPG

Initialement, le PPG fut décrit par le dermatologue Leopold von Zumbusch [37] comme une éruption érythémateuse généralisée, surmontée de nombreuses pustules et dont les poussées étaient accompagnées de fièvres et d'une altération de l'état général. Les poussées

étaient décrites comme brèves et laissant place à une desquamation post-pustuleuse en "collerettes". Le PPG se caractérise par l'apparition brutale de plaques érythémateuses diffuses non squameuses surmontées de centaines de pustules ayant tendance à la coalescence (**fig. 9**). La forme annulaire de ces plaques est nommée psoriasis pustuleux annulaire de Milian Katchura. Les pustules s'assèchent ensuite en de fines lésions rondes en collerettes squameuses puis des plaques desquamatives superficielles en fin de poussée. Il ne faut pas confondre un PPG avec un psoriasis en plaques surmonté de quelques pustules, entité appelée *psoriasis com pustulatione*, et qui est rattachée à la forme vulgaire (**fig. 10**).

En général, les poussées s'accompagnent d'une importante inflammation systémique associant fièvre, syndrome



Fig. 10 : Psoriasis com pustulatione.

inflammatoire biologique (polynucléose et élévation de la CRP), arthralgies et myalgies. La sévérité des symptômes systémiques varie d'une crise à l'autre et il faut garder à l'esprit qu'ils peuvent même être absents. Une perturbation hépatique de type cholestatique peut être associée. Il a été décrit après des analyses histologiques et des IRM qu'elle résulterait d'une atteinte inflammatoire hépatique à type de "cholangite neutrophilique" [38]. D'autres complications peuvent exister : oligoarthritis, uvéite, insuffisance rénale aiguë (fonctionnelle ou secondaire à une nécrose tubulaire aiguë), poumon neutrophilique, hypoalbuminémie profonde (secondaire à la fuite protéique tissulaire), œdèmes et insuffisance cardiaque par syndrome de fuite capillaire, dénutrition. "L'orage cytokinique" et le syndrome de fuite capillaire peuvent mener jusqu'à un choc cardiogénique ou au syndrome de détresse respiratoire aiguë [39]. La principale cause de décès au cours des PPG reste le choc septique et la décompen-



Fig. 9 : Psoriasis pustuleux généralisé.

sation de tares cardiovasculaires. Bien heureusement, la mortalité reste toute-fois rare avec un taux évalué à 0,2 décès pour 100 patients/année par les études les plus récentes [30].

4. Histoire naturelle du PPG

Le PPG est une maladie auto-inflammatoire cyclique évoluant par crises. Il existe plusieurs modes évolutifs de PPG, à type de crises entrecoupées de longues phases de rémission et d'autres formes plus chroniques et sévères avec des crises subintrantes se chevauchant. Ainsi, dans une étude sur 95 patients, était notée rétrospectivement sur 5 ans une seule poussée pustuleuse, isolée dans plus de la moitié des cas [40]. D'autres dermatologues experts interrogés constatent en moyenne de zéro à une crise par an chez leurs patients [41].

Une poussée de PPG dure environ 2 à 5 semaines mais peut persister, par poussées successives rapprochées, plus de 3 mois.

L'évolution classique par poussées/rémissions spontanées a permis d'identifier un certain nombre de facteurs déclenchant les poussées, comme le stress, la grossesse, l'hypocalcémie, les infections bactériennes, virales (dont les plus communs comme le rhinovirus), l'arrêt brutal d'un systémique prescrit pour le psoriasis ou, assez fréquemment, l'arrêt brutal d'une corticothérapie systémique prescrite pour une autre indication.

