

# 2019 AAD ANNUAL MEETING

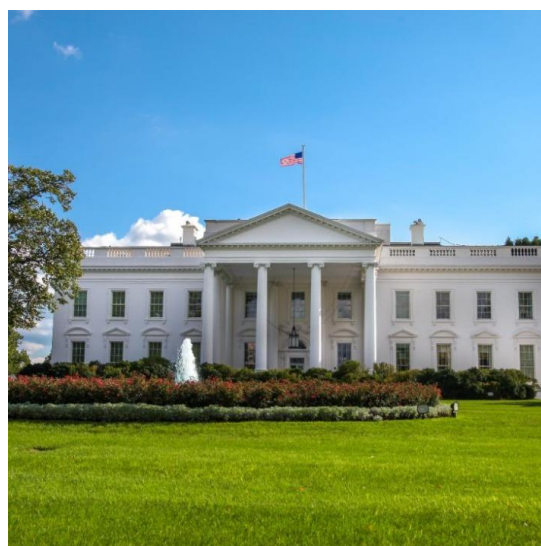
March 1 - 5, 2019

Washington, D.C.

*Walter E. Washington Convention Center*



**Dermatologie générale, Oncodermatologie, Dermatite atopique, Les écrans solaires et l'environnement**



**2 Mars 2019**

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

## Dermatologie générale

Dr Ruth Ann Vleugels, Dermatologue, États-Unis  
Dr David Eric Cohen, Dermatologue, États-Unis  
Dr Edward W. Cowen, Dermatologue, États-Unis  
Dr Jean L. Bolognia, Dermatologue, États-Unis  
Dr Kenneth J. Tomecki, Dermatologue, États-Unis

Chers tous,

Samedi 2 mars, j'ai assisté à la session « dermatologie générale ». Il s'agissait d'une mise à jour des connaissances en dermatologie générale. Et je peux témoigner qu'en tant qu'onco-dermatologue, depuis quelques années, ce petit rafraîchissement m'a été très utile.

Le Dr Ruth Ann Vleugels a décrit une entité relativement récente : **la dermatomyosite avec anticorps circulants anti « MDA-5 »**.

C'est une dermatomyosite qui, comme son nom ne l'indique pas, est amyopathique.

Sur le plan sémiologique, elle a la particularité d'engendrer des ulcérations douloureuses des faces dorsales des doigts, là où siègent habituellement les papules de Gottron, ainsi que des papulo-macules érythémateuses palmo-plantaires sensibles, très évocatrices.

En présence de ces signes cutanés, il faut savoir rechercher une dermatomyosite à anticorps anti MDA-5 et prendre en charge la pneumopathie interstitielle, rapidement évolutive souvent associée.

Toujours dans le domaine de la dermatomyosite, le Dr Vleugels a noté que seulement 10 % des dermatomyosites avec atteinte cutanée exclusive s'améliorent sous hydroxychloroquine seule. Elle recommande donc :

- de l'associer d'emblée à du méthotrexate, ou
- des IgIV 1g/kg/j : toutes les 4 semaines dans un premier temps, puis à espacer progressivement sur plusieurs années, ou
- du mycophénolate mofétil : à privilégier en cas d'atteinte pulmonaire interstitielle associée (sérologies anti-Jo1 ou MDA-5 positives).

Un anti JAK, le tofacitinib 10mgx2/j, semble aussi prometteur dans le traitement des dermatomyosites réfractaires, ce qui s'explique par une auto-immunité médiée par l'interféron.

Concernant **le lupus érythémateux cutané subaigu**, une étude cas-contrôles suédoise a montré qu'il était fortement associé à la prise de certains médicaments dans les 6 mois précédent le lupus, notamment **la terbinafine** (OR 52.9, 95% CI 6.6-∞), **les anti-TNFα** (OR 8.0, 95% CI 1.6-37.2), **les antiépileptiques** (OR 3.4, 95% CI 1.9-5.8) **et les inhibiteurs de la pompe à proton** (OR 2.9, 95% CI 2.0-4.0) (Grönhagen et al., Br J Dermatol 2012).

Un tiers des cas de lupus érythémateux cutané subaigus pouvaient être associés à l'exposition à l'un de ces médicaments, et pouvaient s'améliorer à l'arrêt de celui-ci.

