

BIODERMA

CONGRESS REPORTS



ESPD 2026

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Thérapies à base d'ARNsi en cours de développement pour le traitement des maladies de la peau

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenante : Prof. Dr Veronica Kinsler (professeure de dermatologie pédiatrique et de dermatogénétique, Londres).

La première conférence plénière du 25e congrès de la Société européenne de dermatologie pédiatrique, qui s'est tenu cette année, a été donnée par la professeure Dr Veronica Kinsler, professeure de dermatologie pédiatrique et de dermatogénétique à l'hôpital pour enfants Great Ormond Street de Londres, une experte internationale dans le domaine des pathologies cutanées chez l'enfant. Elle possède une expertise particulière dans le domaine des grains de beauté chez l'enfant, de tous les types de naevi, des taches de naissance, des troubles de la pigmentation, des pathologies cutanées rares ou non diagnostiquées, ainsi que des pathologies cutanées d'origine génétique.

Elle a présidé la Société européenne de dermatologie pédiatrique de 2020 à 2022. La professeure Kinsler a déclaré qu'elle dédiait sa conférence au professeur John Harper.

Lors de sa conférence plénière, la professeure Kinsler a abordé l'avenir de la thérapie génique en dermatologie pédiatrique et les thérapies géniques actuellement approuvées par la FDA pour le traitement des maladies cutanées rares, ainsi que les nouveaux projets et initiatives visant à traiter les nævi géants congénitaux. Le point le plus intéressant de la conférence de la professeure Kinsler concernait la nouvelle thérapie génique qu'elle a mis au point, susceptible de traiter les grains de beauté géants invalidants liés à une maladie cutanée rare.

Elle a indiqué que les cas graves de nævi mélanocytaires congénitaux (NMC) sont associés à une morbidité cutanée et neurologique importante, ainsi qu'à une surmortalité infantile liée au mélanome. Il n'existe pas de traitement efficace. Cette maladie mosaïque est le plus souvent due à une variante oncogénique hétérozygote du gène NRAS : c.181C>A, p.(Q61K). Étant donné que le gène NRAS possède de multiples effecteurs en aval, on a cherché à traiter cette maladie à l'aide d'une thérapie génique de précision plutôt que par l'inhibition des voies en aval, en partant de l'hypothèse que l'inactivation de l'allèle oncogénique pourrait supprimer la protection cellulaire contre l'apoptose induite par RAS. À l'aide d'un ARN interférent court (ARNsi) de référence, sélectionné pour sa spécificité allélique et ses effets minimaux hors cible sur le séquençage de l'ARN (RNA-seq), elle a mis en évidence une réduction sélective significative de l'expression de l'ARNm variant ainsi qu'une diminution des niveaux de la protéine NRAS. Un seul traitement appliqué à des cultures de cellules de nævi primaires entraîne la normalisation de l'activation de la voie MAPK, une réduction du taux de prolifération et, surtout, le déclenchement de l'apoptose. Elle a ensuite démontré que les nanoparticules lipidiques ciblant les récepteurs (RTNP) protègent efficacement l'ARNsi de la dégradation, acheminent la charge utile vers les cellules des nævi dans des explants cutanés de patients et améliorent le ciblage de ces cellules.

Une seule injection intradermique de siNRASQ61K-RTNPs chez des souris transgéniques porteuses du gène NRASQ61K humanisé confirme une inhibition sélective significative de l'allèle NRAS variant *in vivo*. Le ciblage efficace des variants du gène NRAS et le déclenchement de l'apoptose des cellules du nævus ouvrent désormais la voie à des essais cliniques de cette thérapie génique dans les NMC.

La professeure Kinsler a également présenté le protocole de l'étude qui sera menée auprès de personnes atteintes de nævi congénitaux géants. Les chercheurs ont administré des injections contenant ce traitement à des souris atteintes de NMC, ce qui a permis de désactiver le gène NRAS au bout de seulement 48 heures. Ils l'ont également testé sur des cellules et des coupes de peau entières provenant d'enfants atteints de NMC.

L'inactivation de ce gène a provoqué l'autodestruction des cellules du grain de beauté. Cette étude a été financée par l'Institut national de recherche sur la santé et les soins (NIHR), l'association caritative et groupe de soutien aux patients « Caring Matters Now », LifeArc et le Centre de recherche biomédicale du Great Ormond Street Hospital du NIHR. Ce nouveau traitement génétique pourrait permettre de faire disparaître les grains de beauté et, par conséquent, de prévenir le cancer. Cette méthode pourrait également permettre de traiter d'autres types de grains de beauté à risque, en remplacement de la chirurgie.

Thérapies à base d'ARNsi en cours de développement pour le traitement des maladies de la peau



**ALD-102 (Aldena
Therapeutics) :**
**investissement de
30 millions de dollars**

ARNsi ciblant JAK1 –
pour les affections
dermatologiques
inflammatoires,
notamment la dermatite
atopique et l'alopecie
areata



STP 705 (Sirnaomics)

ARNsi double brin ciblant
le TGF- β 1 et la Cox-2
pour le traitement des
chéloïdes, des cicatrices
hypertrophiques et du
carcinome épidermoïde



**2024 : création d'Alys
Pharmaceuticals,
investissement de
100 millions de dollars**

Fusion de six entreprises
de biotechnologie, dont
Aldena, en vue de
développer des ARNsi
topiques destinés au
traitement de
l'inflammation cutanée



Nouveaux traitements approuvés par la FDA et l'EMA pour le traitement de l'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive.

