

# 2019 AAD ANNUAL MEETING

March 1 - 5, 2019

Washington, D.C.

*Walter E. Washington Convention Center*



## Nouveautés thérapeutiques dans l'acné, Dermatologie pédiatrique & Anti-JAK



**1<sup>er</sup> Mars 2019**

**Dr Lise Boussemart**  
**Dermatologue, France**

### **Dermatologie pédiatrique**

Dr Anita N. Haggstrom, Dermatologue, États-Unis

Dr Price Harper, Dermatologue, États-Unis

Dr Tollefson Megha, Dermatologue, États-Unis

Dr James R. Treat, Dermatologue, États-Unis

Dr Erin Mathes, Dermatologue, États-Unis

Dr Barbara Reichert, Géologue, États-Unis

Chers tous,

C'est avec grand plaisir que le laboratoire Bioderma m'a donné l'opportunité de partager avec vous mon premier meeting de l'AAD, jour après jour, avec les Dr Nicole Jouan et Rémi Maghia, de Brest.

Ce meeting se tient dans le Convention Center de Washington, un gigantesque centre de congrès, où des dizaines de sessions se tiennent en parallèle. Nous avons donc l'embaras du choix et j'ai choisi pour le premier jour la session « dermatologie pédiatrique ».

La première oratrice, Dr Haggstrom, a commencé la session sur le sujet des **hémangiomes infantiles classiques** : lesquels ? Et quand traiter par propranolol ?

Elle a rappelé qu'il ne fallait pas les traiter tous, à cause du coût, mais aussi des effets secondaires ; en particulier l'hypoglycémie, qui n'est ni dose, ni âge-dépendante, les troubles du sommeil, mais aussi à long terme des conséquences neurocognitives qui font débat (troubles de la mémoire ?) et pour lesquelles nous avons encore peu de recul.

Elle a insisté sur les indications nécessitant un traitement le plus tôt possible, telles que les formes ulcérées, la localisation péri-oculaire, en barbe (car 60 % ont un hémangiome infantile sous-glottique associé, notamment en cas d'aspect télangiectasique de l'hémangiome en barbe), ou syndromiques (PHACE, LUMBAR, hémangiomatose miliaire), ou à potentiel « défigurant ». Une texture hétérogène de la surface de l'hémangiome est un paramètre important à connaître, car elle cause plus de séquelles esthétiques après involution. En cas de doute, le Dr Haggstrom a recommandé l'utilisation du score qu'elle a publié dans Archives of Dermatology en 2012.

25 % des hémangiomes traités par propranolol reprennent leur phase de croissance à l'arrêt du traitement, en particulier quand celui-ci est arrêté avant 9-12 mois, qu'il touche la tête et le cou, ou le bas du visage (territoire S3 en barbe notamment), notamment chez les filles.

Le Dr Harper Price a ensuite parlé des **nævus congénitaux géants**, dont 77 % sont mutés NRAS et 8 % sont mutés BRAF V600E. Ceux qui sont mutés BRAF seraient plus nodulaires, et moins pileux que les mutés NRAS. Le risque de cancérisation est bas (1-2 %) et nécessite de non seulement de regarder, mais aussi de palper le nævus congénital, dont la transformation débute souvent en profondeur (nodule sous-cutané). À noter que les nævus congénitaux du cuir chevelu s'éclaircissent souvent beaucoup avec l'âge, ce qui en réduit les indications d'exérèse à visée esthétique.

La troisième oratrice, le Dr Megha Tollefson, a parlé des **plaques de morphee de l'enfant**, très souvent linéaires.

Les morphees du visage « en coup de sabre » sont parfois (13 %) associées à une atteinte cérébrale non-proportionnelle à l'atteinte cutanée. Des signes d'appel, tels qu'une épilepsie ou des céphalées chroniques peuvent s'expliquer par une atrophie cérébrale ou une perte de signal en T2, visibles à l'IRM.

Pour le Dr Tollefson, il faut traiter toute morphee linéaire (du visage ou d'un membre) par méthotrexate 0,3 à 1mg/kg/semaine, per os voire en sous-cutané, +/- corticoïdes 1mg/kg/j.

