

À PROPOS DE L'AUTEUR

Fiona Lovegrove, M.D., PhD

D^{re} Fiona Lovegrove est une dermatologue établie à London, Ontario où elle dirige un cabinet indépendant de dermatologie générale. Elle s'intéresse particulièrement à la dermatologie médicale et immunologique. Fiona est diplômée du programme combiné MD/PhD de l'Université de Toronto, où elle a obtenu son doctorat en recherche sur les maladies infectieuses en 2008 et son MD en 2010. Elle est restée à l'Université de Toronto pour sa résidence en dermatologie, qu'elle a terminée en juin 2016. Dans ses temps libres, elle aime faire du vélo sur les sentiers riverains, siroter de la bière artisanale locale et créer ou consommer de la nourriture excitante.



PSORIASIS PUSTULEUX PALMOPLANTAIRE : MISE À JOUR SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE ET REVUE DES OPTIONS DE TRAITEMENT

Introduction

Le psoriasis pustuleux palmoplantaire (PPPP) est une variante localisée du psoriasis pustuleux qui ne répond pas de manière prévisible aux traitements conventionnels du psoriasis et qui est notoirement difficile à gérer, même si elle partage de nombreuses caractéristiques cliniques et histopathologiques avec le psoriasis en plaques. Cette revue explorera brièvement les caractéristiques cliniques et physiopathologiques du PPPP et examinera les données probantes qui sous-tendent le traitement de cette affection à l'aide de thérapies systémiques et avancées.

Considérations cliniques

Le psoriasis pustuleux palmoplantaire présente trois variantes cliniques distinctes : se présentant isolément sous forme de pustulose palmoplantaire (PPP), co-existante sous forme de pustulose palmoplantaire avec psoriasis en plaques (PPPP) ou co-existante sous forme d'une réaction « paradoxale » à l'inhibiteur du TNF- α (TNFi) ou d'autres produits biologiques utilisés pour traiter le psoriasis.

De nombreux dermatologues considèrent le PPP comme une entité distincte du psoriasis pustuleux,

suggérant que le PPP coexiste rarement avec le psoriasis en plaques et, par conséquent, le PPP et le PPPP doivent être considérés comme des affections séparées.¹ Toutefois, des études comparant l'analyse du transcriptome d'une peau lésionnelle chez des patients atteints de PPP et de PPPP ont montré une expression génique similaire dans les deux groupes, ce qui suggère qu'il ne s'agit peut-être pas d'affections distinctes. Fait intéressant, la même étude a trouvé que les profils transcriptionnels de PPP et de PPPP étaient distincts de ceux du psoriasis en plaques.² Comme il y a un débat en cours dans ce domaine, cette revue établira une distinction entre les données probantes ayant trait au PPP et au PPPP lorsque des études les délimitent clairement.

Sur le plan clinique, le psoriasis pustuleux se présente comme une éruption de pustules stériles superficielles, habituellement sur une base érythémateuse (**Figure 1**). Sur les paumes et la plante des pieds, les pustules peuvent se résorber avec des squames hyperkératosiques ou exfoliatives. Le PPP est présent principalement chez les femmes, est souvent pire pendant les mois d'été et est associé au tabagisme.³⁻⁶ Les patients atteints de PPP/PPPP éprouvent souvent un inconfort considérable et



Figure 1: Psoriasis pustuleux palmoplantaire sur les aspects plantaires des pieds.

l'affection peut entraîner une morbidité importante en perturbant les activités de la vie quotidienne, notamment le travail et l'exercice physique.

Une mesure de l'index d'étendue et de sévérité du psoriasis (PASI) modifié a été élaborée pour le PPP/PPPP (PP-PASI), lequel tient compte de l'atteinte de la surface palmoplantaire ainsi que de l'érythème, des squames (desquamation) et des pustules/vésicules. Toutefois, l'outil PP-PASI est difficile à utiliser dans la pratique clinique courante et n'est généralement utilisé que pour la recherche clinique. Par conséquent, la classification de la gravité de la maladie ou le suivi des résultats du traitement n'ont pas été normalisés, rendant difficile d'établir des attentes en matière de résultats du traitement en clinique.

