

DANS L' AMBIANCE DU PSORIASIS,
QUAND PENSER A UNE MALADIE
AUTOINFLAMMATOIRE?



Dr Maryam PIRAM

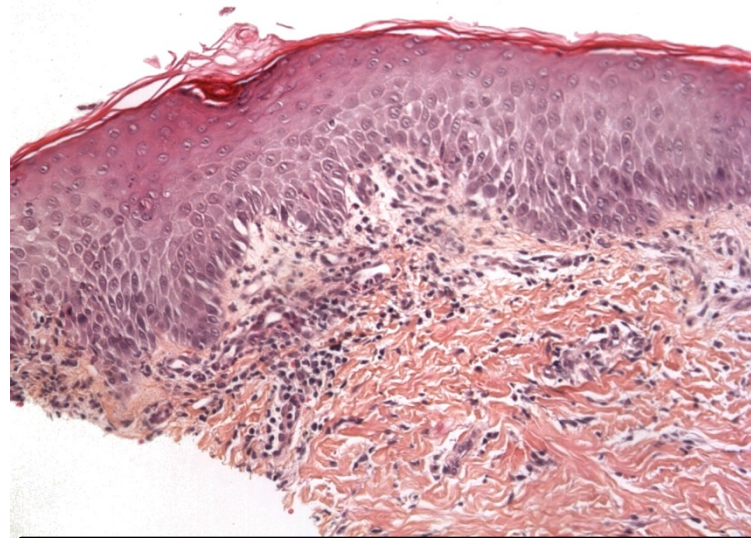
Dermatologie pédiatrique

Service de Rhumatologie pédiatrique,

Centre de Référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant

CHU de Bicêtre

- 1er garçon de parents tunisiens consanguins
- Pas d'ATCD familial particulier
- Grossesse et accouchement normaux
- Examen clinique normal à la naissance:
 - Eutrophe
 - Peau normale



Dr Fraitag, CHU Necker

2 semaines de vie: eruption érythémato-squameuse du cuir chevelu et du périnée.

- ➔ Dermatite séborrhéique
- ➔ Ttt inefficaces (antifongiques, corticothérapie locale).
- ➔ Biopsie peau: compatible avec une dermatite séborrhéique

1er mois de vie:

Exacerbations de l'éruption érythémato-squameuse avec apparition de pustules diffuses

Poussées toutes les semaines

→ Psoriasis pustuleux généralisé.



Inefficacité
dermocorticoides
puissants et
acitretine

À partir du 1er mois de vie:

- Enfant grognon, irritable
- Diarrhée
- Difficultés alimentaires
- Mauvaise croissance pondérale