Le psoriasis pustuleux de la grossesse, également appelée impétigo herpétiforme de la grossesse, est une pathologie dont l'appartenance discutée au spectre du psoriasis pustuleux reste discutée. Il s'agit d'une pathologie rare, survenant principalement au troisième trimestre de la grossesse mais dont la survenue ou l'aggravation en post-partum sont décrites. Dans 80 % des cas, il affecte des primipares sans antécédent de psoriasis. Ses facteurs favorisants sont le stress, l'hypocalcémie et les infections bac-

tériennes. Sa sémiologie est identique à celle du PPG. Le pronostic maternel est rarement engagé mais le pronostic fœtal est assombri par le risque de mort fœtale (20 %), une prématurité par insuffisance placentaire, des anomalies fœtales (hydrocéphalie, hypotrophie)... D'où la nécessité de contrôler au plus vite cet état inflammatoire chez une parturiente et justifier l'utilisation possible et inhabituelle dans nos pratiques de la corticothérapie générale dans ce cas très particulier. Le traitement peut aussi faire appel à la ciclosporine. La détection et la correction d'une hypocalcémie souvent associée sont indispensables. La récurrence est malheureusement quasi constante au cours des grossesses futures et parfois sous une forme plus sévère [42]. Ce pronostic doit être expliqué à la patiente ayant un autre projet de grossesse. Dans ce cas, un traitement par ciclosporine ou anti-TNF certolizumab pegol pourra être proposé pour contrôler au mieux le risque de poussées durant la grossesse.

5. Physiopathologie et intérêt de la voie IL36 dans le PPG

Le rôle de la voie IL36 dans le PPG a été identifié grâce aux recherches génétiques menées sur une forme génétique très particulière de PPG, survenant précocement et de façon sévère au sein de familles tunisiennes. Une perte de fonction mutationnelle de l'antagoniste du récepteur à l'IL36 (IL36Ra) a été découverte chez ces familles. Cette nouvelle maladie auto-inflammatoire a été baptisée DITRA (*Deficiency of the interleukin-36-receptor antagonist*) [43]. À la suite de cette découverte, le rôle central dans le PPG de cette cytokine a été mis à jour. Depuis, plus de 25 variants pathogéniques à l'état homozygote ou hétérozygote, et dans différentes parties du monde, ont été découverts [44].

L'IL36 est une cytokine appartenant à la famille des cytokines IL1. Elle possède des récepteurs sur grande variété de cellules, parmi lesquelles les kératinocytes, les cellules épithéliales et les cellules régulatrices de l'immunité. À la surface

des kératinocytes, le récepteur à l'IL36 est activé par trois cytokines : IL36 α , IL36 β et IL36 γ . La régulation de son activation est gouvernée par l'IL36RA (*IL36 receptor antagonist*) qui va entrer en concurrence avec les autres cytokines pour bloquer l'activation du récepteur. Une fois activé, le récepteur à l'IL36 entraîne les voies des MAP-kinases et des protéines NF-K β , propageant une réponse inflammatoire de l'épithélium avec relargage par les kératinocytes, les macrophages et les cellules détritiques de médiateurs pro-inflammatoires et favorisant le chimiotactisme, tel que CXCL8, TNF α , IL1 et IL23. L'attraction des polynucléaires neutrophiles dans l'épiderme est telle que se forment des "lacs de pus" donnant cet aspect pustuleux caractéristique.

Le récepteur à l'antagoniste de l'IL36 (IL36RN) inhibe le signal pro-inflammatoire dépendant du récepteur à l'IL36 (IL36R). Ce dernier est exprimé dans les tissus barrières comme la peau, et dépend de l'activation cytokinique des isoformes de l'IL36 (IL36 α , IL36 β et IL36 γ). Cette activation du signal IL36 est modulée par l'IL36RN bloquant la cascade pro-inflammatoire et expliquant que les mutations/perdes de fonction de ce dernier aboutissent à une activation incontrôlée de la voie IL36. L'IL36 promeut la polarisation des lymphocytes Th-17 et aboutit à la production d'IL17, ces cytokines étant donc partie liées par synergie en boucle, expliquant l'efficacité des biothérapies de l'axe IL17/IL23 dans le PPG.

En réalité, le PPG repose sur des bases génétiques complexes. Les fondements génétiques se sont révélés *in fine* plus touffus qu'imaginés initialement. Ainsi, seuls 25 % des PPG sont associés à des mutations connues d'IL36RN, plus souvent au sein des PPG sans psoriasis en plaques associé. Et des traitements ciblant l'IL36 se révèlent tout aussi efficaces que les patients soient porteurs, ou non, de la mutation génétique. En réalité, bien d'autres mutations ont également été associées au PPG, telles les mutations

de *CARD14*, *MPO*, *AP1S3* ou *SERPINA3*. Ces gènes ayant des connexions avec la voie de signalisation de l'IL36, environ 50 % des patients atteints de PPG sont porteurs d'une variation dans les gènes connus associés à la maladie. Et d'autres mutations restent à découvrir.