L'orateur suivant, le Dr David Cohen de l'Université de New York, a signalé **les allergies croisées entre le formaldéhyde** (contenu dans les produits de lissage brésilien) **et l'aspartame**, qui, est dégradé après digestion en formaldéhyde.

C'est ensuite le Dr Edward Cowen qui s'est plongé dans le sujet des **maladies auto-inflammatoires**, avec suractivation de l'immunité innée, par opposition aux maladies auto-immunes, avec suractivation des lymphocytes T ou présence d'auto-anticorps circulants.

Il a décrit le spectre des **syndromes CAPS (cryopyrin-associated periodic syndrome)**, dont l'urticaire familiale au froid et le syndrome de Muckle Wells ; liés à des mutations « gain de fonction » du gène NLRP3, codant pour la cryopyrine, qui répondent tous à l'anakinra comme le syndrome de Schnitzler.

Il a également parlé de deux nouveaux syndromes auto-inflammatoires, liés à des mutations activatrices du gène NLRP1 : le syndrome des **carcinomes autorégressifs multiples palmo-plantaires familiaux** et **la kératose lichénoïde chronique familiale** (Zhong et al., Cell 2016).

Le Dr Jean Bologna de Yale, a ensuite présenté **les effets secondaires cutanés des nouveaux traitements du mélanome métastatique**.

Ceux-ci sont d'autant plus importants à connaître que l'immunothérapie par anti-PD-1 est aussi prescrite de façon courante maintenant dans les cancers du poumon, de la vessie, et les lymphomes de Hodgkin. Enfin, les anti-PD-1 sont depuis peu autorisés dans le mélanome stade III en adjuvant, et une étude parue le 25/02/19 les propose même en néoadjuvant (Huang et al., Nature Medicine 2019).

Les éruptions secondaires aux anti-PD-1 sont le plus souvent lichénoïdes, eczématiformes, parfois psoriasiformes et très rarement bulleuses.

Les recommandations thérapeutiques parues dans JCO en 2018 proposent des dermocorticoïdes +/- antihistaminiques pour les grades I-II, et des corticoïdes (1 à 2mg/kg/j) oraux pour les grades III, intraveineux pour les grades IV. Le Dr Bologna a critiqué ces recommandations en proposant d'y ajouter, selon la clinique, de l'étrétinate/acitrétine, aprémilast ou méthotrexate par analogie aux traitements classiques du psoriasis.

Dans ma pratique en effet, l'acitrétine est très efficace sur le psoriasis induit par les anti-PD-1. Enfin, les effets secondaires cutanés des thérapies ciblées sont minimes depuis que les anti-BRAF sont associés de façon systématique à un anti-MEK, il faut essentiellement garder en tête le risque de tumeurs secondaires, d'érythème noueux, et de toxidermie maculo-papuleuse.

Pour clore la matinée, le Dr Kenneth Tomecki de Cleveland a fait un **rappel sur le VIH**, déplorant que seulement la moitié des 33 millions de séropositifs pour le VIH dans le monde bénéficie d'un traitement spécifique actuellement. Il existe désormais plus de 30 médicaments antirétroviraux différents, et les patients devraient en prendre au moins 3 simultanément dès lors que la séropositivité est connue, sans plus attendre la baisse des lymphocytes CD4.

Il a aussi mentionné un **nouveau vaccin recombinant contre le zona, le Shingrix\***, qui va probablement prendre le pas sur son concurrent le Zostavax\* (vaccin vivant atténué), compte tenu de sa grande efficacité (90 % de cas de zonas évités dans les 3 à 5 ans suivant son administration par rapport au placebo), et de sa probable innocuité chez le sujet immunodéprimé (Lal et al., NEJM 2015).

## Oncodermatologie

Dr Abigail Baird Waldman, Dermatologue, États-Unis

Dr Matthew D. Belcher, Dermatologue, États-Unis  
Dr Murad Alam, Dermatologue, États-Unis  
Dr Ashley Decker, Dermatologue, États-Unis  
Dr Evan A. Rieder, Dermatologue, États-Unis  
Dr Jason Riis, Psychologue, États-Unis