Histopathologie

Le PPP/PPPP est habituellement un diagnostic clinique et ne fait pas l'objet d'une biopsie systématique, car une biopsie sur les paumes ou la plante des pieds peut se révéler inconfortable pour le patient. En cas de biopsie, le psoriasis pustuleux présente des caractéristiques histopathologiques semblables à celles observées avec le psoriasis en plaques, lesquelles comprennent l'hyperkératose,

l'acanthose, la parakératose, des infiltrats dermiques mononucléaires et neutrophiles, ainsi que des collections de neutrophiles intraépidermiques (micro-abcès de Munro).⁷

Physiopathologie

La physiopathologie du PPPP n'est pas bien comprise. Toutefois, l'acrosvringium de la glande sudoripare eccrine (la partie la plus intraépidermique, constituée du canal spiral terminal) est considéré comme la principale source d'inflammation et de formation de pustules.^{8,9} Le processus inflammatoire dans le PPPP est amorcé par le système immunitaire inné au niveau de l'acrosvringium. On trouve le peptide antimicrobien cathélicidine (LL-37) dans l'acrosvringium chez les patients atteints du PPPP, dans les vésicules de stade précoce, avant la formation de pustules.¹⁰ Les cellules de Langerhans, lesquelles sont de macrophages résidant dans la peau qui servent de cellules présentatrices d'antigènes, augmentent autour de ou dans l'acrosvringium de la peau lésionnelle et non lésionnelle des patients atteints de PPPP.¹¹ Ces résultats suggèrent que les patients atteints de PPPP sont prédisposés au processus inflammatoire induit par les antigènes.

Une récente analyse transcriptionnelle d'une peau lésionnelle provenant d'un psoriasis pustuleux généralisé (GPP) et d'un PPP/PPPP a montré que les deux affections présentaient un dysfonctionnement similaire de voies inflammatoires induites par IL-36, Th17, les neutrophiles et les kératinocytes comparativement à des volontaires sains.¹² Le rôle de la voie IL-36 dans le PPP/PPPP est moins bien compris que dans le GPP. Des mutations dans le gène codant pour l'antagoniste du récepteur IL-36 (IL-36Ra), sont associées au GPP. Toutefois, ces variantes pathogéniques surviennent à un taux bien inférieur chez les patients atteints de PPP/PPPP que chez ceux atteints du GPP.¹³

La famille des cytokines pro-inflammatoires IL-17 contribue probablement aussi au processus inflammatoire du PPPP. L'expression de la cytokine pro-inflammatoire IL-17A est observée dans la peau lésionnelle des patients atteints de PPP/PPPP,⁹ alors que les IL-12 et IL-23 n'étaient pas exprimées de manière aussi évidente. Il a été démontré que le tabagisme augmentait les taux d'IL-17^{9,14} et altérait la voie anti-inflammatoire nicotinique;¹⁵ l'arrêt du tabagisme peut mener à une amélioration du PPP/PPPP.¹⁶

Enfin, le psoriasis pustuleux peut survenir sous forme d'une « réaction paradoxale » à un traitement par TNFi, habituellement lorsque celui-ci est utilisé dans

le traitement d'autres maladies inflammatoires à médiation immunitaire (MIMI).¹⁷ Le PPP paradoxal résultera probablement d'une réponse immunitaire innée hyperactive induite par un interféron de type I.¹⁸

Options traitement

Bien que les traitements topiques soient considérés comme une utilisation de première ligne dans la gestion du PPP/PPPP¹⁹, ils ne mènent que rarement à une rémission ou à un contrôle à long terme.

Agents systémiques courants

L'acitrétine a été largement considérée comme un traitement systémique de première intention pour le traitement du PPP/PPPP.^{19,20} Toutefois, son utilisation est limitée par sa tératogénicité et est donc contre-indiquée chez les femmes en âge de procréer. Il est intéressant de noter qu'un rétinoïde oral, l'alitrétinoïne, n'a montré aucun bienfait par rapport au placebo dans un traitement de patients adultes atteints de PPP/PPPP lors d'une étude multicentrique de phase II, randomisée et en double insu.²¹ La cyclosporine est habituellement considérée comme un traitement systémique de seconde intention (comme le sont les médicaments biologiques couverts ci-dessous). Toutefois, la cyclosporine est habituellement utilisée comme un médicament de « secours » à court terme et ne représente pas un traitement pratique pour la nature continue et chronique d'une affection telle que le PPP/PPPP.