6. Difficultés thérapeutiques

Il existe très peu d'essais robustes concernant le traitement du PPG. Avant 2022, aucun traitement n'avait d'autorisation spécifique en Europe et aux États-Unis dans le PPG. Finalement, le seul essai robuste vs placebo ayant formellement prouvé l'efficacité d'une biothérapie dans le PPG en crise pustuleuse (*pustulosis flare*) a concerné le spésolimab, un inhibiteur de l'IL36 qui vient d'obtenir son AMM aux États-Unis et en Europe et sera prochainement commercialisé.

Les recommandations françaises, qui datent de 2018 et n'ont donc pas inclus le spésolimab, mettaient en avant, en première intention de systémique, la ciclosporine et l'acitrétine, puis le méthotrexate.

La première difficulté est que le traitement du PPG repose sur un double objectif : d'une part, contrôler la phase aiguë dangereuse et minimiser son impact dramatique et, d'autre part, prévenir par un traitement de plus long terme la survenue d'une nouvelle crise. Il est possible que des molécules trouvent davantage leur place dans le traitement des poussées et d'autres dans la prévention de celles-ci. C'est notamment le cas de la ciclosporine. Le spésolimab est ainsi très efficace dans le traitement de la crise mais son action préventive est encore en cours d'analyse.

L'autre difficulté est qu'une grande partie des essais interrogeant l'efficacité des traitements du PPG a concerné la population japonaise, pays de forte prévalence, et qu'il peut être difficile d'extrapoler ces résultats à une population occidentale, sachant la diversité ethnique des sous-séquences génétiques de la maladie.

Parmi les traitements systémiques non biologiques, trois sont plus fréquemment utilisés. La ciclosporine est un traitement de première intention du fait de sa rapidité d'efficacité [45, 46]. L'acitrétine, par sa capacité à inhiber le chimiotactisme des polynucléaires neutrophiles, est également un traitement de première intention, à une posologie comprise entre 0,5 et 1 mg/kg/j, c'est-à-dire une dose élevée qui peut limiter sa tolérance. Enfin, le méthotrexate est une option thérapeutique dans la plupart des consensus d'experts [45, 46] mais il présente l'inconvénient d'avoir un délai d'action plus long que les autres traitements, notamment la ciclosporine.

En dehors du spésolimab, l'efficacité des biothérapies anti-TNF, anti-IL12/23, anti-IL17 et anti-IL23 dans le PPG ne repose que sur des cas rapportés, de petites études ouvertes à faible effectif et un consensus d'experts [47-54]. L'efficacité dans le PPG des biothérapies du psoriasis en plaques peut être expliquée par la cascade inflammatoire cytokinique de l'IL36 conduisant à la surexpression des cytokines clés bien connus que sont l'IL17, l'IL23 et le TNF. Suivant les recommandations françaises, l'infliximab est le premier choix de biothérapie, du fait de sa rapidité d'action, avant l'ustékinumab et les anti-IL17 [21]. Les recommandations américaines et japonaises placent également l'infliximab en premier choix de biothérapie [45, 46].

7. Rôle de l'anti-interleukine 36 dans le psoriasis pustuleux généralisé

Les études génomiques ayant mis l'accent sur le rôle clé de la cytokine dans la physiopathologie du PPG ont conduit à développer la première biothérapie ciblant l'IL36, le spésolimab [55]. Le spésolimab est un anticorps monoclonal antagoniste humanisé de type immunoglobuline G1 (IgG1) qui bloque la voie de signalisation humaine IL36R. La liaison du spésolimab à l'IL36R empêche l'activation de l'IL36R par les ligands apparentés (IL36 α , β et γ) ainsi que l'acti-

vation en aval des voies de signalisation pro-inflammatoires. Une première étude de preuves d'une seule dose chez sept patients avait déjà établi une efficacité certaine de la molécule [56].