Le traitement systémique, efficace dans 75 % des cas, doit se poursuivre au moins deux ans (méthotrexate) avec bien sûr une contraception adaptée chez la jeune fille.

Pour le traitement des morphees en plaque, le Dr Tollefson préconise les dermocorticoïdes (clobétasol 2 fois par jour), du tacrolimus ou de la photothérapie. En cas de sclérose cutanée résiduelle post traitement, non-inflammatoire, l'imiquimod peut être proposé.

**La dermatite atopique** a également fait l'objet d'une synthèse. En insistant sur son histoire naturelle : le terrain génétique avec dysfonction de la barrière cutanée, la colonisation par staphylocoque doré, le passage des allergènes, puis shift de réponse TH1 vers TH2.

Dans une famille prédisposée à l'atopie, bien hydrater la peau du nouveau-né diminue le risque de dermatite atopique de 50 %, à l'âge de 6 mois. D'après une étude de groupe « PASTURE », l'exposition prénatale de la mère à un chat ou un chien, ainsi que la prise de yaourt avant l'âge de 12 mois, diminuent le risque de développer une dermatite atopique (Roudit et al., JAMA pediatrics, 2017).

Sur le plan thérapeutique, il semble courant aux Etats-Unis, de proposer des bains quotidiens d'eau de javel diluée, aux atopiques (1/2 verre d'eau de javel pure diluée dans le bain, sans nécessité de rajouter de savon). L'oratrice a affirmé que ces bains, associés à des applications successives de dermocorticoïdes, puis de vaseline, avec port de pyjama mouillé la nuit, améliorent efficacement la peau de ses jeunes patients. Pour renforcer la compliance, elle fait systématiquement un prélèvement bactériologique, puis rappelle les parents 48 heures après, pour leur communiquer les résultats (il y a du staphylocoque doré !) et pour leur demander où en sont les bains d'eau de javel.

Bien que convaincue par l'intérêt de ces bains, l'oratrice a reconnu que l'intérêt des bains de javel est actuellement controversé.

Cependant, en cas d'échec, elle utilise déjà du dupilumab hors AMM chez l'enfant, une injection toutes les deux semaines, à la dose de 300 mg pour les enfants de plus de 60 kg, 150-200 mg pour les 20-60 kg, et 4-6 mg/kg toutes les deux semaines pour les moins de 20 kg. Des essais cliniques sont en cours (essai Regeneron AD1539, pour les enfants avec dermatite atopique sévère, âgés de 6 mois à 6 ans).

Le Dr James Treat a parlé des **nouvelles dermatoses de contact**.

Il a rappelé qu'il faut savoir évoquer un eczéma de contact quand un eczéma ne s'améliore pas sous dermocorticoïdes. Il a mis en garde contre l'allergie au methylchloroisothiazolinone qu'on trouve dans le slime, ces pâtes gluantes et ludiques, très à la mode chez les enfants de 3 à 11 ans.

Une autre dermatose de contact à connaître est celle de la lunette des toilettes, induite par le polypropylène ou polyuréthane contenu dans la lunette, ou par l'emploi de lingettes désinfectantes de WC. Le facteur « contact-WC » est à évoquer quand l'eczéma (ou la dermite irritative) prédomine sur les côtés des fesses et faces postérieures des cuisses. Une variante est l'eczéma du siège-auto de l'enfant, prédominant l'été, sur les faces postérieures des jambes et des coudes, quand celles-ci sont en contact direct avec le siège.

Il a aussi alerté sur les brûlures auto-induites par l'application simultanée de sel et de glace sur la peau, défi en vogue chez les adolescents.

L'oratrice suivante a traité le sujet des **dermatoses du cuir chevelu des afro-américains**.

Elle a insisté sur l'alliance thérapeutique, qui commence par poser les bonnes questions à son patient de phototype foncé. Par exemple, il est absurde de demander si un shampoing est fait tous les jours : un dermatologue doit savoir qu'on ne se lave pas les cheveux tous les jours, quand on a les cheveux crépus. Ce cela nécessite une procédure qui peut durer 3 heures, avec de multiples étapes de décoiffage, lavage, démêlage, re-coiffage. En posant la question « vous lavez-vous les cheveux toutes les semaines ou une semaine sur deux ? », vous aurez l'air tout de suite plus crédible pour la suite.