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenants : Prof. Maya El Hachem (responsable du service de dermatologie de l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù de Rome, Italie) et Prof. Peter Marinkovich (Directeur de la clinique des maladies bulleuses, Département de dermatologie, Faculté de médecine de l'Université de Stanford).

Le professeur Marinkovic et la professeure Maya El Hachem ont animé la session intitulée « Épidermolyse bulleuse dystrophique : état des connaissances, traitements et points clés de la pratique clinique ». La professeure Maya El Hachem est responsable du service de dermatologie de l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù de Rome, en Italie. Elle est coordinatrice du réseau ERN « Affections cutanées », présidente élue du comité scientifique du Réseau des génodermatoses et ancienne présidente de la Société italienne de dermatologie pédiatrique (2013-2015). Le professeur agrégé de dermatologie Peter Marinkovich, docteur en médecine, est directeur de la clinique des maladies bulleuses au sein du Département de dermatologie de la Faculté de médecine de l'Université de Stanford, ainsi que chercheur au sein du Registre national de l'épidermolyse bulleuse de la Faculté de médecine de l'Université de Stanford. Il est membre du Programme de biologie épithéliale et du Programme de biologie du cancer de Stanford. Les travaux de recherche du Dr Marinkovich portent sur la pathogenèse et le traitement de l'épidermolyse bulleuse, des maladies bulleuses auto-immunes, du psoriasis et du cancer de la peau.

La professeure Maya El Hachem a évoqué les complications liées à la cicatrisation des plaies chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique et la nécessité d'une prise en charge précoce, qui comprend non seulement un traitement topique favorisant l'épithélialisation, mais aussi le soulagement de la douleur et des démangeaisons, ainsi que la prévention de complications telles que : infection locale, septicémie, fibrose, apparition de plaies chroniques, sténose anale, apparition précoce de carcinomes épidermoïdes, ainsi que des complications extracutanées : pseudosyndactylie, contractures articulaires entraînant des difficultés fonctionnelles, anémie chronique, retard de développement physique, puberté tardive, ainsi que l'apparition de cardiopathies et de néphropathies.

Toutes les complications de la maladie mentionnées ci-dessus entraînent une augmentation du nombre d'hospitalisations et du coût des traitements pour les patients, et ont un impact considérable sur leur qualité de vie, ce qui se traduit par une mauvaise observance thérapeutique. En conclusion, elle a souligné que l'épidermolyse bulleuse dystrophique est une maladie chronique qui a un impact considérable sur la qualité de vie des patients. Une prise en charge précoce est nécessaire pour prévenir les complications muco-cutanées et extracutanées, ainsi que pour améliorer la qualité de vie des patients. Le traitement topique des plaies liées à l'épidermolyse bulleuse dystrophique est plus efficace lorsqu'il est appliqué sur des plaies récentes.

Le professeur Peter Marinković a rappelé à l'auditoire que la FDA et l'EMA ont approuvé deux traitements topiques pour le traitement des plaies liées à l'EB. L'un d'entre eux, l'Oleogel S10, est un produit destiné au soin d'entretien des plaies. Son objectif a été atteint, puisque l'application d'Oleogel permet à un pourcentage élevé de patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique de voir les plaies ciblées cicatriser en moins de 45 jours. Il a déclaré que l'Oleogel S10 était un traitement bien toléré. Le professeur Peter Marinković a également évoqué le traitement d'appoint du prurit à l'aide de dupilumab, un médicament biologique autorisé pour le traitement de la dermatite atopique et du pemphigoïde bulleux.

Il a cité de nombreuses séries de cas publiées ces dernières années et démontrant une bonne efficacité du dupilumab dans le traitement de l'EB.

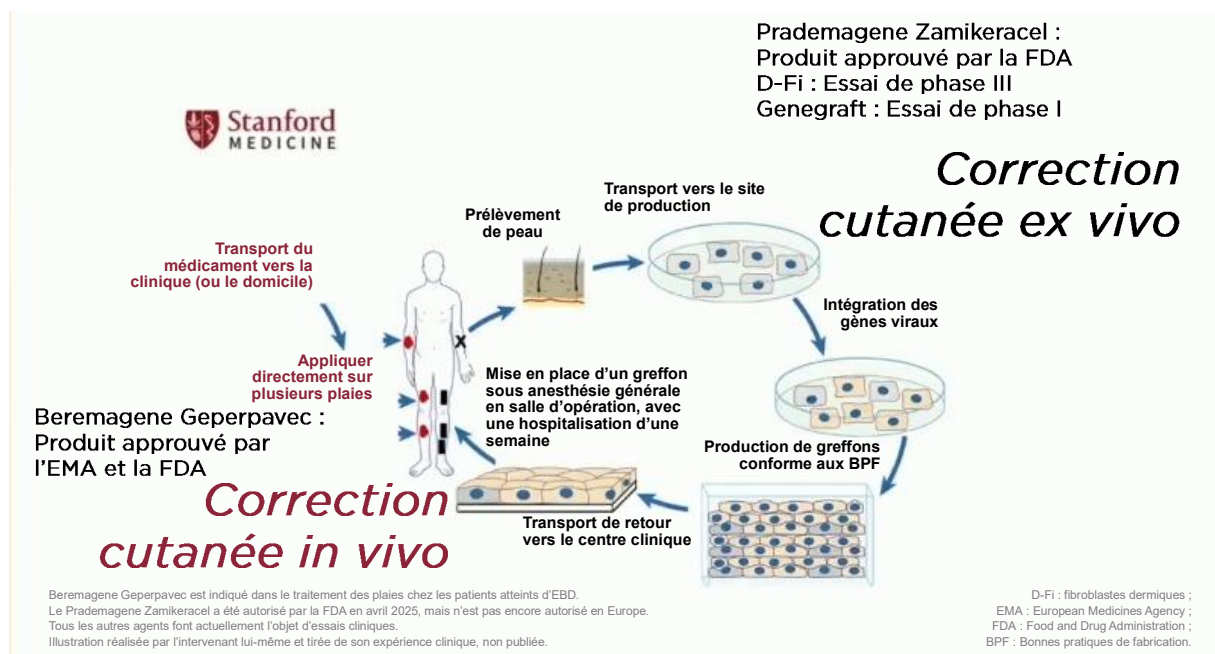
Il a expliqué le mécanisme d'action d'un nouveau traitement topique *in vivo* à base de HSV-1, le Beremagen Geperpavec (Vyjuvek, B-VEC), qui rétablit la fonction du collagène VII grâce à l'administration du gène COLA1, et qui a été approuvé par la FDA et l'EMA. Grâce à ce traitement, la cicatrisation complète des plaies intervient chez les patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive dans un délai de 3 à 6 mois. Chez l'un des patients, le traitement a pris fin au bout du 17^e mois, toutes les plaies ayant complètement cicatrisé.