L'étude de phase II, prospective, randomisée et multicentrique (douze pays participants) avait pour objectif d'analyser l'efficacité et la tolérance de l'anticorps monoclonal humanisé anti-IL36 spésolimab dans le PPG chez des patients en poussée pustuleuse (EFFISAYIL 1) [57]. 53 patients ont été inclus (35 groupes traités et 18 groupes placebo). Cette étude était menée vs placebo schéma 2:1 avec une perfusion de spésolimab 900 mg IV à J0 répétée à J8 dans le groupe placebo ou en fonction de la réponse à J8 (*rescue*) dans le groupe traité. Les patients étaient suivis jusqu'à S12 et les critères d'efficacité étaient l'obtention d'un score GPPGA à 0 (0 : pas de pustule ; 4 : pustulose sévère) à une semaine de traitement. Le critère secondaire était une peau blanchie à quasi blanchie à S1. On voit d'emblée le caractère ambitieux de ces critères qui souhaitent démontrer une efficacité nette et rapide sur la pustulose. Les patients inclus étaient sévères puisque 85 % d'entre eux présentaient un score de pustulation GPPGA à 3 ou 4. Dès la première semaine, le traitement se révélait efficace avec un score GPPGA à 0 chez 54 % des patients traités vs 6 % sous placebo. Un tiers des patients ayant reçu une perfusion à J0 nécessitait une seconde perfusion à J8. Le bras traité par spésolimab rencontrait toutefois plus d'effets secondaires (puisque à 12 semaines un effet secondaire sérieux était observé chez 12 % des patients), majoritairement d'ordre infectieux (infection urinaire, grippe, folliculite, otite externe, infections des voies aériennes supérieures). De façon notable, deux patients présentaient une toxidermie compatible avec les critères de syndrome d'hypersensibilité (DRESS syndrome).

Cette étude d'envergure montre donc l'efficacité du spésolimab dans le PPG en poussée. Elle est maintenant

étendue jusqu'à 5 ans avec une formulation sous-cutanée du spésolimab. Une seconde étude de phase II (EFFISAYIL 2) [58] est en cours, cherchant à démontrer sur le plus long terme la capacité de l'anti-IL36 à prévenir les poussées pustuleuses et à déterminer le dosage adéquat pour ce faire. Elle s'intéresse donc à la prévention et non au traitement d'une crise. Cette étude randomisée comporte quatre bras (trois bras d'étude de dose et un bras placebo) et sera menée jusqu'à S 48. Les patients inclus doivent avoir présenté au moins deux poussées de PPG dans l'année passée, dont au moins une avec symptôme systémique. Le critère d'efficacité sera la survenue, ou non, d'une poussée pustuleuse.

Le spésolimab est d'ores et déjà approuvé aux États-Unis et en Europe. Il est indiqué chez les adultes dans le traitement des poussées de psoriasis pustuleux généralisé en monothérapie. La dose recommandée est de 900 mg en dose unique administrée en perfusion intraveineuse. Si les symptômes de la poussée persistent, une dose supplémentaire de 900 mg peut être administrée 1 semaine après la première dose.