Le Dr Abigail Waldman a démarré la session par les différentes **classifications des carcinomes épidermoïdes cutanés** (AJCC8, BWH, etc.). D'après le National Comprehensive Cancer Network (NCCN) américain, le diamètre >2cm (vs <2cm) et le caractère peu différencié multiplient les risques de récurrence par 2 à 3, alors que l'épaisseur >6mm ou l'atteinte de l'hypoderme multiplient ces risques par 10 à 11. Le marqueur histologique le plus inquiétant sur la tumeur primitive est l'envahissement péri nerveux ou vasculaire (risque de récurrence locale x23, à distance x12), qui doit faire privilégier une analyse histologique circonférentielle complète des marges périphériques et profondes, et discuter une radiothérapie adjuvante. En cas de métastase ganglionnaire, un curage ganglionnaire est indiqué, avec radiothérapie adjuvante de 60 Gy en 30 séances sur 6 semaines.

Le cemiplimab ou Libtayo\* (anti-PD-1) est maintenant approuvé par la FDA aux États-Unis en première métastatique du carcinome épidermoïde cutané métastatique.

La présentation suivante, par le Dr Matthew Belcher, a porté sur la **8e classification AJCC du mélanome**. Pour rappel, cette nouvelle classification a abaissé le seuil de gravité du mélanome à 0,8mm de Breslow (vs 1mm auparavant). La technique du ganglion sentinelle doit maintenant être discutée pour les mélanomes dès le stade T1b, donc dès 0,8mm de Breslow ou peu importe le Breslow dès qu'il y a ulcération. Comme le Breslow ne doit plus être exprimé qu'avec un chiffre après la virgule, un mélanome de 0,75mm de Breslow doit donc être considéré comme un 0,8mm, et donc un stade T1b. Un ganglion sentinelle positif (avec métastase > 1mm) permet de proposer un traitement adjuvant par pembrolizumab ou dabrafenib + trametinib 1 an. Les stades IIIb, IIIc et IV opérés peuvent aussi être traités par nivolumab en adjuvant. Nous assistons donc à un changement complet des habitudes de prise en charge thérapeutique des mélanomes, avec **la technique du ganglion sentinelle passée d' « optionnelle » à « décisive »**, tant que les essais adjuvants au stade II n'auront pas été réalisés.

Ensuite, le Dr Murad Alam a parlé de l'intérêt de publier des **recommandations officielles d'experts**, si possible en concertation inter-spécialités, dans les cancers fréquents comme rares, pour garantir un minimum d'homogénéité et de sécurité dans les pratiques. Aux États-Unis, des recommandations « NCCN » et « AAD » existent pour les principaux cancers cutanés, et l'équivalent existe en Europe.

L'oratrice suivante, le Dr Ashley Decker, a parlé de **l'intérêt de l'usage des multimédias tels que des vidéos explicatives pour améliorer l' « expérience patient »**. Les vidéos ne remplacent bien-sûr pas le dialogue avec le patient, mais une vidéo bien faite peut, sans prendre plus de temps au médecin, renforcer la compréhension et le niveau d'éducation du patient, qui vit alors mieux les soins (essai clinique randomisé de Love et al., JAAD 2016).

En dermatologie esthétique, le Dr Evan Rieder a ensuite mis en garde contre les **patients dysmorphophobiques**, quasi systématiquement insatisfaits, avec risque suicidaire méconnu, et dont le consentement réellement « éclairé » est discutable. La dysmorphophobie est un trouble peu étudié, faisant l'objet de relativement peu de publications, ce qui contraste avec le risque que les patients font courir à leur propre corps mais aussi à leur médecin (procès, violence physique ou verbale, etc.). Certains questionnaires courts peuvent aider à dépister la dysmorphophobie, comme le questionnaire BDDQ : [Body Dysmorphic Disorder Questionnaire \(BDDQ\)](#)

Parmi les médecins spécialisés en actes esthétiques, la proportion déclarée de patientèle dysmorphophobique varie d'une spécialité à l'autre (15 % chez les dermatologues, 5 % chez les médecins généralistes). Cette variation fait craindre un défaut de « repérage ». Le Dr Rieder recommande de refuser de pratiquer les actes esthétiques dans cette population « fragile », en disant : « Je me demande si ne souffrez pas de dysmorphophobie, je perçois en vous une frustration qui semble prendre le dessus sur votre apparence extérieure, accepteriez-vous de travailler d'abord sur ce mal-être plutôt que d'enchaîner les actes esthétiques ? ». Bien-sûr, un bon confrère psychiatre ou spécialisé en psychodermatologie sera d'une aide précieuse si l'exploration du pourquoi du comment n'est pas notre fort.