En cas de teigne, il faut aussi laver les barrettes et autres accessoires de cheveux, au savon et à l'eau chaude.

Si les cheveux crépus ne « poussent pas », il est fort probable que ce soit plus un problème de casse distale que de pousse proximale, même si le cheveu crépu pousse aussi plus lentement que le cheveu lisse (0,259mm/j vs 0,33mm/j, respectivement). Pour éviter la casse, il faut suggérer de brosser les cheveux en commençant pas la partie distale, plutôt que la partie proximale.

Le Dr Erin Mathes a traité des **dermatoses virales de l'enfant**.

Elle a commencé par le problème de la rougeole qui est en recrudescence, dans un contexte de diminution de la couverture vaccinale. Il semblerait que les parents qui mettent leurs enfants dans les écoles privées, voire dans les écoles alternatives du type Montessori, ont tendance à moins vacciner leurs enfants, par rapport aux enfants présents dans les écoles publiques.

Pour ce qui est de la varicelle, la plupart des Américains sont vaccinés à 12-15 mois puis à 4-5 ans. Suite au vaccin de la varicelle, certains enfants développent un zona le plus souvent ipsilatéral au vaccin.

Certaines dermatoses granulomateuses affchantes du visage de l'enfant peuvent être dues au vaccin de la rubéole (vaccin vivant) sur terrain immunodéprimé.

Enfin, le virus coxsackie A6, identifiable par PCR, donne un pied-main-bouche plus sévère que le pied-main-bouche classique, avec extension des vésicules autour de la bouche et plaques eczématiformes extensives. Les épidémies de coxsackie augmentent avec le réchauffement climatique, car la propagation du virus est très sensible aux hausses de température et d'humidité (Coates SJ, Int Journal Dermatology 2018).

Dernier sujet traité : **le rôle de l'alimentation sur les dermatoses**.

Le Dr Barbara Reichert a recommandé la prise de probiotiques (les plus variés possible) pendant la grossesse et l'allaitement, pour diminuer le risque de dermatite atopique, sans risque pour le bébé.

En cas de dermatite atopique avérée, il semblerait que 30 % des enfants soient aussi allergiques à un aliment, qui est le plus souvent l'œuf, le lait de vache, le soja, le blé, etc.

L'alimentation pro-acné existe aussi ; il s'agit du lait écrémé surtout, bien que la physiopathologie soit mal connue. Une hypothèse serait qu'en cas de lait écrémé, on a tendance à boire plus de lait qu'en cas de lait entier, ce qui active plus la voie mTOR, la production de sébum, d'IGF1 et d'androgènes. Il est aussi possible de réduire son acné en privilégiant un régime avec faible charge glycémique (Kwon et al., Acta Derm Venereol, 2012, Smith et al., Am J Clin Nutr, 2007). La charge glycémique tient compte de l'index glycémique d'un aliment et de sa quantité.

Et voici pour la première journée de l'AAD, bien remplie, sous le signe de la dermatopédiatrie !

J'espère que ces informations vous ont plu et je vous retrouve dès demain pour la suite.

## Dr Nicole Jouan Dermatologue, France

### Les futurs dieux de la dermatologie : les anti-JAK

Dr Brett Andrew King, Dermatologue, États-Unis

Notre arsenal thérapeutique de dermatologues est passé en quelques années de molécules aux effets les plus larges (prednisolone, methotrexate, azathioprine, mycophenolate mofetil, ciclosporine) à des thérapies plus ciblées (anti TNF, IL12/23, IL17, IL23, IL4/13, etc.) et maintenant aux anti-JAK.

Il va falloir s'y habituer. Le système JAK-STAT (Janus kinase et Signal Transducer and Activator of Transcription) est un système intracellulaire de signalisation. Plus de 50 cytokines (IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, and IL-21, IL-5, IL-6, IL-12, IL-13, and IL-23, etc.) utilisent cette voie qui implique les enzymes-kinases JAK1, 2, 3, et Tyrosine kinase 2 (Tyk2), associées par paires, d'où leur nom de Janus kinase, Dieu grec à deux têtes.