Le professeur Marinković a également donné quelques conseils pratiques pour obtenir les meilleurs résultats avec la thérapie génique B-VEC, notamment la préparation de la plaie par débridement des croûtes et du biofilm avant l'application du traitement génique, ainsi que l'utilisation de pansements adaptés : gaze imprégnée de vaseline, Mepitel ou Mepilex recouverts d'une couche de gelée de vaseline.

En ce qui concerne les effets bénéfiques de la thérapie génique, le professeur Marinković a également souligné l'importance d'une prise en charge optimale des patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, notamment en matière de traitement des infections et de l'anémie, de nutrition et de dépistage trimestriel des carcinomes épidermoïdes cutanés. Il a également présenté l'application topique du B-VEC au niveau des yeux, dans le cadre du traitement de lésions érosives chez un patient atteint d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, associée à une intervention chirurgicale visant à résorber le symblépharon. Les lésions érosives de l'œil droit du patient avaient complètement disparu six mois après l'intervention chirurgicale et après 23 applications de B-VEC. Aucun effet secondaire n'a été signalé suite à ce traitement ophtalmologique et la vision du patient s'est considérablement améliorée.

Malheureusement, il n'existe pas de médicament parfait et le professeur Marinković a mis en évidence les facteurs limitants de la thérapie génique *in vivo* utilisant le vecteur B-VEC : les réactions immunitaires graves survenant après une nouvelle administration du vecteur thérapeutique et la production d'anticorps anti-médicament.

Le professeur Peter Marinković a présenté les résultats d'une nouvelle thérapie génique corrective *ex vivo* sûre et efficace, le Prademagen Zamikeracel, destinée aux patients atteints d'épidermolyse bulleuse dystrophique récessive, associée à une greffe épidermique autologue génétiquement corrigée. En 2025, la FDA a autorisé ce deuxième traitement génique contre l'EBDR, appelé Zevaskin. Les résultats d'une étude de phase III en double aveugle, randomisée et ouverte, menée dans deux centres, ont été publiés dans la revue The Lancet en 2025.



Alopécie areata chez l'enfant

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenante : Dr Michela Starace (dermatologue, Italie)

Le Dr Michela Starace, titulaire d'un doctorat en médecine et d'un doctorat en sciences, est maître de conférences et dermatologue au Département des sciences médicales et chirurgicales de l'Université de Bologne, en Italie. Elle est présidente du groupe de travail sur les cheveux de l'EADV et présidente du groupe de travail « Trichoscopie et onychoscopie » de l'IDS. Le Dr Starace est l'auteur de 203 articles publiés dans des revues internationales et de 25 chapitres d'ouvrages.

L'alopécie areata chez l'enfant désigne un ensemble de formes d'alopécie auto-immune non cicatricielle, dans lesquelles certains patients perdent de petites mèches de cheveux au niveau du cuir chevelu, tandis que d'autres perdent une grande partie, voire la totalité, de leurs cheveux et de leurs poils, y compris les sourcils et les cils. On distingue l'alopécie androgénétique (AA), l'alopécie totale (AT) et l'alopécie universelle (AU).

L'alopécie areata (AA) se caractérise généralement par des plaques localisées d'alopécie non cicatricielle au niveau du cuir chevelu ; 5 % des cas d'AA évoluent vers des formes plus graves entraînant la perte de l'ensemble des cheveux du cuir chevelu (AT), la perte de tous les poils du cuir chevelu et du corps (AU), ou une combinaison des deux. Les patients atteints d'AA présentent un risque accru de dépression, de trouble obsessionnel compulsif et d'anxiété. Une prévalence élevée de troubles psychiatriques a également été observée chez les patients pédiatriques : les enfants atteints d'AA présentaient des taux plus élevés de dépression et d'anxiété, tandis que les adolescents atteints d'AA présentaient des taux plus élevés d'anxiété. Les adolescents comme les enfants ont fait état d'une baisse de leur qualité de vie et de perturbations dans leurs activités quotidiennes.