- Pas de fièvre
- Pas d'arthrite

- ➔ Morphine
- ➔ Nutrition entérale

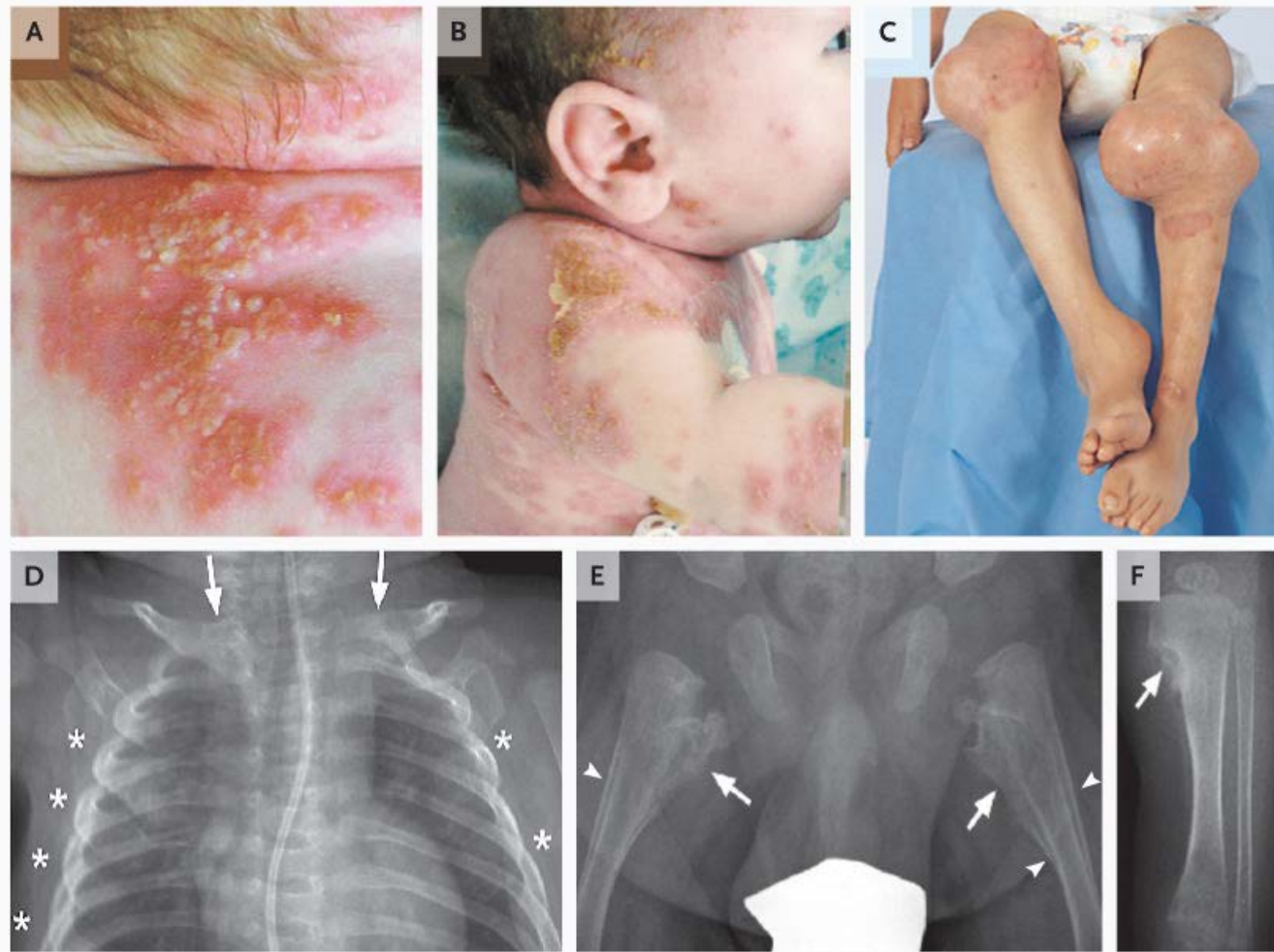


3 à 6 mois de vie:

- Pas de prise de poids malgré nutrition entérale
- Croissance staturo-pondérale (3^{ème} percentile)
- 2 épisodes de diarrhée avec déshydratation- sepsis à *Staphylococcus aureus*

DIRA: deficiency of IL1 receptor antagonist

- Gène IL1-RN (2009)
- Chromosome 2
- Protéine IL1-Ra tronquée
- AR
- 11 cas appartenant à 8 famille en 2012



DIRA: deficiency of IL1 receptor antagonist

- Psoriasis pustuleux présent à la naissance ou dès les premières semaines de vie.
- Résistant aux dermocorticoides
- Gonflements articulaires et douleurs à la mobilisation
- Anomalies rx: périostite os longs, lésions ostéolytiques multifocales, élargissement terminal en forme de ballon de l'extrémité des côtes antérieures
- Stomatite
- Mauvaise croissance staturo-pondérale
- Apyrétiques
- Sd inflammatoire biologique
- Article princeps: 3 décès sur 9 cas: 2 défaillance multiviscérale avant l'âge de 2 ans et hémorragie pulmonaire avec fibrose à 9 ans

DIRA: Efficacité de l' Anakinra

Before treatment



After treatment



J7



M5

- Neutrophilie > 20 000
- Thrombocytose > 800 000
- Anémie (Hb: 9 g/dl)
- Hypoalbuminémie (31g/dl)
- Fibroscopie digestive : ulcères gastriques minimes
- Taux élevé d'IL1 β dans le LCR sans méningite

Examens normaux

- CRP, VS
- Rx osseuses et RT
- Echocoeur
- IRM Cérébrale et corps entier
- Recherche mutation DIRA neg

homozygous mutations in the IL36RN gene (L27P)



Ont été exclus: infection, carence nutritionnelle, allergie PLV, sd de Netherton, déficit immunitaire, malabsorption

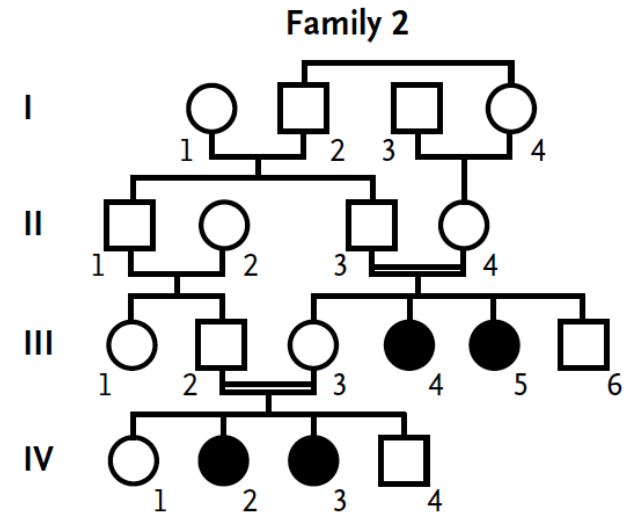
DITRA

Marrakachi et al, N Engl J Med 2011;365:620-8.