Agents biologiques

Les agents biologiques, qui sont toujours très efficaces dans le traitement du psoriasis en plaques, présentent des résultats de traitement moins constants avec le PPP/PPPP.²²⁻²⁴

Le TNFi a démontré une efficacité dans le traitement du PPP/PPPP dans plusieurs rapports de cas.^{22,25} Une étude en ouvert faisant appel à l'adalimumab à une dose sous-cutanée de 40 mg toutes les deux semaines a montré une amélioration d'au moins un point chez six patients sur 11 (54,5 %) lors d'une évaluation globale du médecin (PGA) après 12 semaines de traitement.²⁶ Le traitement par étanercept de dix sujets a montré une baisse statistiquement significative du PP-PASI médian à la semaine 24 comparativement à un placebo. Toutefois, certains patients ont présenté une aggravation générale de la maladie malgré le traitement par étanercept.²⁷

Malgré des données probantes à l'effet que l'IL-12 et l'IL-23 peuvent jouer un rôle moins important que l'IL-17 dans la physiopathologie du PPP/PPPP,

certaines données soutiennent un traitement par les inhibiteurs IL-12/-23. Une série de cas a démontré le succès du traitement du PPP/PPPP par ustékinumab,²⁸ mais un essai randomisé contrôlé contre placebo n'a montré aucune différence statistiquement significative dans la réponse PPPASI-50 (réduction de 50 % du score PP-PASI) entre les patients atteints de PPP/PPPP traités par ustékinumab par rapport à un placebo.⁹ Dans une étude japonaise sur des patients atteints de PPP modéré à grave, les patients traités par guselkumab ont présenté une réponse PPPASI-50 sensiblement supérieure à la semaine 16 par rapport au placebo.²⁹ Deux rapports de cas décrivent l'utilisation réussie du risankizumab dans le PPP³⁰ et le PPP « paradoxal » développés à la suite d'un traitement par adalimumab.³¹

Comme la voie de l'IL-17 semble contribuer à l'apparition du PPP/PPPP, les inhibiteurs de l'IL-17 représentent un traitement évident à envisager. L'essai 2PRECISE était une étude multicentrique de phase IIIb, randomisée, en double insu, contrôlée par placebo, en groupes parallèles qui a évalué un traitement par sécukinumab pour le PPP/PPPP. Bien que le critère d'évaluation principale de la réponse PPPASI-75 n'ait pas été satisfait à la semaine 16, 26,6 % des sujets traités par sécukinumab à une dose sous-cutanée de 300 mg ont atteint une réponse PPPASI-75 contre 14,4 % de groupe sous placebo (P = 0,0411).³² Lors d'un suivi à long terme, le pourcentage de patients ayant atteint une réponse PPPASI-75 à la semaine 52 avait augmenté à 41,8 %. Des taux supérieurs de l'indice dermatologique de qualité de vie (DLQI) de 0 et 1 ont été atteints par les patients du groupe de traitement. Une petite série de cas a montré que le brodalumab n'était pas efficace chez quatre patients atteints de PPP/PPPP.³³ Les données sur le traitement par ixékizumab ou bimékizumab pour le PPP/PPPP ne sont pas disponibles actuellement.

Le traitement du GPP par l'inhibition de la voie de l'IL-36 semble très efficace,^{34,35} mais malheureusement, l'IL-36 n'est pas aussi central pour le PPP/PPPP qu'il l'est dans la pathogenèse de la maladie du GPP. Le spésolimab, un IL-36Ra, n'a pas satisfait le critère principal de la réponse PPPASI-50 à la semaine 16 dans une étude de phase IIa du PPP.³⁶ Dans une analyse post-hoc de sous-groupes, le spésolimab s'est révélé plus efficace chez les patients atteints d'une maladie grave que le placebo. Les données d'une étude de phase IIb de plus grande envergure sur le spésolimab auprès de 152 patients atteints de PPP n'ont pas non plus atteint le critère principal de changement de la réponse PP-PASI à la

semaine 16 (Burden et al., affiche no 32923 de l'ADD), mais les analyses des sous-groupes sont en attente.

Inhibiteurs à petites molécules

Les données d'essais cliniques limités soutiennent l'utilisation des inhibiteurs à petites molécules dans le traitement du PPPP. Une étude ouverte à un seul groupe de phase II sur l'aprémilast chez 21 patients atteints d'un PPP modéré à grave a montré une amélioration du PP-PASI médian de 57,1 % ($p < 0,001$) à la semaine 20 par rapport aux valeurs initiales.³⁷ Il n'existe actuellement aucune donnée publiée pour les inhibiteurs de JAK deucravacitinib ou upadacitinib.³⁸ Toutefois, on trouve deux rapports de cas publiés sur l'utilisation du tofacitinib pour le traitement du PPPP.^{39,40}

Résumé

Le PPP/PPPP reste une affection difficile à traiter. Des données sur l'expression génique et une compréhension améliorée de la physiopathologie suggèrent que l'inflammation diffère de celle du psoriasis en plaques et qu'elle est induite par l'IL-17, l'IL-36 et des voies immunitaires innées situées à l'acrotyngium de la glande eccrine. Sur le plan clinique, il existe actuellement un manque de traitements sûrs, efficaces et à long terme pour le PPP/PPPP. Les traitements biologiques, bien que prometteurs, n'obtiennent toujours pas la réponse clinique à laquelle nous nous attendons pour nos patients atteints de psoriasis en plaques. Il faut espérer qu'avec une compréhension améliorée de l'affection et une augmentation des options de traitement disponibles pour les troubles cutanés inflammatoires, les patients atteints de PPP/PPPP se verront offrir bientôt des choix améliorés.