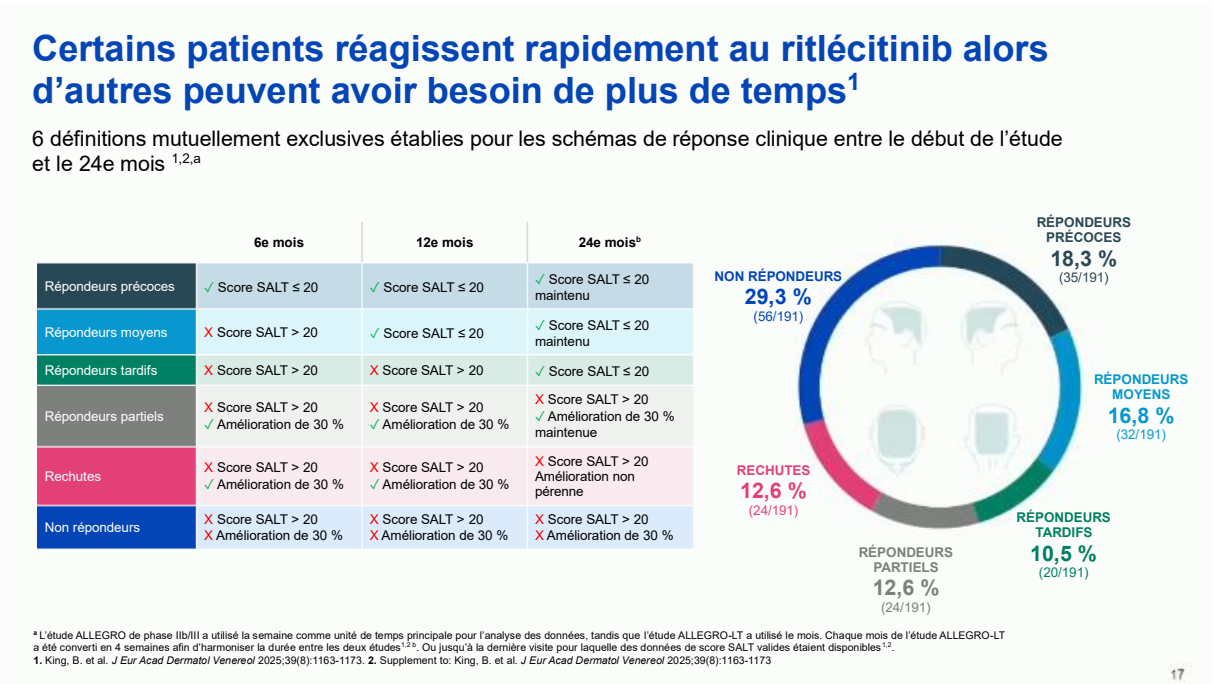
Ainsi, lors de l'évaluation des options thérapeutiques, il convient de prendre en compte l'impact de l'AA sur la santé mentale de l'enfant. Bien que l'évolution naturelle de l'alopecie androgénétique soit très imprévisible, la repousse des cheveux est possible et plus probable chez les patients présentant une perte de cheveux moins sévère. Il existe toute une gamme d'options thérapeutiques pour l'AA, mais aucune ne permet de prévenir la maladie ni d'en modifier l'évolution. De manière générale, peu de traitements de l'AA ont fait l'objet d'évaluations et aucun n'a été testé chez les enfants. Malgré l'absence de solutions curatives ou préventives, de nombreux patients constatent une repousse des cheveux grâce aux traitements actuels. Des traitements systémiques sont utilisés chez certains enfants, notamment des traitements immunosuppresseurs tels que le méthotrexate, mais le taux d'échec de ces médicaments est élevé et le risque d'effets secondaires est plus important qu'avec les traitements topiques. Des traitements fondés sur les mécanismes génétiques sous-jacents à la maladie font leur apparition, notamment les inhibiteurs de JAK. La mise en évidence de l'infiltration de lymphocytes T CD8, de l'interféron (IFN)- γ et de l'expression génique des cytokines dans de récentes études d'association pangénomiques a permis d'identifier des cibles potentielles pour le traitement de l'AA. Récemment, la voie de signalisation JAK-STAT a été associée à des mécanismes communs aux maladies inflammatoires, ce qui a conduit à l'évaluation d'un traitement par inhibition de JAK.

Peu d'études se sont penchées sur les traitements de ce trouble chez l'enfant ; la plupart des données proviennent donc des publications consacrées aux adultes et décrivent une utilisation hors AMM des médicaments. Des traitements systémiques visant à inhiber le système immunitaire, notamment les inhibiteurs de la Janus kinase (JAK), ont également été utilisés dans le cadre de cette maladie.

Le Dr Michela Starace a présenté au public les critères d'inclusion des adolescents atteints d'AA sous ritlécitinib, un inhibiteur de JAK, dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire. Elle a précisé que le dépistage de la tuberculose, de l'hépatite virale, du zona et de la syphilis était obligatoire. La vaccination des enfants contre la varicelle est nécessaire en raison de la fréquence des cas d'herpès zoster chez les patients suivant ce traitement. Le traitement doit faire l'objet d'un suivi comprenant une numération globulaire complète, la mesure des marqueurs inflammatoires sanguins et des paramètres biochimiques tous les six mois.