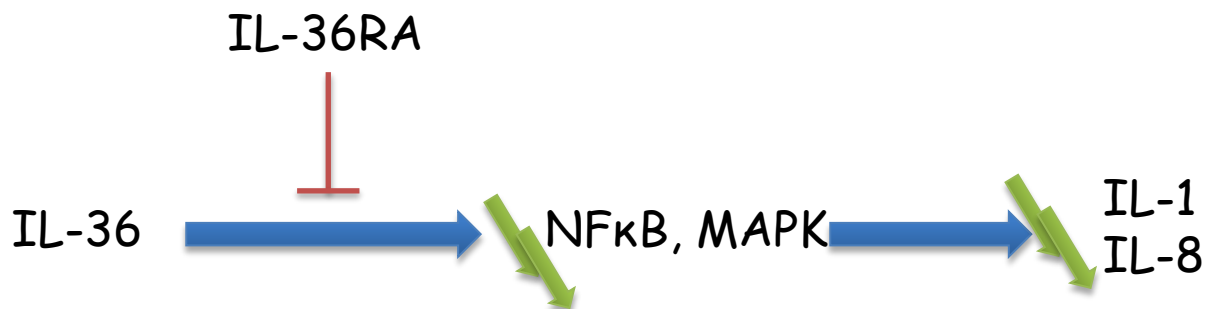
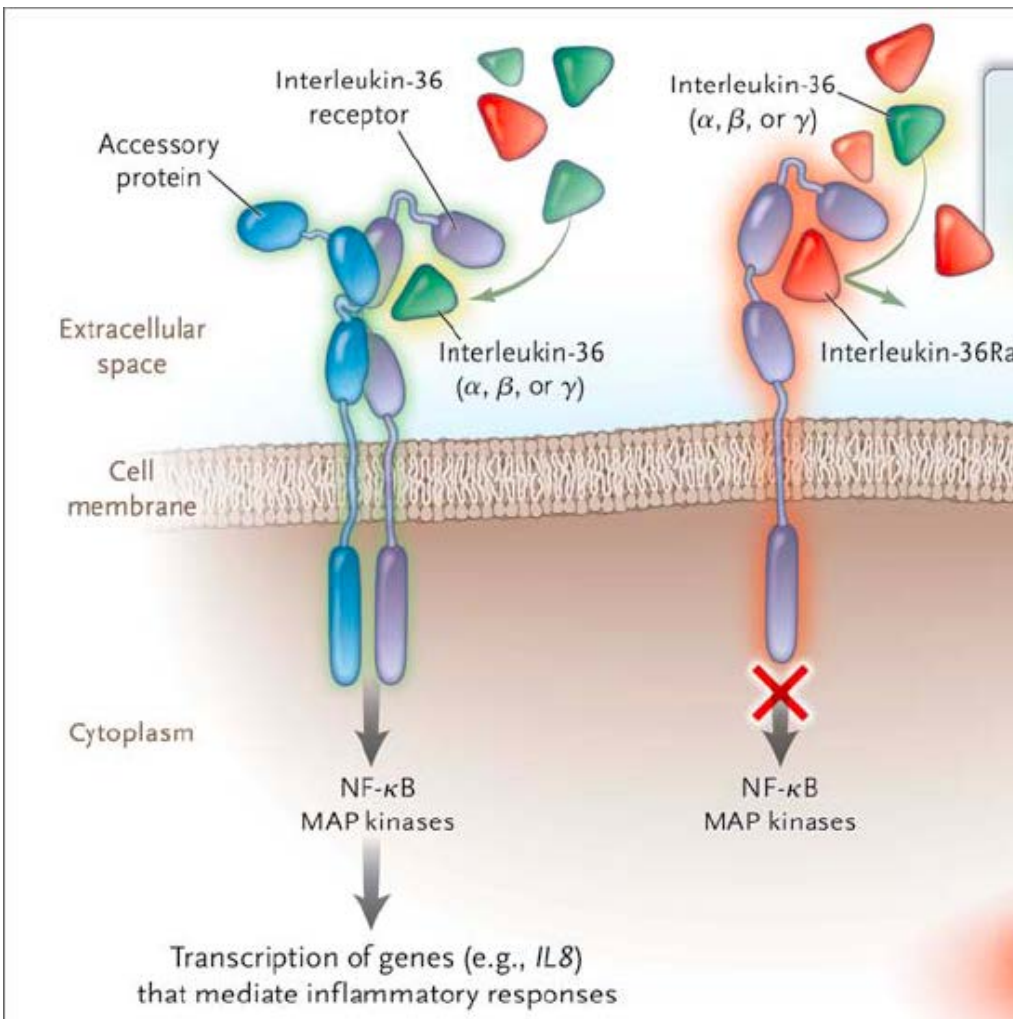
- Décrit en 2011 chez 16 patients de 9 familles du sud de la Tunisie