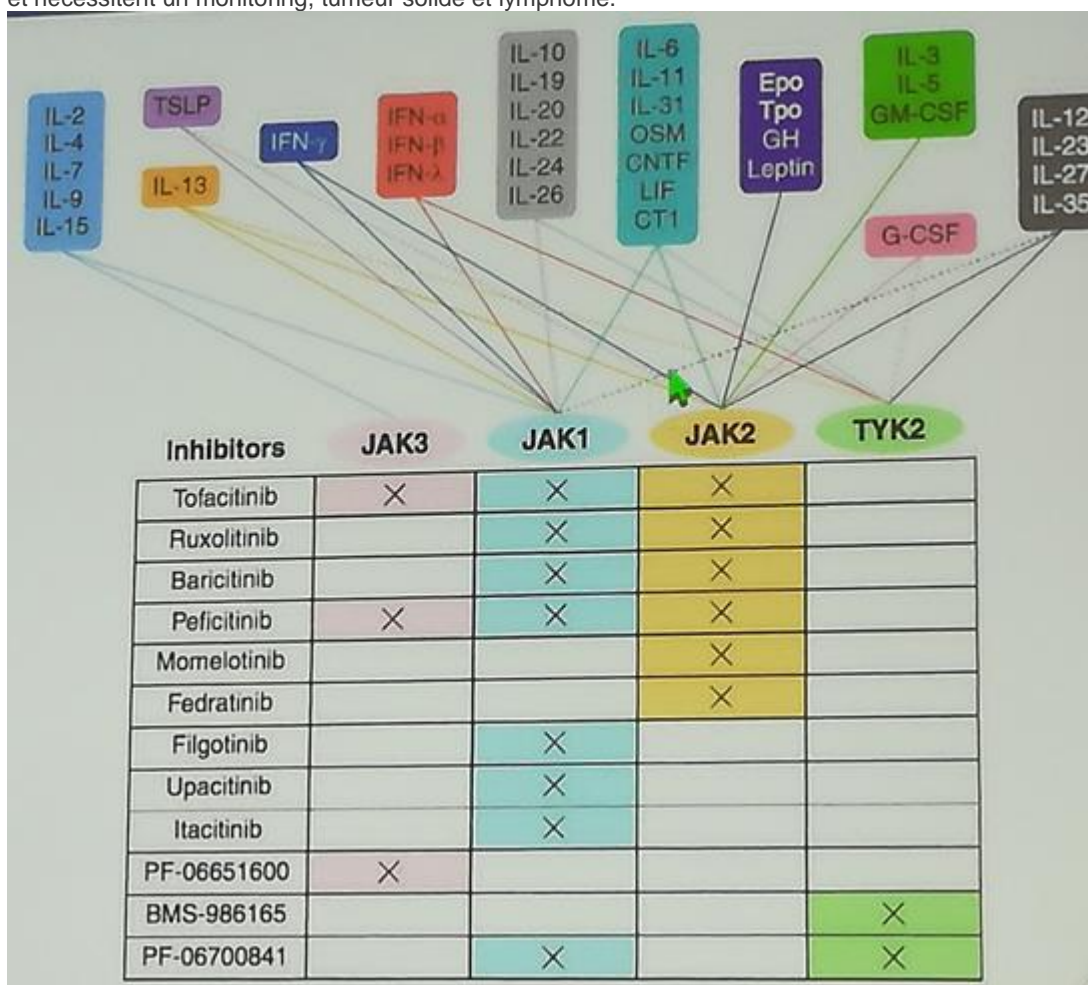
Ces JAK sont liées à des récepteurs transmembranaires. Une fois une cytokine liée à son récepteur, la JAK sera activée, ce qui aboutit à l'activation d'un facteur de transcription STAT qui lui, activera dans le noyau de la cellule des gènes impliqués dans la production de cytokines. Du blocage des JAK résulte donc un blocage de la cascade inflammatoire.