Références:

1. Yamamoto T. Similarity and difference between palmoplantar pustulosis and pustular psoriasis. *J Dermatol.* 2021;48(6):750-760. doi:10.1111/1346-8138.15826
2. Bissonnette R., Suárez-Fariñas M., Li X., et al. Based on Molecular Profiling of Gene Expression, Palmoplantar Pustulosis and Palmoplantar Pustular Psoriasis Are Highly Related Diseases that Appear to Be Distinct from Psoriasis Vulgaris. *PLOS ONE.* 2016;11(5):e0155215. doi:10.1371/journal.pone.0155215
3. Uppala R., Tsoi L.C., Harms P.W., et al. "Autoinflammatory psoriasis"—genetics and biology of pustular psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2021;18(2):307-317. doi:10.1038/s41423-020-0519-3
4. Akiyama T., Seishima M., Watanabe H., Nakatani A., Mori S., Kitajima Y. The relationships of onset and exacerbation of pustulosis palmaris et plantaris to smoking and focal infections. *J Dermatol.* 1995;22(12):930-934. doi:10.1111/j.1346-8138.1995.tb03948.x
5. Eriksson M.O., Hagforsen E., Lundin I.P., Michaëlsson G. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *Br J Dermatol.* 1998;138(3):390-398. doi:10.1046/j.1365-2133.1998.02113.x
6. Brunasso A.M.G., Puntoni M., Aberer W., Delfino C., Fancelli L., Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *Br J Dermatol.* 2013;168(6):1243-1251. doi:10.1111/bjd.12223
7. Ferrel C., Pinna A.L., Pilloni L., Tomasini C.F., Rongioletti F. Histopathological aspects of psoriasis and its uncommon variants. *G Ital Dermatol E Venereol Organo Uff Soc Ital Dermatol E Sifilogr.* 2018;153(2):173-184. doi:10.23736/S0392-0488.17.05839-4
8. Murakami M., Terui T. Palmoplantar pustulosis: Current understanding of disease definition and pathomechanism. *J Dermatol Sci.* 2020;98(1):13-19. doi:10.1016/j.jdermsci.2020.03.003
9. Bissonnette R., Nigen S., Langley R.G., et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2014;28(10):1298-1305. doi:10.1111/jdv.12272
10. Murakami M., Kaneko T., Nakatsuji T., et al. Vesicular LL-37 contributes to inflammation of the lesional skin of palmoplantar pustulosis. *PLoS One.* 2014;9(10):e110677. doi:10.1371/journal.pone.0110677
11. Hagforsen E., Hedstrand H., Nyberg F., Michaëlsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyngium and pustule in palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2010;163(3):572-579. doi:10.1111/j.1365-2133.2010.09819.x
12. Baum P., Visvanathan S., Garcet S., et al. Pustular psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1402-1412. doi:10.1016/j.jaci.2021.09.035
13. Welles S., Mostafa A., Dand N., et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021-1026. doi:10.1016/j.jaci.2018.06.038
14. Murakami M., Hagforsen E., Morhenn V., Ishida-Yamamoto A., Iizuka H., Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. *Exp Dermatol.* 2011;20(10):845-847. doi:10.1111/j.1600-0625.2011.01325.x
15. Hagforsen E., Edvinsson M., Nordlind K., Michaëlsson G. Expression of nicotinic receptors in the skin of patients with palmoplantar pustulosis. *Br J Dermatol.* 2002;146(3):383-391. doi:10.1046/j.1365-2133.2002.04640.x
16. Michaëlsson G., Gustafsson K., Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54(4):737-738. doi:10.1016/j.jaad.2005.07.024
17. Lu J.D., Lytvyn Y., Mufti A., et al. Biologic therapies associated with development of palmoplantar pustulosis and palmoplantar pustular psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol.* Publié en ligne le 6 février 2022 : 1-4. doi:10.1080/09273948.2022.2028291
18. Conrad C., Di Domizio J., Mylonas A., et al. TNF blockade induces a dysregulated type I interferon response without autoimmunity in paradoxical psoriasis. *Nat Commun.* 2018;9:25. doi:10.1038/s41467-017-02466-4
19. Benjergdes K.E., Hyde K., Kivelevitch D., Mansouri B. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Auckl NZ.* 2016;6:131-144. doi:10.2147/PTT.S98954
20. Robinson A., Van Voorhees A.S., Hsu S., et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(2):279-288. doi:10.1016/j.jaad.2011.01.032
21. 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(6):1277-1281. doi:10.1111/bjd.14401
22. Genovese G., Moltrasio C., Cassano N., Maronese C.A., Vena G.A., Marzano A.V. Pustular Psoriasis: From Pathophysiology to Treatment. *Biomedicine.* 2021;9(12):1746. doi:10.3390/biomedicine9121746
23. Menter A., Van Voorhees A.S., Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther.* 2021;11(6):1917-1929. doi:10.1007/s13555-021-00612-x
24. Misiak-Galazka M., Zozula J., Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *Am J Clin Dermatol.* 2020;21(3):355-370. doi:10.1007/s40257-020-00503-5
25. Sanchez I.M., Sorenson E., Levin E., Liao W. The Efficacy of Biologic Therapy for the Management of Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review. *Dermatol Ther.* 2017;7(4):425-446. doi:10.1007/s13555-017-0207-0
26. Richetta A.G., Mattozzi C., Giancristoforo S., et al. Safety and efficacy of Adalimumab in the treatment of moderate to severe palmo-plantar psoriasis: an open label study. *Clin Ter.* 2012;163(2):e61-66.