Le ritlécitinib est indiqué chez les adolescents âgés de plus de 12 ans atteints de formes plus sévères de la maladie, telles que l'AA avec absence de sourcils et de cils. Ils doivent avoir suivi au préalable un traitement par corticostéroïdes locaux et systémiques, au cours duquel la maladie a toutefois continué à progresser. Il n'est pas facile pour la famille de l'enfant de se décider à entamer un traitement systémique contre cette maladie ; c'est pourquoi la sélection des patients éligibles revêt une importance capitale. Le score SALT joue un rôle essentiel dans la sélection des patients et doit être ≥ 20 . Elle a présenté les résultats d'une étude clinique menée par Allegro auprès de 109 adolescents atteints d'AA et traités à l'aide de 50 mg de ritlécitinib deux fois par jour. À la 24^e semaine de traitement, 40 % d'entre eux ont constaté une diminution significative de leur score SALT et, au bout de 24 mois, 65 % d'entre eux ont atteint un score SALT de 0, avec une repousse complète des cheveux sur le cuir chevelu, des sourcils et des cils. Les résultats ont fait l'objet d'un suivi jusqu'à la fin de la 3^e année et 89 % des patients ont conservé les bénéfices du traitement, dans des conditions de sécurité absolue. Cependant, 29 % des patients n'ont pas répondu au traitement. Elle a présenté le cas de deux de ses patients ayant obtenu et conservé un très bon résultat, à savoir une guérison complète, à 48 mois. Les effets indésirables observés sur une période de cinq ans restent les mêmes que chez l'adulte, le plus fréquent étant l'herpès zoster ; toutefois, chez les enfants n'ayant jamais contracté la varicelle, la vaccination permet d'éviter totalement cet effet indésirable.

Contrairement aux adultes, les adolescents ne présentent pas de risque cardiovasculaire accru et ne sont pas non plus exposés à des événements thrombotiques. En conclusion, le Dr Michela Starace a déclaré que le profil de sécurité du traitement de l'AA à l'aide de ritlécitinib était nettement plus sûr que celui observé chez les patients adultes.



Correction prénatale de la dysplasie ectodermique hypohidrotique liée au chromosome X

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenant : Prof. Holm Schneider (professeur de pédiatrie et pédiatre consultant, Allemagne)

Le professeur Holm Schneider occupe les fonctions de professeur de pédiatrie et de pédiatre consultant à l'hôpital universitaire d'Erlangen, où il dirige également le Centre interdisciplinaire des dysplasies ectodermiques d'Erlangen, centre national de référence allemand pour les dysplasies ectodermiques et les troubles associés au gène p63. Actuellement, les travaux de recherche de son équipe portent sur de nouvelles approches thérapeutiques des génodermatoses sévères. Le professeur Schneider a été l'un des pionniers du traitement médicamenteux prénatal des maladies génétiques.

Il a mené de nombreuses études précliniques et cliniques initiées par des chercheurs, axées sur les maladies cutanées congénitales, et siège au sein des comités consultatifs médicaux de diverses organisations. Depuis 25 ans, la Fondation allemande pour la recherche et le ministère fédéral de l'Éducation et de la Recherche financent ses recherches. Il a reçu de nombreuses distinctions et récompenses, notamment le prix scientifique Gottron-Just, la médaille d'or de l'Union des sociétés européennes de néonatalogie et de périnatalogie, ainsi que le prix scientifique Care-for-Rare pour ses contributions scientifiques exceptionnelles.

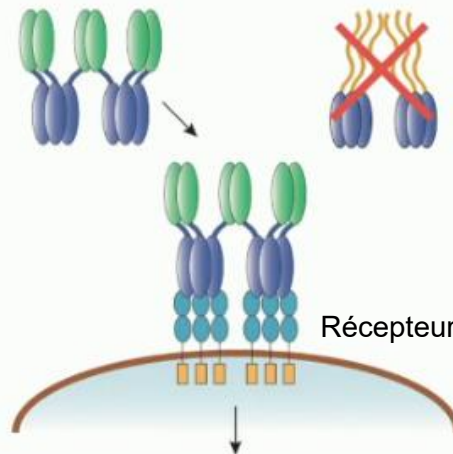
Un déficit génétique en *ectodysplasine A (EDA)* est à l'origine de la *dysplasie ectodermique hypohidrotique liée au chromosome X (XLHED)*, dans laquelle le développement des glandes sudoripares est irrémédiablement altéré. Cette affection peut entraîner une hyperthermie potentiellement mortelle. Au cours du développement embryonnaire, les tissus et les organes se forment selon une succession d'événements définis dans l'espace et dans le temps, jusqu'à ce que l'organisme ait acquis sa forme définitive. Bon nombre de ces processus, tels que la morphogenèse des membres ou la formation des glandes sudoripares et d'autres annexes cutanées, peuvent être affectés de manière irréversible si certains signaux spécifiques ne sont pas transmis au moment opportun. Par exemple, un déficit en EDA, qui résulte de variants de perte de fonction du gène EDA, est à l'origine de la XLHED. Lorsque du Fc-EDA recombinant (une protéine de fusion composée du domaine constant de l'IgG1 et de la partie de l'EDA se liant au récepteur) ou un anticorps activant le récepteur de l'EDA (EDAR) a été administré de manière répétée dans la circulation sanguine de souris gravides déficientes en EDA, le phénotype pathologique des petits a été corrigé, mais les mères (qui étaient homozygotes pour l'allèle EDA à perte de fonction) n'ont pas tiré profit du traitement. Il en allait de même lorsque le Fc-EDA était administré directement dans le liquide amniotique entourant les fœtus présentant un déficit en EDA. Dans cette deuxième approche, une seule dose suffisait à corriger le phénotype de la maladie, et l'exposition maternelle au médicament était négligeable. Le professeur Schneider a présenté des données démontrant le rôle essentiel du récepteur Fc néonatal dans l'absorption des médicaments à partir du liquide amniotique. Chez les rongeurs, ce récepteur intervient dans l'absorption des IgG présentes dans le lait maternel à travers l'endothélium intestinal.

Il fait également état d'une restauration durable de la capacité à transpirer chez trois patients atteints de XLHED, suite à un traitement prénatal par Fc-EDA.