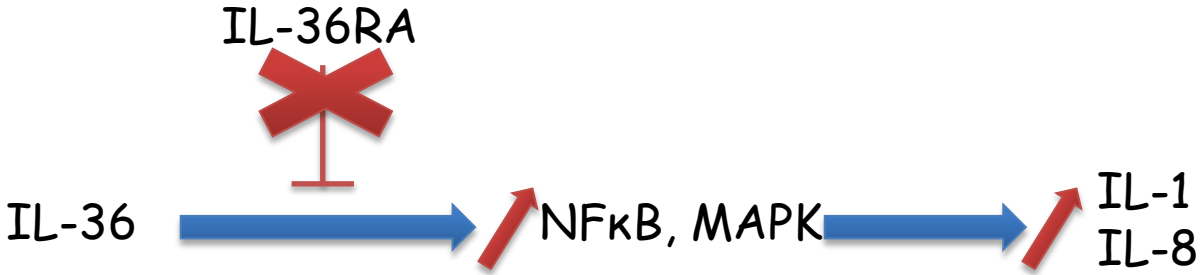
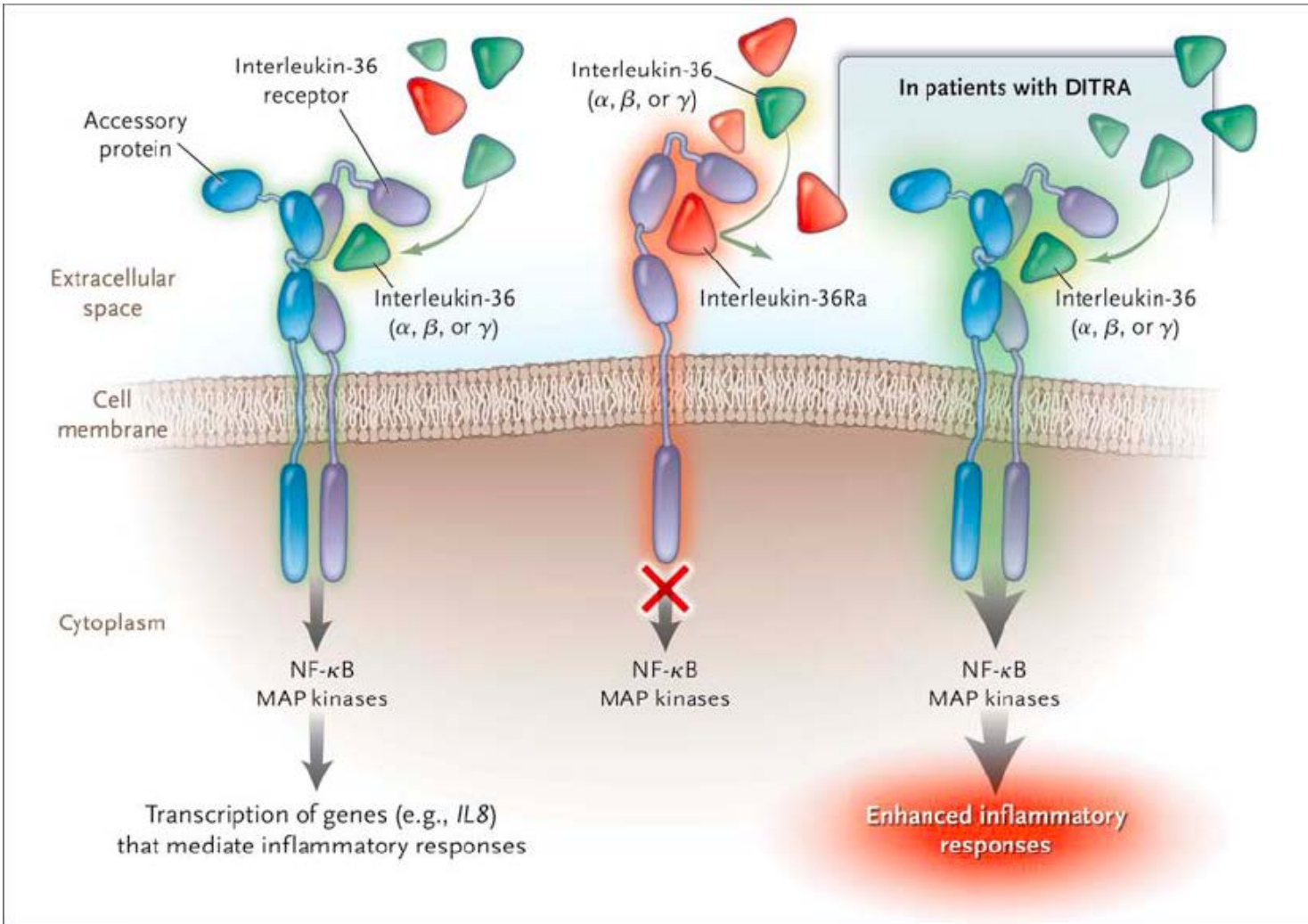
Poussées de