BIBLIOGRAPHIE

1. SIDOROFF A, DUNANT A, VIBOUD C *et al.* Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*, 2007;157:989-996.
2. STADLER PC, OSCHMANN A, KERL-FRENCH K *et al.* Acute generalized exanthematous pustulosis: clinical characteristics, pathogenesis and management. *Dermatology*, 2023;239:328-333.
3. WALLACH D, VIGNON-PENNAMEN MD. From acute febrile neutrophilic dermatosis to neutrophilic disease: Forty years of clinical research. *J Am Acad Dermatol*, 2006;55:1066-1071.
4. WATTS PJ, KHACHEMOUNE A. Subcorneal pustular dermatosis: a review of 30 years of progress. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:653-671.
5. DELALEU J, LEPELLETIER C, CALUGAREANU A *et al.* Neutrophilic dermatoses. *Rev Med Interne*, 2022;43:727-738.
6. SCHISSLER C, VELTER C, LIPSKER D. Microbial pustulosis of the folds: Where have we gone 25 years after its original description? *Ann Dermatol Venereol*, 2017;144:169-175.
7. NAKAMURA K, TSUNEMI Y, KANEKO F *et al.* Mucocutaneous manifestations of Behçet's disease. *Front Med (Lausanne)*, 2021;7:613432.
8. KHADIR K, MOUSSAID L, OUAZZANI TL *et al.* Fahr syndrome associated to hypoparathyroidism, revealed by dermatologic manifestation. *Ann Dermatol Venereol*, 2014;131:979-983.
9. BRUNASSO AMG, MASSONE C. Psoriasis and palmoplantar pustulosis: an endless debate? *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:e335-e337.
10. BISSONETTE R, SUAREZ-FARIÑAS M, LI X *et al.* Based on molecular profiling of gene expression [...] palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis are highly related disease. *PLoS One*, 2016;11:e0155215.
11. GIMENEZ-GARCIA R, SANCHEZ-RAMON S, CUELLAR-OLMEDO LA. Palmoplantar pustulosis a clinicoepidemiologic study: the relation ship between tobacco use and thyroid function. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2003;17:276-279.
12. OLAZAGASTI JM, E MA J, WETTER DA. Clinical features, etiologic factors, associated disorders and treatment of palmoplantar pustulosis. The mayo Clinic experience 1996-2013. *Mayo Clin Proc*, 2017;92:1351-1358.
13. CIANCI F, ZOLI A, GREMESE E *et al.* Clinical heterogeneity of SAPHO syndrome: challenging diagnose and treatment. *Clin Rheumatol*, 2017;36:2151-2158.
14. CHALMERS R *et al.* Interventions for palmoplantar pustulosis. *Cochrane Library*, 2009.
15. SEVRAIN M, RICHARD MA, BARNETCHE T *et al.* Treatment for palmoplantar pustular psoriasis: systematic literature review, evidence base recommendations and expert opinion. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014;5:13-16.
16. MARSLAND AM, CHALMERS RJG, HOLLIS S *et al.* Interventions for chronic palmoplantar pustulosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006;CD00143.
17. RAPOSO I, TORRES T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. *Am J Clin Dermatol*, 2016;17:349-358.
18. ADISEN E, GÜRER MA. Therapeutic options for palmoplantar pustulosis. *Clin Exp Dermatol*, 2009;35:219-222.
19. SBIDIAN E, MAZA A, MONTAUDIÉ H *et al.* Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011;25:28-33.
20. REICH K, GRAFF O, MEHTA N. Oral alitretinoin treatment in patients with palmoplantar pustulosis inadequately responding to standard topical treatment: a randomized phase II study. *Br J Dermatol*, 2016;174:1277-1281.
21. AMATORE F, VILLANI AP, TAUBER M *et al.* French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:464-483.
22. SANCHEZ IM, SORENSON E, LEVIN E *et al.* The efficacy of biologic therapy for the management of palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: a systematic review. *Dermatol Ther*, 2017;7:425-446.
23. HUSSON B, BARBE C, HEGAZY S *et al.* Efficacy and safety of TNF blockers and of ustekinumab in palmoplantar pustulosis and in acrodermatitis continua of Hallopeau. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2020;34:2330-2338.
24. MROWIETZ U, BACHELEZ H, BURDEN AD *et al.* Efficacy and safety of secukinumab in moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis over 148 weeks: Extension of the 2PRECISE study. *J Am Acad Dermatol*, 2021;84:552-554.
25. TERUI D, KOBAYASHI S, OKUBO Y *et al.* Efficacy and safety of Guselkumab in Japanese patients with palmoplantar pustulosis: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*, 2019;155: 1153-1161.
26. MROWIETZ U, BURDEN AD, PINTER A *et al.* Spesolimab, an anti-interleukin-36 receptor antibody, in patients with palmoplantar pustulosis: results of a phase IIA, multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Dermatol Ther*, 2021;11:571-585.
27. WILSMANN-THEIS D, KROMER C, GERDES S *et al.* A multicentre open-label study of apremilast in palmoplantar pustulosis (APLANTUS). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2021;35:2045-2050.
28. LANGLEY RG, KRUEGER GG, GRIFFITHS CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*, 2005;64:ii18-23.
29. BACHELEZ H, BARKER J, BURDEN AD *et al.* Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Expert Rev Clin Immunol*, 2022.
30. PRINZ JC, ENG CHOON SE, GRIFFITHS CEM *et al.* Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2023; 37:256-273.
31. GOODERHAM Mj, VAN VOORHEES AS, LEBWOHL MG. An update on general-