Les glandes sudoripares humaines se forment entre la 20^e et la 30^e semaine de grossesse. L'administration intra-amniotique directe du médicament (Fc-EDA recombinant) aux stades appropriés du développement semblait constituer une approche thérapeutique prometteuse. Le liquide amniotique a servi de réservoir à la Fc-EDA : la taille de cette protéine limite sa diffusion hors de la cavité amniotique et permet son absorption par l'intestin du fœtus lors de l'ingestion de liquide amniotique. Les nourrissons traités présentaient une densité normale des canaux sudoripares au niveau de la plante des pieds, ainsi qu'une transpiration normale induite par la pilocarpine à l'âge de 6 mois. On a constaté à plusieurs reprises que diverses parties du corps étaient humides. Des signes d'effets positifs sur le développement dentaire et sur les glandes salivaires et de Meibomius ont été observés chez les nourrissons traités, par rapport aux phénotypes de leurs frères et sœurs atteints mais non traités. Bien que le taux de fausses couches liées à l'amniocentèse ne soit que de 0,11 %, l'amniocentèse par Fc-EDA n'a pas été pratiquée avant la 26^e semaine de grossesse. En résumé, l'étude a mis en évidence un mécanisme d'absorption du médicament par le fœtus, ce qui a permis de traiter efficacement une maladie génétique. Le professeur Schneider a présenté le cas de 20 patients de sexe masculin atteints de XLHED chez lesquels le médicament avait été administré à 25, 27 et 30 semaines de gestation. Associée à la possibilité d'identifier les fœtus atteints grâce à un dépistage prénatal échographique non invasif, l'approche qu'il décrit constitue un nouveau moyen de traitement par substitution protéique permettant de corriger le syndrome XLHED.

Un traitement pour le sous-type d'ED le plus courant ?

La Fc-EDA, une protéine de substitution recombinante
(domaines de liaison aux récepteurs reliés par des fragments Fc d'IgG humaines)



Ectodysplasine A1 naturelle, défectueuse chez les hommes atteints de dysplasie ectodermique anhidrotique liée au chromosome X (XLHED)

Récepteur de l'ectodysplasine A1

Glandes sudoripares,
cheveux, dents



Holm Schneider
Erlangen.

Avancées dans le domaine des troubles de la différenciation épidermique

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenante : Prof. Juliette Mazereeuw-Hautier (professeure de dermatologie, France)

Troubles de la différenciation épidermique (EDD)

Les troubles de la différenciation épidermique (EDD) regroupent des affections héréditaires caractérisées par une différenciation épidermique anormale, comprenant des sous-types non syndromiques et syndromiques associés à une atteinte cutanée plus étendue ou à une kératodermie palmoplantaire.

Les EDD non syndromiques (nEDD) sont définies comme des troubles qui touchent principalement de vastes zones cutanées et les structures annexes, sans entraîner d'altérations des tissus extracutanés résultant de la mutation génétique sous-jacente.

Afin de faciliter le développement de traitements ciblés et de fournir aux cliniciens des recommandations thérapeutiques plus claires, les auteurs ont mis au point une nouvelle nomenclature pour les EDD, qui inclut le gène altéré responsable et la désignation du sous-groupe nEDD, parfois accompagnée d'un descripteur clinique ou histologique ou d'un acronyme. Historiquement, de nombreux nEDD ont été nommés en fonction de caractéristiques phénotypiques ou d'associations qui sont aujourd'hui considérées comme dépassées ou inappropriées. Par exemple, le terme « ichtyose arlequin » évoque des images susceptibles d'être stigmatisantes. De même, le mot « ichtyose » vient du grec *ichthys*, qui signifie « poisson », et du grec *hystrix*, qui signifie « porc-épic ». En conséquence, la pertinence clinique de l'ancienne classification, qui comprenait des titres éponymes et/ou descriptifs, s'est vue réduite. Dans la nouvelle classification fondée sur la génétique, les anciens termes jugés péjoratifs, tels que « ichtyose », « vulgaris », « hystrix » et « arlequin », ont été supprimés et les éponymes ont été remplacés. Parmi les 53 nEDD génétiquement distinctes figurent des affections anciennement connues sous les noms d'ichtyose congénitale autosomique récessive, d'érythrokratodermie variable et progressive, de maladie de Hailey-Hailey et de maladie de Darier-White.

Maladie de Hailey-Hailey

La maladie de Hailey-Hailey est une génodermatose rare décrite en 1939, dont la transmission est autosomique dominante et qui se caractérise par une altération de l'adhésion entre les kératinocytes épidermiques. Sa prévalence est estimée à 1 cas pour 50 000, sans prédilection particulière en fonction du sexe ou de l'origine ethnique.

Elle résulte d'une mutation hétérozygote du gène ATP2C1, qui code pour la protéine transmembranaire hSPA1C, présente dans tous les tissus, mais exprimée de manière préférentielle dans les kératinocytes. Les mutations du gène ATP2C1 entraînent des altérations de la synthèse des protéines jonctionnelles, ce qui conduit à une acantholyse. Elle apparaît généralement à l'âge adulte, avec des cas isolés aux deux extrémités de la vie. Elle se manifeste par des lésions vésico-bulleuses, principalement au niveau des plis cutanés, qui évoluent vers des érosions puis des croûtes. Les lésions chroniques peuvent former des plaques végétatives ou verruqueuses.