- **Psoriasis pustuleux généralisé**
- **Fièvre élevée**
- **Asthénie**
- **Sd inflammatoire biologique**

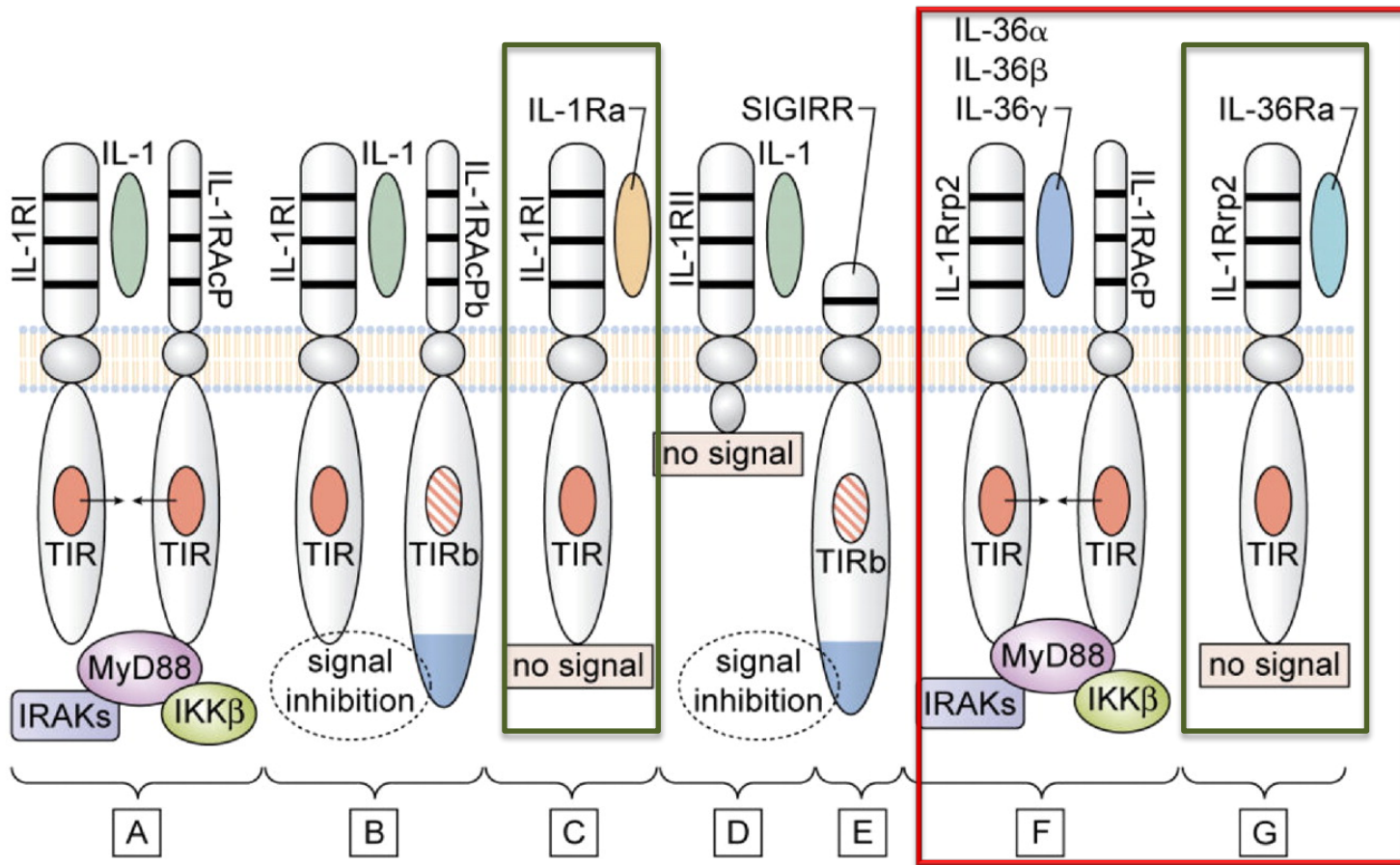


- Age de début : 1 semaine à 25 ans (< 11 ans chez 12/16)
- 5 décès après **septicémie**