27. Bissonnette R, Poulin Y, Bolduc C, et al. Etanercept in the treatment of palmoplantar pustulosis. *J Drugs Dermatol JDD*. 2008;7(10):940-946.
28. Morales-Múnera C, Vilarrasa E, Puig L. Efficacy of ustekinumab in refractory palmoplantar pustular psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168(4):820-824. doi:10.1111/bjd.12150
29. Terui T, Kobayashi S, Okubo Y, et al. Efficacy and Safety of Guselkumab in Japanese Patients With Palmoplantar Pustulosis: A Phase III Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2019;155(10):1153-1161. doi:10.1001/jamadermatol.2019.1394
30. Hugo J., Arenbergerova M., Arenberger P, Gkalpakiotis S. Coexistence of palmoplantar pustulosis and ichthyosis vulgaris treated by risankizumab. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):e195. doi:10.1111/bjd.19835
31. Watabe D., Amano H. Successful treatment of adalimumab-induced paradoxical psoriatic arthritis with risankizumab. *Eur J Dermatol EJD*. 2020;30(5):611-612. doi:10.1684/ejd.2020.3859
32. Mrowietz U., Bachelez H., Burden A.D., 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(2):552-554. doi:10.1016/j.jaad.2020.06.038
33. Pinter A., Wilsmann-Theis D., Peitsch W.K., Mössner R. Interleukin-17 receptor A blockade with brodalumab in palmoplantar pustular psoriasis: Report on four cases. *J Dermatol*. 2019;46(5):426-430. doi:10.1111/1346-8138.14815
34. Bachelez H., Choon S.E., Marrakchi S., et al. Trial of Spesolimab for Generalized Pustular Psoriasis. *N Engl J Med*. 2021;385(26):2431-2440. doi:10.1056/NEJMoa2111563
35. Mações C.O., Lé A.M., Torres T. Generalized pustular psoriasis: the new era of treatment with IL-36 receptor inhibitors. *J Dermatol Treat*. Publié en ligne le 21 juin 2022 : 1-8. doi:10.1080/09546634.2022.2089335
36. Mrowietz U., Burden A.D., 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(2):571-585. doi:10.1007/s13555-021-00504-0
37. 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(10):2045-2050. doi:10.1111/jdv.17441
38. Communication personnelle.
39. Li, C., Li, Z., Cao, Y., Li, L., Li, F., Li, Y., Xiong, D., Wu, X., Zhang, W., Zeng, X., 2021. Tofacitinib for the Treatment of Nail Lesions and Palmoplantar Pustulosis in Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, and Osteitis Syndrome. *JAMA Dermatology* 157, 74.. doi:10.1001/jamadermatol.2020.3095
40. Wang, Y.A., Rosenbach, M., 2020. Successful treatment of refractory tumor necrosis factor inhibitor-induced palmoplantar pustulosis with tofacitinib: Report of case. *JAAD Case Reports* 6, 115–118.. doi:10.1016/j.jdc.2019.12.006