Des démangeaisons, une sensation de brûlure et des douleurs sont fréquemment observées. Elle évolue par phases de rémission et d'exacerbation, généralement déclenchées par l'humidité, les frottements, la chaleur, les traumatismes et les infections secondaires. Le diagnostic repose sur des critères cliniques et histopathologiques : acantholyse suprabasale marquée, kératinocytes faiblement liés les uns aux autres, donnant l'aspect d'un « mur de briques délabré », avec quelques cellules dyskératotiques. L'acantholyse touche l'épiderme et épargne les épithéliums annexiels, ce qui facilite le diagnostic différentiel avec le pemphigus vulgaire. L'immunofluorescence directe est négative. Les principaux diagnostics différentiels sont la maladie de Darier, le pemphigus végétant, l'intertrigo, la dermatite de contact et le psoriasis inversé. Il n'existe aucun remède et le traitement est complexe, avec notamment des mesures visant à contrôler la chaleur, la transpiration et les frottements, des médicaments topiques (corticostéroïdes, inhibiteurs de la calcineurine, antibiotiques), des médicaments systémiques (antibiotiques, corticostéroïdes, immunosuppresseurs, rétinoïdes et immunobiologiques) ainsi que des interventions telles que l'injection de toxine botulique, le laser et la chirurgie. Il existe peu d'essais cliniques contrôlés pour étayer le choix du traitement le plus approprié.

Des cas de réactions controversées ont été signalés après l'utilisation de l'étanercept (anti-TNF α) à des doses hebdomadaires comprises entre 25 et 50 mg. Cependant, la plupart des études réfutent l'existence d'un effet bénéfique des traitements anti-TNF α dans la maladie de Hailey-Hailey. Récemment, l'utilisation du dupilumab (anti-interleukines 4 et 13) dans le traitement de la maladie de Hailey-Hailey a été rapportée. Le professeur Mazereeuw-Hautier a présenté les résultats d'un traitement systémique par dupilumab chez 20 patients atteints de la maladie de Hailey-Hailey, qui a entraîné une réduction significative de l'inflammation cutanée au bout de 6 mois. Elle a également présenté le traitement des patients atteints de *pachyonychie congénitale* à l'aide de roxutinib, un inhibiteur local de la kinase JAK, ainsi qu'un traitement systémique à l'aide d'erlotinib par voie orale.

Maladie de Darier

La maladie de Darier est due à une mutation du gène *ATP2A2* qui perturbe le fonctionnement de la pompe SERCA2 et entraîne une altération de l'homéostasie calcique dans les kératinocytes ainsi qu'une diminution de l'adhésion intercellulaire. La maladie de Darier se caractérise par l'apparition de papules brunâtres, principalement au niveau des zones séborrhéiques et intertrigineuses, présentant une surface kératotique. Celles-ci peuvent se regrouper pour former des lésions macérées.

Les altérations typiques des ongles observées dans la maladie de Darier se caractérisent par des stries longitudinales rouges et blanches se terminant par des entailles en forme de V au niveau du bord libre des plaques unguéales. L'acrokératose verruciforme, ainsi que les formes bulleuses, hémorragiques, comédoniennes et linéaires/segmentaires, constituent des variantes cliniques de la maladie de Darier. Cette maladie est souvent associée à des troubles neuropsychiatriques. Une exacerbation aiguë peut être provoquée par une surinfection à *Staphylococcus aureus* ou au virus de l'herpès simplex.

Sur le plan histologique, la maladie de Darier se caractérise par une dyskératose marquée. Une kératolyse ainsi qu'un traitement antiseptique visant à prévenir toute surinfection sont indispensables. On utilise des corticostéroïdes topiques. Parmi les traitements systémiques, c'est l'acitrétine qui bénéficie des données les plus complètes. Les traitements ablatifs (dermabrasion, laser CO₂, laser Er:YAG) sont efficaces, mais leur utilisation est limitée par la taille des zones pouvant être traitées. À Padoue, le professeur Mazereeuw-Hautier a présenté les résultats d'un nouveau traitement systémique chez un patient de 25 ans atteint de la maladie de Darier, traité pendant deux mois à l'aide de tramatinib, un inhibiteur de la kinase MEK, avec des résultats positifs. Elle a expliqué qu'il s'agissait d'un nouveau traitement pathogénique de cette maladie, mis au point grâce à la découverte dans la maladie de Darier d'une perturbation de l'expression des kératinocytes due à une hyperactivation des voies pathogéniques MEK et ERK.



25th ESPD Congress
28 - 30 April 2026, Padova, Italy



ESPD 2026



**Avancées dans le domaine des troubles
de la différenciation épidermique**

Juliette Mazereeuw-Hautier
*Centre de référence pour les maladies
cutanées rares*
Toulouse, France



European
Reference
Network
for rare or low prevalence
complex diseases
Network
Skin Disorders (ERN-Skin)



SFD



MAGEC Sud
Toulouse



Université
de Toulouse



CHU
TOULOUSE



Infinity
INSERM
Inserm
La science pour la santé
From science to health

Évolution clinique de la sclérodermie juvénile : mythes ou réalité ?

Rapports rédigés par le professeur Ivelina Yordanova (dermatologue, Bulgarie)

Intervenant : Prof. Francesco Zulian (Service de rhumatologie pédiatrique, Département de santé des femmes et des enfants, Padoue)

Le professeur Francesco Zulian est maître de conférences en pédiatrie à l'Université de Padoue, où il a obtenu son diplôme de médecine et suivi une formation en pédiatrie avant de se spécialiser en rhumatologie pédiatrique (aux États-Unis, en 1991) et en rhumatologie de l'adulte. Depuis 1992, il est chef du service de rhumatologie pédiatrique de l'Université de Padoue. De 2001 à 2009, il a occupé le poste de président du groupe de travail sur la sclérodermie juvénile de la PRES (Société européenne de rhumatologie pédiatrique) et, de 2006 à 2009, celui de président de la Société italienne de rhumatologie pédiatrique. Les principaux axes de recherche du professeur Zulian portent sur les syndromes de sclérodermie, la maladie de Kawasaki, l'arthrite juvénile idiopathique (AJI), les syndromes d'hypermobilité articulaire et l'uvéite chronique associée à l'AJI. Il compte environ 150 publications dans des revues internationales à comité de lecture (indice h : 46) et a également été relecteur pour bon nombre d'entre elles.