Pour finir, le Dr Jason Riis, psychologue, a cherché à nous montrer comment les **connaissances en sciences comportementales pouvaient servir la dermatologie**. Les sciences comportementales se basent sur le constat que l'esprit humain fait sans arrêt des erreurs de jugement/décisions, par pensées et émotions automatiques, sur lesquelles on peut travailler avec intention et technique. Cela passe par la motivation, l'exploitation du moment présent (« ici et maintenant »), la facilitation (l'humain est paresseux de nature) et le feed-back positif intentionnel. Je dis bien intentionnel car des études montrent que l'on croit toujours qu'on fait plus de feed-back positif que ce qui a été réellement perçu. En pratique, je complimente souvent la peau « préservée » de mes patients quand je vois qu'elle est moins abîmée par le soleil à tel ou tel endroit du corps, pour les encourager à protéger le reste de leur peau de la même façon. Sans le savoir, nous pratiquons donc les sciences comportementales au quotidien !

Ce sera tout pour aujourd'hui et je vous dis à demain pour les prochaines nouvelles !

## Dr Nicole Jouan Dermatologue, Brest, France

### Comorbidités dans la dermatite atopique

Dr Aaron Mark Drucker, Dermatologue, États-Unis

Si nous sommes habitués à détecter les comorbidités chez nos patients psoriasiques, c'est un peu moins le cas chez ceux qui présentent une dermatite atopique. À tort, semble-t-il. C'est le thème de la présentation du Pr Drucker. Tout d'abord, les troubles du sommeil. Rien de très récent sur le sujet. Ne pas oublier d'interroger nos patients, même les enfants (22 % des enfants avec une DA sévère dorment mal plus de 4 nuits par semaine, et les adultes ont un taux d'insomnie de 3 fois celui de la population générale). La restauration d'une bonne qualité de sommeil a été évaluée avec le dupilumab, bien sûr, mais aussi plus récemment avec le baricitinib (Guttman-Yassky E, JAAD). Déficits de l'attention et hyperactivité sont également volontiers observés.

Concernant l'anxiété et la dépression, les taux sont multipliés par 2,2 par rapport à la population générale (Rønnstad ATM JAAD 2018), et le risque de suicide est de 22 % plus élevé. À noter que 13 % des patients atopiques qui se suicident ont consulté un médecin pour leur dermatose dans le mois précédent leur geste (Drucker BMJ 2018). Quelle est la part de l'inflammation et celle du fardeau psychosocial et des troubles du sommeil dans la genèse de ces troubles anxio-dépressifs ? Ce n'est pas tranché. Ce qui est sûr par contre, c'est que le traitement de la DA, par dupilumab en particulier (de Bruin-Weller Br J Dermatol. 2018) améliore les scores de dépression. Ne pas oublier d'interroger nos patients sur leur humeur et de s'aider du médecin traitant pour évaluer et suivre leur état. L'orateur utilise un questionnaire simple à 2 items, cotés de 0 (pas du tout) à 3 (presque tous les jours) : combien de fois durant les 2 dernières semaines vous êtes-vous senti déprimé ou impuissant ? Avez-vous éprouvé peu d'intérêt ou de plaisir à faire les choses ?

Concernant les comorbidités cardiovasculaires : le risque d'angor est augmenté de 18 %, celui d'infarctus de 12 % et celui d'AVC ischémique de 17 % (Ascott J Allergy Clin Immunol. 2018). Le risque évolue parallèlement à la sévérité de la DA. En fait, le risque absolu est faible, mais on peut conseiller à nos patients l'arrêt du tabac et une activité physique régulière.

Les maladies auto-immunes : la DA est observée en association avec la pelade, le vitiligo, le lupus érythémateux, l'urticaire chronique, la maladie coeliaque, les MICI, les maladies auto-immunes de la thyroïde. Il existe par contre une association inverse avec le diabète. Cette association à des pathologies auto-immunes ne doit pas en l'état actuel des connaissances faire l'objet d'un dépistage systématique. Par contre, les implications thérapeutiques en sont claires : il n'est que de se rappeler l'efficacité sur les 2 dermatoses du tofacitinib et du dupilumab chez deux patients ayant une pelade associée à un eczéma atopique. (Morris GM. JAAD 2018, arrigade Br J Dermatol. 2018). À noter cependant que des cas de pelade sont observés sous dupilumab.