Les anti-JAK utilisés à ce jour en thérapeutique sont les suivants : le tofacitinib pour la polyarthrite rhumatoïde, le rhumatisme psoriasique et pour la rectocolite, le ruxolitinib pour la myélofibrose et la maladie de Vaquez, le baricitinib pour la polyarthrite rhumatoïde.

Leurs effets secondaires sont multiples : infections plus ou moins sévères, rhinopharyngites, pneumonies, infection à Herpès zoster, infections opportunistes, tuberculose.



Nausées, céphalées, HTA dose dépendante, cytopénies, élévation du cholestérol, des transaminases sont également observés et nécessitent un monitoring, tumeur solide et lymphome.



Les indications en développement en dermatologie :

- Pelade : l'activation de la voie JAK est au cœur de la genèse de la pelade (production d'interféron  $\gamma$  et d'IL15 qui active des lymphocytes T cytotoxiques CD8). La première observation de l'efficacité du tofacitinib dans la pelade date déjà de 2014, à propos d'un patient présentant à la fois une pelade et un psoriasis et dont les deux affections se sont trouvées considérablement améliorées. Depuis, les essais chez l'adulte se multiplient non seulement avec le tofacitinib à la dose de 5 mg deux fois par jour, mais aussi avec le ruxolitinib à 20 mg deux fois par jour. Le tofacitinib a été également testé chez l'adolescent (12 à 17 ans) notamment par l'équipe du Dr Brittany Craiglow à Yale, avec de bons résultats. Pour minimiser les effets secondaires, les formes topiques se développent : ruxolitinib en crème à 0,6 %, deux applications par jour avec un très bon résultat sur les sourcils, mais peu d'effet sur le cuir chevelu. Il semble que la forme liposomale de tofacitinib donne de meilleurs résultats que la crème classique. Mais l'impression globale est hélas assez décevante avec des essais arrêtés et des résultats non publiés.

- Vitiligo : les lymphocytes T CD8+ et leur récepteur CXCR3, l'interféron- $\gamma$ , les cytokines CXCL9 et 10 sont fortement impliqués dans la pathogenèse du vitiligo. Par conséquent, l'inhibition de l'IFN- $\gamma$  ou de ses effecteurs en aval tels que les JAK mérite d'être explorée. La première étude avec le tofacitinib est celle de Liu qui a publié en 2017 une série rétrospective de 10 patients traités pendant au moins 3 mois à une dose de 5 ou 10 mg par jour, ou deux fois un jour. La repigmentation a été favorisée par l'exposition concomitante à la lumière du soleil ou aux UVB à spectre étroit. Rothstein a publié une étude pilote dans le JAAD en 2017 : 11 patients (âge moyen 52 ans, atteints depuis 8,45 années en moyenne) ont été traités avec la crème topique au ruxolitinib à 1,5 % pendant 20 semaines. Tous les patients ont présenté une amélioration moyenne, statistiquement significative du vitiligo. Trois essais cliniques sont en cours : deux avec des anti-JAK topiques, menés par les firmes Incyte et Aclaris, le troisième mené par Pfizer, un essai de phase II actuellement en cours avec une molécule orale.

- Psoriasis : le défi y est plus grand pour ces nouvelles molécules puisqu'elles sont en compétition avec de nombreux biologiques de plus en plus efficaces. Rappelons-nous que, malgré des bons résultats vs étanercept, la FDA n'a pas approuvé le tofacitinib dans le psoriasis.

BMS\_986165 est un inhibiteur de Tyk2 qui fait l'objet d'un essai de phase III vs aprémilast 30 mg et placebo (POETYKPSO 1 et 2). Pas d'essai en cours pour le baricitinib L'essai de l'abrocitinib est interrompu et le tofacitinib topique n'est pas plus efficace que le placebo à 12e semaine.