IL-1 family members



Activité augmentée de l'IL-36α, IL-36β and IL-36γ, 3 cytokines appartenant à la famille de l'IL1, impliqués dans plusieurs voies proinflammatoires

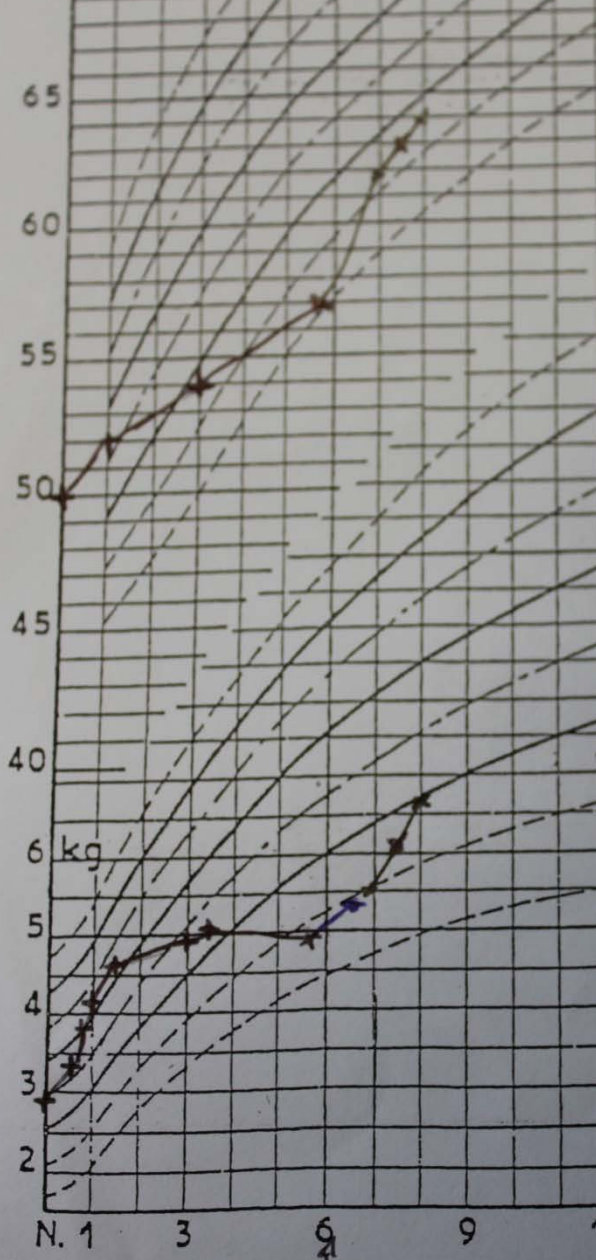
6 mois de vie:

- **Anakinra** (recombinant IL-1 receptor antagonist) à **2 mg/kg/j**
 - Efficacité rapide sur l'état général:
 - Disparition de l'irritabilité
 - Arrêt de la morphine
 - Pas d'effet sur l'atteinte cutanée
- Anakinra augmenté à **4 mg/kg/j**, S+1
 - Amélioration nette de la dermatite
 - Meilleur appétit avec reprise de la croissance.
 - Normalisation des paramètres biologiques après 2 semaines (4mg/Kg/j)





Imp. «AP» - B 1/392 - Sept. 1976



26/08
de la Kiverei



Femme de 47 ans

Psoriasis pustuleux généralisé

Hétérozygote composite avec 2 mutation dans L36-RN



Echec Etanercept et adalimumab

après 5 mois d'anakinra

Evolution

- Nouvelles poussées cutanées
 - Irritabilité
 - Fièvre (39°C)
 - Plus de prise de poids
 - Diarrhée
 - CRP: 76
 - Bactériémie Staphylocoque & Primo-infection herpétique
- augmentation progressive des doses d'anakinra
- echec anti TNF
- canakinumab



Courtesy of Dr Chiaverini & Dr Soler , CHU de Nice







syndrome CAMPS (CARD-mediated pustular psoriasis)