### Physiopathologie de la dermatite atopique et ses implications en thérapeutique

Dr Emma Guttman-Yassky, Dermatologue, États-Unis

La DA a une physiopathologie complexe, multifactorielle, que l'on peut résumer en 2 approches : l'une l'aborde du côté des dysfonctionnements de la barrière épidermique : la DA est une maladie génétique de cette barrière, les déficits dans la fonction barrière provoquant une hyperplasie kératinocytaire et une activation immune réactionnelle. L'autre approche fait de la DA une maladie immunologique : le phénotype de la DA est le fait d'une expression augmentée de cytokines de la voie Th2 (IL4 et IL13) qui induisent les anomalies de la barrière et inhibent les peptides antimicrobiens, entraînant les anomalies du microbiome : homogénéisation et colonisation par le staphylococcus aureus durant les poussées. Mais la DA est-elle une seule et même maladie ? Rien n'est moins sûr : si l'inflammation Th2 et la surexpression de Th22 sont constantes, les profils Th1 et Th17 sont différents si l'on s'adresse à l'enfant, à l'adulte, aux populations afro-américaines ou asiatiques : des traitements personnalisés en vue ?

### Nouvelles cibles thérapeutiques dans la DA

Malgré des progrès récents, les ambitions du corps médical dans le traitement de la DA et son maintien sur le long terme sont loin d'être satisfaisantes, tant chez l'enfant que chez l'adulte.

- Les inhibiteurs de la phosphodiesterase 4 :

Il est intéressant de bloquer la phosphodiesterase puisque les monocytes circulants ont une activité PDE4 augmentée dans la DA. Le blocage provoque la baisse des taux d'IL4, 12, 17 et 23. Le difamilast en crème à 1 % est en cours de développement, avec une efficacité rapide et qui se maintient dans le temps sur le prurit. Le crisaborole, déjà commercialisé aux USA dans la dermatite atopique légère à modérée, fait partie de la même famille. Quelques effets secondaires : douleur, infection au site d'application.

- Les anticorps monoclonaux :

• Une étude de phase II prometteuse portant sur un anticorps anti-IL22 le fezakinumab (Guttman Yassky E JAAD January 2018).

• Un agoniste topique du récepteur de LX (Liver X) : on observe une restauration de la barrière cutanée, mais sans

amélioration des scores cliniques de la DA.

- Le tralokizumab un anti IL13 est prometteur ainsi que le lebrikizumab, associé à une corticothérapie locale dans l'essai.
- Le nemolizumab, un anti IL31, a montré son efficacité sur le prurit. Quelques cas d'aggravation de la DA et d'œdèmes périphériques sous traitement méritent être expliqués.
- Le tradipitant, antagoniste du récepteur NK1 de la substance P : son efficacité dans le prurit de la DA n'est pas enthousiasmant, l'amélioration des scores cliniques de la DA n'est pas majeure, et l'amélioration du prurit tardive.

- Les inhibiteurs de JAK :

- Le baricitinib oral : une étude de phase II convaincante, mais avec les effets secondaires de sa classe thérapeutique : céphalées, augmentation des CPK, rhino-pharyngites ; 2 études de phase III (BREEZE-AD1 et 2). 3 doses évaluées (1, 2 et 4 mg). Pas d'effet secondaire majeur.
- L'upacitinib dans un essai de phase IIB (3 doses, 7,5, 15 et 30 mg/j) paraît prometteur.
- Le ruxolitinib topique (crème à 0,15, 0,5, 1,5 %) est efficace et bien toléré.

À noter que les chats et les chiens eczémateux peuvent déjà bénéficier d'un anti JAK oral, l'Apoquel\*, qui est de l'ocacitinib (environ, 1,6 \$ le cp).

- Le tapinarof, un nouvel AINS topique, est essayé à plusieurs concentrations et semble efficace avec une réponse dose-dépendante.

- Pour finir, le dupilumab a montré son efficacité dans une étude de phase III dans la DA de l'adolescent de 12 à 17 ans. Nous en sommes donc avec la DA probablement à l'aube d'une révolution thérapeutique, comme ce fut le cas il y a quelques années avec le psoriasis. De quoi nourrir les espoirs de nos patients atopiques, et les nôtres !