- Dermatite atopique : le défi dans la dermatite atopique est de trouver des nouveaux traitements oraux (sans les conjonctivites du dupilumab) ou des traitements locaux non-stéroïdiens ou qui ne brûlent pas après application comme le tacrolimus : le delgocitinib topique est en cours d'essai phase II chez l'adulte (Leo pharma), le ruxolitinib topique en crème permet une réduction rapide du prurit. Un essai de phase II avec le baricitinib a été publié dans JAAD en février 2018 (Dr Emma Guttman-Yassky). Presque 70 % de patients atteignent un EASI 50 à la 16e semaine. Les anti-JAK 1 abrocitinib et upacitinib font actuellement l'objet d'essais de phase IIB.

- Pour finir, les anti-JAK ont été administrés avec succès dans des formes réfractaires de lupus érythémateux, de sarcoïdose, de granulome annulaire généralisé, pathologies où la voie JAK/STAT est activée. On observe histologiquement la réduction des granulomes et l'amélioration non seulement des lésions cutanées, mais aussi des localisations viscérales sarcoïdose.

## **Dr Rémi Maghia** **Dermatologue, France**

### **Nouveautés thérapeutiques dans l'acné**

Dr James Del Rosso, Dermatologue, États-Unis

Dr Linda Stein Gold, Dermatologue, États-Unis

#### **Clascotérome topique, crème à 1 %**

Premier inhibiteur topique du récepteur androgénique (AR) avec des propriétés anti-inflammatoires. Il a été évalué dans l'acné vulgaire à partir de l'âge de 9 ans.

Il cible l'AR dans les sébocytes et dans les follicules pileux. Il inhibe la DHT, la production lipidique de sébum, l'expression de cytokines telles que : IL-1B, IL-6, IL-8.

Dans des essais de phase II, il a conduit à une amélioration significative du score IGA et une réduction du compte total de lésions.

Il est cliniquement supérieur et mieux toléré qu'une trétinoïne topique dans un essai phase IIA.

Très bon profil de sécurité similaire au véhicule, absence d'effets systémiques.

Deux essais de phase III en 2018 avec un succès en IGA de 20.4 % et 22.2 % vs 7.3 % et 5 % pour le véhicule.

#### **Minocycline topique, mousse à 4 %**

L'intérêt serait d'apporter un bénéfice thérapeutique similaire à la voie orale, d'éviter une pression de sélection systémique aux antibiotiques avec développement de résistance bactérienne, et enfin de réduire les effets secondaires locaux et systémiques.

La minocycline topique en mousse à 4 % une fois par jour sur 52 semaines montre une efficacité significative en matière de score IGA blanchi à quasi blanchi (deux études, 37.7 % et 50.3 % obtiennent l'IGA 0/1 après 52 semaines), et apporte une réduction des lésions inflammatoires et des comédons. Les dosages plasmatiques de minocycline ont conclu à une exposition systémique négligeable.

#### **Minocycline en gel 1 % biphasique**

Étude de phase II : après 4 semaines, réduction du P acnés > 90 %, réduction des lésions inflammatoires de 4.3 % à 4 semaines, de 58.5 % à 12 semaines ; pas d'exposition systémique significative à la minocycline.

#### **Trifarotène topique en crème à 50ug/g une fois par jour**

Le trifarotène est un rétinoïde topique RAR gamma sélectif.

Deux études de phase III dans l'acné modérée faciale et du tronc : à 12 semaines, efficacité hautement significative ( $p < 0.001$ ) sur les lésions inflammatoires et non-inflammatoires, effets secondaires, essentiellement relatifs à la tolérance locale survenant précocement, moins fréquents sur le tronc.

#### **Cannabidiol topique**

Effets démontrés dans l'acné : il diminue la prolifération des sébocytes ; il a une action antimicrobienne et une action anti-inflammatoire sur les sébocytes.

Citons enfin pour les topiques l'**oxyde nitrique topique en gel à 0.4 %**.

#### **La sarécycline orale 1.5mg/kg/jour une fois par jour**

Historiquement, c'est le premier antibiotique développé spécifiquement pour l'acné. La dose prescrite est adaptée au poids. La sarécycline a un spectre étroit d'activité et possède des propriétés anti-inflammatoires augmentées.

Deux essais de phase III : à 12 semaines, réduction significative des lésions inflammatoires, efficacité significative sur le score IGA, que ce soit pour l'acné faciale ou pour l'acné du tronc.