- GWAS: locus de susceptibilité PSORS2 localisé sur chr 17 dans une famille avec transmission mendélienne de psoriasis et d'arthrites psoriasiques.
 - Mutation gain de fonction dans Caspase recrutement domain family member 14 (CARD14) qui ségrége avec le psoriasis
 - + Mutation de novo trouvée chez un enfant avec PPG
- ➔ Up regulation de la voie NF KB qui mène à la transcription de gènes activateurs de psoriasis dans les kératinocytes

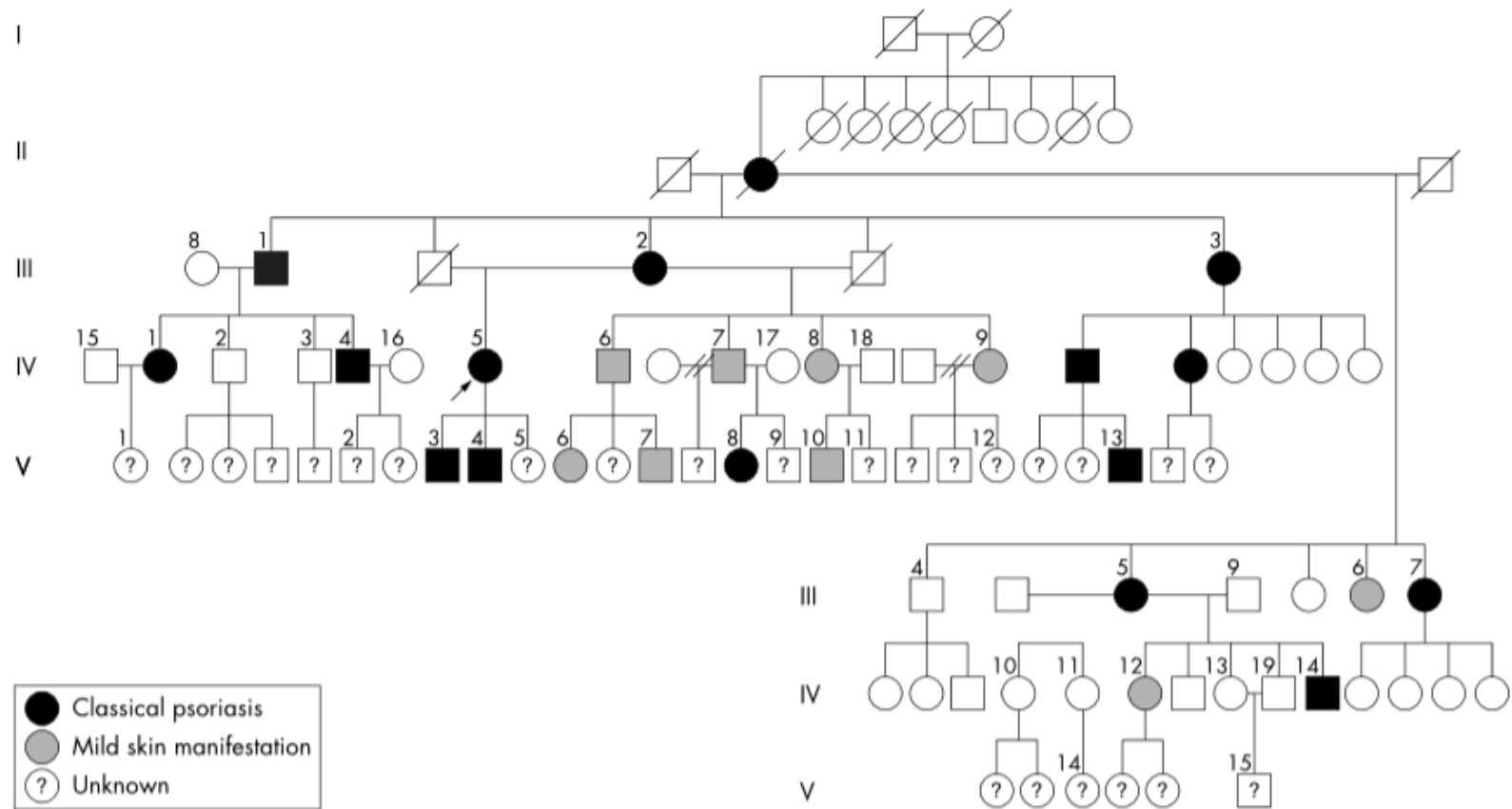
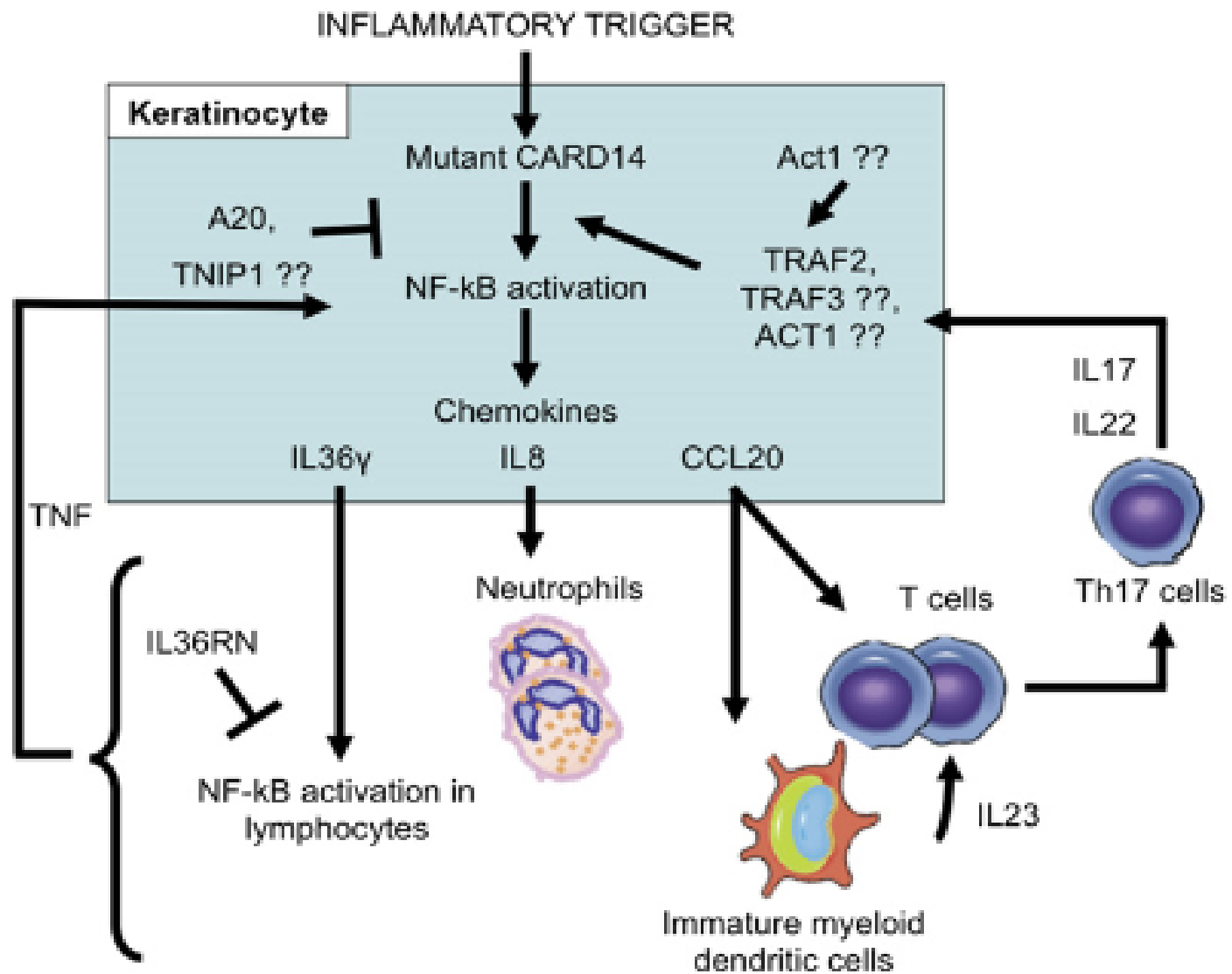


Figure 1 A five generation psoriasis kindred with large intrafamilial variation. Most spouses are not depicted. Those numbered are included in genotyping.

Famille Taiwainaise

Hwu et al, J Med Genet, 2005



Innate cytokine pathways in psoriasis

		TNF	IFN	IL1- β /IL8	
Psoriatic Type	Chronic	Red	Green	Green	Plaque-Type
	Acute	Green	Red	Green	Guttate, Erythrodermic
	Pustular	Green	Green	Red	

D'après présentation de Julien Sénéchal,
CHU de Bordeaux, 2015

- Psoriasis en plaque association forte avec locus de susceptibilité PSORS1 → HLA-Cw6
- Psoriasis pustuleux généralisé ou quelques rares familles avec psoriasis en plaque
 - Mutation CARD14
 - Mutation IL36RN (PPG)
 - Mutation IL1 RN (PPG)
- Mutation IL36-RN retrouvé dans 40% des PPG en Allemagne
- Pustules neutrophiliques aseptiques → PAPA, PASH, Majeed...
- Psoriasis pustuleux palmo-plantaire:
 - Association avec mutation de CARD14
 - Pas d'association avec PSOR1 et IL36RN