## Dr Rémi Maghia Dermatologue, Brest, France

### Les écrans solaires et l'environnement

Dr Henry W. Lim, Dermatologue, États-Unis

Les patients nous posent, à juste titre, des questions sur l'usage des produits cosmétiques et le respect de l'environnement. J'ai trouvé que Henry Lim, de Détroit, nous a apporté par son exposé de très bons éléments de réponse à ces questions et inquiétudes concernant les écrans solaires.

#### **Oxybenzone et octinoxate : pas uniquement des écrans solaires**

L'oxybenzone, l'octocrylène, et l'octinoxate sont utilisés dans les produits de soins corporels tels que cosmétiques, parfums, et comme photostabilisateurs des plastiques. Le CDC considère que 96 % de la population US est exposée. L'oxybenzone a des effets endocriniens chez le rat, mais pas de problème de sécurité connu chez l'humain (produit utilisé aux USA depuis 1978).

Des calculs ont été faits pour connaître le nombre d'années d'applications quotidiennes d'écrans solaires nécessaires pour obtenir les taux observés chez les rats : selon les divers scénarios, cela va de 34.6 années à 277 années, ce qui est totalement irréaliste.

Reste le problème de la cause de la mort des récifs coralliens ; l'oxybenzone déforme le DNA au stade larvaire dans des conditions de laboratoire. De plus l'oxybenzone a été détectée dans le poisson, à basse concentration toutefois. Le long de la grande barrière de corail australienne, le blanchiment du corail s'est produit dans des zones éloignées, avec des contacts humains peu fréquents. C'est en fait le réchauffement de l'eau de l'océan qui est la cause majeure du blanchiment.

Depuis 1960, dans le Pacifique équatorial central, 8 évènements de blanchiment sévère (> 30 %) et 2 modérés (> 30 %) ont tous coïncidé avec une chaleur extrême associée à El Nino. Le réchauffement rapide des océans sur les dernières décennies a conduit à la destruction des récifs coralliens et au déclin des calottes glaciaires.

Pourtant, des mesures ont été prises concernant l'oxybenzone et l'octinoxate. Pour janvier 2021 : interdiction prévue à Hawaï et Key West, Floride. Une loi est prévue en 2019, afin d'interdire la vente d'écrans solaires contenant ces deux produits dans deux états : Californie et Floride.

#### **ZNO et TiO2**

Beaucoup d'écrans solaires « safe » pour le récif corallien contiennent de l'oxyde de zinc (ZnO) non-nanotisé. Dans des conditions de laboratoire, le ZnO non enrobé provoque un blanchiment rapide du corail (dans les écrans, les particules de ZnO sont enrobées). Le dioxyde de titane (TiO2) ne cause pas de blanchiment.

Au total, on peut dire pour les nanoparticules de TiO2 et de ZnO : pas de preuve de pénétration percutanée pertinente, pas d'effets secondaires chez l'homme ; pas de données suffisantes sur peau enflammée avec altération de la barrière épidermique ; très peu d'effet délétère environnemental.

**Un document FDA, daté du 26 Février 2019 :**

- Reconnait l'importance des écrans solaires comme **UN** des éléments de la photoprotection.
- L'utilisation des écrans solaires a évolué : elle est plus fréquente et plus conséquente quantitativement.
- Les 16 filtres UV listés en 1999 sont répartis en 3 catégories :
  - Catégorie I : 2 filtres : ZnO et TiO<sub>2</sub>, sont classés GRASE = Generally Recognized As Safe and Effective.
  - Catégorie II : 2 filtres : PABA, trolamine salicylate : not GRASE
  - Catégorie III : 12 filtres : données de sécurité insuffisantes pour faire une détermination GRASE positive.

**Que dire à nos patients ?**

- Les effets délétères de l'exposition solaire sont bien connus.
- La pratique de la photoprotection est essentielle : chercher l'ombre, porter des vêtements protecteurs, chapeau à larges bords, lunettes de soleil ; appliquer des écrans d'indice SPF > 30 à large spectre sur les zones découvertes.
- Pour les inquiets, quant à un effet environnemental de l'oxybenzone ou de l'octinoxate : utiliser des écrans minéraux (inorganiques), avec une rigoureuse photoprotection et supplémentation en vitamine D, 600 à 800 UI par jour.