- ized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*, 2019;15:907-919.
32. NAVARINI AA, BURDEN AD, CAPON F *et al*. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2017;31:1792-1799.
33. FUJITA H, GOODERHAM M, ROMITI R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2022;23:31-38.
34. AUGÉY F, RENAUDIER P, NICOLAS JF. Generalized pustular psoriasis (Zumbusch): a french epidemiological survey. *Eur J Dermatol*, 2006;16:669-673.
35. LOFVENDAHL S, NORLIN JM, SCHMITT-EGENOLF M. Prevalence and incidence of generalized pustular psoriasis in Sweden: a population-based register study. *Br J Dermatol*, 2022;186:970-976.
36. RIVERA-DIAZ R, DAUDEN E, CARRACOSA JM *et al*. Generalized pustular psoriasis: a review on clinical characteristics, diagnosis, and treatment. *Dermatol Ther*, 2023;13:673-688.
37. VON ZUMBUSCH L. Psoriasis und pustuloses Exanthem. *Arch Dermatol Syphilol*, 1910;99:335-346.
38. VIGUIER M, ALLEZ M, ZAGDANSKI AM *et al*. High frequency of cholestasis in generalized pustular psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*, 2004;40:452-458.
39. BACHELEZ H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol*, 2018;178:614-618.
40. CHOON SE, NAVARINI AA, PINTER A. Clinical course and characteristics of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*, 2022;23:21-29.
41. STROBER B, LEMAN J, MOCKENHAUPT M *et al*. Unmet educational needs and clinical practice gaps in the management of generalized pustular psoriasis: global perspectives from the front line. *Dermatol Ther*, 2022;12:381-393.
42. NAMAZI M, DADKHAHFAR S. Impetigo herpetiformis: review of pathogenesis, complication, and treatment. *Dermatol Res Pract*, 2018;5801280.
43. MARRAKCHI S, GUIGUE P, RENSHAW BR *et al*. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med*, 2011;365:620-628.
44. WANG TS, CHIU HY, HONG JB *et al*. Correlation of IL36RN mutation with different clinical features of pustular psoriasis in Chinese patients. *Arch Dermatol Res*, 2016;308:55-63.
45. FUJITA H, TERUI T, HAYAMA K *et al*. Japanese dermatological association guidelines development committee for the guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis. Japanese guidelines for the management and treatment of generalized pustular psoriasis: The new pathogenesis and treatment of GPP. *J Dermatol*, 2018;45:1235-1270.
46. ROBINSON A, VAN VOORHEES AS, HSU S *et al*. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*, 2012;67:279-288.
47. VIGUIER M, AUBIN F, DELAPORTE E *et al*. Efficacy and Safety of Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Acute Generalized Pustular Psoriasis. *Arch Dermatol*, 2012;148:1423-1425.
48. YAMASAKI K, NAKAGAWA H, KUBO Y *et al*. Efficacy and safety of brodalumab in patients with generalized pustular psoriasis and psoriatic erythroderma: results from a 52-week, open-label study. *Br J Dermatol*, 2017;176:741-751.
49. MAFUKU S, HONMA M, OKUBO Y *et al*. Efficacy and safety of secukinumab in patients with generalized pustular psoriasis: A 52-week analysis from phase III open-label multicenter Japanese study. *J Dermatol*, 2016;43:1011-1017.
50. SAEKI H, NAKAGAWA H, NAKAJO K *et al*. Efficacy and safety of ixekizumab treatment for Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis, erythrodermic psoriasis and generalized pustular psoriasis: results from a 52-week, open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Dermatol*, 2017;44:355-362.
51. OKUBO Y, MABUCHI T, IWATSUKI K *et al*. Long-term efficacy and safety of ixekizumab in Japanese patients with erythrodermic or generalized pustular psoriasis: subgroup analyses of an open-label, phase 3 study (UNCOVER-J). *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2019;33:325-332.
52. SANO S, KUBO H, MORISHIMA H *et al*. Guselkumab, a human interleukin-23 monoclonal antibody in Japanese patients with generalized pustular psoriasis and erythrodermic psoriasis: efficacy and safety analyses of a 52-week, phase 3, multicenter, open-label study. *J Dermatol*, 2018;45:529-539.
53. HOEGLER KM, JOHN AM, HANDLER MZ *et al*. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2018;32:1645-1651.
54. TAKEICHI T, AKIYAMA M. generalized pustular psoriasis: clinical management and update on autoinflammatory aspects. *Am J Clin Dermatol*, 2020;21:227-236.
55. NEUHAUSER R, EYERICH K, BOEHNER A. Generalized pustular psoriasis-Dawn of a new era in targeted immunotherapy. *Exp Dermatol*, 2020;29:1088-1096.
56. BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S *et al*. Inhibition of the interleukin-36 pathway for the treatment of generalized pustular psoriasis. *NEJM*, 2019;380:981-983.
57. BACHELEZ H, CHOON SE, MARRAKCHI S *et al*. Trial of spesolimab for generalized pustular psoriasis. *NEJM*, 2021;385:2431-2440.
58. MORITA A, CHOON SE, BACHELEZ H *et al*. Design of Effisayil 2: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of spesolimab in preventing flares in patients with generalized pustular psoriasis. *Dermatol Ther*, 2023;13:347-359.