Sclérodermie localisée (SL)

La sclérodermie localisée (SL) est une maladie complexe caractérisée par une combinaison d'inflammation et de fibrose cutanées qui, en particulier chez l'enfant, touche également des tissus extracutanés, allant des muscles au système nerveux central.

Bien que l'on ait émis l'hypothèse d'origines développementales, les données indiquent que la SL est une maladie auto-immune systémique, car on observe une forte corrélation avec les antécédents familiaux de maladies auto-immunes, la présence de types HLA communs avec la polyarthrite rhumatoïde, une fréquence élevée d'auto-anticorps, ainsi qu'une élévation des chimiokines et des cytokines circulantes associées aux lymphocytes T auxiliaires, à l'IFN γ et à d'autres voies inflammatoires.

Ce phénotype inflammatoire du sang périphérique se reflète au niveau cutané, comme le montrent les analyses par micropuces, le séquençage de l'ARN et la coloration tissulaire. Des recherches sont en cours afin d'identifier les principaux acteurs de la pathogenèse de la SL, mais la forte corrélation entre l'infiltrat inflammatoire lymphocytaire et macrophagique et le dépôt de collagène et de fibroblastes tend à confirmer l'hypothèse selon laquelle la SL est une maladie caractérisée par une fibrose d'origine inflammatoire. Le système immunitaire est dynamique et subit des modifications au cours de l'enfance. Les chercheurs ont donc émis l'hypothèse selon laquelle le système immunitaire chez l'enfant pourrait contribuer à expliquer certaines des différences observées entre les cas de SL chez l'enfant et chez l'adulte. Il est intéressant de noter que le phénotype immunitaire observé chez les enfants atteints de SL ressemble dans une certaine mesure à celui des adultes en bonne santé, ce qui pourrait indiquer une maturation accélérée du système immunitaire dans la SL. La sclérodémie localisée (SL) est la forme la plus courante de sclérodémie pédiatrique, une maladie dont l'aspect histologique se caractérise par une inflammation et une fibrose similaires à celles observées dans la sclérodémie systémique (SSc), bien que les phénotypes cliniques soient nettement différents. L'âge moyen d'apparition de la SL chez l'enfant se situe entre 6,4 et 8,7 ans, la maladie étant plus fréquente chez les individus de type caucasien. Les femmes sont plus souvent touchées que les hommes (rapport de 2,3 à 4 pour 1).

La SL peut se présenter sous différentes formes (sous-types) en fonction de la profondeur et de la répartition des lésions, notamment la morphée circonscrite (lésions en plaques), la sclérodermie linéaire du tronc, des membres ou de la tête (lésion en bande), la morphée généralisée (lésions en plaques multiples), la morphée pansclérotique, ou une combinaison de deux ou plusieurs de ces sous-types (morphée mixte). Selon les données disponibles, 20 à 70 % des jeunes patients atteints de SL présenteraient une atteinte extracutanée, les études prospectives faisant état de fréquences plus élevées. Le type d'atteinte extracutanée le plus courant est d'ordre musculo-squelettique ; il englobe les problèmes articulaires, tendineux, musculaires et osseux. Les problèmes articulaires et tendineux comprennent les arthralgies, l'arthrite et les contractures articulaires, dont certaines nécessitent des interventions chirurgicales correctives. Les manifestations musculaires comprennent des myalgies, des myosites et une atrophie musculaire. Bien que des stratégies thérapeutiques efficaces aient été identifiées pour la plupart des patients, il existe un besoin important de nouvelles options et stratégies thérapeutiques. Trente pour cent des patients atteints de SL peuvent ne pas répondre au traitement immunosuppresseur standard initial, et 15 à 53 % des patients peuvent faire une rechute après le traitement.

La maladie active peut persister pendant plusieurs décennies. L'absence de rémission et les rechutes sont toutes deux associées à une issue moins favorable. L'identification des stratégies thérapeutiques optimales dans la SL nécessitera la réalisation d'études comparatives d'efficacité ; la faisabilité de cette approche a été démontrée par une récente étude pilote portant sur trois schémas thérapeutiques standardisés à base de méthotrexate. Le traitement visant principalement à contrôler l'inflammation, un suivi rigoureux de l'activité de la maladie est indispensable pour mener à bien de tels essais. Une étude récente a mis en évidence certaines caractéristiques spécifiques des lésions permettant de suivre l'activité de la maladie, qui devraient permettre d'améliorer la sensibilité et la spécificité des mesures cliniques existantes.

À l'avenir, les travaux pourraient déboucher sur la mise au point d'un indicateur pondéré de l'activité clinique, afin d'améliorer encore davantage la capacité à mettre en évidence les différences relatives entre les traitements en termes d'efficacité. L'identification de biomarqueurs permettant de suivre le niveau d'activité et/ou d'évaluer la réponse à des traitements spécifiques permettra de progresser vers une médecine personnalisée pour ces patients. Le professeur Francesco Zulian a présenté les notions d'« indice de gravité de la sclérodermie localisée » (LoSSI) et de « score LoSCAT » pour l'évaluation de la maladie et de l'efficacité du traitement.