Reso vous invite, en partenariat avec
Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie,
à la retransmission de la **7^e édition** de **SpeedOuest**

Jeudi 14 septembre 2023
de 20 h 30 à 21 h 45

Programme scientifique

- Prurigo : une prise en charge transformée...
Pr Laurent Misery, Brest
- Qu'est-ce qu'un médicament dangereux ?
Pr Alain Dupuy, Rennes
- JAK et PRAC : notre expérience RESO
Dr Ziad Reguiaï, Bezannes
- Dermatoses inflammatoires et auto-immunes induites par l'immunothérapie
Dr Caroline Jacobzone, Lorient
- Biothérapies et DA : 5 ans après où en est-on ?
Dr Hélène Aubert, Nantes
- Verneuil : aussi chez l'enfant ?
Dr Emmanuel Mahé, Argenteuil
- Questions/réponses

Pendant toute la durée de la retransmission,
vous pourrez poser **EN DIRECT** des questions aux experts.
<https://speedouest2.realites-dermatologiques.com>

Diffusion réservée au corps médical. Inscription obligatoire.





QUAND LE PPG FAIT IRRUPTION

Le psoriasis pustuleux généralisé (PPG) est une dermatose neutrophilique rare et invalidante. Elle se caractérise par des épisodes d'éruptions généralisées de pustules stériles, macroscopiquement visibles, qui peuvent survenir avec ou sans inflammation systémique.⁽¹⁻³⁾

Le PPG est une maladie phénotypiquement, histopathologiquement et génétiquement distincte du psoriasis en plaques.^(1,3,4) Il s'agit d'une maladie hétérogène, qui peut être récidivante avec des poussées récurrentes, ou persistante avec des poussées intermittentes.⁽¹⁾ La progression des poussées du PPG est imprévisible, ce qui rend la détermination de l'évolution de la maladie difficile.^(3,5,6)



Visitez le site [Dermacity.fr](https://dermatocity.fr) en flashant ce code pour en savoir plus sur le PPG.

1. Navarini AA, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(11):1792-1799. 2. Kharawala S, et al. The clinical, humanistic, and economic burden of generalized pustular psoriasis: a structured review. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(3):239-252. 3. Gooderham MJ, et al. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(9):907-919. 4. Benjegerdes KE, et al. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016;6:131-144. 5. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(3):adv00034. 6. Bachelez H. Pustular psoriasis and related pustular skin diseases. *Br J Dermatol*. 2018;178(3):614-618.



**Boehringer
Ingelheim**